

**ХАМАНИ НАДИНА МОКТАРОВНА**

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОНТРОЛЯ  
ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН, ПРИНИМАЮЩИХ  
ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ**

14.01.01- акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва – 2019**

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

Профессор РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Бицадзе Виктория Омаровна**

**Официальные оппоненты:**

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, заведующая кафедрой

**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, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии; главный врач СПб ГБУЗ «РД № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева»

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО МОНИИАГ)

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.040.03. при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.

**Ученый секретарь**

диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Шулутко Александр Михайлович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Гормональная контрацепция за последние 50 лет сыграла огромную роль в обеспечении основных принципов планирования семьи. Кроме того, разнообразные гормональные контрацептивы стали очень важным компонентом успешной терапии многочисленных гинекологических заболеваний [Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., 2014]. Однако с момента начала применения гормональных контрацептивов вплоть до настоящего времени, несмотря на улучшение качества препаратов, снижение дозы эстрогенного компонента и улучшение качества гестагенного компонента, разнообразные тромботические осложнения и осложнения будущей беременности, тем не менее, имеют место у ряда пациенток. [Доброхотова Ю.Э., Сухих Г. Т., Джобава Э.М., Аллахвердиев С.А. 2008]. В настоящее время установлено, что важнейшей их причиной являются исходные, порой скрытые, нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам. [Макацария А.Д., Саидова Р.А., 2004].

У женщин, у которых тромботические осложнения развиваются в течение первых месяцев приема оральных контрацептивов, значительно чаще выявляются наследственные нарушения гемостаза, чем у женщин, у которых тромботические осложнения происходили при более длительном приеме гормональных контрацептивов. [Braunstein J.B. Kershner D.W., 2002]. При этом известно, что у женщин, имеющих различные формы тромбофилии, чаще встречаются разнообразные осложнения беременности (анэмбриония, ранние и поздние выкидыши, ПОНРП, преэклампсия, ВТЭ) [Rodger M.A, Betancourt M.T, Clark P., 2010].

В то время как дефицит протеина C, протеина S, антитромбина III являются довольно редкими формами генетической тромбофилии (0.02-0.2% случаев в общей популяции), мутация фактора V Leiden и мутация протромбина G20210A встречается у 2-15% населения [Spyros A. Liatsikos, Panagiotis Tsikouras, Bachar Manav, 2016]. В настоящее время мутация фактора V Leiden считается наиболее частой причиной генетически обусловленных венозных тромбозов и повышает риск венозных тромбозов в 7 раз у гетерозиготных носителей. У носителей гетерозиготной формы мутации фактора V Leiden риск венозных тромбозов при применении

оральных контрацептивов II поколения возрастает в 20-30 раз, а при применении оральных контрацептивов III поколения – в 50 раз, по сравнению со здоровыми женщинами, не использующими оральные контрацептивы [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2007]. У женщин с гомозиготной формой мутации фактора V Leiden риск венозных тромбозов при использовании оральных контрацептивов возрастает еще в большей степени [Brenner B., MD, Ulrike Nowak-Göttl, 2002]. Так, С. Rintelen и соавт. в 1996 году обследовали 29 женщин с гомозиготной формой мутации F V Leiden, и 25 из них имели тромботические проявления.

Гормональные контрацептивы даже с низким содержанием эстрогенного компонента могут представлять опасность в условиях генетической тромбофилии, циркуляции антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии [Pierre Suchon, Fadi Al Frouh, 2016]. Наличие у женщин тромбозов на фоне приема гормональных контрацептивов, а также возможные изменения гемостаза тромботического характера при отсутствии клинических проявлений требует проведения специального исследования, определения взаимосвязи между приемом гормональных контрацептивов и состоянием системы гемостаза и прогнозирование возможных осложнений беременности. Таким образом, интересно узнать, имеет ли влияние на течение беременности длительный прием комбинированных гормональных контрацептивов в зависимости от наличия генетической тромбофилии. Также, чрезвычайно актуальным становится вопрос о специфической прегравидарной подготовке женщин, принимающих гормональные контрацептивы с обязательным изучением основных звеньев системы гемостаза.

#### **Степень обоснованности и достоверности полученных результатов.**

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования обусловлена использованием достаточного клинического материала и проведением достаточного объема обследований: изучены и проанализированы 180 российских и зарубежных источников литературы.

Проведено комплексное клинико-анамнестическое, лабораторное обследование женщин репродуктивного возраста, принимающих комбинированные оральные контрацептивы и планирующих беременность. В том числе, исследование включало анализ историй болезней пациенток с отягощенным тромботическим и/или

акушерским анамнезом, принимавших комбинированные оральные контрацептивы до наступления беременности. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные цель и задачи, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

**Цель исследования:** обосновать необходимость исследования системы гемостаза у женщин, принимающих гормональные контрацептивы в том числе в процессе прегравидарной подготовки с целью профилактики вероятных осложнений беременности.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать показатели генетической и приобретенной форм тромбофилии у женщин с ятрогенными тромбозами, возникшими в процессе применения комбинированных оральных контрацептивов
2. Изучить динамику маркеров тромбофилии у молодых, нерожавших женщин с отсутствием видимых факторов риска тромбоза при приеме КОК
3. Проанализировать риск развития различных осложнений беременности (анэмбриония, ранние и поздние выкидыши, ПОНРП, преэклампсия, ВТЭ), наступившей сразу после отмены гормональных контрацептивов
4. Провести сравнительную характеристику КОК, зарегистрированных в РФ с целью выявления наиболее опасных комбинаций по риску развития тромботических осложнений.
5. На основании полученных данных сформулировать принципы рациональной прегравидарной подготовки у женщин, принимающих гормональные контрацептивы.

**Научная новизна исследования.** Впервые исследуется влияние приема гормональных контрацептивов на основные звенья системы гемостаза у женщин в зависимости от наличия/отсутствия тромботического анамнеза, отягощенного акушерского анамнеза, генетической тромбофилии, клинических проявлений тромбоза/отсутствия таковых. Впервые оценивается влияние приема гормональных контрацептивов на репродуктивную функцию женщины (наступление, течение и исходы последующей беременности). Впервые рассматривается вопрос о

целесообразности планирования беременности и специальной прегравидарной подготовки как в период приема гормональных контрацептивов, так и сразу после их отмены.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Проведенное нами исследование позволило оптимизировать критерии выявления женщин группы высокого риска развития тромботических осложнений при назначении КОК (отягощенный семейный и персональный тромботический анамнез, ОАА). После проведенного анализа препаратов гормональной контрацепции, представленной на рынке, выделены препараты, имеющие наименьшее влияние на систему гемостаза, исходя из типа прогестагена, а также суммарной дозы гормонов за один цикл приема. Разработан алгоритм обследования женщин, принимающих КОК и обоснована значимость исследований системы гемостаза на основании патогенетического влияния КОК как на отдельные звенья системы гемостаза, так и на коагуляционный фон в целом. Разработаны принципы вспомогательной терапии при необходимости приема КОК (витамины, препараты магния, фолиевая кислота, антиагреганты, антикоагулянты) на основании данных гемостазиограммы. Обоснована необходимость и разработан алгоритм прегравидарной подготовки у пациенток, принимающих КОК.

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

1. Исследование системы гемостаза перед назначением комбинированных оральных контрацептивов позволяет своевременно идентифицировать женщин группы высокого риска тромботических осложнений.
2. Исследование системы гемостаза при планировании беременности у женщин, принимавших комбинированные оральные контрацептивы, позволяет своевременно выявлять женщин группы риска развития осложнений беременности (анэмбриония, ранние и поздние выкидыши, ПОНРП, преэклампсия, ВТЭ).
3. Проведение специальной прегравидарной подготовки с использованием препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В, магния, омега-3 ПНЖК, антикоагулянтами и антиагрегантами в течение 2-3 месяцев у женщин, принимавших комбинированные оральные контрацептивы, позволяет

профилактировать развитие осложнений беременности (анэмбриония, ранние и поздние выкидыши, ПОНРП, преэклампсия, ВТЭ).

**Методология и методы исследования.** При написании диссертационной работы применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Клиническая часть диссертации носила характер проспективного исследования, аналитическая часть – ретроспективного исследования. Теоретической основой работы послужили научные труды отечественных и зарубежных ученых.

**Апробация работы.** Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ на базе кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Основные положения диссертации обсуждались на научно-практической конференции кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 10 от 23 апреля 2018 г. Диссертация рекомендована к защите.

**Личный вклад автора** в работу заключается в определении цели и задач исследования, анализе и обобщении результатов, а также в непосредственном участии в их получении. Результаты проведенного исследования подвергались тщательному анализу, количественной оценке, систематизации и статистической обработке. Все клинические обследования пациенток, их наблюдение в амбулаторных условиях, в период приема КОК, прегравидарной подготовки, определение тактики ведения беременности, родов и послеродового периода, назначение и коррекция исследуемой терапии, осуществлялись при непосредственном участии. Обработка полученных данных с использованием современных статистических методов, анализ и оценка научной информации проведены автором.

**Внедрение результатов работы в практику.** Результаты исследования внедрены в клиническую работу на кафедре акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), на базе родильных домов № 32 и № 4, гинекологического отделения городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова г. Москвы, клиники ООО «Медицинский женский центр».

Материалы диссертации используются в лекционном курсе кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1 и 4 паспорта специальности.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания клинической характеристики обследованных больных и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка основной использованной литературы, включающего 180 источников (44 отечественных и 136 зарубежных) и приложения. Текст диссертации изложен на 169 страницах машинописного текста, иллюстрирован 33 таблицами, 27 рисунками.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 2 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** В работе представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 167 женщин репродуктивного возраста от 18 до 40 лет, включая группу контроля (35 пациенток), из них в исследование был включен анализ 60 историй болезней пациенток с отягощенным тромботическим и акушерским анамнезом, принимавших КОК до наступления беременности. 72 пациентки, включенных в исследование, планировали беременность и принимали КОК.

Все пациентки были распределены на 3 клинические группы:

**I группа** - 60 пациенток (n=60) репродуктивного возраста. Ретроспективный анализ на основании историй болезни и беременности пациенток, принимавших КОК

и имеющих ОТА и ОАА (анэмбрионии, ранние и поздние выкидыши, неразвивающаяся беременность в анамнезе, преэклампсия (ПЭ), антенатальная гибель плода (АГП), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП)). Ретроспективная группа разделена на 2 подгруппы: **Ia подгруппа (n=20)** - пациентки с ятрогенными тромбозами на фоне приема КОК и **Ib подгруппа (n=40)** - пациентки с осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК.

**II группа** - 72 пациентки (n=72) репродуктивного возраста, планирующие беременность и принимающие КОК. Проспективная группа была также разделена на 2 подгруппы: **IIa подгруппа (n=34)** – пациентки, обратившиеся на этапе планирования беременности, принимающие КОК на момент обращения и **IIb подгруппа (n=38)** – пациентки, обратившиеся на ранних сроках беременности (5-9 недель), наступившей на отмену КОК.

**III группа (контрольная)** - 35 пациенток (n=35), планирующих беременность и не принимавших комбинированные оральные контрацептивы.

**Критериями включения** явились три категории пациенток:

1) Женщины с отягощенным акушерским анамнезом на фоне отмены КОК (за один-два месяца до наступления беременности), а также тромботическими осложнениями при приеме КОК.

2) Женщины, которые в настоящее время принимают КОК и планируют беременность.

3) Женщины, планирующие беременность, не принимавшие КОК.

Критериями включения в группу II и контрольную группы были: отсутствие беременностей в анамнезе и отягощенного тромботического анамнеза, отсутствие относительных и абсолютных противопоказаний к приему КОК, а также других видимых факторов риска тромбоза.

В ретроспективной группе пациенток был проведен анализ историй болезни, беременности и родов, который включал клинические, лабораторные и инструментальные методы, анализ акушерско-гинекологического, тромботического, в том числе и семейного тромботического анамнеза.

Пациентки группы II обращались к нам на разных этапах, 34 пациентки - на этапе планирования беременности и на момент обращения принимали КОК. 38 пациенток обратились на ранних сроках беременности (от 5-9 недель), наступившей на отмену КОК. Все пациентки группы II и группы контроля наблюдались с момента обращения, в процессе планирования беременности и в течение всего гестационного периода до родоразрешения.

На базе кафедры акушерства и гинекологии МПФ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова «Сеченовский Университет», в лаборатории гемостаза Московского Медицинского Центра г. Москвы (руководитель д.м.н., профессор, член-корр. РАМН Макацария А.Д.) проводилось подробное изучение системы гемостаза обследуемых пациенток. Исследование проводилось при первичном обследовании и в процессе наблюдения с целью выявления тромбофилического состояния у пациенток группы II и контрольной группы. Данные обследования пациенток группы I были взяты и проанализированы по данным историй болезней.

Исследование системы гемостаза включало: определение генетических форм тромбофилии методом ПЦР (полиморфизмы генов, системы фибринолиза: PAI-1 675 4G/5G, фибриногена -455G/A, фактора XIII 163G/T; генетически обусловленные дефекты коагуляционного звена гемостаза: мутации F V Leiden, протромбина G20210A, протромбина Thr165Met, F VII A353G; полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов: GpIa 807C/T, GpIIa 1565T/C; мутации генов фолатного цикла: MTHFR C677T, MTHFR 1298 A/C (MTAC), MTRR, MTR; дефекты антикоагулянтного звена гемостаза: наследственный дефицит PC, PS, AT III); полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов: IL-6 174 G/C, IL-1 $\beta$  31 T/C), определение уровня гомоцистеина (иммуноферментный метод с использованием реактивов Axis® фирмы Axis-Shield AS, Норвегия на приборе ANTOS 2020), определение АЧТВ, тромбинового времени (ТВ), уровня фибриногена, тромбоэластографию (ТЭГ) (Hellige, Германия), определение агрегации тромбоцитов (Payton, США), количества тромбоцитов, уровней D-димера (латекс-тест Dimertest, Agen, Австралия), комплексов тромбин-антитромбин (ТАТ), определение глобальной функции протеина С («Парус»-тест, прибор «START 4», Stago, Франция).

Согласно критериям, разработанным международной комиссией на конференции в Израиле (Air Travel and Health, Элат, Израиль, 9-12 ноября 2006 г.) в составе Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и Brenner В, диагноз «генетическая тромбофилия» устанавливается при:

- Наличии антифосфолипидных антител, мутации F V Leiden, мутации Pt G20210A, гипергомоцистеинемии, их комбинаций
- $\geq 3$  гомозиготных генетических полиморфизма
- $\geq 5$  гетерозиготных генетических полиморфизма

Проводились исследования на наличие АФС у обследуемых пациенток, которые включали: определение АФА, их кофакторов (антитела к бета-2 гликопротеину I, протромбину, аннексину V, кардиолипинам) (иммуноферментный метод, Stago, Asserachrom APA), определение волчаночного антикоагулянта (ВА) в 3 этапа (с использованием времени разведенного яда гадюки Рассела, Stago, Франция).

Среди дополнительных методов обследования проводилось УЗИ органов малого таза пациенткам стандартными методами при первичном обращении. При наступлении беременности, оценка состояния плода проводилась также при помощи УЗИ с доплерометрией и кардиотокографии (КТГ) в стандартные сроки беременности и дополнительно по показаниям для динамического контроля.

Статическая обработка данных проводилась с использованием программ EXCEL 2016 и STATISTICA 6.0. Использовались двусторонний критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, точный метод Фишера. Проводилось определение среднего значения показателей (M), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), ошибки средней величины (m), процентное выражение ряда данных (%). Для каждого признака было проведено попарное сравнение заданных групп пациентов и выявлены достоверные различия между ними. Различия между величинами считались достоверными при  $p < 0,05$ . В работе использовались следующие уровни значимости различий:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** На основании полученных нами данных в результате сбора анамнеза и проведенных исследований было выявлено, что среди пациенток I группы (n=60) у 20 (33%) женщин был выявлен отягощенный тромботический анамнез на фоне приема КОК (подгруппа Ia, n=20), у 40 (67%) –

отягощенный акушерский анамнез (подгруппа Ib, n=40), из них у 3 (5%) было обнаружено и то и другое. Таким образом, у каждой третьей женщины в исследуемой группе I был диагностирован тромбоз на фоне приема КОК и практически у каждой второй женщины наблюдались осложнения беременности, наступившей после отмены КОК. Интерес представляет тот факт, что при изучении наследственного анамнеза, в частности наличия тромботических осложнений у ближайших родственников всех пациенток I группы, выяснилось, что у 29 (48%) пациенток имеется отягощенный наследственный тромботический анамнез.

Мы провели анализ носительства наиболее неблагоприятных сочетаний генетических и приобретенных форм тромбофилии. В ходе этих исследований было выявлено, что у 45 (75%) пациенток I группы присутствовали те или иные формы тромбофилии. Из них у 19 (32%) пациенток была обнаружена генетическая тромбофилия, у 12 (20%) – мультигенная форма тромбофилии (сочетание нескольких мутаций генов системы гемостаза), у 9 (15%) пациенток был выявлен АФС. Комбинированные формы тромбофилии, включающие в себя сочетание приобретенной (АФС) и генетической/мультигенной форм, были обнаружены у 5 (8%) пациенток. У остальных 15 (25%) пациенток I группы были обнаружены полиморфизмы генов системы гемостаза низкого тромботического риска (рис.1). Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что у 25 (80,5%) из 31 пациентки с генетической/мультигенной формой тромбофилии, имел место отягощенный семейный тромботический анамнез, что свидетельствует о значимости подробного сбора семейного тромботического анамнеза перед назначением препаратов КОК. Поскольку у 45 (75%) пациенток из группы I (n=60) были выявлены те или иные формы тромбофилии, легко объяснить манифестацию тромботических проявлений при назначении препаратов КОК, а также акушерских осложнений, особенно, если беременность наступила на фоне отмены КОК.

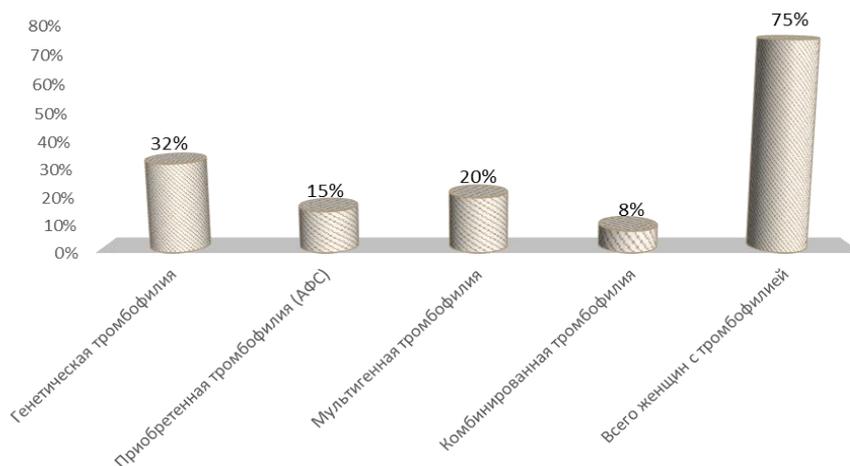


Рисунок 1. Структура форм тромбозии у обследуемых пациенток I группы (n=60) с ятрогенными тромбозами и осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК.

В первую очередь было интересно проанализировать препараты КОК, которые принимали пациентки I группы. Подавляющее большинство женщин (34% и 23% соответственно) отдавало предпочтение препаратам, которые содержат дроспиренон (ДРСП) в качестве гестагена и отличаются между собой дозой эстрогена и схемой приема препарата (ДРСП/ ЭЭ 30 мкг, ДРСП/ЭЭ 20 мкг).

В последние годы эти препараты пользуются особенно большой популярностью среди пациенток и врачей, которые их назначают, но также интересно заметить, что по данным исследования V.H. Vlieg (2009) ДРСП является одним из наиболее тромбогенных гестагенов, входящих в состав КОК. Мы также решили провести сравнительную характеристику препаратов КОК, зарегистрированных в РФ с целью выявления наиболее опасных комбинаций по риску развития тромботических осложнений. При сравнении препаратов мы учитывали не только дозы гормонов, содержащихся в одной таблетке, но также схему приема каждого конкретного препарата и суммарную дозу гормонов, которую получает женщина в течение одного цикла приема. По результатам этого анализа было выявлено, что среди самых распространенных КОК в РФ, концентрация гестагенного компонента в препаратах, содержащих ДРСП/ ЭЭ 30 мкг, ДРСП/ЭЭ 20 мкг является наиболее высокой среди всех КОК (рис.2).

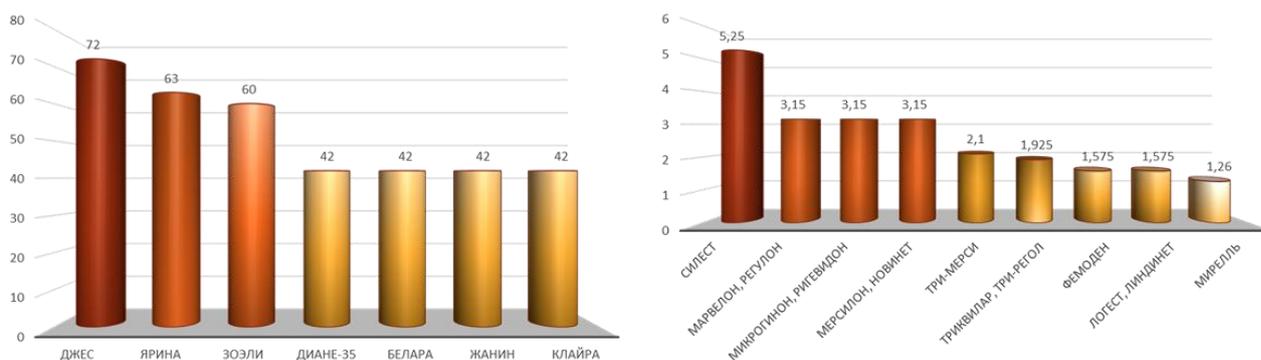


Рисунок 2. Расчет суммарной дозы гестагенов в КОК за 1 цикл приема (мг)

Среди показаний к назначению КОК у пациенток I группы фигурировала контрацепция (43%). По поводу дисфункции яичников препараты были назначены 23% женщинам. С целью лечения эндометриоза в I группе КОК принимали 13% пациенток, в целях лечения бесплодия (для достижения «ребаунд эффекта») - 20%.

Важные результаты были получены при исследовании пациенток подгруппы Ia с ятрогенными тромботическими осложнениями в анамнезе. Было выявлено, что большинство случаев ВТЭ произошли в первые три месяца приема КОК – 17 (85%), в течение 3 – 6 месяцев тромбозы произошли у 5 (25%) пациенток, от 6 месяцев до 1 года – у 2 (6,7%). В основном тромбозы были локализованы в глубоких венах нижних конечностей – 13 (65%), илеофemorальные тромбозы перенесли 7 (35%) пациенток, случаи ТЭЛА – 4 (20%).

При исследовании пациенток подгруппы Ib (n=40) с осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК, было выявлено, что подавляющее большинство осложнений пришлось на I триместр - у 30 (75%) пациенток подгруппы Ib (n=40). Большую часть патологий составили неразвивающиеся беременности (НБ) на сроке до 7 недель – 30 (75%), из них диагноз «анэмбриония» был поставлен в 12 (40%) случаях. Число неразвивающихся беременностей с 8 до 12 недель составило – 10 (25%). Самопроизвольные выкидыши до 12 недель беременности – у 18 (45%). Всего женщин с патологиями I триместра из подгруппы Ib (n=40) – 30 (75%), у одной пациентки могло быть несколько беременностей, наступивших после отмены КОК, с разными или повторными осложнениями. На более поздних сроках беременности, число осложнений беременности, а именно, синдрома потери плода (СПП) составило 15%. В III триместре АГП произошла у 6 (15%) пациенток, у 4 (10%) пациенток во II

триместре беременности произошла ПОНРП, у 2 (5%) развилась преэклампсия на сроках 31 и 35 недель беременности, было также зафиксировано 2 (5%) случая ФПН и, как следствие, 1 (2,5%) случай внутриутробной задержки роста плода (ВЗРП) во время беременности.

Мы также провели сравнительный анализ сроков отмены препарата до наступления беременности, который показал, что у подавляющего большинства пациенток беременность наступила сразу после отмены препарата – 19 (47%), у 10 (25%) беременность наступила через 1 месяц, у 8 (20%) пациенток - через 2 месяца, и только у 3 (7%) женщин – через три месяца после отмены КОК.

Таким образом, весьма важным было проследить структуру дефектов системы гемостаза в группах женщин с теми или иными патологиями беременности для выявления взаимосвязи, а также наличия наиболее неблагоприятных комбинаций полиморфизмов. Согласно данным нашего исследования, в структуре каждого из осложнений беременности пациенток I группы на первом месте фигурирует мутация гена PAI-1, мутации генов фолатного цикла (MTHFR, MTRR), а также дефекты генов тромбоцитарных гликопротеинов. Такие результаты могут быть обоснованы высокой распространенностью данных полиморфизмов в популяции в целом и, исходя из данных литературы, изолированно эти полиморфизмы не имеют большого влияния на течение и исходы беременности. Тем не менее, при наличии трех и более гомозиготных форм или пяти гетерозиготных форм у пациентки, требуется более пристальный контроль параметров системы гемостаза на протяжении всей беременности, особенно, если имеет место сочетание генетических дефектов с дополнительными факторами риска.

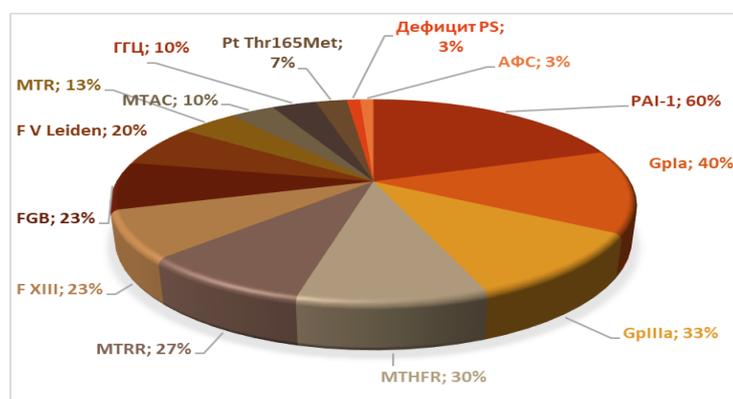


Рисунок 3. Структура мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин Ib подгруппы с неразвивающейся беременностью до 7 недель (n=30)

На рис. 3-4 представлены структуры мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин Ib подгруппы (n=40) с патологией беременности I триместра.

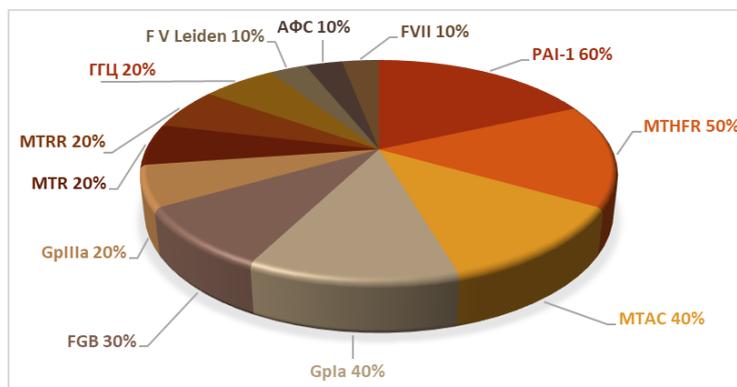


Рисунок 4. Структура мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин Ib подгруппы с неразвивающейся беременностью от 8 до 12 недель (n=10)

У пациенток с осложнениями II и III триместра представлены наиболее неблагоприятные сочетания полиморфизмов ввиду небольшой выборки (рис. 5).

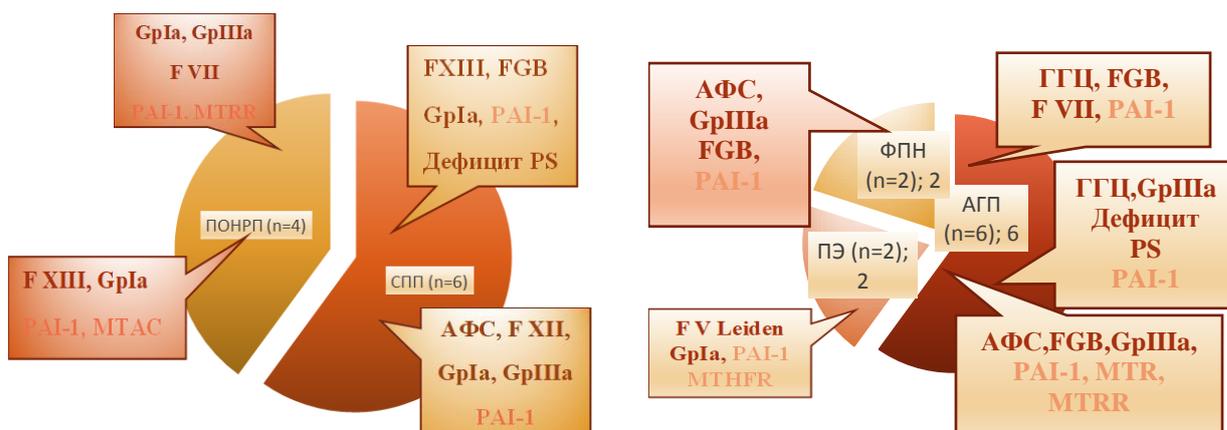


Рисунок 5. Комбинации наиболее неблагоприятных мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин Ib подгруппы с СПП (n=6) и ПОНРП (n=4) во II триместре и АГП (n=6), ПЭ (n=2), ФПН (n=2) в III триместре

Одной из задач нашего исследования было изучение динамики маркеров тромбофилии у молодых, нерожавших женщин с отсутствием видимых факторов риска тромбоза при приеме КОК, а также обоснование целесообразности прегравидарной подготовки у данной группы пациенток. В связи с этим во II группу были включены 72 пациентки (n=72) репродуктивного возраста, планирующие беременность и принимающие КОК, половина из которых обратилась к нам на этапе планирования беременности (подгруппа IIa, n=34), другие (подгруппа IIb, n=38)

обратились уже на ранних сроках беременности (5-9 недель), наступившей на отмену КОК.

По результатам проведенного исследования на наличие генетических форм тромбофилии в группе II было выявлено, что у всех пациенток были диагностированы полиморфизмы генов системы гемостаза низкого тромботического риска.

На момент обращения к нам пациенток подгрупп Па и Пб мы также регистрировали уровни естественных антикоагулянтов и гомоцистеина. По нашим данным, уровень гомоцистеина оказался достоверно выше у пациенток в группах Па и Пб по сравнению с группой контроля ( $10,3 \pm 4,2$  и  $11,7 \pm 3,0$  против  $6,4 \pm 2,7$ , соответственно) ( $p < 0,001$ ). ГГЦ была выявлена у 15 (44%) и у 19 (50%) пациенток в группах Па и Пб, соответственно. Уровни естественных антикоагулянтов в подгруппах также были несколько ниже нормы, так уровень протеина S был снижен у 4 (12%) пациенток в подгруппе Па и у 8 (21%) в подгруппе Пб ( $92,4 \pm 13,6$  и  $87,2 \pm 12,8$  по сравнению с группой контроля -  $97,8 \pm 11,6$ ) ( $p < 0,05$ ). Антитромбин III был несколько ниже нормы у 3 (9%) пациенток в подгруппах Па и у 6 (16%) в подгруппе Пб, его уровень также достоверно отличался по сравнению с группой контроля ( $102 \pm 12,8$  и  $99,6 \pm 7,1$  против  $113,2 \pm 13,5$  в группе контроля) ( $p < 0,01$ ). Активность протеина С была снижена у 2 (6%) и 4 (10%) пациенток в подгруппах Па и Пб соответственно ( $p < 0,05$ ).

По данным анализа системы гемостаза при первичном обращении пациенток также прослеживался характерный сдвиг в сторону гиперкоагуляции у пациенток, принимающих КОК по сравнению с группой контроля. Статистически значимое повышение Д-димера было выявлено у большей половины пациенток (53%) подгруппы Па и у 61% пациенток подгруппы Пб по сравнению с группой контроля ( $0,6 \pm 0,05$  и  $0,65 \pm 0,4$  против  $0,35 \pm 0,15$ , соответственно) ( $p < 0,01$ ), укорочение тромбинового времени было диагностировано у 2 (5%) пациентки подгруппы Пб. Уровень фибриногена был повышен у 4 (12%) и у 7 (18%) пациенток подгрупп Па и Пб соответственно, что также достоверно отличалось от контрольной группы ( $3,7 \pm 0,7$  и  $4,1 \pm 0,6$  против  $3,2 \pm 0,4$ , соответственно) ( $p < 0,05$ ). Что касается функции тромбоцитов, их агрегационная активность также была достоверно выше у подгрупп

Па и Пб в сравнении с группой контроля ( $79,8 \pm 3,2$  и  $82,4 \pm 3,7$  против  $67,8 \pm 5,2$ , соответственно) ( $p < 0,01$ ). Гиперагрегация тромбоцитов была выявлена у 58% и 67% пациенток подгрупп Па и Пб. Сдвигов гемостазиограммы в сторону гипокоагуляции не было выявлено ни у одной пациентки в обеих подгруппах.

Так как пациентки группы Па обратились к нам на этапе планирования беременности, им было рекомендовано закончить прием КОК в текущем цикле и начать прегравидарную подготовку. Подбор терапии в процессе подготовки к беременности осуществлялся строго индивидуально. Пациенткам, у которых была диагностирована активация системы гемостаза на фоне приема КОК (повышение уровня D-димера, ТАТ), была назначена антикоагулянтная терапия в течение 1-2 месяцев. В качестве препарата для антикоагулянтной терапии мы применяли низкомолекулярный гепарин – эноксапарин натрия «Клексан». Препарат вводился 1 раз в сутки в подкожную клетчатку передней брюшной стенки, по утрам с соблюдением равных промежутков времени между инъекциями. Контроль эффективности дозы препарата осуществлялся через 10 – 14 дней по средствам контроля показателя анти-Ха активности и уровня D-димера. Пациенткам, у которых была выявлена гиперагрегация тромбоцитов, была назначена антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты («Кардиомагнил», «Тромбо-асс») в дозах от 50 до 100 мг/сут также на все время подготовки к беременности. Эффективность проводимой терапии также контролировали по результатам гемостазиограммы в динамике через 10-14 дней. Всем пациенткам подгруппы Па на весь период подготовки к беременности были назначены препараты Омега-3 с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, фолиевая кислота, витамины группы В и магний. Фолиевая кислота назначалась в дозе 1 мг/сут, но при наличии у пациентки мутаций генов фолатного цикла (MTHFR C677T, MTHFR, MTR, MTRR) и/или гипергомоцистеинемии, доза фолиевой кислоты варьировала от 4 до 6 мг/сут.

В связи с тем, что пациентки подгруппы Пб обратились к нам только на ранних сроках беременности, антикоагулянтная терапия была начата незамедлительно в зависимости от показаний в каждом конкретном случае, также всем пациенткам

группы Пб были назначены ПНЖК Омега-3, фолиевой кислоты, магния, витаминов группы В.

После 2 месяцев терапии в группе Па гемостазиологический скрининг выявил статистически значимые изменения показателей системы гемостаза, уровней естественных антикоагулянтов и гомоцистеина ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ). Результаты были практически схожи с таковыми в группе контроля (рис.8-9). В связи с положительной динамикой состояния системы гемостаза, пациенткам было рекомендовано планирование беременности с продолжением приема вышеуказанной терапии в цикле зачатия.

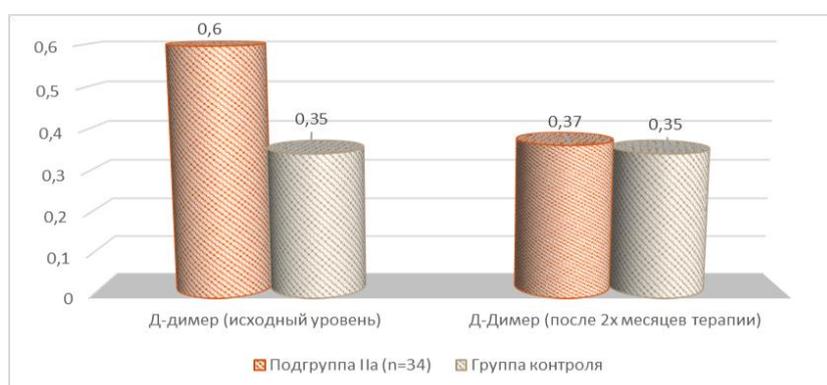


Рисунок 8. Динамика уровня Д-димера на фоне проведения прегравидарной подготовки в группе Па (n=34)



Рисунок 9. Динамика уровня гомоцистеина на фоне проведения прегравидарной подготовки в группе Па (n=34)

В течение всей беременности мы проводили постоянный контроль показателей свертывания крови и функции тромбоцитов в обеих подгруппах. В зависимости от результатов гемостазиограммы были скорректированы дозы препаратов для каждой пациентки.

Таким образом, из полученных нами данных можно сделать вывод о том, что в подгруппе IIa, где пациентки обратились к нам на этапе планирования беременности, нам удалось скорректировать параметры гемостазиограммы, нормализовать уровни естественных антикоагулянтов, гомоцистеина и агрегацию тромбоцитов. Следовательно, на момент наступления беременности показатели гемостазиограммы статистически значимо поменялись на фоне проводимой терапии и были схожи с таковыми в группе контроля. Следует также отметить, что изменения параметров системы гемостаза в этой подгруппе в течение всей беременности практически полностью соответствовали нормальным значениям при физиологической беременности и достоверно не отличались от показателей в группе контроля. В подгруппе IIb показатели системы гемостаза достоверно отличались в сторону гиперкоагуляции от группы контроля. В данном случае практически все пациентки подгруппы IIb получали минимальные дозы противотромботической терапии и аспирина. Во втором триместре беременности препараты были отменены у 24 (63%) пациенток, но в начале третьего триместра в связи с увеличением уровней маркеров тромбофилии, была вновь начата антикоагулянтная терапия.

Для проверки эффективности проводимой терапии мы использовали не только исследования системы гемостаза, но и клинические признаки, а также инструментальные методы обследования. В течение всей беременности мы проводили динамический УЗИ-контроль 1 раз в месяц пациенткам проспективных групп (группа II и контроля), доплерометрию маточно-плацентарного кровотока, а также кардиотокографию 1 раз в неделю, начиная с 33 недели беременности.

Что касается осложнений беременности, среди пациенток подгруппы IIb достоверно чаще встречались угроза прерывания беременности, нарушение МПК по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). В таких ситуациях пациенткам была назначена стандартная терапия, проводилось динамическое наблюдение за состоянием матери и плода, все нарушения были скорректированы в процессе беременности.

По итогам нашего исследования, 107 беременностей были завершены рождением живых доношенных здоровых детей. Из них самопроизвольные роды составили 82% в подгруппе IIa, 71% в подгруппе IIb и 94% в группе контроля. Среди

показаний к плановому оперативному родоразрешению были миопия высокой степени, предлежание плаценты, экзостоз в малом тазу. Показаниями к экстренному оперативному родоразрешению явились слабость родовой деятельности и клинически узкий таз. По шкале Апгар 87% новорожденных группы II и группы контроля получили оценку 8-9 баллов, 13 % - 9-10 баллов. Неонатальный период у всех новорожденных протекал без осложнений.

Таким образом, проведенное нами исследование и сравнительный анализ полученных результатов у пациенток с ятрогенными тромбозами на фоне приема КОК и осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК, позволили подтвердить значимость подробного сбора семейного и персонального тромботического анамнеза и диагностики системы гемостаза перед назначением КОК. Были выделены особенности влияния препаратов гормональной контрацепции как на отдельные звенья системы гемостаза, так и на коагуляционный фон в целом, а также выделены категории КОК с наиболее высокой суммарной концентрацией эстрогенов и гестагенов за один цикл приема. В ходе исследования была также проведена сравнительная характеристика показателей гемостазиограммы в подгруппе женщин, которым была проведена прегравидарная подготовка после отмены препарата и пациенток, у которых беременность наступила сразу после отмены КОК. Полученные данные в проспективных группах нашего исследования полностью обосновывают целесообразность проведения прегравидарной подготовки в течение нескольких месяцев после отмены КОК. И также можно сделать вывод о том, что весьма важным является контроль системы гемостаза во время приема КОК, своевременное выявление и коррекция нарушений препаратами НМГ, ацетилсалициловой кислоты и постоянный прием омега-3 ПНЖК, фолиевой кислоты, препаратов магния и витаминов.

## ВЫВОДЫ

1. Динамический контроль параметров системы гемостаза в процессе приема комбинированных оральных контрацептивов, а также при планировании беременности у женщин, принимавших комбинированные оральные контрацептивы, позволяет выявить ятрогенные эффекты данных препаратов и своевременно провести профилактику последующих осложнений.
2. При ретроспективном исследовании пациенток с отягощенным тромботическим и акушерским анамнезом, у 33% женщин на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов развились тромботические осложнения. При этом, у 60% из них были выявлены различные формы генетической/приобретенной тромбофилии, у 80,5% имел место отягощенный семейный тромботический анамнез.
3. У 64% пациенток, принимающих комбинированные оральные контрацептивы в течение длительного времени (~ 1 год), выявлена гиперреактивность тромбоцитов. У 53% пациенток выявлено повышение Д-димера, у 47% пациенток - гипергомоцистеинемия. Снижение уровней естественных антикоагулянтов протеина S выявлено у 17 % пациенток, протеина С - у 8%, уровень антитромбина III был ниже нормы у 12% пациенток.
4. При наступлении беременности сразу после отмены комбинированных оральных контрацептивов в группе женщин с отягощенным тромботическим и акушерским анамнезом были зарегистрированы различные осложнения беременности у 67% пациенток (анэмбриония – 40%, ранние и поздние выкидыши – 45 и 5% соответственно, ПОНРП – 10%, преэклампсия – 5%).
5. Прегравидарная подготовка у пациенток с признаками активации системы гемостаза (в отсутствии генетической тромбофилии и антифосфолипидных антител) после отмены гормональных контрацептивов с использованием низкомолекулярных гепаринов, антиагрегантов, препаратов фолиевой кислоты, магния, омега-3 ПНЖК и витаминов группы В в течение 2-3 месяцев до наступления беременности способствует нормализации показателей системы гемостаза и снижению частоты осложнений беременности до значений сравнимых с таковыми в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед назначением КОК необходимо подробное выяснение семейного и персонального тромботического и акушерского анамнеза, а также диагностика генетических и приобретенных форм тромбофилии с целью выявления женщин группы риска тромботических осложнений.
2. Учитывая влияние приема КОК на отдельные звенья системы гемостаза и коагуляционный фон в целом у практически здоровых женщин, необходим постоянный контроль параметров системы гемостаза, как перед назначением КОК, так и в процессе приема данной категории препаратов (1 раз в 3 месяца).
3. При назначении препаратов гормональной контрацепции, особенно у женщин группы риска тромботических осложнений, необходимо выбирать препараты, оказывающие наименьшее влияние на систему гемостаза. Рекомендуется также постоянный динамический контроль за показателями основных звеньев системы гемостаза в зависимости от выявленных мутаций при наличии у пациенток тромбофилии.
4. Женщинам с отягощенным семейным и личным тромботическим анамнезом, а также акушерским анамнезом прием КОК не рекомендован. При наличии показаний к приему КОК следует проводить динамический контроль параметров системы гемостаза и в случае выявления протромботического состояния рекомендована антикоагулянтная терапия. При планировании беременности также рекомендовано прекратить прием КОК за 2-3 месяца.
5. Прегравидарную подготовку следует проводить в течение 2-3 месяцев до наступления беременности. Активация системы гемостаза в процессе приема КОК является показанием к проведению профилактической комплексной противотромботической терапии препаратами НМГ, антиагрегантами (по показаниям), препаратами фолиевой кислоты, магния, омега-3 ПНЖК и витаминами группы В.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Блинов Д. В., Ушакова Т. И., Макацария Н. А., **Хамани Н. М.**, Бицадзе В. О., Дадак К. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN. // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2017. - Том 11. - № 1. - С. 36-48
2. Макацария А.Д., Дадак К., Бицадзе В.О., Солопова А.Г., **Хамани Н.М.** Клинические особенности у пациенток с гормонально-зависимыми состояниями и дефицитом магния. // **Акушерство и гинекология.** – 2017. - №5. - С. 124-131
3. Bitsadze V., Kapanadze D., **Khamani N.** The clinical significance of determining homocysteine levels and functions of the natural anticoagulants in women taking combined oral contraceptives and planning pregnancy. // 17th World Congress of the Academy of Human Reproduction. – 2017 - March 15-18. - Roma, Italy
4. **Khamani N.**, Bitsadze V., Kapanadze D. The clinical significance of the study of the hemostatic system in the planning of pregnancies in women taking hormonal contraceptives for a long time. // Thrombosis research. – 2017 - Vol.151. - Suppl.1 - S134. - P-080
5. Ermoshina S., Bitsadze V., **Khamani N.** Clinical importance of vascular wall antithrombotic activity disorder detection in the course of hormonal replacement therapy (HRT) and its pharmacological correction. // Thrombosis research. – 2017 - Vol.151 - Suppl.1 - S139. - P-100
6. **Хамани Н.М.** Особенности ведения беременности и родов у женщины с гомозиготной мутацией протромбина (Pt Thr165Met) и рецидивирующей ТЭЛА в анамнезе на фоне приема гормональной контрацепции. // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2018 – Т. 12 - №1 - С. 22-27
7. Makatsariya A., Akinshina S., Khizroeva J., **Khamani N.** Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and history of thrombosis. // **Journal of Perinatal Medicine**, 20170329, ISSN (Online) 1619-3997, ISSN (Print) 0300-5577, DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0329>. – 2018 - 46(8) - P. 893-899