

Новосартян Маргарита Геннадиевна

**Прогнозирование рисков развития нарушений мозгового кровообращения при  
использовании комбинированных гормональных контрацептивов**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук  
профессор

**Андреева Маргарита Дарчиевна**

**Официальные оппоненты:**

**Зайнулина Марина Сабировна** - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, профессор кафедры; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Санкт-Петербурга «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», главный врач

**Васильев Сергей Александрович** - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, консультативное гематологическое отделение с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии, врач-гематолог

**Ведущая организация:**

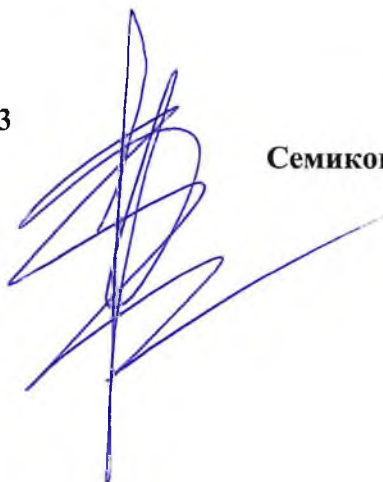
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Защита диссертации состоится «13» декабря 2021г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДСУ 208.001.03  
доктор медицинских наук, профессор



**Семиков Василий Иванович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Вскоре после внедрения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в клиническую практику появились и первые публикации о случаях инсультов, связанных с их использованием (Lorentz 1962). Вслед за первыми сообщениями о повышенном риске развития инсультов у пациенток, получавших гормональные контрацептивы, были проведены исследования по взаимосвязи гормональной контрацепции и инсультов. Результаты исследований были неоднозначными (an and Vessey 1968; Sartwell et al 1969; Vessey and Doll 1969; Anonymous 1973; Jick et al 1978; Mettinger et al 1984; Chang et al 1986). Во многом противоречивые данные объясняются высоким содержанием этинилэстрадиола (до 150 мкг) в комбинированных гормональных контрацептивах первого поколения. На сегодняшний день уже нет препаратов КОК, в которых доза этинилэстрадиола превышала бы 50 мкг, в основном применяются препараты с содержанием этинилэстрадиола 20-35 мкг. С другой стороны, изменился гестагенный компонент современных КОК. Появились трансдермальные и вагинальные формы КОК, инъекционные формы, а также гормональные контрацептивы только с гестагенным компонентом. Таким образом, разнообразие форм КОК (не менее 20 брендов в мире) не позволяет окончательно установить степень риска развития ишемических инсультов у женщин, получающих КОК. Согласно результатам датского когортного 15-летнего исследования риск развития ишемического инсульта составил 0,9-1,7 для КОК с содержанием этинилэстрадиола 20 мкг и 1,3-2,3 для КОК с содержанием этинилэстрадиола 30-40 мкг с относительно небольшой разницей в зависимости от типа прогестинов. Интересно, что для трансдермальных форм гормональных контрацептивов относительный риск развития ишемических инсультов составил 3,2 (0,8-12,6), а для вагинального кольца – 2,5 (1,4-4,4) (Lidegard I, Lokkegard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N.) .

Помимо состава КОК и дозы этинилэстрадиола, крайне важным фактором является наличие скрытой предрасположенности к развитию тромбозов, т.е. тромбофилического состояния. Если роль генетической тромбофилии и антифосфолипидного синдрома (АФС) в патогенезе ятрогенных осложнений КОК – венозных тромбозов – достаточно хорошо изучена, роль этих факторов в патогенезе ишемических инсультов изучена недостаточно. К факторам риска относят курение, наличие мигрени с аурой и пр. В последнем случае гормональная контрацепция не показана.

Таким образом, по-прежнему актуальным остается вопрос выделения групп риска развития ишемических инсультов и предикторов нарушений мозгового кровообращения при использовании комбинированных гормональных контрацептивов.

**Степень разработанности темы исследования.**

Комбинированные оральные контрацептивы увеличивают риск развития инсульта у женщин активного репродуктивного возраста. По обобщенным данным результатов исследований, этот риск связан в большей степени с эстрогенным компонентом препаратов комбинированных оральных и зависит от дозы этинилэстрадиола и, вероятно, от длительности применения гормональной контрацепции. Гестагенный компонент играет роль в модификации рисков. Современные препараты КОК с минимальным содержанием эстрогена минимизируют риск инсульта, связанный с составом препарата КОК. Большое значение приобретают факторы, создающие условия для реализации этого риска в виде соматической патологии, вредных привычек (курение) женщины или скрытой предрасположенности к развитию тромбозов, т. е. тромбофилического состояния. Эти данные свидетельствуют о необходимости детального изучения факторов риска инсульта у женщин детородного возраста, многие из которых до сих пор остаются неизвестными, для выделения групп риска по развитию инсультов и разработки превентивных мер профилактики этого грозного осложнения на фоне применения комбинированных оральных контрацептивов.

Вышеизложенное детерминировало выбор темы, цель и задачи исследования.

**Цель исследования:**

Целью настоящего исследования явилась разработка принципов эффективной и безопасной контрацепции у пациенток с повышенным риском развития ишемических нарушений мозгового кровообращения и возможности предикции этих осложнений при назначении гормональных контрацептивов.

**Задачи исследования:**

1. Установить частоту выявления антифосфолипидных антител, антител к кофакторам фосфолипидов, волчаночного антикоагулянта, частоту выявления гипергомоцистенемии у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов.
2. Определить частоту выявления дефицита ADAMTS-13 у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов.

3. Выявить частоту сочетания антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии и дефицита ADAMTS-13 у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов.
4. Изучить частоту выявления генетической тромбофилии у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов.
5. Разработать методы безопасной и эффективной контрацепции в группах высокого риска развития нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу.

#### **Научная новизна исследования:**

1) изучена роль дефицита ADAMTS-13 в патогенезе ятрогенных нарушений мозгового кровообращения на фоне приема гормональных контрацептивов;

2) изучена взаимосвязь между сочетанными формами тромбофилии (дефицита ADAMTS-13, антифосфолипидного синдрома, гипергомоцистеинемии), генетической тромбофилией и нарушениями мозгового кровообращения на фоне приема гормональных контрацептивов;

3) исследована взаимосвязь между уровнем гомоцистеина в крови и частотой нарушения мозгового кровообращения у женщин, получающих гормональные контрацептивы;

4) исследована взаимосвязь между нарушениями мозгового кровообращения и различными антифосфолипидными антителами и антителами к кофакторам фосфолипидов;

5) совершенствованы принципы формирования групп высокого риска развития ятрогенных нарушений мозгового кровообращения на фоне гормональной контрацепции.

6) разработаны принципы эффективной и безопасной контрацепции у пациенток в группах высокого риска развития нарушений мозгового кровообращения.

#### **Теоретическая и практическая значимость:**

Проведенное исследование позволило установить роль генетической тромбофилии, а также особых форм тромбофилии – обусловленных циркуляцией антифосфолипидных антител, антител к кофакторам фосфолипидов, антител к кардиолипинам, волчаночного антикоагулянта, дефицитом ADAMTS-13, гипергомоцистеинемией в патогенезе нарушений мозгового кровообращения на фоне приема гормональных контрацептивов. Полученные результаты исследования позволили сформировать новые представления о

механизмах развития нарушений мозгового кровообращения на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов и обосновать необходимость своевременной диагностики этих форм тромбофилии и разработать принципы формирования групп повышенного риска развития нарушений мозгового кровообращения на фоне гормональной контрацепции.

Медико-социальная эффективность - полученные результаты углубят современные представления о механизмах нарушений мозгового кровообращения у женщин, получающих гормональные контрацептивы и позволят совершенствовать подбор методов контрацепции в группах риска развития этих осложнений.

Анализ полученных результатов исследования может быть использован для выявления среди женщин репродуктивного возраста групп риска развития нарушений мозгового кровообращения на фоне гормональной контрацепции. Будет значительно совершенствованы принципы формирования групп риска и возможности терапии в зависимости от формы тромбофилии.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. У пациенток, получающих гормональную контрацепцию, нарушения мозгового кровообращения патогенетически связаны со скрытыми или явными тромбофилическими дефектами гемостаза.

2. Выявление генетической и приобретенной тромбофилии (антифосфолипидных антител, антител к кардиолипинам,  $\beta$ 2-гликопротеину<sub>1</sub>, дефицита ADAMTS-13, гипергомоцистеинемии) позволяет выделить пациенток группы риска развития тромботических осложнений, включая нарушения мозгового кровообращения, на фоне приема гормональных контрацептивов.

3. Пациентки с отягощенным семейным тромботическим анамнезом (тромбозы у родственников первой линии в возрасте до 50 лет) относятся к группе повышенного тромботического риска, включая нарушения мозгового кровообращения.

#### **Методология и методы исследования:**

Методологическую основу исследования составили работы зарубежных и российских ученых в области гинекологии, клинической гемостазиологии.

Достижения в области клинической гемостазиологии, иммунологии, медицинской генетики, позволившие, начиная с 80-90 гг. XX века, открыть ряд генетических форм тромбофилии, включая мутацию FV Leiden, мутацию протромбина G20210A,

полиморфизмы генов, контролирующих систему фибринолиза (PAI-1 4G/5G, полиморфизмы тканевого активатора плазминогена t-PA I/D, фибриногена-455 A/G, фактора XII и т.д.), молекулярные маркеры тромбофилии, которые значительно изменили представления о роли системы гемостаза в патогенезе акушерских осложнений, отражены в работах В.С. Бицадзе, Л.Э. Гвнджилия, Z. Alfirevich, D. Robertson, B. Brenner, M.J. Kupfenninc, J. An, M.S. Waitara.

При выполнении работы использованы клинико-лабораторные исследования, методы сравнительного анализа, статистическая обработка полученных данных.

#### **Апробация диссертационного материала:**

Диссертация обсуждена и апробирована на расширенной конференции кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанского Государственного Медицинского Университета Минздрава России «18» мая 2020 г. (Протокол №8). Выпускная квалификационная работа рекомендована к защите.

#### **Личный вклад автора:**

Личный вклад автора в работу заключается в определении цели и задач исследования, непосредственном участии в получении результатов (работа с историями болезни, осмотр, клиническое обследование, консультирование пациенток, проведение гемостазиологического исследования), анализе полученных результатов и их обобщении. Все полученные результаты статистически обработаны лично автором. Результаты диссертационной работы представлены в научных публикациях. В целом личный вклад оценен как превышающий 80%.

#### **Внедрение результатов в практику:**

Полученные результаты исследования и основные рекомендации используются в повседневной практической работе женской консультации КПЦ ГБУЗ ДККБ г. Краснодар, ООО «Современные диагностические технологии» г. Краснодар, консультативно-диагностического центра родильного дома № 4 г. Москвы, Медицинского Женского Центра г. Москвы.

Материалы диссертационной работы используются в лекционном курсе и семинарских занятиях для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанского Государственного Медицинского Университета Минздрава России и Первого Московского

государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (г.Москва, ул.Трубецкая, 8).

Предложения для внедрения:

1. Внедрить диагностику дефицита ADAMTS-13, антифосфолипидных антител, антител к кардиолипинам,  $\beta$ 2-гликопротеину1, гипергомоцистеинемии, генетической тромбофилии у пациенток групп высокого риска развития нарушений мозгового кровообращения на фоне приема гормональных контрацептивов.

2. Использование результатов исследования для формирования новых представлений о механизмах развития нарушений мозгового кровообращения на фоне приема различных гормональных контрацептивов.

3. Использование результатов исследования для формирования групп риска развития ишемических инсультов на фоне приема гормональных контрацептивов с использованием предикторов развития тромботических осложнений с целью снижения заболеваемости и инвалидизации женщин репродуктивного возраста.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности:** Научные положения диссертации и результаты исследования соответствуют формуле специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология.

**Публикации:** По материалам диссертации опубликовано 4 научных работы, из них 3 в изданиях рекомендуемых ВАК РФ и входящих в индекс библиографической и реферативной базы данных Scopus

**Объем и структура диссертации:** Диссертационная работа написана традиционно, состоит из введения, обзора литературы, глав собственного исследования, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 110 страницах печатного текста, иллюстрирована таблицами и рисунками. Библиографический указатель включает 87 источников литературы, отечественных и иностранных авторов.



## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 60 пациенток репродуктивного возраста (с 18 до 45 лет), использующих с целью предохранения от нежелательной беременности комбинированные гормональные контрацептивы. Среди них было 30 женщин, у которых на фоне приема гормональных контрацептивов имели место различные варианты нарушений мозгового кровообращения, они составили основную группу исследования (I группа). Из этих 30 женщин 17 пациенткам данный вид контрацепции был предложен гинекологом, в 13 случаях КОК применялись без врачебной рекомендации и предварительного обследования, представляя собой само назначение. Остальные 30 женщин применявшие гормональные контрацептивы в течение не менее 1 года без тромботических осложнений, были включены в группу сравнения (II группа).

Все контрацептивные препараты, применяемые пациентками, представляли собой КОК последнего поколения, содержание эстрогенного компонента в которых не превышал 30 мкг (этинилэстрадиол), а гестагенный компонент был представлен дроспиреноном (Ярина, Джес), диеногестом (Жанин, Силует), дезогестрелом (Новинет).

Обследование пациенток проводилось с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов.

Клиническое обследование всех пациенток включало сбор личного и семейного анамнеза, оценку менструальной и репродуктивной функции, изучение тромботического анамнеза, оценку соматического анамнеза, оценку течения и исхода беременности в анамнезе для матери и плода (при наличии акушерского анамнеза). Наблюдение больных осуществлялось совместно и терапевтом, кардиологом, неврологом, сосудистым хирургом, нейрохирургом и другими специалистами по показаниям.

Лабораторное исследование – динамическую оценку общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, бактериоскопическое и бактериологическое исследование цервикального канала. У всех пациенток было проведено исследование системы гемостаза, которое включало стандартную коагулограмму, тромбоэластографию, оценку функции тромбоцитов, определение глобальной функции протеина С, определении уровней Д-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), гомоцистеина, антифосфолипидных антител и их кофакторов, определение генетических форм тромбофилии, генетических полиморфизмов компонентов системы гемостаза, подробно описанные в разделе 2.3 Методы исследования системы гемостаза.

Применявшиеся инструментальные методы исследования включали электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭХО-КГ), холтеровское мониторирование, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, рентгенографию грудной клетки, головного мозга, электроэнцефалографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) вен нижних конечностей по показаниям, которые определялись в консультативном порядке.

### **Исследование системы гемостаза**

С целью исследования системы гемостаза производился забор крови сухой стерильной иглой из локтевой вены в пластиковую пробирку в соотношении с антикоагулянтом 9:1. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор трехзамещенного цитрата натрия. Необходимая обработка и выполнение срочных тестов проводились в течение 2 часов после взятия крови. Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали при 1000 об./мин в течение 5 минут. Для приготовления безтромбоцитарной плазмы кровь центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 минут.

Исследование системы гемостаза включало:

1. Оценку показателей коагулограммы: активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПИ), тромбинового времени, уровня АТ III.
2. Определение количества тромбоцитов в периферической крови (автоматический счетчик «Тrombocounter», Франция).
3. Оценку гемостазиограммы, которая включала:
  - Тромбоэластографию: r+k (хронометрический показатель), та (максимальная амплитуда), ИТП (индекс тромбодинамического потенциала) (тромбоэластограф «Hellige», Германия);
  - Определение агрегационной активности тромбоцитов с помощью индукторов агрегации (раствора аденозиндифосфата (АДФ), адреналина  $1 \times 10^{-4} \text{M}$  и ристомицина 1,5 г/л) по методу Born (на агрегометре Solar (Белоруссия));
  - Определение уровней D-димера полуколичественным методом («latex enhanced immunoassay» TechnoELISA D-Dimer Latex);
4. Определение уровня гомоцистеина в крови (иммуноферментный метод с использованием реактивов Axis® фирмы Axis-ShieldAS, Норвегия на приборе ANTOS

2020, США). Использовались следующие критерии оценки тяжести гипергомоцистеинемии: легкая степень (уровень гомоцистеина 11-30 мкмоль/л), средняя степень (31-100 мкмоль/л) и тяжелая степень (>100 мкмоль/л).

5. Определение функции протеина С коагулометрическим методом с использованием коммерческих наборов «Парус»-тест фирмы «Технология-Стандарт», Барнаул, Россия на приборе «START 4», Stago, Франция.

6. Выявление антифосфолипидных антител (АФА), которое осуществлялось согласно рекомендациям Международного общества по тромбозам и гемостазу, и включало в первую очередь определение клинически значимых АФА (критериальные):

- Волчаночного антикоагулянта (ВА), изотипы IgG и/или IgM;
- Антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I ( $\beta$ 2-GP I), изотипы IgG, IgM;
- Антитела к кардиолипинам (АКА), изотипы IgG, IgM.

И некоторые некритериальные – антитела к протромбину, аннексину V, др.

Определение концентрации антифосфолипидных антител (IgG, IgM), антител к кардиолипинам,  $\beta$ 2-гликопротеину I, антител к протромбину, антител к аннексину V иммуноферментным твердофазовым методом ELISA, Stago, Asserachrom APA, иммуноферментным методом (Orgenteg APA, АТ к  $\beta$ 2-GP I, протромбину, аннексину V);

Определение ВА включало 3 этапа:

1) скрининговые методы; осуществлялись с помощью фосфолипид-зависимых тестов:

- АЧТВ с низким содержанием фосфолипидов (РТТ - LA; STAGO, Франция);
- время разведенного яда гадюки Рассела (Stago, Франция; dRVVT);
- протромбиновое время с разведенным тромбoplastином (ТТИ, STAGO, Франция).

Если фосфолипид-зависимые тесты были нормальными, то скрининговая проба на выявление ВА считалась отрицательной. Удлинение фосфолипид-зависимых тестов (одного или нескольких) диктовало необходимость проведения коррекционной пробы.

2) коррекционная проба; осуществлялась путем смешивания исследуемой плазмы с нормальной плазмой в соотношении 1:1; 1:4 и 4:1 соответственно с целью исключения дефицита факторов.

Если при добавлении нормальной плазмы фосфолипид-зависимые тесты оставались удлиненными, проводились тесты, подтверждающие направленность циркулирующих ингибиторов против фосфолипидов.

3) подтверждающая проба; для этой цели использовались лизаты тромбоцитов (PNP, STAGO, Франция) и гексагональный фосфолипид (Staclot, Stago, Франция).

Укорочение АЧТВ до нормы свидетельствовало об антифосфолипидной природе циркулирующих ингибиторов.

На четвертом этапе в ряде случаев проводилось дифференцирование других причин нарушения свертываемости крови - дефициты отдельных факторов и другие специфические антикоагулянты.

7. Определение генетических форм тромбофилии, генетических полиморфизмов компонентов системы гемостаза и генетических полиморфизмов провоспалительных цитокинов (метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)).

Определялись: мутация FV Leiden, мутация протромбина G20210A, полиморфизм 675 4G/5G в гене PAI-1.

Обследование на генетические формы тромбофилии проводилось однократно.

Определение активности и уровней антител к ADAMTS-13 проводилось иммуноферментным методом ELISA.

### **Результаты исследования и обсуждение**

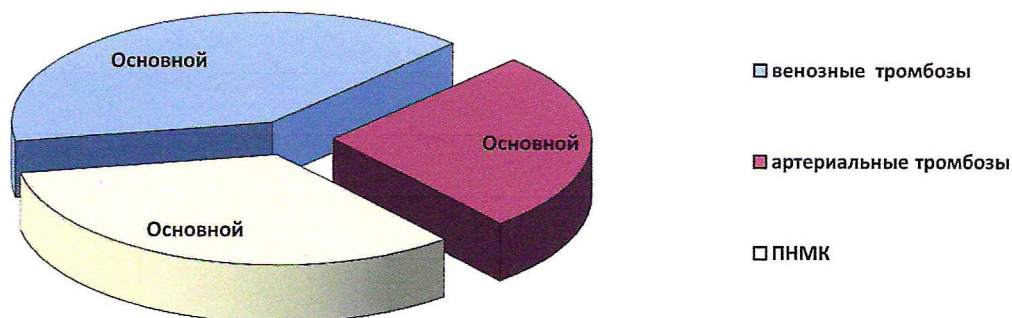
Из 60 пациенток, включенных в исследование, 30 женщин с нарушениями мозгового кровообращения на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов вошли в основную группу (I группа), 30 пациенток, использующих КОК в течение не менее 1 года без осложнений тромботического характера, составили группу сравнения (II группа).

Возраст всех пациенток был от 18 до 45 лет, из них в исследуемой группе 11 (36,7%) женщин были до 25 лет, 14 (46,7%) – от 25 до 35 лет, 5 (16,7%) – старше 35 лет. Во II группе распределение пациенток по возрасту было 12 (40,0%), 15 (50,0%) и 3 (10,0%) соответственно (таблица 1).

**Таблица 1** - Распределение пациенток по возрасту

<b>Возраст</b>	<b>I группа (n=30)</b>	<b>II группа (n=30)</b>
18-25 лет, n (%)	11 (36,7%)	12 (40,0%)
25-35 лет, n (%)	14 (46,7%)	15 (50,0%)
35-45 лет, n (%)	5 (16,7%)	3 (10,0%)

Нарушения мозгового кровообращения у пациенток I группы включали венозные тромбозы сосудов головного мозга у 12 (40,0%) женщин, 7 (23,3%). Наиболее часто тромботические осложнения на фоне приема КОК развивались в течение первых 2-х месяцев приема контрацептивного препарата.



**Рисунок 1** - Варианты нарушений мозгового кровообращения в исследуемой группе.

Таким образом, наибольший риск нарушений мозгового кровообращения на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов представляют собой первые два месяца от начала применения препарата.

Показанием к выбору препаратов группы гормональных контрацептивов кроме профилактики наступления незапланированной беременности были нарушения менструального цикла у 7 (23,3%) пациенток, эндометриоз у 6 (20,0%), состояние после прерывания беременности у 5 (16,7%) в I исследуемой группе. Во II группе – нарушения менструального цикла, состояние после прерывания беременности, повышенный уровень андрогенов в крови, эндометриоз у 5 (16,7%), 3 (10,0%), 2 (6,7%), 4 (13,3%) соответственно.

В I группе данный вид контрацепции после предварительного обследования и исключения абсолютных противопоказаний был предложен гинекологом в 18 (60,0%) случаях, в остальных 12 (40,0%) случаях КОК применялись без врачебной рекомендации и предварительного обследования, представляя собой самолечение. В группе сравнения препараты применялись без врачебной рекомендации в 10 (33,3%) случаях.

**Таблица 2** - Показания к применению комбинированных гормональных контрацептивов у пациенток в исследуемых группах

Показания к применению КОК	I группа, n=30	II группа, n=30
Профилактика нежелательной беременности, n (%)	30 (100%)	30 (100%)
Нарушения менструального цикла, n (%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)
Состояние после прерывания беременности, n (%)	5 (16,7%)	3 (10,0%)

Эндометриоз, n (%)	6 (20,0%)	4 (13,3%)
Повышенный уровень андрогенов в крови, n (%)	0	2 (6,7%)
Самоназначение, n (%)	12 (40,0%)	10 (33,3%)

Соматические заболевания мало отличались среди пациенток I и II группы, были представлены заболеваниями почек у 3 (10,0%) и 2 (6,7%), сердечно-сосудистой системы у 6 (20,0%) и 3 (10,0%), хроническим тонзиллитом у 2 (6,7%) и 2 (6,7%), остеохондрозом шейного отдела позвоночника у 2 (6,7%) и 1 (3,3%) пациенток по группам соответственно. Кроме того, 2 (6,7%) пациентки в I группе отмечали мигрени, у 1 (3,3%) была бронхиальная астма, у 1 (3,3%) – системная склеродермия. Во II группе у 1 (3,3%) из пациенток был хронический холецистит.

Заболеваниями почек были хронический гломерулонефрит у 1 (3,3%) и хронический пиелонефрит у 2 (6,7%) пациенток в I группе, хронический пиелонефрит у 1 (3,3%) и мочекаменная болезнь с хроническим пиелонефритом у 1 (3,3%) пациентки во II группе.

Заболевания сердечно-сосудистой системы включали вегето-сосудистую дистонию у 5 (16,7%) и 3 (10,0%), аномалии строения сосудов вертебро-базиллярного бассейна у 2 (6,7%) и 1 (3,3%) по группам соответственно; и нарушения сердечного ритма у 1 (3,3%) и варикозное расширение вен у 1 (3,3%) пациентки I группы.

**Таблица 3** - Структура сопутствующей соматической патологии у пациенток в исследуемых группах

<b>Анализируемый показатель</b>	<b>I группа, n=30</b>	<b>II группа, n=30</b>
<i>Заболевания почек, n (%)</i>	3 (10,0%)	2 (6,7%)
Хронический гломерулонефрит, n (%)	1 (3,3%)	0
Хронический пиелонефрит, n (%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)
Мочекаменная болезнь, n (%)	0	1 (3,3%)
<i>Заболевания сердечно-сосудистой системы, n (%)</i>	6 (20,0%)	3 (10,0%)
Клинически значимые нарушения сердечного ритма, n (%)	1 (3,3%)	0
Вегето-сосудистая дистония, n (%)	5 (16,7%)	3 (10,0%)
Аномалии строения сосудов вертебро-базиллярного бассейна, n (%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Варикозное расширение вен, n (%)	1 (3,3%)	0

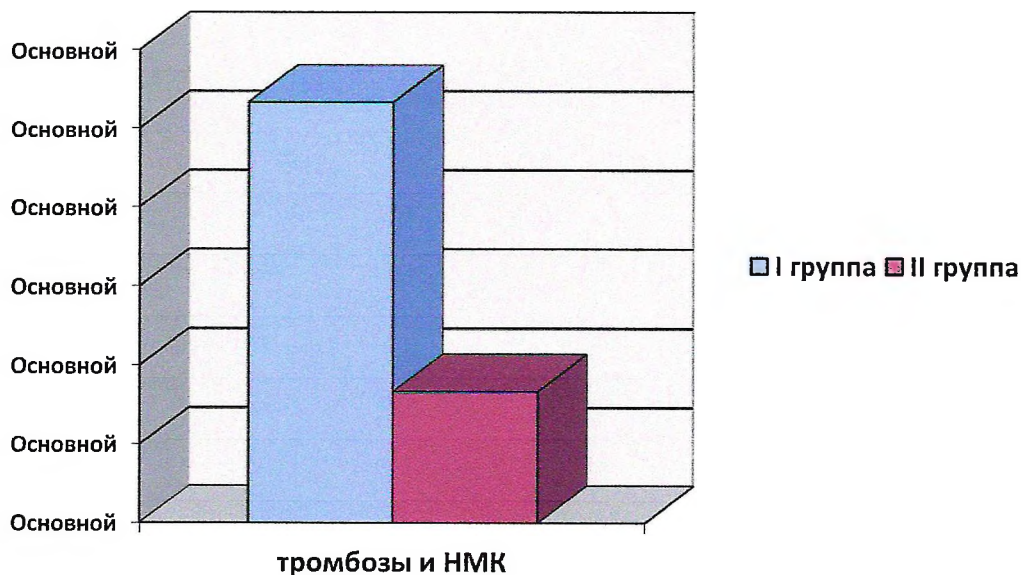
Системные заболевания, n (%)	1 (3,3%)	0
Мигрени, n (%)	2 (6,7%)	0
Хр. тонзиллит, n (%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)
Бронхиальная астма, n (%)	1 (3,3%)	0
Хр. холицистит, n (%)	0	1 (3,3%)
Остеохондроз шейного отдела позвоночника, n (%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)

Особое внимание в исследовании уделялось тщательному анализу н семейного анамнеза пациенток, особенно тромботического.

Критериями отягощения семейного тромботического анамнеза являлось наличие в анамнезе у близких родственников наших пациенток:

- ишемической болезни сердца и, как следствие, инфаркта миокарда;
- нарушений мозгового кровообращения и инсультов;
- тромбозов сосудов нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии.

Отягощенным семейный анамнез по тромбозам и нарушениям мозгового кровообращения оказался у 16 (53,3%) пациенток в I группе и 5 (16,7%) в группе сравнения.



**Рисунок 2** - Отягощенный семейный тромботический анамнез у обследованных пациенток

Изучение акушерского анамнеза показало:

Беременность (от 1 до 4) в анамнезе имели 13 (43,3%) женщин I группы и 10 (33,3%) II группы, роды в анамнезе были у 10 (33,3%) и 8 (26,7%) соответственно. Анализ

акушерского анамнеза показал большую частоту акушерских осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток I группы, однако в связи с относительно небольшим количеством таких пациенток, эти данные не могут считаться репрезентативными.

В I группе у 13 (43,3%) пациенток было от 1 до 3 беременностей в анамнезе, неблагоприятные исходы которой имели 7 (53,8%) женщин. В двух случаях (15,4%) это было самопроизвольное прерывание беременности в сроке 7-8 недель, у двух женщин (15,4%) – неразвивающаяся беременность на раннем сроке, у одной – 1 (7,7%) неразвивающаяся беременность и 1 самопроизвольный выкидыш в сроке до 10 недель. У 5 (38,5%) женщин в анамнезе было искусственное прерывание беременности, в том числе у 2 (15,4%) женщин с самопроизвольным прерыванием одной из беременностей и неразвивающейся беременностью соответственно. Родами завершились беременности у 10 (76,9%) женщин, из них в 2 случаях (20,0%) родоразрешение было оперативным по акушерским показаниям в связи с критическим состоянием матери и/или плода, в 1 (10,0%) случае по показаниям со стороны матери (миопия средней степени). В остальных 7 (70,0%) случаях беременность завершилась родами через естественные родовые пути, срочными были роды у 7 (70,0%) женщин, преждевременными в 3 (30,0%) случаях, из них у 1 (10,0%) пациентки в связи с преждевременной отслойкой плаценты (ПОНРП), у 1 (10,0%) пациентки с тяжелой формой преэклампсии (экстренное оперативное родоразрешение). Из осложнений течения беременности пациентки отмечали угрозу прерывания на раннем сроке (у 4 (30,8%) женщин), преэклампсию средней тяжести (3 (23,1%) случая), тяжелая форма преэклампсии, потребовавший экстренного хирургического родоразрешения (1 (7,7%) пациентка), ПОНРП (2 (15,4%) пациентки), фето-плацентарная недостаточность (5 (38,5%) пациенток), в том числе с ЗВРП (4 (30,8%) случая).

Во II группе беременности в анамнезе имели 10 (33,3%) женщин (от 1 до 4). Из неблагоприятных исходов беременности отмечен 1 (10,0%) случай неразвивающейся беременности на раннем сроке. У 4 (40,0%) женщин беременность в анамнезе прерывалась искусственно (от 1 до 3 раз), в 8 (80,0%) случаях закончилась родами. Роды были срочными во всех случаях. У 1 (12,5%) пациентки родоразрешение было оперативным, путем кесарева сечения по показаниям со стороны матери. Из осложнений течения беременности пациентки отмечали угрозу прерывания на раннем сроке (у 2 (20,0%) женщин), признаки фето-плацентарной недостаточности I ст. (у 3 (30,0%) женщин).



Таблица 4 - Акушерский анамнез у пациенток в исследуемых группах

Анализируемый показатель	I группа, n=13	II группа, n=10
Неблагоприятный исход беременности, n (%)	7 (53,8%)	30 (100%)
Самопроизвольное прерывание беременности на раннем сроке, n (%)	3 (23,1%)	0
Неразвивающаяся беременность, n (%)	3 (23,1%)	1 (10,0%)
Угроза прерывания на раннем сроке, n (%)	4 (30,8%)	2 (20,0%)
Преэклампсия, n (%)	4 (30,8%)	0
• средней тяжести, n (%)	3 (23,1%)	
• тяжелая, n (%)	1 (7,7%)	
ПОНРП, n (%)	2 (15,4%)	0
Фето-плацентарная недостаточность, n (%)	5 (38,5%)	3 (30,0%)
ЗВРП, n (%)	4 (30,8%)	2 (6,7%)
Роды, n (%)	10 (76,9%)	8 (80,0%)
• оперативные, n (%)	3 (30,0%)	1 (12,5%)
• преждевременные, n (%)	3 (30,0%)	0
Искусственное прерывание беременности, n (%)	5 (38,5%)	4 (40,0%)

При проведении анализа гинекологического анамнеза были вывлены следующие данные: самыми частыми из гинекологической патологии у пациенток в I группе были инфекционные заболевания мочеполовой системы у 7 (23,3%) и эндометриоз у 6 (20,0%); у 5 (16,7%) женщин в анамнезе были варианты патологии шейки матки (преимущественно эрозии (у 4 (13,3%)), у 1 (3,3%) – внематочная беременность. У 13 (43,3%) женщин гинекологический анамнез был не отягощен.

Во II группе гинекологические заболевания в анамнезе не имели 13 (43,3%) пациенток, среди них были инфекционные и воспалительные заболевания у 6 (20,0%), эндометриоз у 4 (13,3%), эрозия шейки матки у 5 (16,7%).

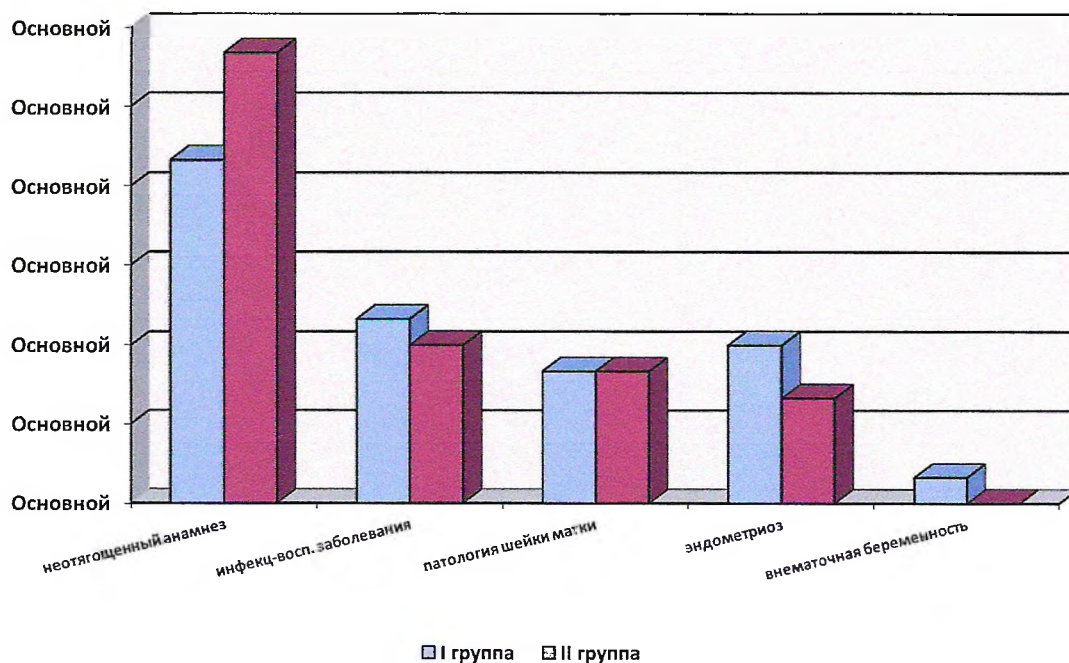


Рисунок 3 - Гинекологический анамнез у обследованных пациенток

При анализе факторов риска нарушений мозгового кровообращения, учитывались все возможные факторы, повышающие риск артериального и венозного тромбоза и нарушения мозгового кровообращения и/или инсульта, и которые могли быть провоцирующими. Как известно, к таким факторам относят возраст, артериальную гипертензию, избыточный вес /ожирение, атеросклероз, нарушение углеводного обмена (сахарный диабет), курение, психоэмоциональные стрессы, заболевания клапанов сердца, протезированные клапаны сердца, нарушения сердечного ритма (фибрилляцию предсердий), мигрень, системные заболевания соединительной ткани (красная волчанка, системные васкулиты, др.), варикозную болезнь, инфекционные осложнения, иммобилизацию, отягощенный личный или семейный тромботический анамнез и др.

Среди пациенток с нарушением мозгового кровообращения возраст старше 35 лет на момент развития нарушения мозгового кровообращения был у 5 (16,7%), наличие избыточного веса или ожирения отмечено у 6 (20,0%); варикозное расширение вен у 1 (3,3%), мигрени у 2 (6,7%), клинически значимые нарушения сердечного ритма у 1 (3,3%), аномалии строения сосудов вертебро-базилярного бассейна у 2 (6,7%), вегетососудистая дистония, протекавшая по смешанному типу с эпизодами подъема артериального давления у 5 (16,7%), системная склеродермия у 1 (3,3%), отягощенный наследственный анамнез по тромбозам, инсультам у 16 (53,3%). Кроме того, у 1 (3,3%) женщины венозному тромбозу предшествовало оперативное вмешательство, у 1 (2,3%) – длительный авиаперелет, 3 пациентки отметили психоэмоциональный стресс в связи с

проблемами в семье или на работе, 2 (6,7%) имели септические осложнения, у одной из них (3,3%) в связи с тяжелым инфекционно-воспалительным заболеванием. У 17 (56,7%) пациенток явных провоцирующих факторов (факторов риска) для развития тромботических осложнений выявлено не было.

**Таблица 5** - Анализ факторов риска нарушений мозгового кровообращения у пациенток в исследуемых группах

Анализируемый показатель	I группа, n=30	II группа, n=30
Возраст (лет), среднее $\pm$ СО	29,4 $\pm$ 4,5	33,8 $\pm$ 3,9
Возраст старше 35 лет на момент развития нарушения мозгового кровообращения, n (%)	5 (16,7%)	3 (10,0%)
Отягощенный наследственный анамнез по тромбозам, инсультам, n (%)	16 (53,3%)	5 (16,7%)
ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	6 (20,0%)	4 (13,3%)
Системные заболевания, n (%)	1 (3,3%)	0
Клинически значимые нарушения сердечного ритма, n (%)	1 (3,3%)	0
Вегетососудистая дистония, n (%)	5 (16,7%)	3 (10,0%)
Аномалии строения сосудов вертебро-базиллярного бассейна, n (%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Мигрени, n (%)	2 (6,7%)	0
Инфекционные состояния, n (%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)
Варикозное расширение вен	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Отсутствие явных факторов риска, n (%)	17 (56,7%)	

Во II группе пациенток старше 35 лет было 3 (10,0%), избыточный вес (ИМТ>25 кг/м<sup>2</sup>) имели 4 (13,3%); варикозное расширение вен – 1 (3,3%), мигреней, а также клинически значимых нарушений сердечного ритма не было, у 2 (6,7%) была аномалия строения сосудов вертебро-базиллярного бассейна, у 3 (10,0%) – вегетососудистая дистония с эпизодами подъема артериального давления; отягощенный наследственный анамнез по тромбозам и инсультам у 5 (16,7%). Таким образом, по таким факторам риска как аномалии строения сосудов вертебро-базиллярного бассейна, варикозное расширение вен, инфекционные состояния, различий между пациентками I и II группы не было.

Сравнение факторов риска нарушения мозгового кровообращения у пациенток I и II группы показало большую их частоту в I группе, что, однако не являлось статистически

значимым, в некоторых случаях имело место сочетание двух и более провоцирующих факторов. Достоверно более высокой была частота сообщений от пациенток об отягощенном наследственном анамнезе по артериальным и венозным тромбозам и инсультам у близких родственников, причем при анализе учитывались только осложнения, произошедшие в возрасте до 55 лет (53,3% по сравнению с 16,7% в контрольной группе,  $p < 0,001$ ). Это позволило предполагать наличие генетически обусловленной предрасположенности к тромбозам у обследованных больных.

У всех пациенток, включенных в исследование, были проведены исследования параметров системы гемостаза. Исследовались следующие показатели коагулограммы: активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновый тест по Квику, тромбиновое время, активность фактора свертывания VIII, активность фактора Виллебранда, активность антитромбина и уровень D-димера.

**Таблица 6** - Результаты исходной оценки системы гемостаза у пациенток II группы

Показатели	II группа (n=30)	Референсное значение
АЧТВ (сек), среднее $\pm$ CO	27,4 $\pm$ 0,6	20-38
Протромбиновое время (%), среднее $\pm$ CO	101,4 $\pm$ 12,3	70-130
Тромбиновое время (сек), среднее $\pm$ CO	17,3 $\pm$ 2,2	13-17
Фибриноген (мг/л), среднее $\pm$ CO	3,5 $\pm$ 0,2	1,8-4,5
АТ III (%), среднее $\pm$ CO	115,2 $\pm$ 19,8	80-120
<i>Тромбоэластограмма:</i>		
r+k, среднее $\pm$ CO	20,7 $\pm$ 0,3	19-27
ma, среднее $\pm$ CO*	48 $\pm$ 3,0	48-52
ИТП (у.е.), среднее $\pm$ CO*	28,2 $\pm$ 1,8	20-40
Агрегация тромбоцитов с АДФ $1 \times 10^{-3}$ М (%), среднее $\pm$ CO*	79,4 $\pm$ 1,7	50-80
Агрегация тромбоцитов с ристомидином $1 \times 10^{-3}$ М (%), среднее $\pm$ CO*	84,5 $\pm$ 1,9	55-90
Активность фактора VIII (%), среднее $\pm$ CO	147	50-150

Активность фактора Виллебранда (ед/мл), среднее $\pm$ CO	1,53	0,5-1,50
«Парус-тест», НО, среднее $\pm$ CO	0,74 $\pm$ 0,5	>0,7
Резистентность к APC («Парус-тест»), n (%)**	1 (3,3%)	-
D-димер (мкг/мл), среднее $\pm$ CO*	0,6 $\pm$ 0,5	<0,5

Из 30 обследованных пациенток II группы у 3 (10,0%) наблюдалось увеличение активности фактора VIII, у 8 (26,7%) – фактора Виллебранда, у 3 (10,0%) – снижение активности антитромбина III, у 10 (33,3%) обследованных – повышение уровня D-димера. У 4 (13,3%) обследованных отмечалось повышение отдельных показателей коагулограммы, свидетельствующих о наличии гиперкоагуляции. При этом в одном случае (3,3%) у обследуемой была незначительно повышена только активность фактора Виллебранда – маркера эндотелиальной дисфункции. В одном случае (3,3%) наблюдалось сочетанное повышение активностей факторов Виллебранда и фактора VIII. В 1 случае (3,3%) имело место повышение активности фактора Виллебранда и незначительное увеличение уровня D-димера. Средние значения показателей в целом по группе были близки референсным значениям.

Отдельно отметим, что по результатам оценки теста генерации тромбина (ETP и/или Peak thrombin) у 9 (30,0%) женщин, принимавших КОК наблюдалось повышение количественных показателей при неизмененных показателях коагулограммы. Это свидетельствует о том, что, несмотря на отсутствие изменений отдельных параметров коагуляции, гемостатический баланс у пациенток, применяющих КОК, может быть смещен в сторону гиперкоагуляции.

Результаты общеоценочных тестов, включая определение АЧТВ, протромбинового времени, тромбинового времени, уровней фибриногена и антитромбина III по данным сравнений внутри группы пациенток с нарушениями мозгового кровообращения в зависимости от типа нарушения (артериальный тромбоз или венозный), статистически значимо не различались.

У всех пациенток с нарушением мозгового кровообращения на фоне применения КОК в острую фазу (острая фаза венозного или артериального тромбоза), были отмечены повышенные уровни D-димера (от 1 до 6 мкг/мл при норме <0,5 мкг/мл), что позволило сделать вывод о выраженной активации коагуляции. Уровни D-димера, показатели

функции тромбоцитов, а также показатели тромбоэластограммы, свидетельствующие о гиперкоагуляции, были статистически значимо более высокими в группе пациенток с нарушениями мозгового кровообращения на фоне приема КОК в сравнении с пациентками без нарушений мозгового кровообращения (группа сравнения). Обращала на себя внимание более высокая частота резистентности к протеину С в группе с нарушениями мозгового кровообращения на фоне приема КОК по сравнению с контролем (II группа).

**Таблица 7** - Результаты исходной оценки системы гемостаза у пациенток исследуемых группы

Показатели	I группа (n=23)		II группа (n=30)
	Острая фаза НМК	После терапии	
АЧТВ (сек), среднее $\pm$ СО	26,4 $\pm$ 4,7	27,5 $\pm$ 3,3	27,4 $\pm$ 0,6
Протромбиновое время (сек), среднее $\pm$ СО	104,2 $\pm$ 14,3	103,4 $\pm$ 8,1	101,4 $\pm$ 12,3
Тромбиновое время (сек), среднее $\pm$ СО	16,4 $\pm$ 3,2	18,3 $\pm$ 1,4	17,3 $\pm$ 2,2
Фибриноген (г/л), среднее $\pm$ СО	4,8 $\pm$ 1,7	4,1 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,2
АТ III, среднее $\pm$ СО	108,3 $\pm$ 20,3	112,6 $\pm$ 21,8	115,2 $\pm$ 19,8
<i>Тромбоэластограмма:</i>			
с+к (сек), среднее $\pm$ СО	14,6 $\pm$ 7,3	19,4 $\pm$ 3,5	20,7 $\pm$ 0,3
ma (мм), среднее $\pm$ СО*	52,3 $\pm$ 3,5	50,6 $\pm$ 4,1	48 $\pm$ 3,0
ИТП (у.е.), среднее $\pm$ СО*	36,7 $\pm$ 6,3	32,7 $\pm$ 4,3	28,2 $\pm$ 1,8
Агрегация тромбоцитов с АДФ $1 \times 10^{-3}$ М (%), среднее $\pm$ СО*	50,8 $\pm$ 4,3	47,8 $\pm$ 3,9	39,4 $\pm$ 1,7
Агрегация тромбоцитов с ристомицином $1 \times 10^{-3}$ М (%), среднее $\pm$ СО*	49,7 $\pm$ 3,1	46,9 $\pm$ 4,2	41,5 $\pm$ 1,9
Резистентность к АРС («Парус-тест»), n (%)**	4 (17,4%)	3 (13,0%)	1 (3,3%)
D-димер (мкг/мл), среднее $\pm$ СО*	3,5 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 0,6	0,6 $\pm$ 0,5

CO – стандартное отклонение

\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

### **Выводы:**

1. Стратификация рисков нарушения церебрального кровотока у пациенток, планирующих применение гормональных контрацептивов включает выявление генетических и приобретенных нарушений в системе гемостаза и оценку коморбидных состояний.
2. У 86,7% пациенток с нарушением мозгового кровообращения на фоне применения гормональных контрацептивов обнаружены тромбофилические дефекты системы гемостаза: у 30,0% – генетическая тромбофилия, у 36,7% – циркуляция антифосфолипидных антител, у 23,3% – дефицит ADAMTS-13, у 36,7% – гипергомоцистеинемия. В группе сравнения эти дефекты составили 6,7%, 3,3%, 0% и 10,0% соответственно.
3. У 10,0% пациенток с нарушением мозгового кровообращения на фоне приема гормональных контрацептивов выявлена мультигенная тромбофилия, у 13,3% комбинированная: генетический полиморфизм в сочетании с циркуляцией антифосфолипидных антител, у 20,0% приобретенная и/или генетическая тромбофилия обнаружена в сочетании с ожирением, у 23,3% с курением, у 13,3% с мигренями.
4. У 61,1% пациенток с ишемическими инсультами и преходящими нарушениями мозгового кровообращения на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов выявлены критериальные антифосфолипидные антитела, при этом double-позитивность (комбинация ВА с антикардиолипидными антителами или антителами к  $\beta 2$ -гликопротеину I) и triple-позитивность (все три вида АФА) у 50,0% с инсультами и 10,0% с преходящими нарушениями мозгового кровотока.
5. Генетическая тромбофилия обнаружена у 58,3% пациенток с венозными и у 12,5% с артериальными тромботическими нарушениями мозгового кровообращения на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов ( $p < 0,05$ ).
6. У 23,3% женщин с нарушениями мозгового кровообращения на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов обнаружено снижение активности ADAMTS-13 ( $p < 0,05$ ), у 16,7% – в сочетании с антителами к ADAMTS-13, у 10,0% – с генетическими полиморфизмами; у 13,3% – антитела к ADAMTS-13 без снижения его активности.

7. Среди пациенток с нарушением мозгового кровообращения на фоне приема гормональных контрацептивов у 53,3% выявлен отягощенный семейный тромботический анамнез (тромбозы у родственников первой линии в возрасте до 50 лет) ( $p < 0,05$ ).

**Практические рекомендации:**

1. Усовершенствованы принципы формирования групп высокого риска развития ятрогенных нарушений мозгового кровообращения на фоне гормональной контрацепции беременных и родильниц.
2. Углублены современные представления о механизмах нарушений мозгового кровообращения у женщин, получающих гормональные контрацептивы
3. На этапе женской консультации усовершенствован алгоритм подбора методов контрацепции в группах риска развития этих осложнений.

**Список опубликованных работ:**

1. Андреева М.Д., **Новосартян М.Г.**, Самбунова Н.В., Хамани И.В. Нарушения мозгового кровообращения при использовании комбинированных оральных контрацептивов у женщин // **Акушерство, гинекология и репродукция**. 2021. Т. 15, № 2. С. 173-181. [ВАК, Scopus].
2. **Новосартян М.Г.** Риски развития нарушений мозгового кровообращения при использовании комбинированных гормональных контрацептивов // **Акушерство, гинекология и репродукция**. 2021. Т. 15, № 2. С. 143-155. [ВАК, Scopus].
3. **Новосартян М.Г.**, Самбунова Н.В., Баяндурян Э.А. Комбинированные гормональные контрацептивы как фактор риска нарушений мозгового кровообращения // **Акушерство, гинекология и репродукция**. 2020. Т. 14, № 1. С. 69-79. [ВАК, Scopus].
4. Пенжоян Г.А., Андреева М.Д., **Новосартян М.Г.**, Пономарев В.В. [и др.] Опыт применения цитратного диализа в лечении послеродового сепсиса // **Кубанский научный медицинский вестник**. 2020. Т. 27, № 1. С. 135-145.