

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

Хамани Надина Моктаровна

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
профессор Бицадзе Виктория Омаровна

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
Глава 1 Обзор литературы	
1.1. Гормональные контрацептивы и их влияние на систему гемостаза.....	10
1.2. Генетические и приобретенные формы тромбофилии, как фактор риска тромботических и акушерских осложнений.....	18
Глава 2 Материалы и методы исследования	
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	48
2.2. Методы исследования.....	59
2.3. Лечебные мероприятия, проводимые в рамках исследования.....	65
2.4. Статистическая обработка полученных данных.....	67
Глава 3 Результаты собственных исследований	
3.1. Клинико-гемостазиологическая характеристика пациенток с отягощенным тромботическим и акушерским анамнезом на фоне приема КОК.....	68
3.2. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у пациенток, принимающих КОК.....	83
Глава 4 Обсуждение полученных результатов.....	109
Выводы.....	146
Практические рекомендации.....	148
Список сокращений.....	149
Список литературы.....	151

ВВЕДЕНИЕ

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., 2013). 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., 2003). В настоящее время установлено, что важнейшей их причиной являются исходные, порой скрытые, нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам. (А.Д. Макацария, Р.А. Саидова, 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 С, 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 (Benjamin R. Brenner, 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.

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

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

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.

Методология и методы диссертационного исследования

В работе представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования. Объектом исследования явились женщины репродуктивного возраста, принимающие комбинированные оральные контрацептивы и планирующие беременность. В том числе, исследование включало анализ историй болезней пациенток с отягощенным тромботическим и/или акушерским

анамнезом, принимавших комбинированные оральные контрацептивы до наступления беременности.

Предмет исследования – результаты обследования данной категории женщин. Результаты, полученные в ходе работы, проанализированы с применением методов статистического анализа.

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).

Личный вклад автора

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. Принимала участие в курировании и консультировании пациентов, а также лично занималась вопросом внедрения в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов результатов исследования. 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. Автор лично проводила осмотр пациенток при их обращении, участвовала в оформлении медицинской документации, осуществляла динамическое наблюдение за пациентками, назначала терапию, контролировала результаты исследований, на их основании осуществляла коррекцию терапии. Принимала непосредственное участие в определении плана лечения. Обработка полученных данных с использованием современных статистических методов, анализ и оценка научной информации проведены автором.

Данная работа позволила исследовать показатели генетической тромбофилии у женщин с ятрогенными тромбозами в процессе применения КОК, проанализировать риск развития различных осложнений беременности, наступившей сразу после отмены гормональных контрацептивов и, на основании полученных данных, обосновать значимость и сформулировать принципы рациональной прегравидарной подготовки у женщин, принимающих КОК.

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.

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).

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.

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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гормональные контрацептивы и их влияние на систему гемостаза

С самого начала своего развития человечество пользовалось методами предупреждения возникновения нежелательной беременности, уменьшения количества аборт и связанных с ними осложнений. Необходимость контроля за рождаемостью привела к созданию разнообразных методов контрацепции, которые применялись еще в первобытном обществе и существуют в настоящее время. [23, 34].

На основании многих мировых статистических исследований, гормональной контрацепцией (ГК) пользуются около 20% женщин репродуктивного возраста [29]. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются самым востребованным методом планирования семьи. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 150 миллионов женщин во всем мире принимают КОК [29,33,176].

На современном фармакологическом рынке представлено огромное количество препаратов, обладающих высоким контрацептивным эффектом. Все препараты отличаются друг от друга составом, дозой, схемой и методом введения в организм, они обладают как положительными, так и отрицательными эффектами. Выбор метода контрацепции в значительной мере определяется не только тем, насколько он эффективен в предупреждении нежелательной беременности, но и его безопасностью для пациенток. Многолетние исследования в этой области и обеспокоенность ученых обусловлены тем, что при проявлении побочных эффектов различной степени тяжести у данной группы препаратов поражается значительная часть населения в связи большой популярностью КОК во всем мире. Поэтому не вызывает сомнений, что выбор метода гормональной контрацепции должен быть дифференцированным и персонализированным [25,27,34].

В настоящее время существует несколько классификаций комбинированных гормональных контрацептивов. Одна из них разделяет данную группу препаратов по количеству входящего в состав эстрогенного компонента (этинилэстрадиола):

- высокодозированные (40 мкг этинилэстрадиола в сутки);
- низкодозированные (30–35 мкг этинилэстрадиола в сутки);
- микродозированные (15–20 мкг этинилэстрадиола в сутки).

Первые КОК содержали высокую концентрацию эстрогенов и гестагенов, что ассоциировалось с большим количеством тромбозомболических осложнений. Так, в 1960 году на рынке появился первый противозачаточный препарат «Эновид-10», содержащий 15 мг норэтинодрела и 0,15 мг местранола. В 1967 году на рынке появились еще два препарата: инфекундин и бисекурин, дозы которых были незначительно ниже. Все они входят в группу препаратов I поколения и на данный момент не используются [23,29,32].

В ходе исследований было доказано, что эстрогены, в зависимости от дозы, увеличивают концентрацию и активность I, II, VII, X и XII факторов свертывания крови. Вместе с тем они понижают уровень антитромбина III (АТ III), естественного антикоагулянта, основной функцией которого является инактивация нескольких основных факторов свертывания [23,27]. Также, эстрогены в больших дозах стимулируют синтез печеночного белка ангиотензиногена, что приводит к вазоконстрикции и повышению артериального давления [10,11,25]. Эти первые настораживающие сведения о возникновении тромбозомболических осложнений привели к постепенному снижению дозы этинилэстрадиола от 50 до 30, 20 и даже 15 мкг. Также было установлено, что используемые дозы гормонов значительно превышают необходимые для достижения контрацептивного эффекта. Новые препараты содержали гестагены в том же количестве, но содержание эстрогенов в них уменьшилось в 5 раз. В результате снижения дозы эстрогенов риск венозной

тромбоэмболии (ВТЭ) уменьшился в 4 раза. Малое содержание эстрогенов также привело к снижению выраженности других побочных эффектов, связанных с дозой эстрогена, таких как тошнота, рвота, масталгия и др [29,33,35].

Если практически все комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в составе эстрогенного компонента содержат этинилэстрадиол (ЭЭ) и различаются только по его дозе, то гестагенный компонент по своей структуре различен. Следующая классификация разделяет все комбинированные оральные контрацептивы по поколениям в зависимости от гестагенного компонента:

- Препараты 1-го поколения (Норэтинодрел, Этинодиола ацетат)
- Препараты 2-го поколения (Левоноргестрел, Норгестрел, Норэтистерон)
- Препараты 3-го поколения (Дезогестрел, Гестоден, Норгестимат)

Как отмечалось ранее, снижение концентрации эстрогенного компонента у препаратов первого поколения привело к уменьшению побочных эффектов, они стали менее частыми, менее выраженными и, как правило, обратимыми. В связи с этим было признано целесообразным дальнейшее совершенствование оральных гормональных контрацептивов в целях еще большего снижения свойственных им побочных действий. Так были созданы препараты II поколения, содержащие эстрогены и гестагены в еще меньшем количестве. В качестве гестагенного компонента данные препараты содержат левоноргестрел (ЛНГ), который является первым прогестагеном, созданным синтетическим путем. ЛНГ был впервые создан в 1960-х годах, но его использование в качестве метода контроля над рождаемостью началось в 1980-х годах. В минимальной эффективной дозе ЛНГ был включен в состав двух- и трехфазных контрацептивных препаратов, разработанных впервые в США в начале 80-х годов, с целью приблизить состав этих препаратов к уровню гормонов во время физиологического менструального цикла. В отличие от так называемых прогормонов, ЛНГ не требует дополнительных метаболических превращений для проявления своего действия. Биологическая доступность ЛНГ составляет 100% [23,29,32,146,150].

Причиной создания препаратов III поколения был поиск прогестинов с минимальными андрогенным и метаболическим эффектами, вследствие чего из ЛНГ были получены два новых прогестина: гестоден и дезогестрел. Дезогестрел был впервые описан в 1975 г., 1981 году был введен для медицинского использования в Европе. Гестоден вышел на рынок немного позже, в 1987 году. Норгестимат был представлен в 1986 году [84,108]. В 1961 году впервые был синтезирован новый прогестаген ципротерон ацетат (ЦПА), который попал на рынок в 1973 году и стал первым антиандрогеном, введенным для медицинского использования [84,165]. Эти прогестины были выпущены в комбинации с ЭЭ в дозах 30 и 20 мкг, их объявили препаратами первого выбора и вскоре они были на пути к вытеснению КОК второго поколения с рынка [23,29,32]. Но в 1995-1996 годах три исследования, которые были почти одновременно были опубликованы в The Lancet, показали, что относительный риск венозной тромбоэмболии, связанный с использованием препаратов третьего поколения, был в два раза выше, чем у препаратов второго поколения [46,91,109,177]. Это привело ко второй волне паники, в результате чего многие женщины прекратили прием гормональных контрацептивов, что увеличило частоту незапланированных беременностей и абортов. В связи с этим ученые сконцентрировали свое внимание на прогестагеновом компоненте контрацептивных препаратов и рисках тромботических осложнений. Последующие исследования несколько изменили, но не полностью опровергли эти эпидемиологические данные, так было выявлено, что большинство тромбозов возникало в первый год приема препаратов, а врачи рекомендовали препараты III поколения женщинам с повышенным риском развития тромбозов [23,25,33]. Тем временем, на рынке появилась группа препаратов, включающих в себя прогестины, обладающих антиандрогенным эффектом: диеногест (ДНГ) и дроспиренон (ДРСП). ДНГ был синтезирован в 1979 году и был введен для медицинского использования в 1995 году. ДРСП появился на рынке в 2000 году. Имея антиандрогенные и антиминералкортикоидные эффекты, эти препараты

нашли свое применение в лечении многих гинекологических заболеваний [2,17, 29, 32, 84].

С момента появления гормональных контрацептивов рынке до настоящего момента было проведено множество исследований по оценке тромботического риска данной категории препаратов. Так, исследование случай-контроль A.V.N. Vlieg, проведенное в 2009 году в ведущих клиниках Нидерландов, показало увеличение риска венозного тромбоза в пять раз у женщин, принимающих гормональные контрацептивы по сравнению с теми, кто их не принимает (контрольная группа) (отношение шансов (ОШ) 5,0; 95%; доверительный интервал (ДИ) от 4,2 до 5,8). Риск явно различался по типу прогестагена и дозе эстрогена. Применение оральных контрацептивов, содержащих ЛНГ, приводило почти к четырехкратному увеличению риска венозного тромбоза (ОШ 3,6, 2,9-4,6) по сравнению с теми, кто не принимает ОК, тогда как для препарата, содержащего гестоден риск венозного тромбоза по сравнению с группой контроля был увеличен в 5,6 раз (ОШ 5,6; 3,7-8,4), для дезогестрела - в 7,3 раза (7,3; 5,3-10,0), для ЦПА – в 6,8 раз (6,8, 4,7-10,0) и для ДРСП увеличение риска составило 6,3 раз (6,3, 2,9-13,7). Также отмечается, что риск венозного тромбоза был связан с дозой эстрогена [159,173,174].

С 2001 по 2009 год в Дании проводилось крупное национальное реестровое когортное исследование. Профессор Lidegaard и др. также оценивали риск венозной тромбоземболии при применении комбинированных оральных контрацептивов в зависимости от типа прогестагена и дозы эстрогена. В исследовании было зарегистрировано 4246 женщин с тромботическими осложнениями на фоне приема КОК. Также в данном исследовании риски оценивались с учетом возраста, длительности приема и уровня образования. Частота случаев ВТЭ в контрольной группе составила 3,7 на 10 000 женщин в год. По сравнению с группой контроля относительный риск венозной тромбоземболии у тех женщин, кто принимал ОК с ЛНГ в комбинации с 30 мкг ЭЭ составил 2,19 (95% ДИ, 1,74-2,75), а при приеме ЛНГ с 30-40 мкг ЭЭ - 2,28

(1,85-2,83)). Относительный риск венозной тромбоземболии при приеме КОК с 30 мкг этинилэстрадиола в сочетании с дезогестрелом составил 4,21 (3,63-4,87), гестоденом - 4,23 (3,87-4,63), а ДРСП - 4,47 (3,91-5,11). Соответствующие оценки оральных контрацептивов с теми же прогестагенами, но с 20 мкг ЭЭ, были 3,26 (2,88-3,69), 3,50 (3,09-3,97) и 4,84 (3,19-7,33). И только препараты, содержащие чистые прогестагены не повышали риск ВТЭ, независимо от того, принимались ли они как таблетки с низкой дозой норэтистерона, либо таблетки с дезогестрелом, или в виде гормональных релизинг систем [122-125].

В немецком исследовании случай-контроль J. Dinger (2007-2010 гг.) оценивал риски ВТЭ при использовании оральных контрацептивов нового поколения, содержащих ДРСП и ДНГ, который впервые был включен в исследование. Проведение данного исследования базировалось на противоречивости данных двух вышеупомянутых европейских исследований (A.V.H. Vlieg и Lidegaard 2009) и двух крупных проспективных когортных исследований, специально предназначенных для оценки риска тромбоземболических осложнений среди женщин, принимающих КОК с ДРСП. В первом исследовании (J. Dinger, 2007) среди 60 000 европейских женщин, принимающих КОК с ДРСП, не было обнаружено доказательств повышенного риска ВТЭ по сравнению с женщинами, принимающими ЛНГ. Это исследование исключало женщин, принимающих препараты на протяжении долгого времени, и в его разработке и анализе были предприняты все необходимые меры для контроля за погрешностями по нескольким факторам, включая продолжительность применения КОК, индекс массы тела и семейный анамнез ВТЭ [85,86]. Кроме того, в другом крупном когортном исследовании (Seeger JD, 2007), которое включало 67 000 женщин из автоматизированной базы данных страховых компаний США, никаких доказательств повышенного риска ВТЭ среди женщин, принимающих препараты, содержащие дроспиренон относительно тех, кто принимает КОК, содержащие другие прогестагены, включая ЛНГ обнаружено не было [153]. На основании этих данных, целью

исследований Dinger J было предоставлено дополнительный набор эмпирических данных в проводимом исследовании для более четких выводов. Было проанализировано 680 случаев ВТЭ и 2720 женщин группы контроля. Полученные данные корректировались с учетом девяти потенциальных факторов погрешности, включая персональный и семейный анамнез ВТЭ, индекс массы тела, продолжительность использования КОК и курение. Соотношение шансов (ОШ) для ВТЭ, связанное с применением КОК, по сравнению с женщинами, которые никогда не принимали КОК до индексируемой даты, составляло 1,9 (95% ДИ 1,5-2,5), скорректированное ОШ составило 2,3 (95% ДИ 1,7- 3,0). Оценка препарата, содержащего ДНГ/ЭЭ по сравнению с любыми другими низкодозированными КОК составила 0,9 (95% ДИ 0,6-1,3), скорректированное ОШ - 0,9 (95% ДИ 0,6-1,4). Первоначальные ОШ для ДНГ/ЭЭ и ДРСП/ЭЭ по сравнению с низкими дозами ЛНГ/ЭЭ составили 1,1 (95% ДИ 0,7-1,8) и 1,0 (95% ДИ 0,6-1,6) соответственно; Скорректированные ОШ были 1,1 (95% ДИ 0,7-1,9) и 1,0 (95% ДИ 0,6-1,8). Данное исследование еще раз подтвердило повышенный риск тромбозомболических осложнений у женщин, принимающих КОК. А также тот факт, что ОШ риска ВТЭ (первоначальных и скорректированных) при приеме препаратов, содержащих ДНГ/ЭЭ и ДРСП/ЭЭ при сравнении с другими низкодозированными КОК, включая препарат ЛНГ/ЭЭ имели схожие данные и не подтверждают повышенного риска развития ВТЭ для препаратов, содержащих диеногест и дроспиренон [85,86].

Таким образом, за последние 10 лет было проведено множество исследований по сравнению различных типов прогестинов в их влиянии на систему гемостаза для выявления наиболее безопасного препарата у женщин.

Существует также классификация комбинированных оральных контрацептивов по ежедневным дозам гормональных составляющих в течение 1 месяца. Различают 3 группы:

- Монофазные - уровень гормональных веществ в препарате остается неизменным в течение всего приема («Ригевидон», «Регулон», «Новинет», «Фемоден», «Диане-35», «Логест», «Силест»);
- Двухфазные - содержат две различные комбинации эстрогена и прогестина («Антеовин», «Нео-эуномин»);
- Трехфазные - содержат три комбинации гормонов, которые меняются в течение менструального цикла («Три-регол», «Тризистон», «Триквилар», «Триновум»).

Двухфазные и трехфазные препараты в отличие от монофазных были созданы для имитации секреции эстрогенов и гестагенов в нормальном менструальном цикле. Суммарное содержание стероидов в них ниже, чем у других препаратов, поэтому ниже вероятность возникновения побочных эффектов, но при этом они считаются несколько менее надежными. Ввиду их особой схемы применения, такие препараты не рекомендуются при эндометриозе, фиброзно-кистозной мастопатии, гиперпластических процессах эндометрия, но весьма эффективны у молодых нерожавших женщин при посткастрационном синдроме, при лечении альгодисменореи, а также у женщин старше 35 лет [29,32,33].

За последние десятилетия КОК является не только самым распространенным методом контроля рождаемости, но и препаратом выбора в лечении многих заболеваний. По данным многочисленных исследований, применение КОК ассоциируется с рядом положительных, неконтрацептивных эффектов: снижение частоты гиперпластических процессов в молочных железах на 40-60%, нормализация менструальной функции, уменьшение частоты дисфункциональных маточных кровотечений, гиперплазии эндометрия, воспалительных заболеваний половых органов, возникновения внематочной беременности, железодефицитных анемий, а также вероятности развития предменструальных симптомов, дисменореи, эндометриоза; также на 40-60% сокращается частота фолликулярных кист яичников [29,34,35]. С 1994 года ВОЗ

совместно с рядом международных организаций и учреждений 18 стран мира разрабатывает международные медицинские критерии приемлемости гормональной контрацепции, и с тех пор каждые 5 лет проводится их переоценка. Целью создания этих критериев является предоставление рекомендаций для врачей о назначении того или иного метода контрацепции. Суть подхода состоит в том, что каждое заболевание/состояние определяется либо как набор индивидуальных характеристик (например, возраст, анамнез беременности), либо как ранее известное или диагностированное медицинское состояние [23,29,176].

Таким образом можно сделать вывод о том, что за прошедшие годы произошло большое количество важных изменений в составе и применении КОК. Появились низко- и микродозированные препараты, созданы контрацептивы с компонентами, максимально приближенными к эндогенным гормонам, разработаны новые режимы и пути их введения. Все это привело к значительному уменьшению частоты нежелательных побочных эффектов и существенно повысило интерес женщин к использованию гормональной контрацепции. Однако, принимая во внимание высокую распространенность данной категории препаратов, необходимо учитывать, что даже небольшое повышение риска при их приеме может нанести непоправимый вред здоровью большому проценту населения.

1.2 Генетические и приобретенные формы тромбофилии, как фактор риска тромботических и акушерских осложнений

Гормональная контрацепция, как метод предохранения от нежелательной беременности и метод лечения различных гинекологических патологий, с каждым годом приобретает большую распространённость среди женщин репродуктивного возраста. Применение КОК связано с целым рядом побочных эффектов, но самыми опасными и часто встречающимися являются

тромботические осложнения. В настоящее время установлено, что важнейшей их причиной являются врожденные или/и приобретенные, порой скрытые, нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам [11,23,25].

Еще в 1856 году Рудольф Вирхов предложил гипотезу, которая приводит к пониманию трех основных причин венозного и артериального тромбоза: снижение скорости кровотока, повреждение стенки сосуда и изменение состава циркулирующей крови. По мере изучения гемостатических и фибринолитических путей выяснилось, что существуют определенные факторы, которые могут создать дисбаланс в процессе свертывания крови и, таким образом, привести к тромбозу, как первоначально предполагал Вирхов. Изучение путей коагуляции и фибринолиза помогло определить конкретные факторы, которые могут вызвать такой дисбаланс в гемостазе. Предрасположенность к тромбообразованию может возникать как из-за наличия генетических факторов, так и приобретенных изменений в механизме свертывания крови или, чаще, взаимодействия между генетическими и приобретенными факторами. Однако, если в обычной жизни наличие генетической тромбофилии может протекать бессимптомно, то при присоединении некоторых факторов чаще всего можно наблюдать фенотипические проявления данной патологии. К таким факторам относятся: оперативные вмешательства, травмы, сопровождающиеся длительной иммобилизацией, ожирение, курение, длительные авиаперелеты, онкологические заболевания, прием гормональных контрацептивов и период беременности. Так, период беременности сопровождается физиологической гиперкоагуляцией на фоне высоких уровней гормонов в крови и большой нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, также и прием гормональных контрацептивов предрасполагает к повышенному свертыванию крови [8,20,22,145,150].

Так же необходимо принять во внимание наличие в организме компенсаторных возможностей, так называемых естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина C, протеина S). Их физиологическая роль заключается в препятствовании активации факторов свертывания крови, нейтрализации и ингибировании активных факторов коагуляции, блокированию активации тромбоцитов, их активных форм и (или) тромбоцитарных факторов на стадиях как протромбиназо-, так и тромбинообразования, способствующих появлению фибрина, а также препятствованию полимеризации фибрин-мономеров. Соответственно, их врожденный или приобретенный дефицит приводит к повышенному риску тромбозов [20,24,46].

На данный момент известно немало полиморфизмов генов, а также приобретенных состояний, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови. В той или иной комбинации их наличие является фактором риска как тромботических осложнений, так и различных осложнений беременности. Ниже приведены наиболее распространенные врожденные и приобретенные патологии системы гемостаза.

Мутация фактора V Leiden

Мутация фактора свертывания V Leiden (F V Leiden) была открыта в 1994 году Bertina R.M., et al., и до сих пор считается наиболее распространенной причиной тромбофилии, выявляется у 5% европейцев и у около 50% пациентов с тромбозами. По данным Bick R.L., 2002 наличие мутации фактора V Leiden увеличивает риск ВТЭ у гетерозиготных носителей в 3-8 раз по сравнению с общей популяцией, у гомозиготных носителей - в 50-80 раз [22,24,58,167].

С момента открытия мутации было проведено множество исследований пациентов со склонностью к тромбообразованию. Так в 1995 году Rosendaal et al. провели исследование, в которое были включены 471 пациент в возрасте до 70 лет с наличием по меньшей мере единственного эпизода тромбоза в течение жизни. Мутация фактора V Leiden была выявлена у 19,5%. По данным другого

исследования P. Ridker et al. в 1995 году среди врачей мужского пола с тромбозом глубоких вен (ТГВ) или ТЭЛА в анамнезе, мутация F V Leiden была обнаружена у 11,6%. Относительный риск тромбообразования при данной мутации составил 2,7 [61,167,168].

Ежегодные случаи тромбоэмболических осложнений при мутации F V Leiden составляют 0,67% (0,1% в общей популяции). Следовательно, риск тромбообразования у носителей данной мутации увеличивается в 6,6 раз [22,24,154].

Существуют также сведения о том, что риск тромботических осложнений у женщин – носителей мутации фактора V Leiden значительно выше, чем у мужчин. По результатам исследования Vandenbrouke et al. в 1994 году, из 155 женщин с ТГВ, у 23 % была обнаружена данная мутация. Таким образом, у пациенток с мутацией фактора V Leiden риск тромботических осложнений увеличивается 8 раз. По данным Ridker P.M. et al. 1995, у мужчин с такой мутацией риск тромботических осложнений увеличивается в 2,7 раза [48,61,119].

Так же наличие данной мутации может влиять на течение и исходы беременности. Как уже доказано, мутация фактора V Leiden может вызывать такие осложнения беременности, как синдром потери плода (СПП), преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преэклампсию, внутриутробную задержку роста плода (ВЗРП) и др. [24,162,179].

Суть данной мутации заключается в замене аминокислот аргинина на глутамин в позиции 506 гена, кодирующего фактор V. В результате мутации F V Leiden происходит нарушение функции системы протеина C, самого важного антикоагуляционного пути в организме. В условиях обычной жизни, когда сохраняются компенсаторные функции организма, фенотипически мутация может себя никак не проявлять. Но при наступлении беременности, когда в организме происходят естественные процессы гиперкоагуляции и риск тромботических осложнений увеличивается в 5-6 раз, наличие сопутствующей

мутации фактора V Leiden создает предпосылки для своей фенотипической реализации, а именно, развитие микротромбоза, системной эндотелиопатии, нарушения маточно-плацентарного кровотока, инфаркта плаценты [22,24,162].

По данным многочисленных исследований, у женщин-носителей данной мутации привычное невынашивание беременности наблюдается в 2 раза чаще, риск преждевременных родов повышается в 6 раз, риск ПОНРП увеличивается в 17 раз. A Dizon-Townson et al. 1996 в своем исследовании доказали, что риск развития тяжелых форм преэклампсии и HELLP-синдрома у носителей мутации фактора V Leiden увеличивается 5 раз [24,162,179].

Что касается применения КОК, по данным D.N. Cooper et al., 1997, у женщин с гетерозиготной мутацией фактора V Leiden риск ВТЭ увеличивается в 34 раза по сравнению с группой контроля. При наличии гомозиготной мутации, риск тромбозов увеличивается в 80-100 раз, по сравнению с группой контроля (табл.1) [22,48,167,168].

Таблица 1

**Частота встречаемости мутации F V Leiden и связанные с ней риски
тромботических и акушерских осложнений**

Ген	Частота в популяции	Тромботические осложнения	Осложнения беременности
F V Leiden	2-7%	*Выявляется у 50% с тромбозами *Венозные тромбозмболии (при А/А) - в 3,7 раза * Риск повторной тромбозмболии (при А/А) – в 4 раза * Инфаркт миокарда (при А/А) – в 1,5 раза *Риск ТО при приеме КОК у гетерозигот	*Частота встречаемости у беременных с ВТЭ – 30-50% *СПП – 20 % *Необъяснимое бесплодие *Преэклампсия *ПОНРП *Привычное невынашивание беременности *ФПН *АГП *ВЗРП

		увеличивается в 34 раза, у гомозигот – в 80-100 раз *Риск ТО при приеме ЗГТ увеличивается в 7 раз	* Риск развития HELLP-синдром увеличивается в 5 раз *Риск преждевременных родов увеличивается в 6 раз
--	--	--	--

Мутация протромбина G20210A

Протромбин синтезируется в печени и является главным фактором в каскадном процессе свертывания крови. В ходе ферментативного расщепления протромбина образуется тромбин - первая стадия образования кровяного сгустка. Мутация гена протромбина (G20210A) характеризуется заменой нуклеотида гуанина (G) нуклеотидом аденин (A) в позиции 20210. Эта мутация повышает уровень протромбина в крови в полтора-два раза [22,24,119].

Наличие мутации протромбина G20210A также считается наиболее опасной по риску тромбообразования и частой причиной врожденной тромбофилии. Известна данная мутация с 1996 года, когда Poort S et al. провели исследования 28 пациентов с отягощенным семейным тромботическим анамнезом. После проведения диагностики методом ПЦР мутация протромбина G20210A была обнаружена у 18%. В группе контроля мутацию выявили у 6,2%. В 1998 было проведено исследование F. Rosendaal et al., где из 5500 пациентов данная мутация была выявлена у 2-4%. Частота встречаемости гетерозиготной мутации протромбина в популяции составляет 1:25 000, а риск тромбообразования увеличивается в 2-6 раз. Мутация протромбина в популяции встречается так же часто, как и мутация F V Leiden, и для обеих мутаций характерно аутомно-доминантное наследование. Также встречаются случаи комбинированной формы тромбофилии, при которой сочетаются наследование мутации F V Leiden и протромбина, в таком случае риск тромботических осложнений увеличивается в 50-80 раз, как при носительстве гомозиготной формы мутации F V Leiden. Частота встречаемости данной комбинации мутаций

составляет 3 случая на каждые 500 пациентов с венозным тромбозом в анамнезе [24,46,48,56,60].

В результате крупного исследования по изучению распространённости мутации F II протромбина G20210A, которое было проведено в 9 странах и включало 5527 пациентов, в Южной Европе распространённость составила 3%, в Северной Европе - около 1,7%. Данная мутация, как и мутация F V Leiden, крайне редко встречается в Азии и Африке. Распространённость мутации протромбина среди жителей Кавказа составляет 2% [22,119].

По результатам недавних исследований, наряду с тромбозом глубоких вен (риск ТГВ у таких пациентов увеличивается в 3,4 раза, в сравнении с общей популяцией) данная мутация может вызывать цереброваскулярные тромбоокклюзивные осложнения. Также, как и при других мутациях генов системы гемостаза, риск развития тромботических осложнений при наличии мутации протромбина многократно возрастает при приеме оральных контрацептивов и во время беременности. В частности, нередко описываются случаи тромбозов редких локализаций (вен головного мозга, чревного ствола) при приёме оральных контрацептивов у носителей данной мутации [1,7,62,131,154].

Чаще всего (в 75% случаев) тромботические проявления мутации протромбина манифестируют после 45 лет, хотя риск повторных тромбозов велик у лиц моложе 45 лет (ОР = 4,8) [3,24].

Также доказано, что мутация протромбина встречается у 7-8% женщин с синдромом потери плода и у женщин, перенесших преждевременную отслойку плаценты (табл.2) [24,162,179].

В последнее время стала известна другая мутация протромбина в локусе Thr 165 Met, которая еще мало изучена. Ее неотъемлемое влияние на систему гемостаза в сторону гиперкоагуляции и, как результат, повышение риска тромбозов и осложнений беременности у носителей данной мутации доказывают

клинические исследования кафедры Акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) под руководством член-корр. РАН, проф. Макацария А.Д. Наличие данной мутации также повышает риск ранних венозных и артериальных тромбозов, риска развития инфаркта миокарда, инсульта, тромбозов на фоне приема КОК. Из акушерских осложнений среди пациенток с привычным невынашиванием беременности, ПОНРП, ФПН, АГП и ЗВУР, а также с бесплодием необъяснимого генеза была обнаружена мутация гена протромбина Thr165Met [22,24].

Таблица 2

Частота встречаемости мутации протромбина G20210A и связанные с ней риски тромботических и акушерских осложнений

Ген	Частота в популяции	Тромботические осложнения	Осложнения беременности
Протромбин G20210A	1-4%	* Венозный тромбоз – в 3 раза * Инфаркт миокарда в возрасте до 51 года – в 5 раз * Инфаркт миокарда на фоне курения – в 40 раз *Риск ТГВ увеличивается в 3,4 раза	*Частота встречаемости у беременных с ВТЭ – 10-20% *СПП – 2-4 % *Необъяснимое бесплодие *Презеклампсия *ПОНРП *Привычное невынашивание *ФПН *АГП *ВЗРП *HELLP-синдром

Как уже отмечалось ранее, несмотря на то, что в циркуляции имеются все факторы, необходимые для образования тромба, в естественных условиях при наличии целых сосудов кровь остается жидкой. Это обусловлено наличием в кровотоке противосвертывающих веществ - естественных антикоагулянтов.

Естественные антикоагулянты делятся на первичные и вторичные. Первичные антикоагулянты всегда присутствуют в циркуляции, вторичные – образуются в результате протеолитического расщепления факторов свертывания крови в процессе формирования и растворения фибринового сгустка. Таким образом, врожденный или приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов приводит к тяжелым тромботическим осложнениям. Наиболее опасными патологиями и важнейшими факторами развития тромбозов являются дефицит Протеина С, Протеина S и антитромбина III [1,3,10,23].

Дефицит протеина С

Протеин С (РС) является естественным антикоагулянтом, витамин К-зависимым гликопротеину, в неактивной форме он синтезируется в печени. Активированный протеин С - сериновая протеаза, функция которой направлена на инактивацию факторов Va и VIIIa, важный регулятор активности тромбина на поверхности эндотелия. Протеин С активируется при взаимодействии тромбина с тромбомодулином. Эта связь ускоряет образование тромбина в форму активированного протеина С. Активность протеина С усиливается его кофактором - протеином S. Активированный протеин С протеолитически инактивирует факторы Va и VIIIa в присутствии протеина S, фосфолипида и кальция, ингибируя дальнейшую активацию тромбина. В норме уровень протеина С составляет 65-145%. При беременности он несколько повышается и составляет 70-150%, еще больше он повышается в послеродовом периоде [22,23,46,79].

Врожденный дефицит протеина С обусловлен мутацией гена. Известно более 150 вариантов мутаций гена. Очень часто дефицит протеина С сочетается с мутацией фактора F V Leiden. Дефицит протеина С встречаются несколько чаще, чем дефицит антитромбина III. По данным Cooper D.N et al., 1997 среди больных

с ТГВ и ТЭЛА эту патологию отмечают примерно у 10% пациентов, в то время как дефицит антитромбина III выявляется только у 3-8%. [22,24,174].

Дефицит протеина С наследуется аутосомно-доминантно. Уровень протеина С у гетерозиготных носителей равен 30-60% от нормы, гомозиготные практически не имеют протеина С и погибают внутриутробно или сразу после рождения. Чаще всего проявление данной патологии манифестирует в молодом возрасте (20-30 лет). По данным Pabinger I. et al., 1996 г. к 30 годам тромботические осложнения проявляются у 50% носителей данной мутации, к 40 годам – у 80%. По результатам другого крупного исследования случай-контроль (Haywood S. et. al., 2005) была выявлена взаимосвязь данной мутации и артериальных тромбозов. Доказано, что наличие врожденного дефицита протеина С повышает риск развития инсульта у молодых людей в 6,5 раз [25,46,51,139].

В 1993 году было проведено исследование Henkens C. et al., по результатам которого выявилось развитие тромботических осложнений у 30% пациентов с врожденным дефицитом протеина С и у 3% пациентов при нормальном его уровне. Наиболее частыми тромботическими осложнениями при дефиците протеина С являются тромбоз глубоких вен (в 63 % случаев) и ТЭЛА (40%) и рецидивирующие поверхностные тромбофлебиты. По данным Sugiura et al., 2005 риск развития тромботических осложнений при наличии дефицита протеина С во время беременности составляет 3-10%, в послеродовом периоде – 7-19%. Риск мертворождений при данной патологии увеличивается в 2,5 раз (B.Sanson et al., 1996). Также среди осложнений беременности при носительстве данной мутации чаще всего встречаются привычное невынашивание (до 27,9%), микротромбозы плаценты и соответствующие нарушения фетоплацентарного кровотока, неонатальная, коагулопатия; синдром неонатальной фульминантной пурпуры (проявляется экхимозами в области головы, туловища, конечностей, часто сопровождается церебральными тромбозами и инфарктом (табл.3) [51,79,139,159,161].

Дефицит протеина S

Протеин S (PS) является витамин К-зависимым протеином с антикоагулянтными свойствами, неэнзиматическим кофактором протеина C и принимает участие в инактивации факторов Va и VIIIa. Как и протеин C, протеин S синтезируется в печени. В кровообращении он существует в 2 формах - свободного протеина S и связанного с C4-компонентом комплемента. В норме 60-70% протеина S связано с C4-компонентом комплемента - регулятором классического пути системы комплемента. Уровень связывания протеина S с C4-компонентом комплемента определяет содержание свободного протеина S. Только свободная форма протеина S служит кофактором активированного протеина C (APC) [22,24,25,53].

В норме уровень протеина S в плазме составляет 80-120%. При беременности уровень и свободного, и связанного протеина S снижен и составляет 60-80% и ниже в послеоперационном периоде [20,22].

Первые данные о взаимосвязи врожденного дефицита протеина S с тромботическими осложнениями были представлены Walker в 1984 году. Последующие исследования в семьях с наследственным дефицитом протеина S только подтвердили эту гипотезу. Дефицит протеина S наследуется аутосомно-доминантно. В основном встречаются случаи гетерозиготного носительства. В настоящее время известно до 70 мутаций гена протеина S. Врожденный дефицит протеина S в общей популяции встречается 1 на 15-20000 или в 0,03-0,13%. У лиц с врожденным дефицитом протеина S риск тромботических осложнений возрастает в 6-10 раз. Манифестирует данная патология в виде тромбоза обычно в молодом возрасте до 25 лет, а риски рецидива тромбозов по данным Goodnight S.H. et al., 2001 составляют 63%. Наиболее частыми клиническими проявлениями при данной патологии являются ТГВ, ТЭЛА и поверхностные тромбофлебиты. Также часто встречаются случаи артериальных тромбозов. Что касается осложнений беременности, по данным Sanson S.B. et al., 1996, при наличии

дефицита протеина S, риск самопроизвольного выкидыша, антенатальной гибели плода (АГП) увеличивается в 1,8 раз (табл.3) [24,51,65,79,80].

Дефицит антитромбина III

Антитромбин III (АТ III) является естественным антикоагулянтом, гликопротеином, который отвечает за 75% всей антикоагулянтной активности плазмы. АТ III, как и PAI-1 принадлежит к семейству серпинов, является сериновым ингибитором протеиназ (кофактором гепарина 1). Он формирует комплексы с тромбином, калликреином, факторами IXa, Xa, XIa и XIIa, инактивируя их прокоагулянтную активность. В присутствии гепарина эта реакция ускоряется более чем в 10000 раз [10,22,24].

Врожденный дефицит антитромбина III известен с 1965 года, когда Egeberg впервые выявил взаимосвязь между дефицитом АТ III и тромботическими осложнениями. Наследуется данная патология аутосомно-доминантно, в основном встречается гетерозиготное носительство, так как гомозиготы обычно погибают в раннем возрасте вследствие тромботических осложнений. По последним данным известно до 250 мутаций этого гена. Распространенность данной патологии сильно отличается у жителей в разных этнических группах. В европейской части населения частота встречаемости дефицита АТ III составляет 1:2000-1:5000. По данным Kitchens K.S. et. al., 2002 распространенность данной патологии в популяции составляет 1:250-1:500. Среди больных с тромбоэмболическими осложнениями частота встречаемости дефицита АТ III составляет 3-8%, а риск тромбозов при носительстве данной патологии увеличивается даже больше, чем при мутации F V Leiden - в 6-10 раз. По данным многочисленного шотландского исследования, основанного на изучении крови доноров, почти из 9700 обследованных (0,18%) у 16 был обнаружен дефицит антитромбина III [23,24,163].

Существует две формы дефицита АТ III, 1 тип характеризуется снижением уровня АТ III в плазме крови и снижением его активности, для 2 типа характерно снижение активности АТ III при его нормальном уровне в плазме. Клинические проявления данной мутации обычно манифестируют в возрасте от 10 до 35 лет (у 5% носителей тромбозы возникают впервые до 10 лет), с возрастом риск тромбообразования увеличивается (у 95% носителей тромбозы возникают в 50-60 лет) [Goodnight S.H. et al., 2001]. Частота рецидивов тромбоза составляет 63% (Pabinger I. et al., 1996). Наиболее частыми клиническими проявлениями дефицита АТ III являются ТГВ, ТЭЛА, илеофemorальный тромбоз, тромбоз почечных, мезентериальных вен, вен сетчатки глаза и нижней поллой вены. Артериальные тромбозы встречаются довольно редко. Что касается осложнений беременности, то для этой патологии наиболее характерно привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, микротромбозы плаценты, нарушение фетоплацентарного кровотока (табл.3). Дефицит антитромбина III у новорожденного вызывает высокий риск развития респираторного дистресс-синдрома, внутричерепных кровоизлияний [22,51,79,139,142].

Таблица 3

Частота встречаемости наследственного дефицита естественных антикоагулянтов и связанные с ними риски тромботических и акушерских осложнений

Ген	Частота в популяции	Тромботические осложнения	Осложнения беременности
Дефицит протеина С	0,2-0,4%	*ТГВ – 63% случаев *ТЭЛА – 40% случаев *Поверхностные рецидивирующие тромбофлебиты	*ТО во время беременности – 3-10%, в послеродовом периоде – 7-19% *Риск мертворождений повышается в 2,5 раз

Продолжение таблицы 3

		*Повышает риск инсульта в молодом возрасте в 6,5 раз	*Привычное невынашивание - до 27,9% *Микротромбозы плаценты *Нарушения ФПК *Неонатальная, коагулопатия; *Синдром неонатальной фульминантной пурпуры
Дефицит протеина S	0,03-0,13%	*Риск ТО возрастает в 6-10 раз *Рецидив тромбозов – 63% * ТГВ, ТЭЛА *Поверхностные тромбофлебиты *Артериальные тромбозы	*Частота встречаемости у беременных с ВТЭ – 2-10% *Риск самопроизвольного выкидыша и АГП увеличивается в 1,8 раз
Дефицит АТ III	0,02%	* У 10% пациентов с ТГВ и ТЭЛА *Риск ТО возрастает в 6-10 раз *У 95% носителей тромбозы возникают в 50-60 лет *Рецидив тромбозов – 63% *ТГВ, ТЭЛА, илеофemorальный тромбоз, тромбоз почечных, мезентериальных вен, вен сетчатки глаза и НПВ	*Частота встречаемости у беременных с ВТЭ – 1-5% *Высокий риск развития респираторного дистресс-синдрома, внутричерепных кровоизлияний новорожденных *Микротромбозы плаценты *Нарушение ФПК

Полиморфизм ингибитора активатора плазминогена типа 1 (РАI-1)

Ингибитор активатора плазминогена типа 1 (РАI-1) является гликопротеином, относится к семейству серпинов. Синтез РАI-1 происходит в

гепатоцитах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, эндотелии. Повышение его уровня в крови (в том числе, при полиморфизмах гена PAI-1) приводит к снижению активности плазминовой системы. По данным многочисленных исследований было отмечено, что при наличии полиморфизма PAI-1 (4G/4G), уровень PAI-1 в крови увеличивается на 25%. Частота встречаемости данного полиморфизма в популяции составляет 26% в гомозиготном варианте и 50% в гетерозиготном [22,24,50].

Не следует недооценивать важнейшую роль PAI-1 в различных процессах организма и ряда осложнений, возникающих при его повышенной концентрации. Так, было доказано, что очень большую роль играет PAI-1 в патогенезе тромбобразования и в ряде акушерских осложнений. По результатам недавних исследований, повышение уровня PAI-1 вызывает высокий риск развития инфаркта миокарда, особенно в возрасте 40-55 лет. При повышении уровня PAI-1 очень часто у пациентов наблюдаются ТГВ в послеоперационном периоде. Вовлеченность гликопротеина PAI-1 в такие процессы, как синтез ТТГ, синтез липопротеинов высокой плотности, инсулина и инсулиноподобного фактора роста типа 1 говорит о его причастности к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний, гиперлипидемии, атеросклеротическим процессам, сахарному диабету 2 типа (Agirbasli et al., 2005) [50,55,179].

На основании недавних исследований случай-контроль P. Wiklund et. al в 2005 году и C.Bang et al. в 2001 году, было доказано, что полиморфизм PAI-1 может являться независимым фактором риска развития инсульта. У носителей гомозиготной мутации риск развития инсульта повышается в 2-3 раза по сравнению с теми, у кого такой мутации нет [50,55].

В акушерско-гинекологической практике наличие полиморфизма PAI-1 и повышение его уровня в крови может вызывать ряд осложнений. PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, так, при наличии полиморфизма PAI-1 наступает дисинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования. Возникает недостаточность протеаз,

которые синтезирует бластоциста, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедрится на необходимую глубину, нарушается инвазия трофобласта. Соответственно, в дальнейшем такие нарушения влекут за собой патологию плацентации, эндотелиопатию, ранние и поздние выкидыши, развитие преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, ВЗРП, синдрома потери плода, ПОНРП, а также других тромботических осложнений, связанных с активацией системы гемостаза во время беременности (табл.4) [1, 22, 24]. В исследовании Glueck C.J., Phillips H. в 2000 году, проводилось сравнение исходов беременностей у 68 женщин с мутацией гена PAI-1 4G/4G по сравнению с 54 женщинами, не имевшими данной мутации. По итогам исследования было выявлено, что у женщин с данной мутацией рождалось больше недоношенных детей (10% против 4%, $P = 0,021$), больше ВЗРП (3% против 0%, $P = 0,035$) и случаи других осложнений беременности (37% против 21%, $P = 0,001$). Также, несколько других исследований (Sun et al. 2009, Aarabi et al. 2011) подтвердили, что у женщин с привычным невынашиванием беременности и нарушениями имплантации эмбриона гомозиготный полиморфизм PAI-1 был обнаружен значительно чаще, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Таким образом, был сделан вывод о том, что PAI-1 вносит вклад в ранние потери беременности [45,95,157,179].

Таблица 4

Частота встречаемости мутации гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) и связанные с ней риски тромботических осложнений и патологии беременности.

Ген	Частота в популяции	Тромботические осложнения	Осложнения беременности
PAI-1	Гетерозиготы 4G/5G – 50% Гомозиготы 4G/4G – 26%	* ТГВ в послеоперационном периоде * Артериальные и венозные тромбозы	*Нарушение имплантации * ПОНРП * ФПН

Продолжение таблицы 4

		* Инфаркт миокарда инсульта выше в 2-3 раза * онкологические заболевания	* Риск	*ЗВУР *СПП * Преэклампсия * HELLP-синдром
--	--	--	--------	--

Полиморфизм генов тромбоцитарных гликопротеинов

На данный момент имеется множество сведений о влиянии полиморфизмов тромбоцитарных рецепторов на частоту развития артериальных тромбозов.

Гликопротеин IIb/IIIa

Гликопротеин IIb/IIIa кодирует бета-3 субъединицу интегрин-комплекса поверхностного рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, известную также как гликопротеин-3а (GPIIIa). Она обеспечивает взаимодействие тромбоцита с фибриногеном плазмы крови, что приводит к быстрой агрегации тромбоцитов и, таким образом, к последующему купированию поврежденной поверхности эпителия [22-24,172].

Частота встречаемости данного полиморфизма в популяции составляет— 16-25%. По результатам недавних исследований, наличие данного полиморфизма повышает агрегацию тромбоцитов, снижает ретракцию, а также играет важную роль в возникновении атеротромботических осложнений. Также подтверждается возможная роль полиморфизма в патогенезе коронарного тромбоза. По данным исследований (D. Burr et al., 2003, Di Castelnuovo et. al., 2005), риск развития инфаркта миокарда при наличии полиморфизма GpIIIa увеличивается в 6 раз. А случаи инфаркта миокарда у лиц моложе 60 лет встречаются в 3,6 раз чаще, чем в группе контроля. На основании исследований, проведенных (Vlachadis N., Tsamadias V., 2015, 2017, а также Vrachnis N., Emmanuel E., 2016) можно судить о том, что наличие полиморфизма GpIIIa повышает риск ранних потерь плода, может вызывать привычное

невынашивание, а также нарушение имплантации в процессе процедуры ЭКО [24,139,172].

Гликопротеин Ia/IIa

Гликопротеин Ia (GpIa) является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину. Взаимодействие рецепторов тромбоцита с ними приводит к прикреплению тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда и их активации. Таким образом гликопротеин Ia играет важную роль в первичном и вторичном гемостазе [22,24,172].

Частота встречаемости в общей популяции полиморфизма гликопротеина Ia составляет – 30-54%. Его наличие в основном приходится на долю населения Европы и Америки, реже встречается среди афроамериканцев. Множественные клинические исследования подтверждают связь полиморфизма GpIa с наличием риска артериальных тромбозов, в основном в молодом возрасте, а также предрасположенности к микрососудистым нарушениям у больных сахарным диабетом [22,23,156].

Наличие данного полиморфизма увеличивает риск развития инфаркта миокарда в 3 раза по сравнению с теми, у кого этого полиморфизма нет, повышает риск послеоперационных тромбозов, постангиопластических тромбозов, ишемического инсульта. Среди акушерских осложнений для полиморфизма гена GpIa также характерно привычное невынашивание, повышенный риск потери плода на ранних сроках вследствие нарушения имплантации, фетоплацентарная недостаточность (табл.5). Риски вышеуказанных осложнений существенно повышаются при наличии двух полиморфизмов GpIa и GpIIa, что свидетельствует о синергетическом эффекте двух полиморфизмов. (Vlachadis N., Tsamadias V., 2015) [24,139,172].

Таблица 5

**Частота встречаемости мутаций генов тромбоцитарных рецепторов,
связанные с ними риски тромботических осложнений и патологии
беременности**

Ген	Частота в популяции	Тромботические осложнения	Осложнения беременности
Гликопротеин Ia/IIa (GpIa)	30-54%	* Риск развития инфаркта миокарда повышается в 3 раза * Повышенный риск послеоперационных тромбозов. * Развитие постангиопластических тромбозов, ишемического инсульта.	* Повышенный риск потери плода на ранних сроках * Привычное невынашивание * ФПН
Гликопротеин IIb/IIIa (GpIIIa)	16-25%	* Инфаркт миокарда – в 2,8 раза * Инфаркт миокарда у пациентов моложе 60 лет – в 6 раз	* Повышенный риск потери плода на ранних сроках * Привычное невынашивание * ФПН *Нарушения имплантации

Гипергомоцистеинемия

Гомоцистеин (ГЦ) – это аминокислота, которая является продуктом метаболизма метионина, впервые была открыта в 1932 году. В метаболизме ГЦ участвуют витамины В12, В6, фолиевая кислота. В течение последних десятилетий активно изучаются механизмы влияния повышенного уровня

гомоцистеина на организм. На основании множественных исследований была установлена четкая взаимосвязь между повышенным уровнем гомоцистеина и риском развития венозных, артериальных тромбозов, уродствами плода, различными осложнениями беременности, а также высоким риском развития онкологических заболеваний [22,24,73,83].

Повышенный уровень гомоцистеина в крови влияет на множество механизмов, участвующих в тромбообразовании, таких как коагуляционный каскад, сосудисто-тромбоцитарное звено, сосудистая стенка, гладкомышечные клетки сосудов, ингибирование естественных антикоагулянтных механизмов и процессов фибринолиза [23,74,103,113].

В 2002 году профессором Kitchens K.S. et al., было выявлено, что тяжелые формы гипергомоцистеинемии (ГГЦ) встречаются довольно редко, а частота встречаемости средней степени данного заболевания (повышение уровня гомоцистеина более 15 мкмоль/л) встречается в 10% случаев в общей популяции. По результатам другого исследования Malinow M.R. et al., 1999 было доказано, что риски сердечно-сосудистых осложнений у людей с данной патологией повышаются на 40% по сравнению с теми, у кого уровень гомоцистеина равен 10 мкмоль/л [89,103,112].

По данным Макацария А.Д. и др. (2003), было установлено, что ГГЦ является ведущим звеном в структуре тромбофилии у пациенток СПП, развитием ПОНРП, преэклампсии и других тромботических осложнений в период беременности [22-24].

Так же были изучены механизмы развития данного заболевания, как генетически обусловленные, так и приобретенные. На сегодняшний день к приобретенным факторам относят такие системные заболевания, как сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, ревматоидный артрит, гипотиреозидизм и др. Также на уровень ГЦ в крови может влиять применение лекарств, взаимодействующих с обменом ГЦ (теофиллин, метотрексат и др.),

возраст, образ жизни, дефицит витаминов (фолиевой кислоты, витаминов В6 и В12), участвующих в обмене фолатов. К генетическим факторам развития ГГЦ относят наличие дефектов ферментов фолатного цикла (MTHFR C677T, MTAS, MTRR, MTR), что приводит к снижению их функциональной активности, нарушению фолатного цикла, накоплению гомоцистеина в клетках и повышению уровня гомоцистеина в плазме крови [78,83].

Мутации генов метилтетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T и A1298C (MTAS)

В 80-х гг. учеными была доказана взаимосвязь между мутацией гена цистатионин-β-синтазой и ГГЦ. Но позднее было выявлено, что более значимой причиной повышения уровня ГЦ в крови является полиморфизм гена метилтетрагидрофолатредуктазы C677T (MTHFR C677T). Но обе вышеуказанные мутации являются наиболее частыми причинами наличия ГГЦ. Мутация MTHFR C677T приводит к умеренному повышению ГЦ в крови, при этом характерно аутосомно-рецессивное наследование. По данным Kitchens K.S. et al. (2002), частота гомозиготной мутации MTHFR C677T в популяции составляет 10 -12%, а гетерозиготной – около 40%. В России частота встречаемости гомозиготной мутации MTHFR мутации составляет 10-20%, в Европе и на Среднем Востоке – 15%, в Америке и Африке – 0-1,4% [22,23,83,113].

По данным Morita H. et al. (1999), при наличии гомозиготной мутации MTHFR C677T у пациентов отмечается поражение сосудистой стенки, преждевременное развитие атеросклероза, повышенный риск развития тромбозов, сердечно-сосудистых заболеваний, поражение нервной системы [10,22,83].

Из акушерских осложнений мутации MTHFR в аллелях C677T и A1298C предрасполагают к развитию преэклампсии, ПОНРП, ВЗРП, АГП, дефекта

развития нервной трубки плода (spina bifida), анэнцефалии, умственной отсталости ребенка, такой патологии, как «заячья губа», «волчья пасть». При гомозиготном варианте мутации MTHFR A1298C повышен риск эмбриональных опухолей. В результате исследования Cande V. A., Morgan R. P. Et al., 2007 была доказано, что гомозиготная мутация MTAC повышает риск ПОНРП в 2,28 раз, в то время как комбинация гетерозиготных полиморфизмов MTHFR по двум аллелям (C677T и A1298C) встречается в четверти случаев всех ПОНРП. Nan Y., Li H., 2015 в своем исследовании доказали влияние данной мутации на развитие преждевременных родов. А результаты метаанализа 47 исследований (Lin J., August P., 2005) выявили, что наличие гомозиготной мутации MTHFR C677T связано с невысоким риском развития преэклампсии тяжелой степени (ОШ 1,68; 95% ДИ 0,93-2,06), в то время как другой метаанализ, проведенный Zusterzeel P.L., Visser W. et al., 2000, доказал значимость наличия данной мутации в развитии преэклампсии. По данным Макацария А.Д., Бицадзе В.О. 2003, гомозиготная мутация гена MTHFR C677T и, как следствие, повышенный уровень ГЦ в крови, было выявлено у 45% женщин с привычным невынашиванием беременности. Среди случаев беременности, осложненной ФПН, ВЗРП и АГП данная мутация и ГГЦ были выявлены у 22% обследуемых женщин [22,83,96,135].

Также стоит отметить, что по данным многих исследований было установлено, что наличие мутации MTHFR C677T может быть причиной развития заячьей губы, волчьей пасти и пороков сердца плода [24,96].

Мутация гена MTRR

Ген MTRR (метионин-синтаза-редуктаза) – это фермент, необходимый для поддержания активности метионин-синтазы путем восстановительного метилирования. Частота встречаемости аллелей A/G, G/G в общей популяции достигает 40 - 50%. У носителей данного полиморфизма повышен риск развития

сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, тромбоэмболических осложнений. При сочетании данной мутации с полиморфизмом MTHFR риск развития гипергомоцистеинемии увеличивается в 4 раза. В 2007 году в США было проведено исследование случай-контроль (Cande V. A., Denise E. et al.), в котором приняли участие около 200 женщин с ПОНРП в анамнезе. По итогам этого исследования, мутация гена MTRR была выявлена у 40,8% женщин, и было доказано влияние данного полиморфизма на развитие ПОНРП. Также, как и другие дефекты генов фолатного цикла, мутация MTRR предрасполагает к развитию патологии нервной трубки плода. В 2006 году в Нидерландах было проведено исследование (Van der Linden, Heijer M, Afman L.A. et al.) по изучению взаимосвязи полиморфизма MTRR и дефектов нервной трубки плода. В исследовании приняли участие более ста женщин-матерей у которых родились дети с данной патологией. По итогам исследования было доказано, что наличие мутации гена метионин-синтазы редуктазы приводит к двухкратному увеличению риска развития Spina bifida у плода (табл.6). При сочетании данной мутации с полиморфизмом MTHFR C677T риск увеличивается в 4 раза. Spina bifida на фоне дефицита витамина B12 встречается в 5 раз чаще, чем в группе контроля [22,71,83,164].

Мутация гена MTR

MTR является ферментом, B12-зависимой метионин-синтазой. Кодировывает аминокислотную последовательность фермента метионинсинтазы - одного из ключевых ферментов обмена метионина. Фермент катализирует образование метионина из гомоцистеина путём его реметилирования. Частота встречаемости данной мутации в общей популяции (аллелей A/G, G/G) составляет 20 - 30%. При этом, полиморфизм данного гена не является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а напрямую ассоциируется с гипергомоцистеинемией. При наличии этой мутации у беременной женщины не исключаются различные варианты патологии беременности, такие как синдром Дауна и патология развития нервной трубки, изолированные расщелины губы и

нёба, невынашивание беременности (табл.6). Если же к этому полиморфизму прибавляется дефицит витамина B12, то в значительной степени возрастает риск фетоплацентарной недостаточности, а также возрастают и риски патологии развития плода. На основании исследования Furness D.L., Fenech M.F., 2008 была доказано, что полиморфизм гена MTR является важным фактором риска развития фетоплацентарной недостаточности [22,71,83,164].

Как ранее было отмечено, что генетические мутации генов фолатного цикла, дефицит витаминов группы В и, как следствие, повышенный уровень гомоцистеина в крови, играют ведущую роль в развитии дефектов нервной трубки плода (ДНТ). В России ежегодно регистрируются до 0,45% случаев ДНТ. Смертельный исход при этом пороке достигает 300 новорожденных, что составляет 2% от детской смертности. В США ежегодно регистрируют 1 случай ДНТ на 1000 беременностей, при этом 4000 беременностей ежегодно прерываются либо самопроизвольно, либо искусственно вследствие нарушения развития ЦНС плода [22,23,112,164].

Учитывая тяжелые последствия данного заболевания, тромботические осложнения, а также осложнения беременности, гипергомоцистеинемия является легко обратимым фактором риска, а наличие мутаций генов фолатного цикла легко поддаются медикаментозной компенсации. Уровень гомоцистеина в крови снижается при приеме препаратов фолиевой кислоты, а также витаминов группы В (B6, B12) [9,22,36,113].

В таблице 6 приведена статистика частоты встречаемости мутаций генов фолатного цикла, а также частота возникновения тромботических осложнений и патологий беременности.

Таблица 6

Частота встречаемости мутаций генов фолатного цикла, и связанные с ними риски тромботических осложнений и патологии беременности.

Ген	Частота в популяции	Тромботические осложнения	Осложнения беременности
MTHFR C677T	30 - 40 %	*Ишемическая болезнь сердца – в 1,6 раза *Атеросклероз *Артериальные и венозные тромбозы *Развитие сердечно-сосудистых заболеваний	* ГГЦ – в 10 раз * Дефекты нервной трубки у плода – в 2 раза * Синдром Дауна и другие хромосомные синдромы – в 2 раза * Заячья губа, волчья пасть – в 2 раза * Анэнцефалия * Преэклампсия * ПОНРП * ВЗРП * АГП
MTHFR A1298C	20 - 30 %	*Частота венозных тромбозов – 19% *Развитие сердечно-сосудистых заболеваний *Атеросклероз	*Риск ПОНРП выше в 2,28 раз *Преэклампсия * ВЗРП *АГП *СПП в 2,7% случаев *ФПН *Повышает риск эмбриональных опухолей *Преждевременные роды * Дефекты нервной трубки у плода – в 2 раза * Заячья губа, волчья пасть – в 2 раза

Продолжение таблицы 6

MTRR A66G	40 – 50 %	*Сердечно-сосудистые заболевания * Атеросклероз * Тромбоэмболия	*Риск развития ГПЦ выше в 4 раза * Spina bifida у плода – в 2 раза * Spina bifida на фоне дефицита витамина B12 – в 5 раз * Spina bifida на фоне сочетания с полиморфизмом с.665C>T в гене MTHFR – в 4 раза *ПОНРП *СПП
MTR A2756G	20 – 30 %	*Гипергомоцистеинемия * Сердечно-сосудистые заболевания *Прогноз при онкопатологии	* Синдром Дауна – в 3,5 раза * Заячья губа, волчья пасть – в 2 раза * Патология развития нервной трубки

Антифосфолипидный синдром

Наряду со всеми приобретенными формами тромбофилии исключительно важным с точки зрения тромботических осложнений и акушерской патологии является антифосфолипидный синдром. С начала XX века поэтапно проводились исследования в области антифосфолипидного синдрома (АФС). В 80-х годах этот синдром был впервые описан ученым Г. Хьюзом и заключался в том, что в основе лежит образование аутоантител к фосфолипидным детерминантам в тромбоцитах, эндотелии и нервной ткани. А также, была доказана прямая связь между наличием антифосфолипидных антител (АФА) и различными тромботическими нарушениями, а в 2002 году синдром был признан системной

патологией [1,18, 22, 24]. Открытие АФС стало поворотным этапом, изменившим представления о патогенезе большинства акушерских осложнений, в том числе привычного невынашивания беременности и плацента-ассоциированных сосудистых осложнений (преэклампсия, ВЗРП, ПОНРП и пр.).

На данный момент под АФС понимают комплекс клинических и лабораторных признаков. Для постановки диагноза существуют определенные критерии диагностики АФС, предложенные в 1999 году в Саппоро, которые были пересмотрены и скорректированы на XI Международном конгрессе по АФА в 2005 году (Miyakis S., 2006). Согласно этим данным, диагноз АФС устанавливается при наличии минимум одного клинического и одного лабораторного критерия. К клиническим критериям относятся:

- Один или более случаев венозного, артериального тромбоза или тромбоза мелких сосудов и/или осложнения беременности
- Тромбоз, доказанный методами визуализации или гистологическим исследованием в любой ткани или органе
- Осложнения беременности: гибель плода на сроке ≥ 10 недель
- Один или более случаев преждевременных родов до 34 недель беременности вследствие эклампсии, преэклампсии или плацентарной недостаточности
- Три или более случаев невынашивания беременности на презембрионической или ранней эмбрионической стадии (<10 недель беременности), не связанные с хромосомными аномалиями материнского или отцовского происхождения, или с анатомическими или гормональными материнскими факторами.

Лабораторные критерии АФС:

- Наличие антител к кардиолипинам в плазме крови в 2 и более случаях с 12-недельным промежутком, изотипов IgG и/или IgM в средних или высоких титрах (>40 GPL или MPL или > 99 -й перцентили набора)

- Наличие антител к $\beta 2$ - гликопротеину в плазме крови в 2 и более случаях с 12-недельным промежутком, изотипов IgG и/или IgM в средних или высоких титрах (>40 GPL или MPL или > 99 -й перцентили набора)
- Наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) в плазме крови в 2 и более случаях с 12-недельным промежутком. (Определяется в соответствии с официально опубликованными рекомендациями).

Данные о частоте заболеваемости АФС достаточно разнообразны. На основании большинства исследований можно сказать о том, что частота АФС в популяции составляет 12–15% случаев. У женщин данный синдром встречается в 2–5 раз чаще, чем у мужчин. По данным Макацария А.Д. и соавт. (2007 г.), во время беременности циркуляция антифосфолипидных антител выявляется у 2–4% женщин. Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности АФС диагностируют в 27–42% случаев [18,75,117].

Огромную роль играет наличие АФС в патогенезе различных акушерских осложнений, таких как синдром потери плода, преэклампсия, ФПН, ВЗРП. Нередко циркуляция антифосфолипидных антител может также являться причиной бесплодия и неудач ЭКО. Было доказано, что одни и те же патофизиологические механизмы стоят во главе вышеуказанных акушерских осложнений, так как главной мишенью АФА является плацента. Данный процесс начинается с недостаточной инвазии цитотрофобласта, ограничивающейся только децидуальным отрезком спиральных артерий и интактностью адренергической иннервации сосудов. На начальных сроках беременности это влечет за собой угрозу прерывания беременности, ранние потери плода, неудачи ЭКО. С увеличением срока беременности патология прогрессирует, так как ремоделирование спиральных артерий не способно обеспечить адекватное кровоснабжение плода, это приводит к ФПН, ВЗРП. В дальнейшем может привести к развитию преэклампсии, так как в основе этой патологии лежит эндотелиальная дисфункция, причиной которой может быть антифосфолипидный синдром, что подтверждается множеством исследований.

Основными проявлениями АФС по результатам гистологии являются инфаркты плаценты, тромбоз сосудов, отложение фибрина вокруг ворсин хориона и атероз децидуальных сосудов, свидетельствующие об артериальной васкулопатии. Также отмечаются ишемические и гипоксические изменения плаценты [18,22,51,75,117].

Так, по одним данным, частота встречаемости преэклампсии в общей популяции составляет от 2 до 10%, у женщин с наличием АФС частота возникновения преэклампсии составляет 17-50% [22,24]. По другим данным J. Moodley et. al. циркуляция АФА была обнаружена у 16% пациенток с преэклампсией тяжелой степени в сроке до 34 недель беременности и у 11,7% в сроке до 30 недель [18,51,75,117].

Что касается фетоплацентарной недостаточности, то по данным многочисленных исследований частота ее возникновения у женщин с циркуляцией АФА составляет 12,8-30% случаев. Внутриутробная задержка роста плода по данным Yasuda et. al. выявляется у 12 % женщин с АФА и только у 2 % женщин без диагноза АФС. А частота развития преждевременных родов у женщин с циркуляцией АФА составляет 21,45% случаев. Причем преждевременные роды в большинстве случаев являются индуцированными в связи с развитием преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной задержкой роста плода [22-24]. Пациентки с антифосфолипидным синдромом входят в группу риска тромбозов во время беременности. Тромбозы различной локализации наблюдаются у 6% беременных женщин с АФС [4,5,18,75].

Таким образом, на основании многолетних исследований в области влияния КОК на систему гемостаза можно сказать, что КОК даже с низким содержанием эстрогенного компонента и наиболее безопасной формой гестагенного компонента могут представлять опасность в условиях генетической тромбофилии, циркуляции АФА, гипергомоцистеинемии [22-24,144]. 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. До сих пор остаются нерешенные вопросы, имеет ли влияние на течение беременности прием КОК в зависимости от наличия генетической тромбофилии? Также, чрезвычайно актуальным становится вопрос о специфической прегравидарной подготовке женщин, принимающих КОК с обязательным изучением основных звеньев системы гемостаза.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы, клиники ООО «Медицинский Женский Центр г. Москвы».

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток

В работе представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 167 женщин репродуктивного возраста от 18 до 40 лет. В том числе, в исследование были включены анализ 60 историй болезней пациенток с отягощенным тромботическим и/или акушерским анамнезом, принимавших комбинированные оральные контрацептивы до наступления беременности, 72 пациентки, планирующие беременность и принимающие КОК и 35 пациенток группы контроля.

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)).

II группа - 72 пациентки ($n=72$) репродуктивного возраста, планирующие беременность и принимающие 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 комбинированные оральные контрацептивы и планируют беременность.
- 3) Женщины, планирующие беременность, не принимавшие КОК.

Критериями не включения в основные группы исследования были: пациентки с наличием сопутствующей соматической патологии в стадии обострения, с нарушением функции печени, сердца, психическими расстройствами, онкологическими заболеваниями. Пациентки с наличием абсолютных противопоказаний к приему гормональной контрацепции, установленных до начала вступления в исследование.

Критериями исключения из исследования были: желание женщины прекратить участие в исследовании, несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования и лечения, появление побочных эффектов от назначенной терапии.

Обследование женщин, принимавших участие в исследовании, проводилось поэтапно, согласно общепринятым мировым стандартам.

На первом этапе клинического обследования особое внимание уделяли изучению анамнеза, данным общего осмотра и объективного обследования.

Учитывали: возраст, семейный анамнез, наличие отягощенного семейного тромботического анамнеза, перенесенные заболевания в детстве и пубертатном периоде. Анализировали наличие оперативных вмешательств, в том числе, гинекологических (доступ, объем, течение послеоперационного периода) и травмы. Учитывали также наличие сопутствующих соматических заболеваний, инфекций. Уделяли особое внимание состоянию менструальной и генеративной функции: время наступления менархе, регулярности менструального цикла, длительности и характеру менструаций, гинекологическим заболеваниям (время

начала заболевания, длительность, течение, исход, методы лечения). Также уточняли наличие наследственной предрасположенности к нарушению репродуктивной функции. наличие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.

У женщин, принимавших КОК, выясняли: с какого возраста, по каким причинам был назначен препарат, какой конкретно препарат был назначен, длительность приема данного препарата, отмечала ли пациентка жалобы в период приема препарата (если да, то какие).

Особое внимание уделялось сбору данных акушерского анамнеза: количество беременностей, как быстро они наступали и их исходы, связано ли было наступление беременности с отменой КОК (если да, то насколько давно до наступления беременности был отменен данный препарат). Подробно выясняли особенности течения беременности, родов, послеродового периода, наличие возможных осложнений, пол, масса и рост плода. Наличие осложнений беременности. При наличии самопроизвольных и/или искусственных аборт в анамнезе уточняли течение послеабортного периода, появление осложнений, срок, на котором был установлен диагноз (при самопроизвольных выкидышах, неразвивающейся беременности) и данные генетического исследования плода (если имеются).

После подробного изучения анамнестических данных, приступали к объективному обследованию. Общий осмотр включал: определение типа телосложения, состояние кожных покровов (гирсутизм, акне, стрии, участки гиперпигментации), развитие вторичных половых признаков. Для оценки физического развития пациенток, проводилось антропометрическое исследование. Для этого использовались следующие параметры: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле – масса, кг / рост, м² (G. Brey, 1978). Также проводили осмотр и пальпацию молочных желез с определением характера отделяемого из сосков и оценкой развития по шкале Tanner.

Гинекологическое обследование включало предварительный осмотр наружных половых органов, стенок влагалища и шейки матки в зеркалах, обращали внимание на наличие патологических процессов. Для оценки уровня эстрогенной насыщенности проводили тесты функциональной диагностики (симптом «зрачка», симптом натяжения шеечной слизи). При бимануальном вагинальном и ректоабдоминальном исследовании определяли размеры, положение, форму, консистенцию, подвижность и болезненность тела матки при пальпации, размеры и наличие патологических образований в области придатков, в том числе, наличие и степень выраженности спаечного процесса в малом тазу.

Данные о структуре экстрагенитальных заболеваний пациенток представлены в таблице 7. Среди перенесенных экстрагенитальных заболеваний в трех группах подавляющее большинство составили детские инфекционные заболевания: группа I - 58 (97%), группа II - 68 (94%), группа контроля - 29 (83%), среди которых в основном преобладали ветряная оспа, корь, краснуха и эпидемический паротит. Нередко у пациенток всех групп встречались воспалительные заболевания органов дыхания и мочевыделительной системы: хронический цистит перенесли 25 (42%) и 18 (25%) пациенток I и II групп соответственно, и 6 (17%) пациенток в группе контроля; хронический бронхит - 7 (12%) пациенток I группы и у 9 (12%) пациенток II группы и 1 (3%) пациентка группы контроля; хронический тонзиллит - 12 (20%), 16 (22%), 5 (14%), соответственно. Обращают на себя внимание заболевания щитовидной железы с преобладанием гипотиреоза - у 11% пациенток, гипертиреоз выявлен у 4% пациенток, киста щитовидной железы в 3% случаях. Следует отметить, что среди пациенток I и II групп значительно чаще встречалась гипертоническая болезнь (5% и 4% в группах I и II) и варикозная болезнь (20% и 12% в группах I и II соответственно, по сравнению с 8% в группе контроля) ($p < 0,05$). Все выявленные нами заболевания были в стадии компенсации и не являлись противопоказанием для назначения гормональных контрацептивов или наступления беременности.

Таблица 7

**Структура экстрагенитальных заболеваний обследованных
пациенток**

Нозологическая форма	Группа I (n = 60)		Группа II (n = 72)		Группа контроля (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Детские инфекционные заболевания</i>	58	97	68	94	29	83
<i>Гипертоническая болезнь**</i>	3	5	3	4	0	0
<i>Варикозная болезнь**</i>	12	20	9	12	3	8
<i>ВСД по гипотоническому типу</i>	11	18	10	14	3	8
<i>Анемия</i>	6	10	4	6	2	6
<i>Хронический бронхит</i>	7	12	9	12	1	3
<i>Хронический тонзиллит</i>	12	20	16	22	5	14
<i>Заболевания органов пищеварения</i>	3	5	2	3	1	3
<i>Ожирение</i>	2	3	4	5	2	6
<i>Заболевания щитовидной железы</i>	8	13	11	15	5	14
<i>Хронический цистит</i>	25	42	18	25	6	17
<i>Хронический пиелонефрит</i>	3	5	2	3	0	0
<i>Мочекаменная болезнь</i>	3	5	2	3	1	3
<i>Миопия средней и высокой степени</i>	9	15	16	22	4	11

Обозначения: ** - $p < 0,05$ для групп I и II по сравнению с контролем. Группы I и II между собой статистически значимо не различаются.

При изучении менструальной функции проводился анализ возраста наступления менархе, длительности менструального цикла и продолжительности менструации. Средний возраст наступления менархе достоверно не отличался в трех группах пациенток и составил 13 лет. Длительность менструального цикла и продолжительность самих менструаций

также не имела достоверных отличий во всех группах пациенток. Длительность менструального цикла составила 28-30 дней, продолжительность менструации – 5-6 дней.

Тщательно был изучен и произведен анализ гинекологических заболеваний (табл. 8) и инфекционного профиля пациенток, в который были включены бактериологические и бактериоскопические исследования содержимого из заднего свода влагалища и цервикального канала шейки матки. Мы определяли основные виды возбудителей (*Ureaplasma urealiticum/parvum*, *Mycoplasma hominis/genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* в пробе из цервикального канала методом ПЦР, определение антител к возбудителям Cytomegalovirus, Papillomavirus, энтеровирус, гепатита С данные которого представлены в таблице 9.

Таблица 8

Гинекологические заболевания обследуемых пациенток

Нозологическая форма	Группа I (n = 60)		Группа II (n = 72)		Группа контроля (n=35)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
<i>Миома матки</i>	8	13	11	15	3	8
<i>Хронический сальпингоофорит</i>	6	10	8	11	2	6
<i>Эндометрит</i>	3	5	2	3	-	-
<i>Эрозия шейки матки</i>	17	28	24	33	11	31
<i>Эндометриоз (аденомиоз)</i>	8	13	4	5	2	6
<i>Мастопатия</i>	2	3	2	4	-	-
<i>Гиперандрогения*</i>	13	22	19	26	3	8

Обозначения: * - $p < 0,05$ для групп I и II по сравнению с контролем. Группы I и II между собой статистически значимо не различаются.

Сравнительный анализ гинекологических заболеваний показал, что наибольшая частота во всех группах приходится на эрозию шейки матки, 17

(28%) пациенток I группы, 24 (33%) пациенток II группы и 11 пациенток (31%) группы контроля. Была выявлена статистически значимо более высокая частота гиперандрогений (22% в I группе пациенток, 26% в группе II по сравнению с 8% в контрольной группе, $p < 0,05$) (табл.8). На основании анализа инфекционного профиля пациенток можно судить о том, что чаще встречались инфекции, вызванные условно-патогенной флорой: уреаплазмоз (у 11 (18%), 16 (22%), 5 (14%) в I, II и группе контроля, соответственно), кандидоз (17 (28%), 19 (26%), 6 (17%)) и гарднереллез (15 (25%), 21 (29%), 8 (22%)) (табл.9).

Таблица 9

Анализ инфекционного профиля пациенток

Нозологическая форма	Группа I (n = 60)		Группа II (n = 72)		Группа контроля (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Chlamidia trachomatis</i>	6	10	11	15	2	6
<i>Trichomonas vaginalis</i>	5	8	-	-	1	3
<i>Ureaplasma Urealiticum/parvum</i>	11	18	16	22	5	14
<i>Mycoplasma hominis/genitalium</i>	9	15	8	11	3	8
<i>Candida albicans</i>	17	28	19	26	6	17
<i>Gardnerella vaginalis</i>	15	25	21	29	8	22
<i>Herpes Simplex (mun 1 u 2), антитела IgG</i>	10	17	14	19	5	14
<i>Cytomegalovirus IgG</i>	7	12	9	12	4	11

Анализ гинекологических заболеваний и инфекционного профиля пациенток группы I был проведен ретроспективно, по данным историй болезней. Пациентки группы II и группы контроля были обследованы на этапе планирования беременности, соответственно, при выявлении тех или иных инфекционных заболеваний, женщинам было проведено лечение до момента наступления беременности. Титры антител к краснухе, цитомегаловирусу и

герпесу были в пределах нормальных значений.

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, у 40 (67%) – отягощенный акушерский анамнез, 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.

Для детальной клинико-гемостазиологической характеристики и сравнения пациентки I группы были разделены на подгруппы:

Ia подгруппа (n=20) – пациентки с ятрогенными тромбозами на фоне приема КОК

Ib подгруппа (n=40) – пациентки с осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК.

Сперва был изучен акушерский анамнез обследуемых женщин. Ввиду того, что II и контрольная группы были подобраны с учетом отсутствия отягощенного акушерского анамнеза (ОАА), анализ осложнений беременности проводился по данным историй болезней Ib подгруппы пациенток. Согласно рекомендациям ВОЗ, выкидышем считается завершение беременности в результате экспульсии из полости матки или внутриутробной смерти эмбриона или плода массой до 500 г, что соответствует срокам беременности до 22 недель. К сожалению, это определение не охватывает потери плода в более поздние сроки гестации, и все они определяются как АГП. Как видно из данных таблицы 10, преобладающее большинство осложнений во время беременности после отмены КОК пришлось на I триместр: у 30 пациенток (75%) по данным анамнеза были выявлены осложнения беременности в I триместре, большую часть которых составила неразвивающаяся беременность на сроке до 7 недель – 30 (75%), из них анэмбрионии встречались в 12 (40%) случаях. Число неразвивающихся беременностей с 8 до 12 недель составило – 10 (25%).

Самопроизвольные выкидыши до 12 недель беременности – у 18 (45%). В более поздние сроки беременности число осложнений (самопроизвольный выкидыш) составило 2 (5%), остановки развития плода - 4 (10%). В третьем триместре АГП диагностирована у 6 (15%) пациенток, у 4 (10%) пациенток во II триместре беременности произошла ПОНРП, у 2 (5%) развилась преэклампсия в сроках 31 и 35 недель беременности. Было также зафиксировано 2 (5%) случая нарушения ФПК/МПК во время беременности и, как следствие, 1 (2,5%) случай внутриутробной задержки роста плода (ВЗРП) во время беременности (табл. 10).

Таблица 10

**Осложнения беременности, наступившей на отмену КОК
обследуемых пациенток подгруппы Ib.**

Осложнения беременности	Подгруппа Ib (n = 40)	
	Абс	%
I триместр:		
Неразвивающаяся беременность (до 7 недель)	30	75
<i>*Из них – анэмбриония</i>	12	40
Неразвивающаяся беременность (8-12 недель)	10	25
Самопроизвольный выкидыш (до 12 недель)	18	45
Всего женщин с осложнениями беременности в I триместре:	30	75
II триместр:		
Неразвивающаяся беременность (после 12 недель)	4	10
Поздний самопроизвольный выкидыш (после 12 недель)	2	5
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	4	10
Всего женщин:	10	25

Продолжение таблицы 10

III триместр:		
Аntenатальная гибель плода	6	15
Преэклампсия	2	5
Нарушение маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока	2	5
ВЗРП	1	2,5
Всего женщин:	9	22,5

* У одной пациентки могло быть несколько беременностей, наступивших после отмены КОК, с разными или повторными осложнениями

Особый интерес представлял анализ показаний, в связи с которыми пациенткам I и II группы были назначены оральные контрацептивы. Основной причиной назначения данной категории препаратов явилась контрацепция, в I группе – 26 (43%), во второй группе – 31 (43%). По поводу дисфункции яичников препараты принимали 14 (23%) в группе I и 41 (57%) в группе II. С целью лечения эндометриоза КОК принимали 8 (13%) пациенток I группы. «Ребаунд эффект», так называемый синдром отмены в настоящее время используется многими врачами при лечении бесплодия. КОК назначаются сроком не менее 3 месяцев, за это время функционирование яичников останавливается, а чувствительность рецепторов к гормонам тем временем возрастает. Соответственно, после отмены препарата, в первые месяцы достигается эффект суперовуляции и шансы забеременеть многократно возрастают. С этой целью в группе I КОК принимали 12 (20%) пациенток (табл. 11).

Таблица 11

Показания к назначению КОК у обследуемых пациенток I и II группы

Показания	I группа (n = 60)	II группа (n = 72)
	Абс (%)	Абс (%)
Контрацепция	26 (43)	31 (43)

Продолжение таблицы 11

Дисфункция яичников (ДЯ)	14 (23)	41 (57)
Бесплодие	12 (20)	-
Эндометриоз	8 (13)	-

При изучении наследственного анамнеза, в частности наличия тромботических осложнений у ближайших родственников пациенток I группы, выяснилось, что у 29 (48%) пациенток имеется отягощенный наследственный тромботический анамнез. Интерес представляет тот факт, что из них у 20 (33%) пациенток по данным лабораторных обследований была обнаружена генетическая тромбофилия или полиморфизмы генов, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови.

Помимо наличия ОАА, в I группу были включены пациентки с тромбоэмболическими осложнениями на фоне применения КОК (подгруппа Ia n=20). В таблицах представлены виды тромбозов, которые произошли в процессе приема препаратов, а также длительность приема препарата, в течение которого случился тромбоз. Интересно заметить, что большинство случаев тромбозов произошли в первые три месяца приема КОК – 17 (28%), в течение 3 – 6 месяцев тромбозы произошли у 5 (8%) пациенток, от 6 месяцев до 1 года – у 2 (3%) (табл.13). В основном тромбозы были локализованы в глубоких венах нижних конечностей – 13 (22%), илеофemorальные тромбозы перенесли 7 (12%) пациенток, случаи ТЭЛА – 4 (7%) (табл.12).

Таблица 12

Случаи тромбозов и их локализация у обследуемых пациенток Ia подгруппы на фоне приема КОК

Тромбозы	Ia подгруппа (n = 20)
	Абс (%)
ТГВ	13 (65)
Илеофemorальный тромбоз	7 (35)
ТЭЛА	4 (20)

Таблица 13

Длительность приема КОК, при котором произошел тромбоз у обследуемых пациенток Ia подгруппы

Длительность приема препарата	Ia подгруппа (n = 20)
	Абс (%)
До 3-х месяцев	14 (70)
От 3-х до 6-ти месяцев	4 (20)
От 6-ти месяцев до 1 года	2 (10)

2.2 Методы исследования

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 Макария 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 из историй болезней.

Забор крови производился из локтевой вены стерильной сухой иглой в пластиковую пробирку в соотношении с антикоагулянтом 9:1. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор трехзамещенного цитрата натрия. При необходимости обработки и выполнения срочных тестов они проводились в течение 2 часов после взятия крови. Кровь центрифугировали при 1000 об./мин в течение 5 минут с целью получения богатой тромбоцитами плазмы. Для приготовления бестромбоцитной плазмы кровь центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 минут.

В первую очередь проводились исследования на маркеры генетической тромбофилии, а также на наличие полиморфизмов генов, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови. Исследования проводились однократно при первичном обращении пациенток. Молекулярный анализ генетических дефектов гемостаза выполнялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

1. Исследование крови на наличие генетических полиморфизмов, мутаций включало:

- **Генетические тромбофилии, вызывающие нарушения в антикоагулянтном звене гемостаза:**
 - Наследственный дефицит протеина С (РС)
 - Наследственный дефицит протеина S (PS)
 - Наследственный дефицит антитромбина III (АТ III)
- **Дефекты системы фибринолиза:**
 - Полиморфизм «675 4G/5G» в гене ингибитора активатора плазминогена типа 1 (РАI-1)
 - Полиморфизм «455 G/A» в гене фактора I фибриногена (FGB)
 - Полиморфизм «163 G/T» в гене фактора XIII
- **Генетически обусловленные дефекты коагуляционного звена гемостаза:**
 - Мутация «G20210A» в гене фактора II протромбина (Pt G20210A)
 - Мутация «Thr165Met» в гене фактора II протромбина (Pt Thr165Met)

- Мутация «G1691A» в гене фактора V Leiden (F V Leiden)
- Полиморфизм «A353G» в гене фактора VII
- **Генетически обусловленные дефекты тромбоцитарного звена гемостаза:**
 - Полиморфизм «807 C/T» в гене гликопротеина Gr-Ia тромбоцитов (Gr-Ia)
 - Полиморфизм «1565 T/C» в гене гликопротеина Gr-IIIa тромбоцитов (Gr-IIIa)
- **Генетические полиморфизмы генов фолатного цикла:**
 - Полиморфизм «C677T» в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)
 - Полиморфизм «1298 A/C» в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTAC)
 - Полиморфизм «66 A/G» в гене редуктазы метионин синтазы (MTRR)
 - Полиморфизм «2756» в гене метионин синтазы (MTR)
- **Генетические полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов:**
 - Полиморфизм «174 G/C» в гене интерлейкина-6 (IL-6)
 - Полиморфизм «31 T/C» в гене интерлейкина-1 β (IL-1 β)

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
- ≥ 3 гомозиготных генетических полиморфизма
- ≥ 5 гетерозиготных генетических полиморфизма

Проводились исследования на наличие антифосфолипидного синдрома у обследуемых пациенток. С сентября 1997 на кафедре акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ММА им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой

профессор Макария А.Д.) начали использоваться следующие методы диагностики АФС.

2. Диагностика АФС включала:

- Антифосфолипидные антитела (АФА) (иммуноферментный метод, Stago, Asserachrom APA)
- Волчаночный антикоагулянт (ВА)
- Кофакторы антифосфолипидных антител:
 - Антител к бета-2 гликопротеину I
 - Антител к протромбину
 - Антител к аннексину V
 - Антител к кардиолипинам

Определение ВА включало 3 этапа:

- 1) скрининг-тесты
- 2) коррекционная проба
- 3) подтверждающая проба с фосфолипидами.

Скрининговые методы осуществлялись с помощью следующих фосфолипид-зависимых тестов:

- АЧТВ с низким содержанием фосфолипидов (PTT – LA; STAGO, France).
- время разведенного яда гадюки с разведенным тромбопластином (TTI, STAGO, France).

Если фосфолипид-зависимые тесты соответствуют норме, то скрининговая проба на выявление ВА считается отрицательной. Удлинение фосфолипид-зависимых тестов (одного или нескольких) является показанием для проведения коррекционной пробы.

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.

Подтверждающая проба – для ее проведения использовались лизаты тромбоцитов (PNP, STAGO, France) и гексагональный фосфолипид (Staclot, STAGO, FRANCE). Укорочение АЧТВ до нормы свидетельствовало об антифосфолипидной природе циркулирующих ингибиторов.

Критерии постановки диагноза АФС представлены в главе 1.2 литературного обзора.

3. Исследование плазменного звена системы гемостаза.

а) Определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), характеризующего суммарную активность факторов внутреннего пути свертывания.

б) Оценка показателей гемостаза на приборе тромбоэластограф «Hellige» (Germany): "r+k" (хронометрический показатель), "ma" (максимальная амплитуда) «ИТП» (индекс тромбодинамического потенциала) с целью оценки хронометрических и структурных параметров коагуляции.

4. Оценка внутрисосудистого тромбообразования.

Определение D-димера с помощью латекс-теста Dimertest (Agen, Australia), который основан на взаимодействии высокоспецифичных антител к D-димеру, фиксированных на латексных частицах. D-димер характеризует перекрестную полимеризацию фибрина в процессе внутрисосудистого свертывания крови. Является одним из наиболее специфических тестов диагностики ДВС-синдрома, тромбофилии и тромбоза.

5. Определение количества тромбоцитов.

Контроль количества тромбоцитов в периферической крови проводился на автоматическом счетчике («Trombocounter», Франция).

6. Исследование функциональной активности тромбоцитов.

Определение агрегации тромбоцитов с АДФ и ристомидином (агрегометр Payton (США) по методу Born)

7. Определение растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ)

8. Определение глобальной функции протеина С (коагулометрический метод с использованием коммерческих наборов «Парус»-тест фирмы

«Технология-Стандарт», Барнаул, Россия на приборе «START 4», Stago, Франция)

9. Определение уровня гомоцистеина в крови (иммуноферментный метод с использованием реактивов Axis® фирмы Axis-Shield AS, Норвегия на приборе ANTOS 2020, США). Использовались следующие критерии тяжести гипергомоцистеинемии: легкой степени (уровень гомоцистеина 11-30 мкмоль/л), средней степени (31-100 мкмоль/л) и тяжелой степени (>100 мкмоль/л).

Среди дополнительных методов обследования проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза пациенткам стандартными методами после соответствующей предварительной подготовки пациентки. Определяли положение и размеры матки, толщину и структуру эндометрия, наличие патологических образований, их размеры, структуру и локализацию. При исследовании яичников, оценивали их размеры, состояние фолликулярного аппарата. Данное исследование выполнялось при первичном обследовании на 5-7 и на 21-23 день от начала менструации. При наступлении беременности, оценка состояния плода проводилась также при помощи ультразвукового исследования с доплерометрией (аппарат Aloka-650, Япония и Siemens Sonoline G40) и кардиотокографии (КТГ) (фетальный монитор Sonicaid® Team производства Oxford Medical) в стандартные сроки беременности и дополнительно по показаниям для динамического контроля. Другие применявшиеся инструментальные методы обследования включали ЭКГ, а также эхокардиографию (ЭХО-КГ), контроль АД, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) вен нижних конечностей по показаниям, которые определялись в консультативном порядке, дополнительные консультации специалистов по показаниям.

2.3. Лечебные мероприятия, проводимые в рамках исследования

Подбор терапии для исследуемых групп пациенток определялся строго индивидуально под контролем результатов лечения. В проспективной группе (II группа) при выявлении у пациенток полиморфизмов генов системы гемостаза, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови, или состояния гиперкоагуляции по данным гемостазиограммы, проводился комплекс профилактической терапии, включавший: антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины – НМГ), антиагреганты – аспирин по показаниям кроме I триместра беременности и периода лактации, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (Омега-3), витамины группы В (Нейромультивит), фолиевую кислоту (Фолацин), комплекс витаминов для беременных (Фемибион 1,2) начиная с фертильного цикла или I триместра, натуральный микронизированный прогестерон (Утрожестан) по показаниям.

Доза НМГ (Клексан/Гемапаксан/Фраксипарин/Цибор) варьировала от минимальной профилактической до полной терапевтической под контролем изменений состояния системы гемостаза в динамике, в частности, контроля уровня анти-Ха активности, который является прямым показателем адекватности дозы НМГ. Данный параметр контролировался через 3-4 часа после инъекции НМГ, так как через это время наблюдается средняя максимальная анти-Ха активность плазмы после подкожного введения препарата. Терапия препаратом фолиевой кислоты «Фолацин», содержащим высокие дозы фолиевой кислоты (5 мг), и препаратом «Нейромультивит» применялась с целью коррекции гипергомоцистеинемии. Аспирин в низких дозах (50-75 мг в сутки) назначался при обнаружении повышенной агрегации тромбоцитов с регулярным контролем их функции. Терапию аспирином начинали с фертильного цикла, затем проводили в течение II и III триместра беременности, отменяли аспирин строго в 37 недель беременности. При наличии выраженной гиперагрегации тромбоцитов низкие дозы аспирина также использовались в I триместре беременности. «Утрожестан» применяли в фертильном цикле и в I триместре и

далее по показаниям в течение II триместра беременности в дозе от 100 до 600 мг вагинально у пациенток с синдромом потери плода, при угрозе прерывания беременности, при дефиците прогестерона, в том числе у пациенток с АФС. «Утрожестан» назначали при условии адекватной терапии НМГ и тщательного контроля маркеров тромбофилии. НМГ отменяли за 24 часа до операции кесарева сечения или с началом развития родовой деятельности и возобновляли через 6-8 часов после родов. Антикоагулянтная терапия с применением НМГ после родоразрешения проводилась под контролем гемостазиограммы и уровня анти-Ха активности в течение минимум 6 недель.

Контроль эффективности профилактической терапии включал:

- Состояние системы гемостаза (коагулограмма, тромбоэластограмма, функция тромбоцитов, маркеры тромбофилии D-димер, РКМФ, анти-Ха активность через каждые 7 дней - 3 недели, контроль уровней АФА, гомоцистеина, функции протеина С (по показаниям) в течение всей беременности и после родов
- Субъективные жалобы и клинические симптомы, которые могут указывать на рецидив тромбоза
- Клинико-инструментальное обследование в случае подозрения на тромботические осложнения
- Контроль осложнений беременности и послеродового периода (УЗИ, доплерометрия, КТГ в динамике)
- Оценка исходов беременности для плода

Контроль безопасности профилактической терапии включал:

- Регулярный контроль состояния системы гемостаза (коагулограмма, тромбоэластограмма, функция тромбоцитов, маркеры тромбофилии D-димер, РКМФ, анти-Ха активность) каждые 7 дней - 3 недели в течение всей беременности и после родов
- Контроль количества тромбоцитов до начала противотромботической терапии и через 7 и 14 дней применения НМГ для исключения ГИТ и далее по показаниям каждые 7-28 дней

- Контроль жалоб и симптомов, свидетельствующих о геморрагических осложнениях
- Клинико-инструментальное обследование в случае подозрения на геморрагические осложнения (УЗИ, общий анализ крови, консультации специалистов и др. по показаниям)
- Контроль функции печени, почек
- Пренатальные скрининги (консультация генетика по показаниям), анализ исходов беременности для плода.

2.4. Статистическая обработка полученных данных

С целью получения математико-статистической информации, полученные данные были обработаны и проанализированы с использованием параметрического критерия Стьюдента (при нормальном распределении признака в выборках, а также в случаях, когда объем выборки больше 100) и статистических непараметрических критериев (при свободном распределении признака в выборках) – критерия Манна-Уитни и точного метода Фишера, не зависящего от характера распределения показателя. Проводили определение среднего значения показателей (M), среднего квадратического отклонения (σ), ошибки средней величины (m), а также определяли процентное выражение ряда данных (%). Для каждого признака (из числа включенных в анализ) было проведено попарное сравнение заданных групп пациентов и выявлены достоверные различия между ними. В работе использовались следующие уровни значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Для формирования графиков, проверки нормальности распределения количественных признаков, получения описательной статистики и проведения сравнения сформированных групп пациентов с использованием перечисленных статистических критериев использованы пакеты программ EXCEL 2016 и STATISTICA 6.0.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-гемостазиологическая характеристика пациенток с отягощенным тромботическим и акушерским анамнезом на фоне приема КОК

Для выполнения поставленных задач и цели исследования нами были обследованы 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 (анэмбрионии, ранние и поздние выкидыши, неразвивающаяся беременность в анамнезе, преэклампсия (ПЭ), антенатальная гибель плода (АГП), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП)), принимавших комбинированные оральные контрацептивы до наступления беременности. 72 пациентки, включенные в исследование, планировали беременность и принимали комбинированные оральные контрацептивы.

В зависимости от категории 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.

II группа - 72 пациентки ($n=72$) репродуктивного возраста, планирующие беременность и принимающие КОК

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

Основной причиной обращения пациенток I группы явилось наличие отягощенного акушерского или тромботического анамнеза на фоне приема оральных контрацептивов. 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, у 40 (67%) – отягощенный акушерский анамнез, 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.

Для детальной клинико-гемостазиологической характеристики и сравнения пациентки I группы были разделены на подгруппы:

Ia подгруппа (n=20) – пациентки с ятрогенными тромбозами на фоне приема КОК

Ib подгруппа (n=40) – пациентки с осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК.

Мы собирали подробные данные по препаратам оральной контрацепции, которые принимали пациентки группы I: какой конкретно препарат был выбран, длительность приема, причины назначения КОК и побочные эффекты, которые возникали при его приеме. При наличии тромбоза в анамнезе на фоне приема КОК фиксировали длительность приема препарата и локализацию тромба. Также мы проводили подробное изучение акушерского анамнеза: сколько было беременностей, как быстро они наступали и их исходы, связано ли было наступление беременности с отменой гормональной контрацепции, если да, то за сколько по времени до наступления беременности был отменен данный препарат. Течение беременности, родов, послеродового периода, наличие возможных осложнений, пол, масса и рост плода.

При анализе выбора гормональных контрацептивных препаратов, которые принимали пациентки I группы было установлено, что в основном предпочтение отдавалось препаратам нового поколения, содержащим дроспиренон - гестаген, обладающий антиандрогенным и антиминералкортикоидным действиями. Подавляющее большинство пациенток группы I - 20 (33%) принимали препарат,

содержащий 3 мг дроспиренона + 0,03 мг этинилэстрадиола (ЭЭ), 14 (23%) пациенток принимали препарат, содержащий также 3 мг дроспиренона, но с меньшей концентрацией ЭЭ (0,02 мг). Препарат, содержащий 0,03 мг ЭЭ + 2 мг диеногеста, который также обладает выраженным антиандрогенным действием, принимали 5 (8%) пациенток. Относительно распространенными среди I группы исследуемых женщин оказались препараты II поколения, содержащие 0,02 мг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела и 0,02 мг ЭЭ + 0,075 мг гестадена. Их принимали 6 (10%) и 4 (7%) пациентки соответственно (рис.1).

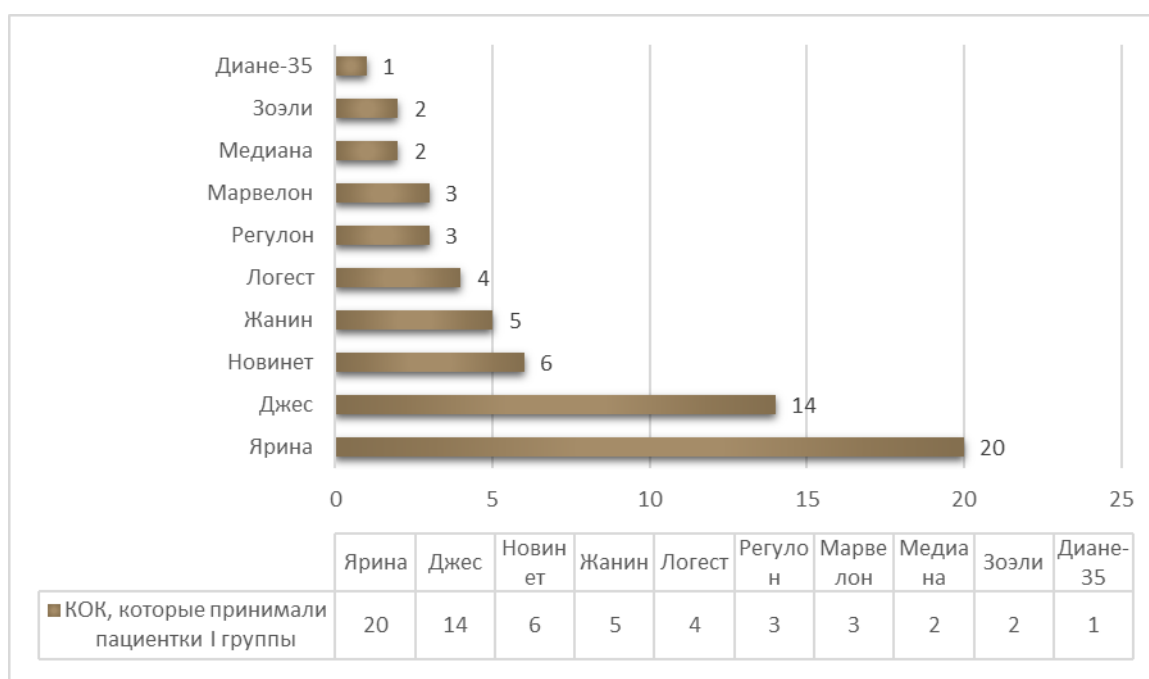


Рисунок 1. Препараты гормональной контрацепции, которые принимали пациентки I группы (n=60)

Особый интерес представлял анализ показаний, в связи с которыми пациенткам I группы были назначены оральные контрацептивы. Основной причиной назначения данной категории препаратов в I группе пациенток явилась контрацепция – 26 (43%). По поводу дисфункции яичников препараты принимали 14 (23%). С целью лечения эндометриоза КОК принимали 8 (13%) пациенток I группы. «Ребаунд эффект», так называемый синдром отмены в настоящее время используется многими врачами при лечении бесплодия. КОК

назначаются сроком не менее 3 месяцев, за это время функционирование яичников останавливается, а чувствительность рецепторов к гормонам тем временем возрастает. Соответственно, после отмены препарата, в первые месяцы достигается эффект суперовуляции и шансы забеременеть многократно возрастают. С этой целью в группе I КОК принимали 12 (20%) пациенток (табл. 14).

Таблица 14

Показания к назначению КОК у обследуемых пациенток I группы (n=60)

Показания	I группа (n = 60)
	Абс (%)
Контрацепция	26 (43)
Дисфункция яичников (ДЯ)	14 (23)
Бесплодие	12 (20)
Эндометриоз	8 (13)

Что касается тромботических осложнений, в подгруппе Ia (n=20) большинство случаев ВТЭ произошли в первые три месяца приема КОК – 17 (70%), в течение 3 – 6 месяцев тромбозы произошли у 5 (20%) пациенток, от 6 месяцев до 1 года – у 2 (10%) (табл.13).

В основном тромбозы у пациенток подгруппы Ia с ОТА на фоне приема КОК (n=20) были локализованы в глубоких венах нижних конечностей – 13 (65%), илеофemorальные тромбозы перенесли 7 (35%) пациенток, случаи ТЭЛА – 4 (20%) (табл.12).

В процессе ретроспективного анализа пациенток данной группы особое внимание уделялось изучению персонального и семейного тромботического анамнеза. Интерес представляет тот факт, что при изучении наследственного анамнеза, в частности наличия тромботических осложнений у ближайших родственников пациенток I группы, выяснилось, что у 29 (48%) пациенток имеется отягощенный наследственный тромботический анамнез.

Однократно, при первичном обращении пациенток, мы проводили лабораторные исследования на маркеры генетической тромбофилии, а также на наличие полиморфизмов генов, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови. Молекулярный анализ генетических дефектов гемостаза выполнялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), также проводились исследования на наличие антифосфолипидного синдрома у обследуемых пациенток. Также, в исследуемой группе был проведен анализ носительства наиболее неблагоприятных сочетаний генетических и приобретенных форм тромбофилии. К ним отнесены случаи сочетания мутации FV Leiden с другой генетической и/или приобретенной тромбофилией, сочетания мутации Pt G20210A/Thr165Met с другой генетической и/или приобретенной тромбофилией, сочетание АФС с генетически обусловленной тромбофилией, сочетание 3 и более гомозиготных форм мутаций или 5 и более - гетерозиготных. 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, у 9 (15%) пациенток был выявлен антифосфолипидный синдром, который является приобретенной формой тромбофилии. 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 (табл.15).

Таблица 15

Структура форм тромбофилии у обследуемых пациенток I группы (n=60)

Форма тромбофилии	Пациентки группы I (n=60) Абс (%)
Генетическая тромбофилия	19 (32%)

Продолжение таблицы 15

Приобретенная тромбофилия (АФС)	9 (15%)
Мультигенная тромбофилия	12 (20%)
Комбинированная тромбофилия	5 (8%)
ВСЕГО пациенток с тромбофилией:	45 (75%)

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что у 29 (80,5%) из 36 пациенток с генетической/мультигенной формой тромбофилии, имел местоотягощенный семейный тромботический анамнез, что свидетельствует о значимости подробного сбора семейного тромботического анамнеза перед назначением препаратов гормональной контрацепции. 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.

Анализируя частоту встречаемости тех или иных мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови в подгруппах Ia и Ib, было выявлено, что наиболее распространенным является полиморфизм ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), который был обнаружен у 6 (30%) и 28 (70%) пациенток подгрупп Ia и Ib, соответственно. Также у большинства женщин группы I был выявлен полиморфизм фактора I фибриногена (FGB «G455A»), у 5 (25%) и 15 (37,5%) пациенток подгрупп Ia и Ib. Дефекты генов тромбоцитарного звена системы гемостаза также довольно часто встречаются среди пациенток с ятрогенными тромбозами в анамнезе и осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК. Мутация гликопротеина Ia (GpIa) была выявлена у 4 (20%) пациенток

подгруппы Ia и 14 (35%) пациенток подгруппы Ib, мутация гликопротеина IIIa (GpIIIa) – у 15% и 32,5% пациенток подгрупп Ia и Ib, соответственно.

Что касается дефектов генов прокоагулянтного звена системы гемостаза, мутаций фактора V Leiden и гена фактора II протромбина (Pt Thr165Met), которые являются наиболее тромбогенными и опасными при их сочетании с дополнительными факторами риска (беременность, прием ОК/ЗГТ, операции, травмы, длительные авиаперелеты итд.), они также довольно часто встречались среди пациенток подгрупп I, несмотря на их невысокую распространенность в популяции. Так, мутация F V Leiden была обнаружена у 4 (20%) пациенток Ia подгруппы и у 6 (15%) пациенток подгруппы Ib, при наличии которой в комбинации с приемом КОК, риск тромбозов возрастает до 80-100 раз, то есть, практически в каждом случае. Мутация протромбина Thr165Met была выявлена у одной пациентки подгруппы Ia (n=20) и у 4 (10%) пациенток подгруппы Ib (n=4). Более известная и наиболее тромбогенная мутация гена фактора II протромбина (Pt G20210A) не была обнаружена ни у одной обследуемой пациентки в нашем исследовании (табл 16,17.)

Таблица 16

Структура мутаций/полиморфизмов генов системы гемостаза в Ia подгруппе пациенток с тромбозами на фоне приема КОК (n=20)

Мутации и полиморфизмы генов системы гемостаза	Пациентки подгруппы Ia с тромбозами на фоне приема КОК (n=20)	
	Абс.	%
PAI-1	6	30
FGB	5	25
Гипергомоцистеинемия	5	25
F V Leiden	4	20
GpIa	4	20
MTR	4	20
GpIIIa	3	15
MTHFR	3	15
MTAC	3	15
F XIII	2	10
F VII	2	10

Продолжение таблицы 16

АФС	2	10
IL-6	2	10
IL-1 β	2	10
Pt Thr165Met	1	5
MTRR	1	5

Таблица 17

Структура мутаций/полиморфизмов генов системы гемостаза в Ib подгруппе пациенток с осложнениями беременности, наступившей сразу после отмены КОК (n=40)

Мутации и полиморфизмы генов системы гемостаза	Пациентки подгруппы Ib с осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК (n=40)	
	Абс.	%
PAI-1	28	70
MTHFR	16	40
FGB	15	37,5
MTRR	14	35
GpIa	14	35
GpIIa	13	32,5
F XIII	10	25
Гипергомоцистеинемия	9	22,5
MTR	8	20
MTAC	7	17,5
АФС	7	17,5
F V Leiden	6	15
F VII	6	15
Pt Thr165Met	4	10
IL-6	4	10
IL-1 β	4	10

Мутации генов фолатного цикла, а также, как следствие, повышенный уровень гомоцистеина в крови, оказались весьма распространены в группе I обследуемых женщин наряду с другими полиморфизмами. Так, мутация MTHFR была выявлена у 16 (40%) пациенток Ib подгруппы и у 3(15%) пациенток подгруппы Ia. Мутацию MTHFR в другом локусе A1298C (MTAC) мы обнаружили у 15% и 17,5% пациенток подгрупп Ia и Ib, соответственно. В подгруппе Ib пациенток с ОАА достаточно часто встречались мутации MTRR и

В12-зависимой метионин-синтазы (MTR), они были выявлены у 35% и 20% женщин соответственно. Важно отметить, что почти у каждой второй женщины с полиморфизмами генов фолатного цикла, особенно при наличии сочетания этих полиморфизмов в обеих подгруппах, был диагностирован повышенный уровень гомоцистеина в крови в той или иной степени – у 25% пациенток в подгруппе Ia и у 22,5% пациенток в подгруппе Ib (табл. 16,17.)

Как известно из данных литературы, прием препаратов КОК, особенно длительный, приводит к снижению концентрации естественных антикоагулянтов крови: протеина С (РС), протеина S (PS), антитромбина III (АТ III). В связи с этим, было интересным проанализировать уровни естественных антикоагулянтов у пациенток группы I. Данные оказались весьма неутешительными, дефицит протеина S был диагностирован у 3 (15%) пациенток с ОТА на фоне приема КОК и у 5 (12,5%) пациенток с осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК. Дефицит АТ III был обнаружен у 1 (5%) и 3 (7,5%) пациенток в подгруппах Ia и Ib соответственно, дефицит протеина С – у 1 пациентки в подгруппе Ia и I b (табл.18)

Таблица 18

Частота случаев дефицита естественных антикоагулянтов на фоне приема КОК в подгруппах Ia и Ib

Естественные антикоагулянты	Пациентки подгруппы Ia (n=20) Абс (%)	Пациентки подгруппы Ib (n=40) Абс (%)
Протеин S	3 (15)	5 (12,5)
Антитромбин III	1 (5)	3 (7,5)
Протеин С	1 (5)	1 (2,5)

При обследовании пациенток I группы (n=60) на наличие антифосфолипидного синдрома, данная приобретенная форма тромбофилии была обнаружена у 9 (20%) человек. У 2 (10%) пациенток в подгруппе с ОТА на

фоне приема КОК (n=20) и у 7 (17,5%) пациенток с осложнениями беременности, наступившей на фоне отмены КОК (n=40). Из них у 3 (33%) были выявлены антитела к бета-2 гликопротеину I ($\beta_2\text{GpI}$), у 3 (33%) были обнаружены антитела к кардиолипинам – кофакторы антифосфолипидных антител. Антифосфолипидные антитела (АФА) были диагностированы у 2 (22%) пациенток, и у одной женщины (11%) было выявлено сочетание АТ к $\beta_2\text{GpI}$ и АТ к фосфатидилсерину.

Так как среди обследуемых женщин I группы (n=60) в ходе подробного сбора анамнеза, у 40 (67%) пациенток мы выявили наличие отягощенного акушерского анамнеза и осложнений беременности, наступившей на фоне отмены КОК (подгруппа Ib, n=40), весьма важно было проанализировать, какие именно осложнения беременности преобладали среди обследуемой группы женщин. Из рис. 2 видно, что в основном осложнения беременности, наступившей после отмены КОК пришлось на I триместр: у 30 пациенток (75%) по данным анамнеза были выявлены осложнения беременности в I триместре. Большую часть патологий составили: неразвивающаяся беременность в сроке до 7 недель – 30 (75%), из них диагноз «анэмбриония» был поставлен в 12 (40%) случаях. Число неразвивающихся беременностей в сроке от 8 до 12 недель составило – 10 (25%). Самопроизвольные выкидыши в сроке до 12 недель беременности – у 18 (45%). В более поздние сроки беременности число осложнений беременности, а именно, самопроизвольного выкидыша составило 2 (5%), неразвивающейся беременности - 4 (10%). В третьем триместре АГП произошла у 6 (15%) пациенток, у 4 (10%) пациенток во II триместре беременности произошла ПОНРП, у 2 (5%) развилась преэклампсия в 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 (рис.7).

С целью анализа возможного влияния приема КОК на течение и исходы беременности мы проанализировали сроки, в которые был отменен препарат до наступления беременности. Интересным является тот факт, что почти в половине случаев, беременность наступила сразу после отмены препарата: у 19 (47%) пациенток. У 10 (25%) беременность наступила через 1 месяц, у 8 (20%) пациенток - через 2 месяца, и у 3 (7%) женщин – через три месяца после отмены КОК (табл.19).

Таблица 19

Сроки отмены препарата до наступления беременности у Ib подгруппы обследуемых женщин с осложнениями беременности в анамнезе

Срок, за который был отменен КОК до наступления беременности	Пациентки I группы с осложнениями беременности, принимавшие КОК (n =40)
Беременность наступила в первый месяц после отмены препарата	19 (47%)
1 месяц	10 (25%)
2 месяца	8 (20%)
3 месяца	3 (7%)

Для более детального изучения возможных причин возникновения тех или иных осложнений беременности у данной группы женщин, мы провели подробный анализ наличия приобретенной и наследственной патологии системы гемостаза в структуре каждого конкретного осложнения беременности. В группе женщин с неразвивающейся беременностью в сроке до 7 недель (n=30) в анамнезе самой распространенной оказалась мутация PAI-1, которая была выявлена у 18 пациенток (60%). Также часто встречались мутации генов тромбоцитарного звена системы гемостаза, GrIa был обнаружен у 12 (40%)

пациенток, GpIIIa – у 10 (33%). Мутации генов фолатного цикла MTHFT C677T и MTRR были выявлены у 9 (30%) и 8 (27%) соответственно. Также, в эту группу вошли 6 пациенток из всех 10 с наличием мутации F V Leiden и 2 пациентки из 6 с мутацией Pt Thr165Met. (табл.20)

Таблица 20

**Структура мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин
подгруппы Ib с неразвивающейся беременностью до 7 недель**

Генетические полиморфизмы/мутации	Пациентки Ib подгруппы с НБ до 7 недель в анамнезе (n = 30)	
	Абс.	%
PAI-1	18	60%
GpIa	12	40%
GpIIIa	10	33%
MTHFR	9	30%
MTRR	8	27%
F XIII	7	23%
FGB	7	23%
F V Leiden	6	20%
MTR	4	13%
MTAC	3	10%
Гипергомоцистеинемия	3	10%
Pt Thr165Met	2	7%
Дефицит PS	1	3%
АФС	1	3%
ВСЕГО ПАЦИЕНТОК:	22	

*у одной пациентки могло быть несколько случаев НБ, наступивших после отмены ОК

Анализ группы женщин с неразвивающейся беременностью на сроках 8-12 недель (n=10) показал похожие результаты. У 6 (60%) из всех была выявлена мутация PAI-1, мутации генов фолатного цикла MTHFR C677T и MTHFR 1298 A/C диагностированы у 5 (50%) и 4 (40%) пациенток соответственно, MTR и MTRR - у 2 (20%). Мутации тромбоцитарных гликопротеинов (GpIa и GpIIIa) наблюдались у 4 (40%) и 2 (20%) пациенток, а мутация фибриногена была выявлена у 3 (30%) (табл.21).

Таблица 21

Структура мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин подгруппы Ib с неразвивающейся беременностью на сроке 8-12 недель

Генетические полиморфизмы/мутации	Пациентки Ib подгруппы с НБ 8-12 недель в анамнезе (n = 10)	
	Абс.	%
PAI-1	6	60%
MTHFR	5	50%
MTAC	4	40%
GpIa	4	40%
FGB	3	30%
GpIIa	2	20%
MTR	2	20%
MTRR	2	20%
Гипергомоцистеинемия	2	20%
F V Leiden	1	10%
АФС	1	10%
F VII	1	10%
ВСЕГО ПАЦИЕНТОК:	8	

*у одной пациентки могло быть несколько случаев НБ в анамнезе на фоне отмены ОК

В группе пациенток, перенесших самопроизвольный выкидыш до 12 недель (n=18) самой распространенной мутацией является дефект гена фактора I фибриногена, который мы выявили у 5 (28%) пациенток. У 4 (22%) пациенток был выявлен полиморфизм PAI-1, а мутации генов фолатного цикла: MTHFR, MTRR, MTR были диагностированы у 4 (22%), 3 (17%) и 2 (11%) пациенток соответственно (табл.22).

Таблица 22

Структура мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин подгруппы Ib с самопроизвольным выкидышем до 12 недель

Генетические полиморфизмы/мутации	Пациентки Ib подгруппы с с/выкидышем до 12 недель в анамнезе (n = 18)	
	Абс.	%
FGB	5	28%
PAI-1	4	22%

Продолжение таблицы 22

MTHFR	4	22%
MTRR	3	17%
MTR	2	11%
GpIa	2	11%
Гипергомоцистеинемия	1	5%
F XIII	1	5%
Дефицит PS	1	5%
ВСЕГО ПАЦИЕНТОК:	14	

*у одной пациентки могло быть несколько случаев самопроизвольного выкидыша в анамнезе на фоне отмены ОК

Среди всех пациенток Ib подгруппы, у 6 был диагностирован синдром потери плода. Самыми распространёнными комбинациями дефектов генов системы гемостаза в этой группе явились полиморфизмы PAI-1 у 4 (67%) и FGB у 3 (50%), а также мутации тромбоцитарных гликопротеинов: GpIa и GpIIa у 2 (33%) пациенток. Антифосфолипидный синдром был выявлен у 1 (17%) пациентки (табл.23).

Таблица 23

Структура мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин подгруппы Ib с СПП во II триместре

Генетические полиморфизмы/мутации	Пациентки Ib подгруппы с СПП во II триместре в анамнезе (n = 6)	
	Абс.	%
PAI-1	4	67%
FGB	3	50%
GpIa	2	33%
GpIIa	2	33%
MTHFR	2	33%
MTRR	1	33%
F XIII	1	17%
АФС	1	17%
Дефицит PS	1	17%
ВСЕГО ПАЦИЕНТОК:	6	

У пациенток с ПОНРП в анамнезе (n=4) результаты анализа генетических дефектов системы гемостаза показали приблизительно одинаковые результаты.

Полиморфизм PAI-1 был выявлен у всех женщин с данным осложнением беременности. У 2 пациенток (50%) была выявлена комбинация полиморфизма PAI-1 и дефектов тромбоцитарного звена системы гемостаза, еще у 2 пациенток PAI-1 сочетался с мутациями генов фолатного цикла: MTRR и MTAS.

В группе I обследуемых женщин довольно нередким осложнением беременности явилась антенатальная гибель плода (n=6). У всех пациенток этой подгруппы был обнаружен полиморфизм PAI-1 (100%), мутация FGB была выявлена у 5 (83%) женщин, полиморфизм GrIIIa – у 4 (67%). Также, гипергомоцистеинемия и АФС были выявлены у большинства пациенток: 4 (67%) и 3 (50%) соответственно. У 1 (17%) женщины был диагностирован дефицит протеина S (табл. 24). Наиболее неблагоприятная комбинация дефектов системы гемостаза в данном случае наблюдалась у пациентки с АФС, у которой также был диагностирован дефицит протеина S, мутации FGB, GrIIIa и генов фолатного цикла.

Таблица 24

Структура мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин I группы с АГП в III триместре

Генетические полиморфизмы/мутации	Пациентки Ib подгруппы с АГП в III триместре в анамнезе (n = 6)	
	Абс.	%
PAI-1	6	100%
FGB	5	83%
GrIIIa	4	67%
Гипергомоцистеинемия	4	67%
АФС	3	50%
MTHFR	2	33%
MTRR	2	33%
MTR	1	17%
Дефицит PS	1	17%
F VII	1	17%
ВСЕГО ПАЦИЕНТОК:	6	

Из 40 пациенток Ib подгруппы, 2 (5%) перенесли преэклампсию в III триместре. У обеих женщин были обнаружены полиморфизмы PAI-1, GrIa и

мутация MTHFR, а одна из пациенток является носителем мутации F V Leiden. Что касается фетоплацентарной недостаточности, результаты анализа генетических дефектов системы гемостаза оказались схожими с таковыми, при преэклампсии. У обеих женщин из данной подгруппы (n=2) были обнаружены полиморфизмы PAI-1, MTHFR, GrIIa. У одной пациентки был диагностирован антифосфолипидный синдром, впоследствии у нее развился синдром задержки роста плода.

Таким образом, подводя итог анализа полиморфизмов и мутаций генов системы гемостаза у обследуемых женщин подгруппы Ib с осложнениями беременности в анамнезе, можно сказать, что самыми распространенными явились полиморфизмы «675 4G/5G» в гене ингибитора активатора плазминогена, 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.

3.2 Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у пациенток, принимающих КОК

Для реализации цели и задач нашего исследования во II группу были включены 72 пациентки (n=72) репродуктивного возраста, планирующих беременность и принимающих КОК. Критериями включения в группу II были: отсутствие беременностей в анамнезе и отягощенного тромботического анамнеза, отсутствие относительных и абсолютных противопоказаний к приему КОК, а также других видимых факторов риска тромбоза. Все пациентки этой

группы обращались к нам на разных этапах, 34 пациентки - на этапе планирования беременности и на момент обращения принимали гормональные контрацептивы, 38 пациенток обратились в ранних сроках беременности (от 5 до 9 недель), наступившей на отмену гормональной контрацепции. В связи с этим, для детальной характеристики и сравнения параметров системы гемостаза на момент обращения и их динамики во время беременности в зависимости от наличия/отсутствия прегравидарной подготовки после приема КОК, пациентки были разделены на подгруппы:

IIa подгруппа (n=34) – пациентки, обратившиеся на этапе планирования беременности, принимающие КОК на момент обращения

IIb подгруппа (n=38) – пациентки, обратившиеся в ранних сроках беременности (5-9 недель), наступившей на отмену КОК.

Первоначально был проведен анализ препаратов, которые принимали пациентки II группы, а также длительность их приема и причины, по которым был назначен тот или иной препарат. Что касается выбора препарата гормональной контрацепции, результаты оказались схожими с таковыми в I группе. Большинство пациенток группы II (n=72) принимали препараты, содержащие дроспиренон 0,03 мг в комбинации с ЭЭ (0,02 и 0,03 мг) - 22 (30%) и 14 (20%) пациенток, соответственно. Препарат, содержащий 0,03 мг ЭЭ + 2 мг диеногеста, был назначен 11 (15%) пациенткам. Препараты II поколения (0,02 мг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела и 0,03 мг ЭЭ + 0,075 мг гестадена) принимали 7 (10%) женщин, а препарат, содержащий 0,02 мг ЭЭ + 0,075 мг гестадена был назначен 4 (5%) пациенткам. Также 4 пациентки (5%) принимали микродозированный препарат, содержащий 2,5 мг номегэстрола ацетат и 0,15 мкг ЭЭ, и 3 женщины принимали препарат, в состав которого входит эстрадиола валерат - предшественник 17-β-эстрадиола, в дозе 20 мкг и 2 мг диеногеста (рис.2)

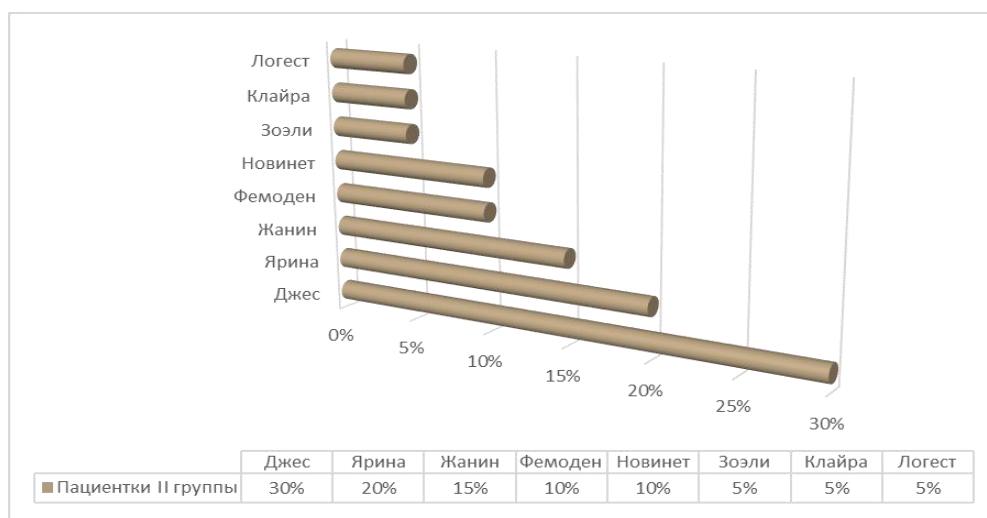


Рисунок 2. Препараты гормональной контрацепции, которые принимали обследуемые женщины группы II (n=72)

Среди показаний к назначению КОК у пациенток II группы фигурировала контрацепция. С этой целью препараты принимали 31 (43%) пациенток. Но в большинстве случаев женщины принимали гормональные контрацептивы с целью лечения дисфункции яичников – 41 пациенток (57%)

Таблица 25

Показания к назначению КОК у обследуемых пациенток II группы

Показания	II группа (n = 72)
	Абс (%)
Контрацепция	31 (43)
Дисфункция яичников (ДЯ)	41 (57)
Бесплодие	-
Эндометриоз	-

При анализе длительности приема КОК было выявлено, что 35% пациенток группы II принимали препараты в течение 3-х месяцев, 45% принимали препарат от 3-х до 6-ти месяцев и у 20% женщин длительность приема варьировала от полугода до 1 года (рис.3).

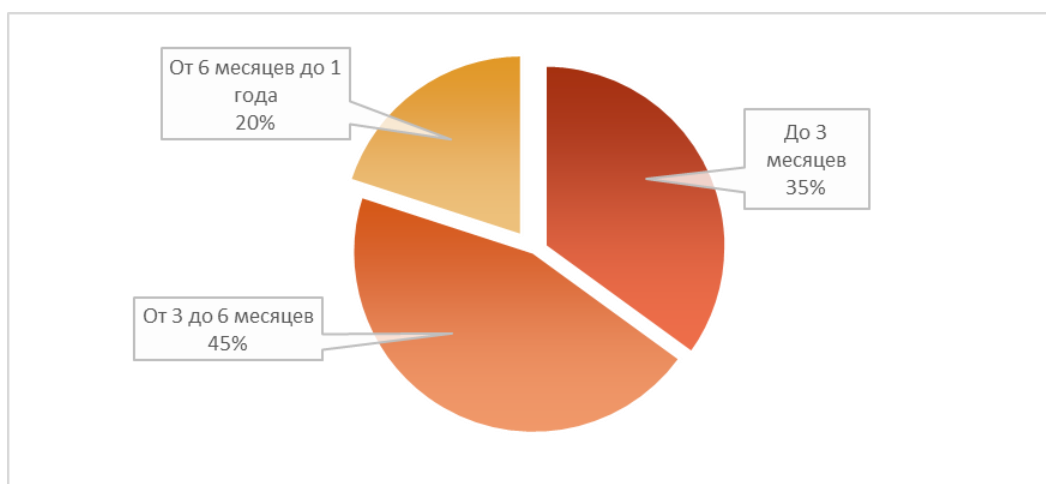


Рисунок 3. Длительность приема КОК у обследуемых пациенток группы II

При первичном обращении пациенток II группы, всем однократно был проведен анализ крови на выявление генетических мутаций и полиморфизмов, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови. На рисунке 4 представлены результаты данного исследования, согласно нашим данным, у большинства пациенток был выявлен полиморфизм гена PAI-1 (55%). У 34 (47%) женщин были обнаружены мутации MTHFR, GpIa – у 32 (44%), а мутация фибриногена была диагностирована у 28 (39%) пациенток. Мутации F XIII и MTRR мы выявили у 27 (37%) и 25 (35%) пациенток соответственно, а другие мутации генов фолатного цикла MTR и MTAC диагностированы у 19 (26%) и 15 (21%) соответственно. Мутацию другого тромбоцитарного гликопротеина GpIIb мы выявили у 11 (16%) пациенток, а мутации провосполительных цитокинов IL-1 β и IL-6 встретились только у 9 (12%) и 4 (6%) женщин соответственно (рис. 4).

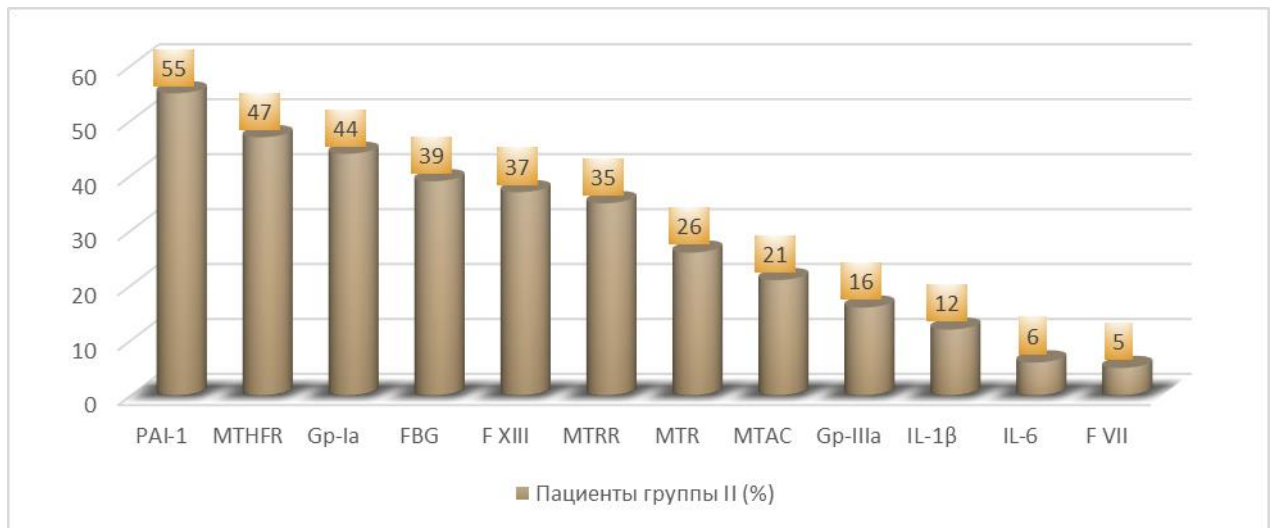


Рисунок 4. Частота наличия генетических полиморфизмов и мутаций генов гемостаза во II группе (n=72) обследуемых женщин.

На момент обращения к нам пациенток подгрупп IIa и IIb мы также регистрировали уровень естественных антикоагулянтов и гомоцистеина. По нашим данным, уровень гомоцистеина у пациенток подгрупп IIa и IIb статистически значимо не различался, оказался повышен у 15 (44%) и у 19 (50%) пациенток в подгруппах IIa и IIb, соответственно ($p < 0,001$). Уровни естественных антикоагулянтов в подгруппах были статистически значимо более низкими, чем в группе контроля, уровень протеина S был снижен у 4 (12%) пациенток в подгруппе IIa и у 8 (21%) в подгруппе IIb, ($M \pm m$: $92,4 \pm 13,6$ и $87,2 \pm 12,8$ соответственно) ($p < 0,05$). Антитромбин III был несколько ниже нормы у 3 (9%) пациенток в подгруппе IIa и у 6 (16%) в подгруппе IIb, среднее значение АТ III было достоверно ниже в подгруппах IIa и IIb по сравнению с группой контроля ($M \pm m$: $102 \pm 12,8$ и $99,6 \pm 7,1$ против $113,2 \pm 13,5$ в группе контроля) ($p < 0,05$), а активность протеина С была снижена у 4 (10%) пациенток подгруппы IIb и 2 (6%) женщин из подгруппы IIa ($p < 0,05$). (табл.26).

Таблица 26

Исходные уровни естественных антикоагулянтов и гомоцистеина в крови при первичном обращении пациенток подгрупп Па и Пб

Показатель	Норма	Подгруппа Па (n = 34)	Подгруппа Пб (n = 38)	Группа контроля (n = 35)	Достоверность различий
Протеин S (%) среднее $\pm$ CO	54,7-123,7	92,4 $\pm$ 13,6	87,2 $\pm$ 12,8	97,8 $\pm$ 11,6	1-2* 1-3* 2-3**
Протеин С (%) среднее $\pm$ CO	70-130	107,3 $\pm$ 14,3	101,3 $\pm$ 13,6	119,2 $\pm$ 9,8	1-3* 2-3*
Антитромбин III (%) среднее $\pm$ CO	80-120	102 $\pm$ 12,8	99,6 $\pm$ 7,1	113,2 $\pm$ 13,5	1-3* 2-3**
Гомоцистеин (ммоль/л) среднее $\pm$ CO	<11	10,3 $\pm$ 4,2	11,7 $\pm$ 3,0	6,4 $\pm$ 2,7	2-3***

Обозначения: *, ** и *** - достоверные различия между подгруппами Па и Пб и группой контроля по частоте выявления признака с уровнями значимости $p < 0.05$, $p < 0.01$ и $p < 0.001$, соответственно.

Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения обследуемых пациенток группы II и индивидуального подбора терапии, при первичном обращении мы проводили исследование системы гемостаза, результаты которого представлены в таблице 27. Особый интерес представляло не только выявление гиперкоагуляции в целом, но и изменения в отдельных звеньях системы гемостаза на фоне приема КОК. Исходя из наших данных, было выявлено статистически значимое повышение Д-димера 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%) пациенток 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 (табл.27).

Таблица 27

Результаты исходной оценки системы гемостаза у пациенток группы II

Показатели	Норма	Подгруппа Па (n=34)	Подгруппа Пб (n=38)	Группа контроля (n=35)	Достоверность различий
АЧТВ (сек), среднее $\pm$ СО	20-40	$27,8 \pm 3,4$	$27,3 \pm 2,2$	$28,9 \pm 5,6$	-
Тромбиновое время (сек), среднее $\pm$ СО	14- 21	$16,5 \pm 1,2$	$14,7 \pm 2,1$	$17,2 \pm 2,4$	-
Фибриноген (мг/л), среднее $\pm$ СО	1,8-4,5	$3,7 \pm 0,7$	$4,1 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,4$	1-2* 1-3* 2-3**
D-димер (нг/мл), среднее $\pm$ СО	<0,5	$0,6 \pm 0,05$	$0,65 \pm 0,4$	$0,35 \pm 0,15$	1-3** 2-3***
ТАТ (нг/мл)	$2,1 \pm 1,3$	$2,7 \pm 0,35$	$2,8 \pm 0,55$	$2,65 \pm 0,2$	1-3** 2-3**
НО («Парус»-тест) (абс.ед.)	>0,7	$0,9 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$	1-3** 2-3***
Тромбоцитарное звено системы гемостаза:					
Количество тромбоцитов (1×10^9 /л), среднее $\pm$ СО*	180 – 320	$278,3 \pm 13,5$	$289,0 \pm 12,4$	$256,4 \pm 11,7$	1-2* 1-3* 2-3**
ч+k (сек), среднее $\pm$ СО*	19-27	$20,4 \pm 3,4$	$18,7 \pm 2,4$	$22,5 \pm 0,4$	2-3***
ma (мм), среднее $\pm$ СО*	48-52	$51,2 \pm 2,9$	$51,7 \pm 1,8$	$49 \pm 1,1$	1-3** 2-3***
ИТП (у.е.), среднее $\pm$ СО*	20-40	$29,7 \pm 2,2$	$31,6 \pm 3,2$	$29,1 \pm 1,7$	1-3** 2-3**

Продолжение таблицы 27

Агрегация тромбоцитов с АДФ 1×10^{-3} М (%), среднее $\pm$ СО*	50-80	79,8 $\pm$ 3,2	82,4 $\pm$ 3,7	67,8 $\pm$ 5,2	1-2* 1-3* 2-3**
Агрегация тромбоцитов с ристомидином 1×10^{-3} М (%), среднее $\pm$ СО*	55-90	82,8 $\pm$ 3,2	84,1 $\pm$ 4,2	76,8 $\pm$ 4,0	1-2* 1-3** 2-3**

Обозначения: *, ** и *** - достоверные различия между подгруппами Па и Пб и группой контроля по частоте выявления признака с уровнями значимости $p < 0.05$, $p < 0.01$ и $p < 0.001$, соответственно

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. В 53% случаев была диагностирована активация системы гемостаза на фоне приема КОК (повышение уровня D-димера, ТАТ), в связи с чем пациенткам была незамедлительно назначена антикоагулянтная терапия совместно с приемом КОК и в дальнейшем, в течение 1-2 месяцев на время подготовки к беременности после отмены препаратов КОК. 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. По данным анализа функции тромбоцитов при первичном обращении пациенток подгруппы Па, у 58% была выявлена гиперагрегация тромбоцитов, в связи с чем назначалась антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты («Кардиомагнил», «Тромбо-асс») в дозах от 50 до 100 мг/сут на время приема КОК и в течение 1-2 месяцев 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, MTAS, MTR, MTRR) и/или гипергомоцистеинемии, доза фолиевой кислоты варьировала от 4 до 6 мг/сут.

Через 2 месяца терапии пациентки группы Па были приглашены для повторного проведения контроля гемостазиограммы и решения вопроса о дальнейшей тактике подготовки к беременности (табл.29). Исходя из данных таблиц 28 и 29 можно судить о том, что через 2 месяца прегравидарной подготовки и вспомогательной терапии препаратами НМГ и низкими дозами аспирина наблюдаются статистически значимые изменения показателей системы гемостаза, уровней естественных антикоагулянтов и гомоцистеина у пациенток Па подгруппы, принимавших КОК, ($p < 0,05$; $p < 0,01$) и практически схожи с таковыми в группе контроля. В связи с положительной динамикой состояния системы гемостаза, пациенткам было рекомендовано планирование беременности с продолжением приема вышеуказанной терапии в цикле зачатия (табл.28).

Таблица 28

Уровни естественных антикоагулянтов и гомоцистеина в крови через 2 месяца прегравидарной подготовки пациенток подгруппы Па

Показатель	Норма	Подгруппа Па (n = 34)	Группа контроля (n = 35)
Протеин S (%)* среднее $\pm$ CO	54,7-123,7	96,2 $\pm$ 14,5	97,8 $\pm$ 11,6
Протеин С (%)* среднее $\pm$ CO	70-130	116,7 $\pm$ 12,4	119,2 $\pm$ 9,8
Антитромбин III (%)* среднее $\pm$ CO	80-120	112,4 $\pm$ 10,8	113,2 $\pm$ 13,5
Гомоцистеин (ммоль/л) среднее $\pm$ CO**	<11	7,2 $\pm$ 3,6	6,4 $\pm$ 2,7

Обозначение * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$ для пациенток подгруппы Па по сравнению с группой контроля

Таблица 29

Параметры системы гемостаза через 2 месяца прегравидарной подготовки пациенток подгруппы IIa

Показатели	Норма	Подгруппа IIa (n=34)	Группа контроля (n=35)
АЧТВ (сек), среднее $\pm$ СО	20-40	29,2 $\pm$ 4,5	28,9 $\pm$ 5,6
Тромбиновое время (сек), среднее $\pm$ СО	14- 21	18,1 $\pm$ 0,8	17,2 $\pm$ 2,4
Фибриноген (мг/л), среднее $\pm$ СО*	1,8-4,5	3,02 $\pm$ 0,6	3,2 $\pm$ 0,4
D-димер (нг/мл), среднее $\pm$ СО***	<0,5	0,37 $\pm$ 0,12	0,35 $\pm$ 0,15
ТАТ (нг/мл)**	2,1 $\pm$ 1,3	2,25 $\pm$ 0,3	2,65 $\pm$ 0,2
НО («Парус»-тест) (абс.ед.) ***	>0,7	1,1 $\pm$ 0,25	1,2 $\pm$ 0,2
Тромбоцитарное звено системы гемостаза:			
Количество тромбоцитов (1×10^9 /л), среднее $\pm$ СО*	180 – 320	275,3 $\pm$ 9,7	256,4 $\pm$ 11,7
ч+k (сек), среднее $\pm$ СО*	19-27	21,3 $\pm$ 0,6	20,1 $\pm$ 0,4
ma (мм), среднее $\pm$ СО*	48-52	49,7 $\pm$ 1,8	49 $\pm$ 2,1
ИТП (у.е.), среднее $\pm$ СО*	20-40	28,3 $\pm$ 1,2	29,1 $\pm$ 1,7
Агрегация тромбоцитов с АДФ 1×10^{-3} М (%), среднее $\pm$ СО**	50-80	69,2 $\pm$ 4,6	67,8 $\pm$ 5,2
Агрегация тромбоцитов с ристомидином 1×10^{-3} М (%), среднее $\pm$ СО**	55-90	78,4 $\pm$ 2,7	76,8 $\pm$ 4,0

Обозначения: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ для пациенток подгруппы IIa по сравнению с группой контроля

Что касается пациенток подгруппы IIb, которые обратились к нам уже на ранних сроках беременности, наступившей на отмену КОК, анализы гемостазиограммы показали статистически более неблагоприятные результаты, по сравнению с подгруппой IIa ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) (табл.27). Гиперкоагуляция была выявлена у 23 (61%) пациенток, о чем свидетельствует повышение уровней D-димера, комплексов ТАТ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). У 25 (67%) пациенток была диагностирована гиперагрегация

тромбоцитов. Повышенный уровень фибриногена был зафиксирован у 7 (18%) пациенток, у 2 (5%) пациенток подгруппы IIb было выявлено укорочение тромбинового времени. В связи с полученными результатами была незамедлительно начата антикоагулянтная терапия препаратом НМГ «Клексан». Терапия ацетилсалициловой кислотой («Кардиомагнил», «Тромбо-АСС») назначалась по показаниям, исходя из состояния функции тромбоцитов. Также всем пациенткам группы IIb были назначены ПНЖК Омега-3, фолиевая кислота, магний, витамины группы В.

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. В таблицах 30 и 31 наглядно отражены изменения параметров гемостазиограммы в зависимости от триместра беременности. Из этих 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 (табл.30)

Таблица 30

**Динамика изменений параметров системы гемостаза в период
беременности у пациенток подгруппы Па**

Показатели	I триместр		II триместр		III триместр	
	Па (n=34)	Контроль	Па (n=34)	Контроль	Па (n=34)	Контроль
АЧТВ (сек), среднее $\pm$ СО	29,1 $\pm$ 2,5	28,7 $\pm$ 2,9	29,4 $\pm$ 2,2	31,0 $\pm$ 2,1	27,1 $\pm$ 1,4	27,3 $\pm$ 2,1
Тромбиновое время (сек), среднее $\pm$ СО	17,9 $\pm$ 1,8	18,7 $\pm$ 2,1	17,0 $\pm$ 1,7	17,2 $\pm$ 2,4	16,9 $\pm$ 2,6	16,3 $\pm$ 3,1
Фибриноген (г/л), среднее $\pm$ СО*	3,1 $\pm$ 0,7	3,2 $\pm$ 0,4	3,23 $\pm$ 0,36	3,12 $\pm$ 0,21	4,1 $\pm$ 0,5	3,91 $\pm$ 0,17
D-димер (мкг/мл), среднее $\pm$ СО***	0,39 $\pm$ 0,2	0,43 $\pm$ 0,15	0,41 $\pm$ 0,27	0,45 $\pm$ 0,15	0,55 $\pm$ 0,02	0,53 $\pm$ 0,05
ТАТ (нг/мл)**	2,3 $\pm$ 0,43	2,2 $\pm$ 0,3	2,64 $\pm$ 2,4	2,85 $\pm$ 0,35	3,5 $\pm$ 0,12	3,4 $\pm$ 0,8
НО («Парус»-тест) (абс.ед.) ***	1,1 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,25	1,0 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,24	1,1 $\pm$ 0,15
Тромбоцитарное звено системы гемостаза:						
Количество тромбоцитов (1x10 ⁹ /л), среднее $\pm$ СО*	273,0 $\pm$ 14,2	276,5 $\pm$ 9,2	271,3 $\pm$ 12,5	272,6 $\pm$ 10,5	264,7 $\pm$ 12,2	258,4 $\pm$ 11,7
ч+k (сек), среднее $\pm$ СО*	21,3 $\pm$ 0,6	21,2 $\pm$ 1,4	20,9 $\pm$ 1,6	20,6 $\pm$ 2,5	19,8 $\pm$ 1,1	19,1 $\pm$ 1,8
ma (мм), среднее $\pm$ СО*	49,7 $\pm$ 1,8	49,3 $\pm$ 1,1	50,7 $\pm$ 1,2	49,5 $\pm$ 1,2	51,4 $\pm$ 0,6	50,2 $\pm$ 0,4
ИТП (у.е.), среднее $\pm$ СО*	28,3 $\pm$ 1,2	29,1 $\pm$ 1,75	30,6 $\pm$ 1,8	32,4 $\pm$ 2,5	31,3 $\pm$ 2,1	32,8 $\pm$ 2,3
Агрегация тромбоцитов с АДФ 1 $\times$ 10 ⁻³ М (%), среднее $\pm$ СО**	69,2 $\pm$ 4,6	67,7 $\pm$ 4,7	69,7 $\pm$ 4,7	69,1 $\pm$ 5,2	72,6 $\pm$ 3,2	75,6 $\pm$ 3,8
Агрегация тромбоцитов с ристомицином 1 $\times$ 10 ⁻³ М (%), среднее $\pm$ СО**	78,4 $\pm$ 2,7	76,8 $\pm$ 5,3	81,2 $\pm$ 3,4	79,8 $\pm$ 4,6	83,2 $\pm$ 3,9	82,3 $\pm$ 4,5

Обозначения: * p<0,05, **p <0,01, ***p<0,001 для пациенток подгруппы Па по сравнению с группой контроля

В подгруппе Па через 3 месяца беременность наступила у 14 (41%) пациенток, через 4 месяца – также у 12 (35%) и через 5 месяцев после отмены КОК беременность наступила у 8 (24%) пациенток. Учитывая нормализацию

параметров системы гемостаза к моменту наступления беременности в подгруппе IIa, препараты НМГ и аспирин были либо полностью отменены, либо назначались периодами, исходя из результатов анализов.

В подгруппе IIb показатели системы гемостаза несколько отличались в сторону гиперкоагуляции от группы контроля. В данном случае практически все пациентки подгруппы IIb получали минимальные дозы противотромботической терапии и аспирин. 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 (табл.31).

Таблица 31

**Динамика изменений параметров системы гемостаза в период
беременности у пациенток подгруппы IIb**

Показатели	I триместр		II триместр		III триместр	
	IIb (n=38)	Контроль	IIb (n=38)	Контроль	IIb (n=38)	Контроль
АЧТВ (сек), среднее $\pm$ СО	27,3 $\pm$ 2,2	28,7 $\pm$ 2,9	29,4 $\pm$ 2,2	31,0 $\pm$ 2,1	26,3 $\pm$ 3,6	27,3 $\pm$ 2,1
Тромбиновое время (сек), среднее $\pm$ СО	14,7 $\pm$ 2,1	18,7 $\pm$ 2,1	16,1 $\pm$ 3,6	17,2 $\pm$ 2,4	14,5 $\pm$ 2,5	16,3 $\pm$ 3,1
Фибриноген (г/л), среднее $\pm$ СО*	4,1 $\pm$ 0,6	3,2 $\pm$ 0,4	3,89 $\pm$ 0,36	3,12 $\pm$ 0,21	4,5 $\pm$ 0,53	3,91 $\pm$ 0,17
D-димер (мкг/мл), среднее $\pm$ СО***	0,6 $\pm$ 0,05	0,43 $\pm$ 0,15	0,5 $\pm$ 0,27	0,45 $\pm$ 0,15	0,65 $\pm$ 0,05	0,53 $\pm$ 0,05
ТАТ (нг/мл)*	2,8 $\pm$ 0,55	2,2 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 2,4	2,85 $\pm$ 0,55	3,9 $\pm$ 1,3	3,4 $\pm$ 0,8
НО («Парус»-тест) (абс.ед.) *	0,8 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,3	0,85 $\pm$ 0,24	1,1 $\pm$ 0,15
Тромбоцитарное звено системы гемостаза:						
Количество тромбоцитов (1x10 ⁹ /л), среднее $\pm$ СО*	289,0 $\pm$ 12,4	276,5 $\pm$ 9,2	268,0 $\pm$ 15,2	272,6 $\pm$ 10,5	255,7 $\pm$ 13,7	258,4 $\pm$ 11,7
ч+к (сек), среднее $\pm$ СО*	18,7 $\pm$ 2,4	21,2 $\pm$ 1,4	19,8 $\pm$ 3,6	20,6 $\pm$ 2,5	18,5 $\pm$ 2,1	19,1 $\pm$ 1,8

Продолжение таблицы 31

та (мм), среднее $\pm$ СО*	51,2 $\pm$ 2,9	49,3 $\pm$ 1,1	51,7 $\pm$ 1,8	49,5 $\pm$ 1,2	52,4 $\pm$ 0,9	50,2 $\pm$ 0,4
ИТП (у.е.), среднее $\pm$ СО*	31,7 $\pm$ 4,2	29,1 $\pm$ 1,75	33,6 $\pm$ 3,2	32,4 $\pm$ 2,5	36,3 $\pm$ 2,8	32,8 $\pm$ 2,3
Агрегация тромбоцитов с АДФ 1×10^{-3} М (%), среднее $\pm$ СО**	82,4 $\pm$ 3,7	67,7 $\pm$ 4,7	78,0 $\pm$ 2,6	69,1 $\pm$ 5,2	83,1 $\pm$ 2,2	75,6 $\pm$ 3,8
Агрегация тромбоцитов с ристомидином 1×10^{-3} М (%), среднее $\pm$ СО**	84,1 $\pm$ 4,2	76,8 $\pm$ 5,3	83,7 $\pm$ 3,8	79,8 $\pm$ 4,6	87,2 $\pm$ 5,2	82,3 $\pm$ 4,5

Обозначения: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ для пациенток подгруппы IIb по сравнению с группой контроля

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.

При первичном обращении пациенток подгруппы IIb на основании жалоб и инструментальных исследований у 20 (54%) пациенток была диагностирована угроза прерывания беременности. Пациентки предъявляли жалобы на тянущие боли внизу живота, пояснице; по данным объективного и ультразвукового обследований был выявлен повышенный тонус и возбудимость матки. Из них 7 пациенток (18%) обратилась с жалобами на кровянистые выделения из половых путей. По данным УЗИ у них была выявлена отслойка участков плаценты. Среди пациенток подгруппы IIa у 5 (15%) женщин также были выявлены признаки угрозы прерывания беременности. В такой ситуации, пациенткам была назначена стандартная спазмолитическая (но-шпа) и антикоагулянтная терапия (при наличии показаний). Пациентке с диагностированной отслойкой плаценты с гемостатической целью была назначена транексамовая кислота,

соответственно, антикоагулянтная терапия была приостановлена. Также среди пациенток с угрозой прерывания беременности мы проводили терапию препаратами гестагена. В качестве единственного допустимого во время беременности препарата мы использовали натуральный микронизированный прогестерон «Утрожестан». Через неделю проводимой терапии признаки угрозы были купированы у 6 пациенток, через 2 недели ни у одной женщины не было зарегистрировано угрозы прерывания беременности.

Нарушения маточно-плацентарного кровотока были зарегистрированы у 10 (26%) пациенток подгруппы IIb, среди подгруппы IIa нарушений МПК не было выявлено. Нарушения степени 1А были диагностированы у 7 (18%) пациенток, 1Б степень – у 3 (9%). После коррекции дозы НМГ, а также добавления к текущей терапии дипиридамола, через 1-2 недели признаки нарушения МПК исчезли у всех женщин. Кардиотокография также не выявляла никаких отклонений от нормы у пациенток группы II.

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 путем операции кесарева сечения были миопия высокой степени, предлежание плаценты, экзостоз в малом тазу у одной пациентки. Показаниями к экстренному оперативному родоразрешению явилась слабость родовой деятельности, клинически узкий таз. По шкале Апгар 87% новорожденных группы II и группы контроля получили оценку 8-9 баллов, 13 % - 9-10 баллов (табл.32).

Таблица 32

Особенности течения и исходов беременности у женщин II группы

Особенности течения и исходов беременности у обследуемых женщин группы II	Подгруппа IIa	Подгруппа IIb	Группа контроля
Угроза прерывания беременности в ранние сроки (до 12 недель)*	5 (15%)	20 (54%)	2 (6%)
Угроза прерывания беременности в поздние сроки (после 12 недель)*	0	2 (5%)	0
Нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока:*			
IA	0	7 (18%)	0
IB		3 (9%)	
Многоплодная беременность	0	1 (3%)	0
Преждевременные роды	0	0	0
Самопроизвольные роды без осложнений	28 (82%)	27 (71%)	33 (94%)
Экстренное оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение	2 (6%)	5 (13%)	0
Плановое оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение	4 (12%)	6 (16%)	2 (6%)
Живые дети	34 (100%)	39 (100%)	35 (100%)

Обозначение: * $p < 0,05$ для подгруппы IIb пациенток по сравнению с группой контроля.

Подгруппы IIa и группа контроля между собой статистически значимо не различаются.

Проведенное нами исследование параметров системы гемостаза и сравнительный анализ полученных результатов у пациенток, принимавших КОК до наступления беременности позволили выявить особенности влияния препаратов гормональной контрацепции на отдельные звенья системы гемостаза, сравнить показатели в подгруппе женщин, которым была проведена прегравидарная подготовка после отмены препарата и пациенток, у которых

беременность наступила сразу после отмены КОК. Данные сравнительной характеристики пациенток в проспективных группах нашего исследования полностью обосновывают целесообразность проведения прегравидарной подготовки в течение нескольких месяцев после отмены КОК. 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 прием омега-3 ПНЖК, фолиевой кислоты, препаратов магния и витаминов. Сделанные нами выводы подтверждают представленные ниже клинические примеры.

Клинический пример №1

Пациентка Н, 31 год, в марте 2016 года обратилась на этапе планирования беременности в связи с отягощенным тромботическим анамнезом.

Из анамнеза известно, что два года назад (июль 2014 года) пациентка перенесла илеофemorальный тромбоз во время авиаперелета, на фоне приема оральных контрацептивов «Джес». После эпизода тромбоза препарат был сразу же отменен. Оральные контрацептивы были назначены исключительно с целью контрацепции, тромбоз случился во время третьего месяца приема данного препарата. В связи с этим, пациентка была госпитализирована в КОКБ № 81 г. Москвы, где ей проводилась консервативная антикоагулянтная терапия: в течение 8 месяцев получала варфарин, затем ривароксабан 20 мг/сут до настоящего момента.

Гинекологический анамнез: Менархе с 12 лет, установились сразу, цикл 26 дней по 4 дня, менструации умеренные, регулярные, безболезненные.

Акушерский анамнез: беременностей не было.

Семейный анамнез: у сестры в 39 лет тромбоз глубоких вен (ТГВ) после операции на мениске, беременностей не было. У отца инфаркт миокарда с летальным исходом в 56 лет. Мать умерла от рака молочной железы в 35 лет.

В лаборатории патологии гемостаза на базе Сеченовского Университета пациентке Н. было проведено подробное обследование на наличие приобретенных и генетических форм тромбофилии и нарушений в системе гемостаза:

- Мутация "G1691A" в гене фактора V (F V Leiden) – гомозиготная форма
- Полиморфизм "455 G/A" в гене фактора I (фибриногена) – гетерозиготная форма
- Полиморфизм "675 4G/5G" в гене PAI-1 – гетерозиготная форма
- Полиморфизм "Arg353Gln" в гене фактора VII – гетерозиготная форма
- Полиморфизм "1298 A/C" в гене MTHFR – гомозиготная форма
- Полиморфизм "66 A/G" в гене MTRR – гетерозиготная форма
- Полиморфизм "2756" в гене MTR – гетерозиготная форма
- Полиморфизм "174 G/C" в гене интерлейкина-6 (IL-6) – гомозиготная форма
- Полиморфизм "31 T/C" в гене интерлейкина-1в (IL-1в) - гомозиготная форма
- Полиморфизм "5032 C/G" в гене CD-46 - гетерозиготная форма
- Маркеры активации системы гемостаза: Д-димер кач. 2-3 мкг/мл (норма < 0,5 мкг/мл), растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) положительные (в норме – отрицательные);

- Нарушения в системе протеина C (протеин C глобал тест): НО = 0,38 (норма >0,7);

По результатам проведенных исследований и с учетом анамнеза, пациентке был поставлен диагноз: «Генетическая тромбофилия (гомозиготная мутация фактора V Leiden, полиморфизмы генов фолатного цикла, провоспалительных цитокинов). Активация системы гемостаза. Состояние после илеофemorального тромбоза слева (2014г.) на фоне приема гормональных контрацептивов. ХВН 2 ст., СЕАР 3 класс. Отягощенный наследственный тромботический анамнез».

При обращении в нашу клинику, пациентке было рекомендовано перейти с ривароксабана на эноксапарин натрия в дозе 0,6 мл – 2 раза/сутки в течение периода планирования беременности, всей беременности, а также послеродового периода с коррекцией дозы по средствам контроля показателя анти-Ха. Также, учитывая наличие полиморфизмов генов фолатного цикла, пациентке был назначен прием препаратов фолиевой кислоты и витаминов группы В в период планирования беременности и в течение первого триместра.

При наступлении беременности пациентка продолжала получать препарат низкомолекулярного гепарина, доза которого с момента наступления беременности была увеличена до 1,4 мл в сутки и разделена на 3 приема в постоянном режиме под контролем анализов гемостазиограммы. 1 раз в три месяца пациентка Н. проходила ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей, которое показало значительную положительную динамику за период наблюдения пациентки в нашей клинике. По данным УЗИ и доплерометрии маточно-плацентарных и плодово-плацентарных сосудов, нарушений не наблюдалось, плод на всех этапах беременности соответствовал сроку. Пациентка также прошла скрининги I и II триместров беременности, которые не выявили каких-либо отклонений. Каждые две недели осуществлялся контроль системы гемостаза (агрегация тромбоцитов, анти-Ха-активность,

парус-тест, РКМФ, Д-димер, тромбоэластограмма, АЧТВ). В 19 недель беременности доза эноксапарина натрия была увеличена до 1,6 мл в сутки, в связи с активацией системы гемостаза (Д-димер Severon – 1088,1 (N до 250 нг/мл), анти Ха – 0,56), а также к терапии был добавлена ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг в сутки в связи с повышением агрегации тромбоцитов (с АДФ = 80%, с ристомицином = 88%, норма – до 80% и 90% соответственно).

В 37 недель беременности ацетилсалициловая кислота была отменена. Эноксапарин натрия был отменен за сутки до планового оперативного родоразрешения и возобновлен через 8-12 часов после операции в дозе 0,6 мл 2 раза в сутки на весь послеродовый период.

На сроке 39 недель 4 дня пациентка была родоразрешена путем операции кесарево сечение в плановом порядке. Родилась живая, доношенная девочка, массой тела 3300 г., ростом 51 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ребенок здоров. Кровопотеря составила 500 мл. Послеродовый период протекал без осложнений. В течение первых пяти дней после родов пациентка получала эноксапарин натрия в дозе 0,4 мл в сутки, далее доза была увеличена до 0,6 мл 2 раза в сутки под контролем дозы (анти Ха) и с учетом эффективности (уровень Д-димера). Уровень анти Ха в течение 6 недель послеродового периода был в пределах нормы, уровень Д-димера к 6 неделе соответствовал нормальному значению для небеременных женщин.

Клинический пример № 2

Пациентка С, 33 года, в январе 2017 года обратилась впервые на этапе планирования беременности в связи с отягощенным тромботическим анамнезом. На момент обращения жалоб не предъявляла.

Из анамнеза известно, что пациентка перенесла рецидивирующую ТЭЛА в 2006, 2007 и 2013 годах. Впервые симптомы появились во время длительного

авиаперелета, когда пациентка возвращалась из отпуска. В самолете она почувствовала недомогание, повышение температуры тела, через несколько часов появилась одышка, кашель и сильные боли за грудиной. По возвращении, пациентка сразу была госпитализирована в кардиологическое отделение НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, где по данным КТ-ангиографии и сцинтиграфии леКОКих были выявлены КТ-признаки двусторонней массивной ТЭЛА. В правой легочной артерии обнаружен тромб, частично перекрывающий кровоток в средний и верхний сегменты с суммарным дефицитом перфузии 25-30%. Была начата консервативная антикоагулянтная терапия: варфарин 2,5 мг 2 таб/сут, но в первые сутки терапии варфарином у пациентки появилась крапивница и сильный зуд в области верхних конечностей, шеи и груди, в связи с чем препарат сразу был отменен. По причине непереносимости варфарина была начата терапия эноксапарином натрия 0,8 мл подкожно, ежедневно. Терапию было рекомендовано продолжить в течение 8 месяцев. Через год после вышеизложенных событий произошел рецидив ТЭЛА. Пациентка была госпитализирована в КОКБ № 52 г. Москвы, где по данным инструментальных исследований, был подтвержден рецидив ТЭЛА и проведена консервативная антикоагулянтная терапия. Через 10 дней в удовлетворительном состоянии женщина была выписана с рекомендацией регулярного приема эноксапарина натрия 0,8 мл подкожно в течение 1 года под контролем системы гемостаза и КТ-ангиографии в динамике.

В 2013 году пациентка обратилась в женскую консультацию с целью планирования беременности, так как в течение года беременность самостоятельно не наступала. По данным ультразвукового исследования в динамике были выявлены частые ановуляторные циклы, в связи с чем врач женской консультации назначила гормональные контрацептивы «Логест» сроком на три месяца с целью лечения бесплодия. Через три недели приема препарата пациентка почувствовала себя плохо: появилась головная боль, боль в горле, сухой кашель, тяжесть в грудной клетке, повышение температуры

тела до субфебрильных значений. Связав данные симптомы с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и эмоциональной нагрузкой, пациентка за помощью не обратилась. На четвертые сутки состояние ухудшилось: появилась сильная одышка при минимальных физических нагрузках, сердцебиение, жар и дискомфорт в грудной клетке, кашель усилился, появилась боль при кашле с иррадиацией в правый бок. К вечеру появилась боль и отек правой руки, в связи с чем пациентка вновь была госпитализирована в кардиологическое отделение НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, где по данным КТ-ангиографии и сцинтиграфии леКОЖих, УЗДГ вен верхних конечностей был поставлен диагноз: «Рецидив ТЭЛА. Инфарктная пневмония. Тромбоз правой плечевой и подключичной вены на фоне приема оральных контрацептивов. Вторичная легочная гипертензия. Гипертрофия миокарда правого желудочка с незначительной дилатацией правого желудочка. Трикуспидальная недостаточность I ст. Пропалс митрального клапана, митральная недостаточность I ст.». Пациентке была проведена тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии, в дальнейшем была назначена консервативная антикоагулянтная, антибактериальная и симптоматическая терапия.

Гинекологический анамнез: Менархе с 13 лет, установились сразу, цикл 28 дней по 6 дней, менструации умеренные, регулярные, безболезненные.

Акушерский анамнез: беременностей не было.

Семейный анамнез: У отца 2 инсульта в 44 и 47 лет, последний с летальным исходом. У деда по отцовской линии – инфаркт миокарда в 58 лет с летальным исходом. У матери варикозное расширение вен нижних конечностей.

В лаборатории патологии гемостаза на базе Сеченовского Университета пациентке Н. было проведено подробное обследование на наличие приобретенных и генетических форм тромбофилии и нарушений в системе гемостаза:

- Мутация "Thr165Met" в гене фактора II протромбина – гомозиготная форма
- Полиморфизм "163 G/T" в гене фактора XIII – гетерозиготная форма
- Полиморфизм "675 4G/5G" в гене PAI-1 – гетерозиготная форма
- Полиморфизм "1298 A/C" в гене MTHFR – гетерозиготная форма
- Полиморфизм "677 C/T" в гене MTHFR – гомозиготная форма
- Полиморфизм "2756" в гене MTRR – гетерозиготная форма
- Полиморфизм "807 C/T" в гене гликопротеина Gr-Ia (Gr-Ia) – гомозиготная форма
- Полиморфизм "434 C/T" в гене гликопротеина Gr-Ib (Gr-Ib) – гомозиготная форма
- Маркеры активации системы гемостаза: Д-димер Severon 2834 нг/мл (норма <250 нг/мл), растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) положительные (в норме – отрицательные);

По результатам проведенных исследований и с учетом анамнеза, пациентке был поставлен диагноз: «Генетическая тромбофилия (гомозиготная мутация фактора II протромбина «Thr165Met», полиморфизмы генов фолатного цикла, тромбоцитарных рецепторов). Активация системы гемостаза. Состояние после рецидивирующей массивной двусторонней ТЭЛА (2006, 2007, 2013 гг.), инфарктной пневмонии, тромбоза плечевой и подключичной вен (2013 г.) на фоне приема гормональных контрацептивов. Вторичная легочная гипертензия. Отягощенный наследственный тромбофобический анамнез. Миопия средней степени. Непереносимость варфарина.».

После подробного выяснения тромбофобического анамнеза в нашей клинике и на основании результатов проведенных лабораторных исследований,

пациентке было настоятельно рекомендовано воздержаться от планирования беременности в связи с высочайшим риском развития как тромботических осложнений, так и акушерских. Пациентке были подробно разъяснены все риски и возможные осложнения во время беременности, родов и послеродового периода со стороны матери и плода, но женщина настаивала на желании самостоятельно выносить и родить ребенка, ввиду этого была начата подготовка к предстоящей беременности. Было рекомендовано начать прием препарата эноксапарин натрия в дозе 0,4 мл – 2 раза/сутки в течение периода планирования беременности, всей беременности, а также послеродового периода с коррекцией дозы по средствам контроля показателя анти-Ха активности. Также, учитывая наличие полиморфизмов генов фолатного цикла, пациентке был назначен прием препаратов фолиевой кислоты и витаминов группы В в период планирования беременности и в течение первого триместра.

При наступлении беременности пациентка продолжала получать препарат низкомолекулярного гепарина, доза которого во время первого триместра беременности составляла 0,8 мл в сутки и разделена на 2 приема в постоянном режиме под контролем анализов гемостазиограммы. Важно отметить, что уровень Д-димера был стойко повышен в течение I триместра, но показатель анти-Ха активности варьировал в пределах 0,9 – 1,1, что свидетельствовало об адекватности применяемой дозы. По данным УЗИ I триместра в 10-11 недель беременности: размеры эмбриона полностью соответствуют сроку (КТР – 41 мм). Сердцебиение регистрируется, 170 ударов в минуту, шевеление активное. Патологии плода не выявлено. Плацента формируется по передней стенке. Матка в нормотонусе. Один раз в три месяца пациентка С. проходила ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних и верхних конечностей, ЭХО-КГ и доплерэхокардиографию, которые показали значительную положительную динамику за период наблюдения пациентки в нашей клинике. Скрининги I и II триместров беременности также не выявили никаких отклонений от нормы.

Данные УЗИ в 18 недель беременности: Размеры плода соответствуют сроку 18 недель. ПМП – 240 гр. Анатомия плода без особенностей, видимой патологии не выявлено. Плацента расположена по передней стенке матки. Толщина увеличена до 26 мм, структура однородная, степени зрелости – 0. Количество околоплодных вод соответствует норме. Пуповина имеет 3 сосуда. По данным доплерометрии гемодинамических нарушений не обнаружено. В течение II и III триместров каждые две недели осуществлялся контроль системы гемостаза (агрегация тромбоцитов, анти-Ха-активность, парус-тест, РКМФ, Д-димер, тромбоэластограмма, АЧТВ). В 19 недель беременности доза эноксапарина натрия была увеличена до 1,2 мл в сутки, в связи с активацией системы гемостаза (Д-димер Severon – 2881,6 (N до 250 нг/мл), анти Ха – 0,6), а также к терапии был добавлена ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг в сутки в связи с повышением агрегации тромбоцитов (с АДФ = 81%, с ристомицином = 87%, норма – до 80% и 90% соответственно).

Данные УЗИ III триместра (в 29-30 недель): Размеры плода соответствуют сроку 30 недель 3 дня. Сердцебиение плода ритмичное, 140 уд. в минуту. Видимой патологии плода не выявлено, шевеление активное. Предполагаемая масса плода – 1500 гр. Плацента расположена по передней стенке, высоко, толщиной 32 мм, I степени зрелости. Пуповина 3 сосуда. Количество вод нормальное, воды гомогенные. На момент осмотра матка в нормальном тонусе. При доплерометрии признаков нарушения фетоплацентарного и маточноплацентарного кровотока не выявлено. УЗИ и доплерометрия в III триместре проводились каждые 2 недели, по данным которых также не наблюдалось никаких гемодинамических нарушений, плод на всех этапах беременности соответствовал сроку.

В 37 недель беременности ацетилсалициловая кислота была отменена. Эноксапарин натрия был отменен за сутки до планового оперативного родоразрешения и возобновлен через 8-12 часов после операции в дозе 0,4 мл 2 раза в сутки на весь послеродовый период.

На сроке 39 недель 5 дней пациентка была родоразрешена путем операции кесарево сечение в плановом порядке. Родился живой, доношенный мальчик, массой тела 3450 г., ростом 50 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ребенок здоров. Кровопотеря составила 500 мл. Послеродовый период протекал без осложнений. В течение первых пяти дней после родов пациентка получала эноксапарин натрия в дозе 0,6 мл в сутки, далее доза была увеличена до 0,4 мл 2 раза в сутки под контролем дозы (анти Ха) и с учетом эффективности (уровень Д-димера). Уровень анти Ха в течение 6 недель послеродового периода был в пределах нормы, уровень Д-димера к 6 неделе соответствовал нормальному значению для небеременных женщин.

Анализируя данные клинические примеры, следует отметить, что в процессе изучения анамнеза пациенток и обследования было выявлено множество факторов риска развития тромбозов, таких, как наличие отягощенного семейного тромботического анамнеза, прием КОК, длительный авиаперелет. По данным лабораторных исследований было подтверждено наличие генетической формы тромбофилии, а также полиморфизмов, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови. Таким образом, не возникает сомнений, что таким пациенткам категорически противопоказано применение КОК, а авиаперелеты возможны только на фоне применения антикоагулянтной терапии. При своевременном выяснении семейного и тромботического анамнеза, выявлении генетической формы тромбофилии, а также наличия дополнительных факторов риска (курение, ожирение, наличие инфекционных, онкологических заболеваний и др.) до момента назначения КОК, возможно, удалось бы избежать таких тяжелых тромботических осложнений.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гормональные контрацептивы (КОК) за 60 лет своего существования стали не только одним из самых надежных методов предохранения от нежелательной беременности, но и важным компонентом успешной терапии многих гинекологических заболеваний [2,29,32]. Однако, с момента выхода на рынок первых комбинированных оральных контрацептивов в 60-х годах XX века вплоть до настоящего момента, тромботические осложнения стоят на первом месте в списке побочных эффектов данной группы препаратов. За все эти годы было проведено множество исследований, направленных на изучение влияния КОК на систему гемостаза и их роль в патогенезе ятрогенных осложнений, связанных с нарушением свертываемости крови [23,123,125,173]. Благодаря этим исследованиям, с момента появления первых контрацептивов до настоящего времени, препараты прошли большой эволюционный путь, в результате которого многократно уменьшилась доза эстрогенов и улучшилось качество гестагенов в составе КОК. Таким образом, число случаев тромботических осложнений на фоне приема КОК значительно уменьшилось, но до сих пор является проблемой номер 1 в современном мире [20,22,23].

В настоящее время установлено, что важнейшей причиной тромботических осложнений являются исходные, порой скрытые, нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам. КОК даже с низким содержанием эстрогенного компонента могут представлять опасность в условиях генетической или приобретенной тромбофилии, циркуляции антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии [22,23,59,70,144]. К сожалению, до сих пор эти важнейшие факторы риска не всегда учитываются при назначении этого метода контрацепции.

Также известно, что у женщин, имеющих различные формы тромбофилии, чаще встречаются разнообразные осложнения беременности (анэмбриония, ранние и поздние выкидыши, ПОНРП, преэклампсия, ВТЭ) [4,24,65,139]. Учитывая однонаправленное влияние КОК и генетической тромбофилии на систему гемостаза, именно КОК во многих ситуациях являются триггерным фактором развития тромботических осложнений при уже существующих нарушениях баланса про-/антикоагулянтных механизмов. Также можно предположить, что прием КОК при планировании беременности без специфической прегравидарной подготовки может повлечь за собой различные осложнения будущей беременности.

Именно поэтому, одним из основных этапов обследования пациенток было проведение специальных исследований при наличии тромбозов в анамнезе на фоне приема КОК, а также возможных изменений гемостаза тромботического характера при отсутствии клинических проявлений, определение взаимосвязи между приемом КОК и состоянием системы гемостаза и прогнозирование возможных осложнений беременности.

Таким образом, актуальность выбранной темы обусловлена прежде всего тем, что до настоящего времени не рассматривался вопрос, имеет ли влияние прием КОК на течение беременности в зависимости от наличия генетической тромбофилии. Также чрезвычайно актуальным становится вопрос о специфической прегравидарной подготовке женщин, принимающих КОК, с обязательным изучением основных звеньев системы гемостаза.

В связи с этим целью исследования явилось обоснование необходимости исследования системы гемостаза у женщин, принимающих гормональные контрацептивы, особенно в процессе прегравидарной подготовки с целью профилактики вероятных осложнений беременности.

Для выполнения поставленных задач и цели исследования нами были обследованы 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 (анэмбрионии, ранние и поздние выкидыши, неразвивающаяся беременность в анамнезе, преэклампсия (ПЭ), антенатальная гибель плода (АГП), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП)), принимавших КОК до наступления беременности. 72 пациентки, включенные в исследование, планировали беременность и принимали комбинированные оральные контрацептивы.

Все пациентки были распределены на 3 клинические группы:

I группа - 60 пациенток (n=60) репродуктивного возраста с отягощенным тромботическим и акушерским анамнезом. Проводился ретроспективный анализ на основании историй болезни и историй родов пациенток, принимавших КОК.

II группа - 72 пациентки (n=72) репродуктивного возраста, планирующие беременность и принимающие КОК

III группа (контрольная) - 35 пациенток (n=35), планирующих беременность и не принимающих КОК.

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 на фоне приема КОК.

2) Женщины, которые в настоящее время принимают комбинированные оральные контрацептивы и планируют беременность.

3) Женщины, планирующие беременность, не принимавшие КОК.

Первоначальной задачей настоящего исследования явилось исследование показателей генетической тромбофилии у женщин с ятрогенными тромбозами в процессе применения комбинированных оральных контрацептивов. I группу составили 60 пациенток (n=60) репродуктивного возраста с ОТА и ОАА (анэмбрионии, ранние и поздние выкидыши, неразвивающаяся беременность в

анамнезе, преэклампсия и др.), принимавших КОК до наступления беременности. Был проведен ретроспективный анализ на основании историй болезни и историй родов. 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, у 40 (67%) – отягощенный акушерский анамнез, 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.

Для детальной клинико-гемостазиологической характеристики и сравнения пациентки I группы были разделены на подгруппы:

Ia подгруппа (n=20) – пациентки с ятрогенными тромбозами на фоне приема КОК

Ib подгруппа (n=40) – пациентки с осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК.

Данные, полученные за последнее время о наследственных и приобретенных формах тромбофилии, позволили переосмыслить причины и патогенетические механизмы тромботических осложнений, в том числе, в процессе приема КОК. Тромбофилии есть ни что иное, как наследственные или приобретенные дефекты системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам [22-24,33]. Согласно данным литературы, каждая мутация или полиморфизм генов различаются по распространенности в популяции, а также механизмам и степени влияния на систему свертывания крови. Таким образом, интересно было наглядно оценить распространенность каждого полиморфизма и степень их влияния на развитие акушерских и тромботических осложнений у пациенток I группы (рис.5) [59,65,82].

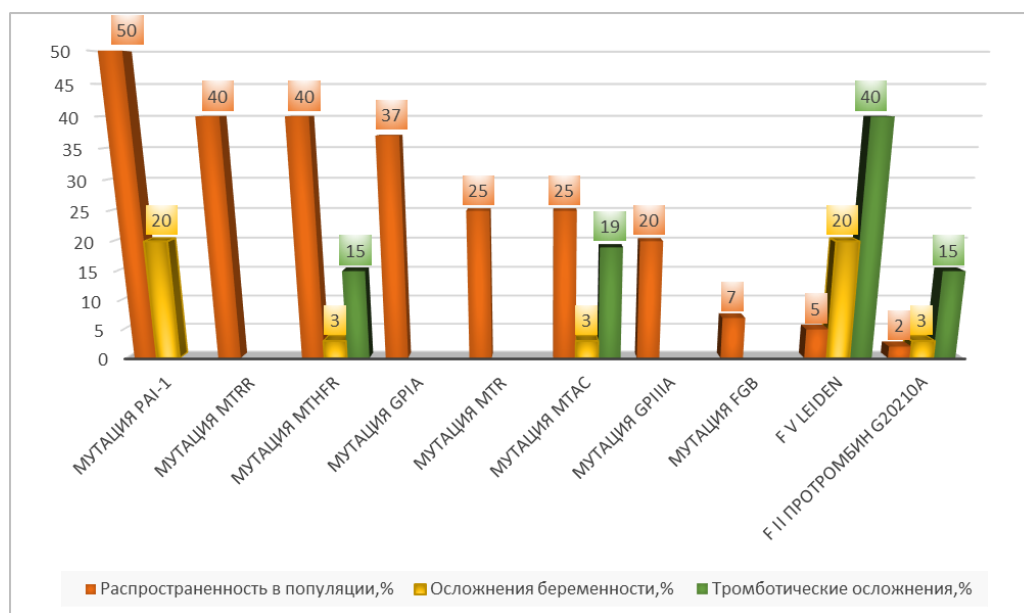


Рисунок 5. Генетические полиморфизмы, мутации генов системы гемостаза (Распространенность в популяции, риски тромботических осложнений и осложнений беременности)

С целью анализа взаимосвязи наличия тромбофилии и ятрогенных тромбозов на фоне приема КОК, у пациенток Ia подгруппы с ОТА (n=20) мы проводили исследования на маркеры генетической тромбофилии, а также на наличие полиморфизмов генов, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови, исследования проводились однократно при первичном обращении пациенток (рис. 6).

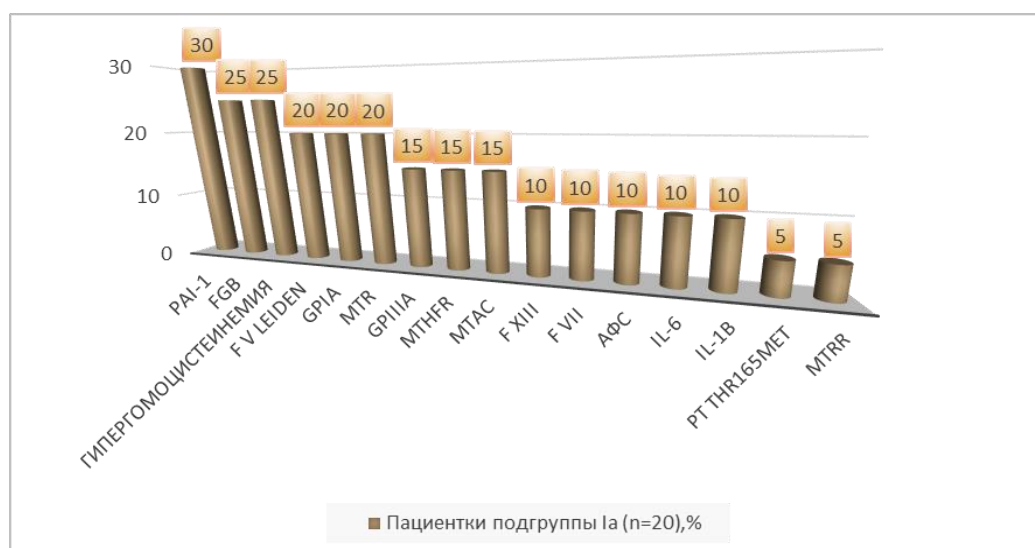


Рисунок 6. Частота генетических полиморфизмов и мутаций генов системы гемостаза в Ia подгруппе обследуемых женщин (n=20)

Как видно из данных литературы и наших собственных исследований (рис.5-6), наиболее распространенным в популяции является полиморфизм ингибитора активатора плазминогена типа 1 (РАI-1). Частота встречаемости данного полиморфизма в популяции составляет 26% в гомозиготном варианте и 50% в гетерозиготном [22,24,50]. В нашем исследовании, у 6 (30%) пациенток подгруппы Ia (n=20) был обнаружен полиморфизм РАI-1. Наличие данного полиморфизма без учета дополнительных факторов риска увеличивает риск развития артериальных и венозных тромбозов, инфаркта миокарда, инсульта в 2-3 раза, ТГВ в послеоперационном периоде [50,55,179].

Полиморфизм другого гена системы фибринолиза фактора I фибриногена (FGB «G455A») также довольно часто выявлялся в подгруппе обследуемых женщин с ятрогенными тромбозами на фоне приема КОК (n=20), у 5 (25%) пациенток. Данный полиморфизм ассоциируется прежде всего с повышением уровня фибриногена в крови и, соответственно, увеличением риска ССЗ, особенно при наличии дополнительных факторов риска. В общей популяции встречается у 7% населения [22,78,120].

Мутация фактора XIII, еще одного важнейшего звена фибринолитической системы, был выявлен у 2 (10%) пациенток подгруппы Ia. Роль его заключается в образовании сцепления между молекулами фибрина и его стабилизации под действием тромбина. Следовательно, при наличии полиморфизма «163 G/T» гена фактора XIII, его уровень в крови снижается, что приводит к увеличению риска ТЭЛА в связи с нестабильностью фибринового сгустка [24,45].

Далее по распространенности в популяции следует мутация гена MTHFR C677T и другие мутации генов фолатного цикла. По данным Kitchens K.S. et al., 2002, частота гомозиготной мутации MTHFR C677T в популяции составляет 10-12%, а гетерозиготной – около 40%. Мутация гена MTRR также довольно распространена в популяции, частота встречаемости аллелей A/G, G/G достигает 40 - 50%. Мутации B12-зависимой метионин-синтазы (MTR) и MTHFR в локусе A1298C (MTAC) встречаются у 20-30% населения [22,23,83,113]. Следует

отметить, что в группе пациенток с ятрогенными тромбозами на фоне приема КОК данная группа мутаций встречалась значительно реже, чем в общей популяции. Среди обследуемых пациенток подгруппы Ia мутации MTHFR C677T и MTAC были обнаружены у 3 (15%) женщин, мутацию MTR выявили у 4 (20%) женщин, мутации MTR всего у одной пациентки.

Все мутации генов фолатного цикла предрасполагают к повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклерозу и, как следствие, тромбоэмболическим осложнениям. При этом они не являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а напрямую ассоциируются с гипергомоцистеинемией. На сегодняшний день доказано, что наличие дефектов генов фолатного цикла (MTHFR C677T, MTAC, MTRR, MTR), приводит к снижению их функциональной активности, нарушению фолатного цикла, накоплению гомоцистеина в клетках и повышению уровня гомоцистеина в плазме крови. Наши исследования еще раз подтвердили эту теорию, так как у каждой второй женщины группы I (n=60) с полиморфизмами генов фолатного цикла, особенно при наличии сочетания этих полиморфизмов, был диагностирован повышенный уровень гомоцистеина в крови – у 17 (28%) пациенток [22,83,96,135].

Мутации генов тромбоцитарного звена системы гемостаза также весьма распространены как в популяции, так и среди обследуемой группы женщин. Частота встречаемости в общей популяции полиморфизма гликопротеина Ia (GpIa) составляет – 30-54%, гликопротеина IIIa (GpIIIa) – 16-25%. Мы получили почти одинаковые результаты наличия этих мутаций в Ia подгруппе пациенток. GpIa и GpIIIa были выявлены у 20% и 15% обследуемых женщин соответственно. Оба гликопротеина отвечают за агрегацию тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда и их активацию. Следовательно, при наличии дефектов этих генов этот процесс нарушается, агрегация тромбоцитов увеличивается, что сначала приводит к микрососудистым нарушениям, а впоследствии, увеличивает риск

развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, послеоперационных тромбозов [24,139,172].

Относительно невысока по распространенности, но крайне важна по своей значимости мутация фактора V Leiden. По данным Bick R.L., 2002 наличие мутации фактора V Leiden увеличивает риск тромбозов у гетерозиготных носителей в 3-8 раз по сравнению с общей популяцией, у гомозиготных носителей - в 50-80 раз. Среди Ia подгруппы пациенток с ОТА на фоне приема КОК мутация F V Leiden была выявлена у 4 (20%), что довольно немало, так как у пациенток с мутацией фактора V Leiden риск тромботических осложнений увеличивается 8 раз. Что касается приема КОК, при наличии гетерозиготной формы мутации фактора V Leiden риск ВТЭ при применении КОК возрастает в 35-40 раз, а при наличии гомозиготной формы мутации – в 80-100 раз, по сравнению с здоровыми женщинами, не использующими КОК [22,23, 48,167,168].

Также, в исследуемой I группе (n=60) пациенток с ятрогенными тромбозами и осложнениями беременности, наступившей на фоне отмены КОК был проведен 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, 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 (рис.7). У остальных 15 (25%) пациенток I группы были обнаружены полиморфизмы генов системы гемостаза низкого тромботического риска. Интерес представляет тот факт, что у 25 (80,5%) из 31 пациентки с генетической/мультигенной формой тромбофилии, имел местоотягощенный семейный тромботический анамнез, что

свидетельствует о значимости подробного сбора семейного тромботического анамнеза перед назначением препаратов гормональной контрацепции.

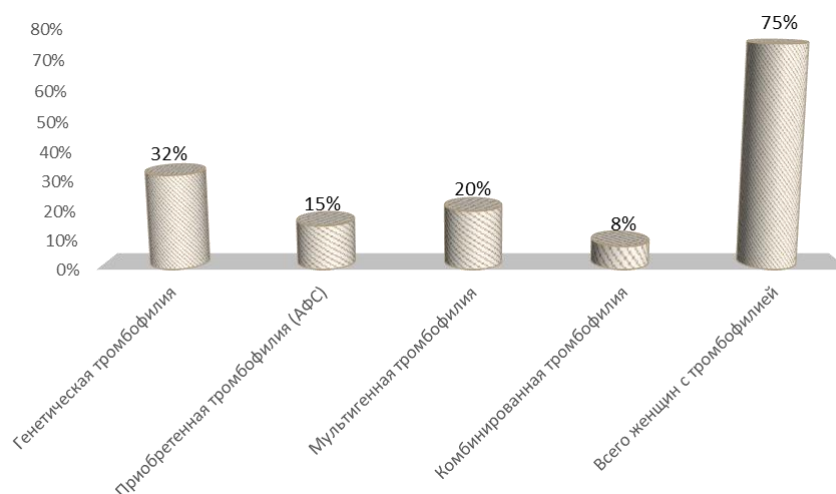


Рисунок 7. Структура форм тромбофилии у обследуемых пациенток I группы (n=60) с ятрогенными тромбозами и осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК

Таким образом, можно сделать вывод о том, что большинство вышеперечисленных мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза могут не проявлять себя самостоятельно в течение всей жизни. Зачастую, именно сочетание нескольких видов мутаций, или дополнительные факторы риска тромботических осложнений (прием КОК, беременность, оперативные вмешательства, травма, длительная иммобилизация, курение, инфекционные и онкологические заболевания и т.д.) могут спровоцировать манифестацию того или иного дефекта гена свертывающей системы крови. Примечательным является еще и то, что у женщин, у которых тромботические осложнения развиваются в течение первых месяцев приема КОК, значительно чаще выявляются наследственные нарушения гемостаза, чем у женщин, у которых тромботические осложнения происходили при более длительном приеме гормональных контрацептивов [22,23]. Так, в Ia подгруппе обследуемых женщин, у абсолютного большинства тромбоз произошел в первые 3 месяца приема препарата (70%), у 20% пациенток эпизод тромбоза случился в период от

3-х месяцев до полугода приема КОК, у 10% пациенток – от полугода до года приема КОК (рис.8).

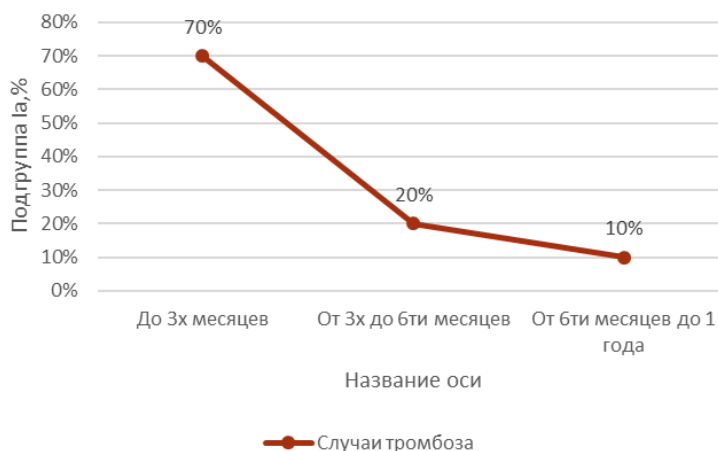


Рисунок 8. Длительность приема КОК, при которой произошел эпизод тромбоза у обследуемых пациенток Ia подгруппы (n=20)

Анализ локализации тромбозов у обследуемых пациенток показал, что на фоне приема КОК поражение сосудов в основном было локализовано в глубоких венах нижних конечностей (ТГВ) – 65%, илеофemorальный тромбоз был диагностирован у 35% пациенток, ТЭЛА – у 20% (рис. 9).

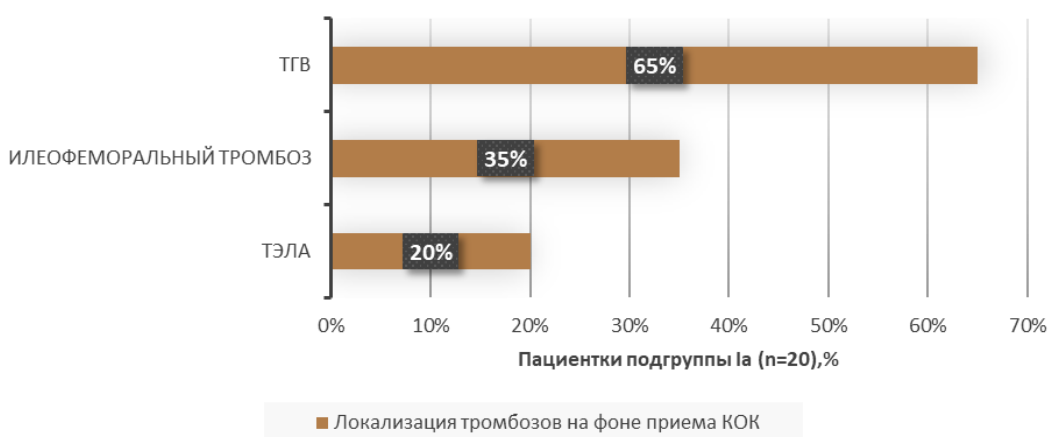


Рисунок 9. Локализация тромбозов у пациенток подгруппы Ia (n=20) на фоне приема КОК

Согласно уже известным данным о влиянии КОК на коагуляционный фон в целом, весьма интересным было рассмотреть влияние этих препаратов на отдельные звенья системы гемостаза.

Так, прием КОК влияет на функцию тромбоцитов, приводя к их гиперактивности, степень которой зависит от длительности приема препарата. В плазме крови повышаются маркеры тромбоцитарных реакций: β -тромбоглобулин (β -TG), 4-антигепариновый фактор тромбоцитов (PF4), фактор 3 тромбоцитов (PF3) и тромбоксан A2 (TxA2) [4,23]. По мнению многих авторов, в процессе приема КОК наблюдается умеренная активация тромбоцитов, не требующая дополнительной терапии, но увеличение срока приема данных препаратов более 9 месяцев приводит к прогрессированию агрегации тромбоцитов за счет инициации свертывания крови через тромбоцитарное звено. Как известно, тромбоцитарные реакции являются первым признаком активации системы гемостаза, а при наличии генетической или приобретенной форм тромбофилии у пациентки может исходно наблюдаться гиперагрегация тромбоцитов еще до начала приема КОК. Так, например, по данным исследований, проведенных на кафедре акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством член-корр. РАН, профессора Макария А.Д., было установлено, что при циркуляции антифосфолипидных антител (АФА) наблюдается стойкая гиперагрегация тромбоцитов. При наличии мутации генов тромбоцитарного звена системы гемостаза агрегация тромбоцитов также может быть изначально повышена, соответственно бесконтрольное назначение КОК может привести к развитию тромботических осложнений. По данным Макария А.Д., Саидовой Р.А. (2004), при назначении КОК следует исходно проверять агрегационную и функциональную активность тромбоцитов, а также в динамике при приеме препаратов с интервалами 2-3 месяца. Если до начала приема КОК параметры агрегатограммы соответствуют нормативным значениям, то противопоказаний для назначения КОК со стороны тромбоцитарного звена системы свертывания крови нет. При развитии гиперагрегации тромбоцитов на фоне приема КОК, показано назначение антиагрегантов на весь период контрацепции с обязательным динамическим наблюдением параметров агрегатограммы [4,23,25,39].

О влиянии КОК на процесс фибринолиза свидетельствует стойкое повышение уровня ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1) и, соответственно, снижение концентрации тканевого активатора плазминогена (t-РА) и плазминогена. По данным Макацария А.Д., Саидовой Р.А. (2004), при исходно нормальной концентрации РАI-1 в крови, уже к третьему месяцу приема КОК наблюдается увеличение его уровня в 2-3 раза, а к 9-му месяцу приема препарата регистрируются максимальные значения РАI-1. На изменения в системе фибринолиза на фоне приема КОК также указывают увеличение концентрации продуктов деградации фибрина (ПДФ) - Д-димера и комплексов плазмин-антиплазмин (РАР). Таким образом, при наличии генетического дефекта системы фибринолиза (наличие полиморфизма РАI-1), когда имеет место изначальное увеличение уровня РАI-1 в крови до 25%, прием КОК значительно увеличивает риск развития тромботических осложнений [23,33,36,178].

При приеме КОК также наблюдается повышение активности большинства прокоагулянтов крови, включая фибриноген, витамин-К зависимые факторы свертывания – протромбин, VII, IX, X, XII факторы. Степень увеличения содержания этих факторов напрямую зависит от дозы эстрогенов в препарате, а их изолированное увеличение свидетельствует о наличии гиперкоагуляции в отсутствии признаков активации внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза [23,25,36]. Тем не менее, судить о степени повышения уровня прокоагулянтов в крови можно только в соотношении с активностью противосвертывающих механизмов системы гемостаза [178].

При длительном приеме КОК наблюдается снижение концентрации естественных антикоагулянтов крови: протеина С (РС), протеина S (PS), антитромбина III (АТ III). Было установлено, что к третьему месяцу приема КОК их уровень существенно не меняется, но уже к девятому месяцу наблюдается значительное снижение антикоагулянтных компонентов системы гемостаза. Кроме того, у женщин, принимающих КОК, наблюдается снижение

чувствительности к активированному протеину С (APC). Степень такой приобретенной резистентности к активированному протеину С (APC-R) схожа с таковой при наличии гетерозиготной формы мутации F V Leiden. Но в отличие от генетически обусловленной APC-R, приобретенная APC-R не выявляется после отмены данной категории препаратов. Считается, что степень APC-R у женщин с гетерозиготной формой мутации F V Leiden, принимающих КОК, сходна таковой при гомозиготной мутации F V Leiden [20,23,149,159].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в случае приема КОК и наличия врожденных дефектов системы гемостаза, а особенно, при наличии комбинированных форм тромбофилии, происходит однонаправленное влияние на систему гемостаза. Именно поэтому КОК во многих ситуациях являются триггерным фактором развития тромботических осложнений при уже существующих нарушениях баланса про- и антикоагулянтных механизмов.

Тем не менее, выраженность изменений в системе гемостаза, вызванных КОК, напрямую зависит от концентрации эстрогенного и гестагенного компонента в препарате. Корреляция риска тромботических осложнений с концентрацией этинилэстрадиола (ЭЭ) в препарате была обнаружена сразу после выхода на рынок первых высокодозированных КОК. Впоследствии, в результате снижения дозы эстрогенов в 5 раз, риск тромбообразования уменьшился в 4 раза [23,29,32]. Далее в течение многих лет по результатам многочисленных исследований, ученые спорили о влиянии различных гестагенных компонентов в составе КОК на систему гемостаза. Так, в нескольких крупных исследованиях была проведена оценка рисков тромбообразования на фоне приема КОК в зависимости от типа прогестагена [61,125,173]. На рисунках 11,12 представлены результаты исследования A.V.H. Vlieg (2009), проведенного в ведущих клиниках Нидерландов. Риск явно различался по типу прогестагена. Результаты свидетельствуют об увеличении риска венозного тромбоза в пять раз у женщин, принимающих КОК по сравнению с теми, кто их не принимает (группа контроля) ОШ - 5,0, 95%, (ДИ от 4,2 до 5,8). Применение КОК, содержащих ЛНГ,

приводило почти к четырехкратному увеличению риска венозного тромбоза (ОШ 3,6, 2,9-4,6) по сравнению с теми, кто не принимал ОК. Относительно невысокий риск развития тромботических осложнений показали КОК, содержащие норэтистерон (ОШ 3,9, 1,4 – 10,6), тогда как для препарата, содержащего гестоден риск венозного тромбоза по сравнению с группой контроля был увеличен в 5,6 раз (ОШ 5,6, 3,7-8,4), для препаратов с дезогестрелом - в 7,3 раза (7,3, 5,3-10,0), с ципротерон ацетатом – в 6,8 раз (6,8, 4,7-10,0) и с дроспиреноном увеличение риска составило 6,3 раз (6,3, 2,9-13,7) (рис. 10) [173,174].

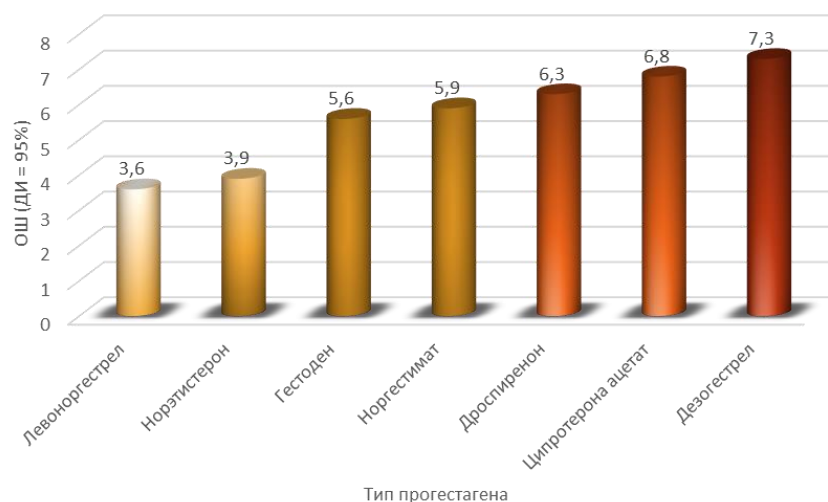


Рисунок 10. Сравнение рисков возникновения тромбозов венозных осложнений на фоне приема КОК в зависимости от типа прогестагена (Van Hylckama Vlieg, BMJ 2009)

По данным рисунка 12 можно судить о рисках тромбозов различной локализации в зависимости от типа прогестагена. В данном исследовании также прослеживается наименьший риск ТГВ и ТЭЛА у женщин, принимающих КОК, содержащих ЛНГ - 5,0 (3,8-6,5) и 2,8 (2,1 - 3,8) соответственно. Также, относительно невысокий риск ТГВ и ТЭЛА в сравнении с препаратами III поколения, показал норэтистерон - 5,4 (1,8-16,6) и 3,1(0,8-11,5) соответственно. Важно отметить, что риски ТГВ и ТЭЛА при приеме препаратов, содержащих дезогестрел, дроспиренон и ципротерон ацетат оказались на порядок выше по

сравнению с препаратами II поколения. Прием КОК с дезогестрелом увеличивает риск ТГВ и ТЭЛА по сравнению с группой контроля в 8,7 раз (6,1-12,4) и 7,1 (4,9-10,4) соответственно, КОК с дроспиреноном - в 9,1 раз (3,9- 21,5) и 6,2 (2,2-17,6) соответственно, с ципротерон ацетатом риск ТВГ увеличивается – в 9,4 раза (6,1 -14,3), риск ТЭЛА – в 5,6 раз (3,4-9,2) (рис. 11) [173,174].

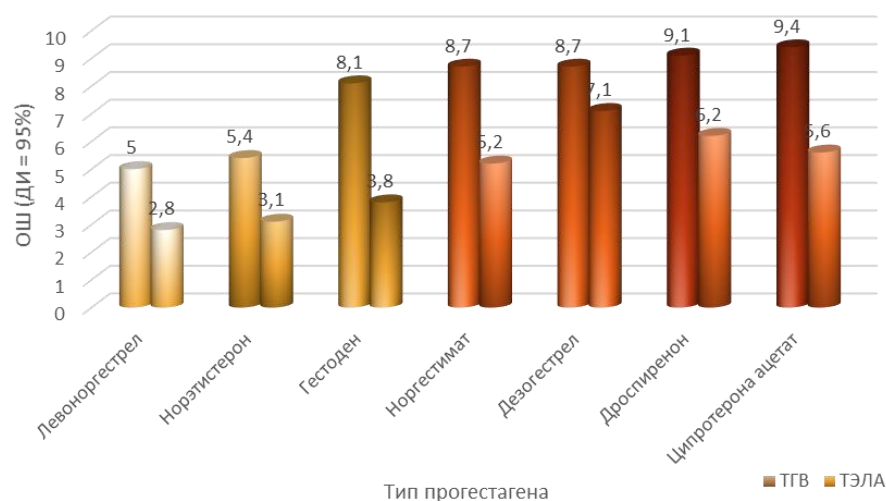


Рисунок 11. Риск венозных тромбозов разной локализации при приеме ОК в зависимости от типа прогестагена (Van Hylckama Vlieg, BMJ 2009)

Очевидно, что риск развития тромботических осложнений в данном исследовании также зависел от дозы эстрогена, содержащегося в препарате. С учетом вышеизложенных данных литературы, в задачи нашего исследования входило проведение сравнительной характеристики КОК, зарегистрированных в РФ с целью выявления наиболее опасных комбинаций по риску развития тромботических осложнений. В настоящее время на рынке представлено множество препаратов, различных по комбинациям дозы эстрогена, типа гестагена, а также схемы приема. Еще одну категорию составляют трехфазные препараты, которые были созданы для имитации секреции эстрогенов и гестагенов в нормальном менструальном цикле. Если у монофазных препаратов уровень гормонов в таблетках остается неизменным в течение 1 цикла, то трехфазные препараты содержат три комбинации гормонов, которые меняются

в течение менструального цикла. Поэтому 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 (табл. 33).

Таблица 33

Комбинированные оральные контрацептивы, зарегистрированные в РФ с указанием схемы приема и расчетом суммарной дозы гормонов на 1 цикл приема

Препарат	Эстрогенный компонент	Суммарная доза эстрогенов за 1 цикл	Гестагенный компонент	Суммарная доза гестагенов за 1 цикл
Левоноргестрел				
«Микрогинон»	30 мкг (х 21)	630 мкг	левоноргестрел 0,15 мг (х 21)	3,15 мг
«Ригевидон»	30 мкг (х 21)	630 мкг	левоноргестрел 0,15мг (х 21)	3,15 мг
«Триквилар»	30 мкг - 6 др. (180 мкг) 40 мкг - 5 др. (200 мкг) 30 мкг - 10 др (300 мкг)	680 мкг	левоноргестрел 0,05 мг (0,3 мг) левоноргестрел 0,075 мг (0,375 мг) левоноргестрел 0,125 мг (1,25 мг)	1,925 мг
«Три-Регол»	30 мкг - 6 др. (180 мкг) 40 мкг - 5 др. (200 мкг) 30 мкг - 10 др (300 мкг)	680 мкг	левоноргестрел 0,05 мг (0,3 мг) левоноргестрел 0,075 мг (0,375 мг) левоноргестрел 0,125 мг (1,25 мг)	1,925 мг
Гестоден				
«Фемоден»	30 мкг (х 21)	630 мкг	гестоден 0,075 мг (х 21)	1,575 мг
«Логест»	20 мкг (х 21)	420 мкг	гестоден 0,075 мг (х 21)	1,575 мг

Продолжение таблицы 33

«Линдинет»	20 мкг (х 21)	420 мкг	гестоден 0,075 мг (х 21)	1,575 мг
«Мирелль»	15 мкг (х 21)	315 мкг	гестоден 0,060 мг (х 21)	1,26 мг
Дезогестрел				
«Марвелон»	30 мкг (х 21)	630 мкг	дезогестрел 0,15 (х 21)	3,15 мг
«Регулон»	30 мкг (х 21)	630 мкг	дезогестрел 0,15 (х 21)	3,15 мг
«Мерсилон»	20 мкг (х 21)	420 мкг	дезогестрел 0,15 мг (х 21)	3,15 мг
«Новинет»	20 мкг (х 21)	420 мкг	дезогестрел 0,15 мг (х 21)	3,15 мг
«Три-Мерси»	35 мкг - 7 др. (245 мкг) 30 мкг - 7 др. (210 мкг) 30 мкг - 7 др. (210 мкг)	665 мкг	дезогестрел 0,05 мг (0,35 мг) дезогестрел 0,1 мг (0,7 мг) дезогестрел 0,15 мг (1,05 мг)	2,1 мг
Норгестимат				
«Силест»	35 мкг (х 21)	735 мкг	норгестимат 0,25 мг (х 21)	5,25 мг
Дроспиренон				
«Ярина»	30 мкг (х 21)	630 мкг	дроспиренон 3 мг (х 21)	63 мг
«Джес»	20 мкг (х 24)	480 мкг	дроспиренон 3 мг (х 24)	72 мг
Диеногест				
«Жанин»	30 мкг (х 21)	630 мкг	диеногест 2 мг (х 21)	42 мг
«Клайра»	эстрадиола валерат 20 мкг (х 21)	420 мкг	диеногест 2 мг (х 21)	42 мг
Ципротерона ацетат				
«Диане-35»	35 мкг (х 21)	735 мкг	ципротерона ацетат 2 мг (х 21)	42 мг
Хлормадинона ацетат				
«Белара»	30 мкг (х 21)	630 мкг	хлормадинона ацетат 2 мг (х 21)	42 мг
Номегэстрола ацетат				
«Зоэли»	15 мкг (х 24)	360 мкг	номегэстрола ацетат 2,5 мг (х 24)	60 мг

Из рисунка 12 видно, что наибольшая концентрация эстрогенов поступает в организм женщины при приеме препаратов, содержащих ЦПА 2мг/ЭЭ 35мкг и норгестимат/ЭЭ 35 мкг, а также трехфазных препаратов с ЛНГ/ЭЭ в различных комбинациях (рис. 13). Что касается дозы гестагенного компонента, наиболее высокие суммарные дозы содержат препараты, содержащие ДРСП/ЭЭ 30 мкг, ДРСП/ЭЭ 20 мкг, номегэстрола ацетат/ЭЭ 15 мкг и норгестимат/ЭЭ 35 мкг (рис. 13).

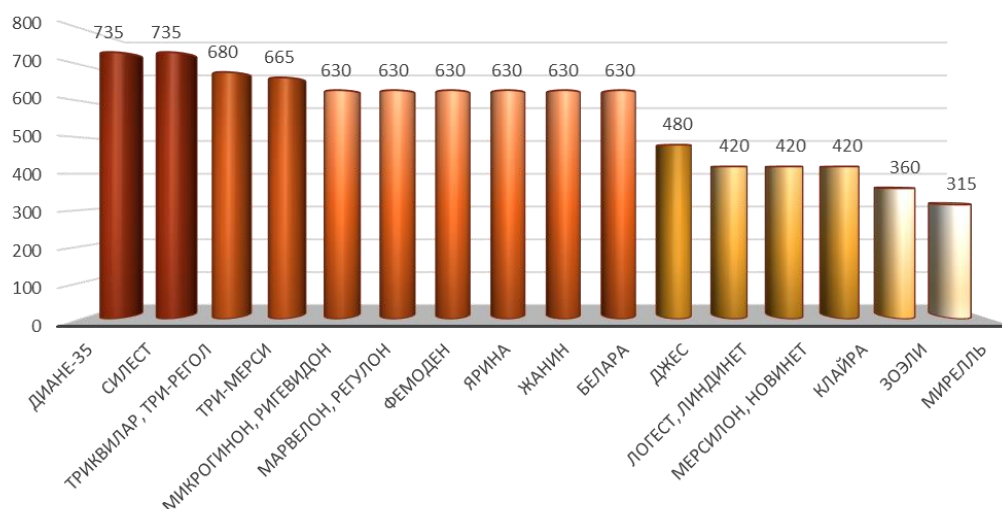


Рисунок 12. Расчет суммарной дозы эстрогенов в КОК за 1 цикл приема (мкг)

Если провести параллель с исследованием Van Hylckama Vlieg, 2009, результаты которого представлены на рис. 10-11, то можно выявить определенную закономерность между наиболее тромбогенными гестагенами и вариантами КОК с наибольшей концентрацией эстрогенов/гестагенов за 1 цикл приема.

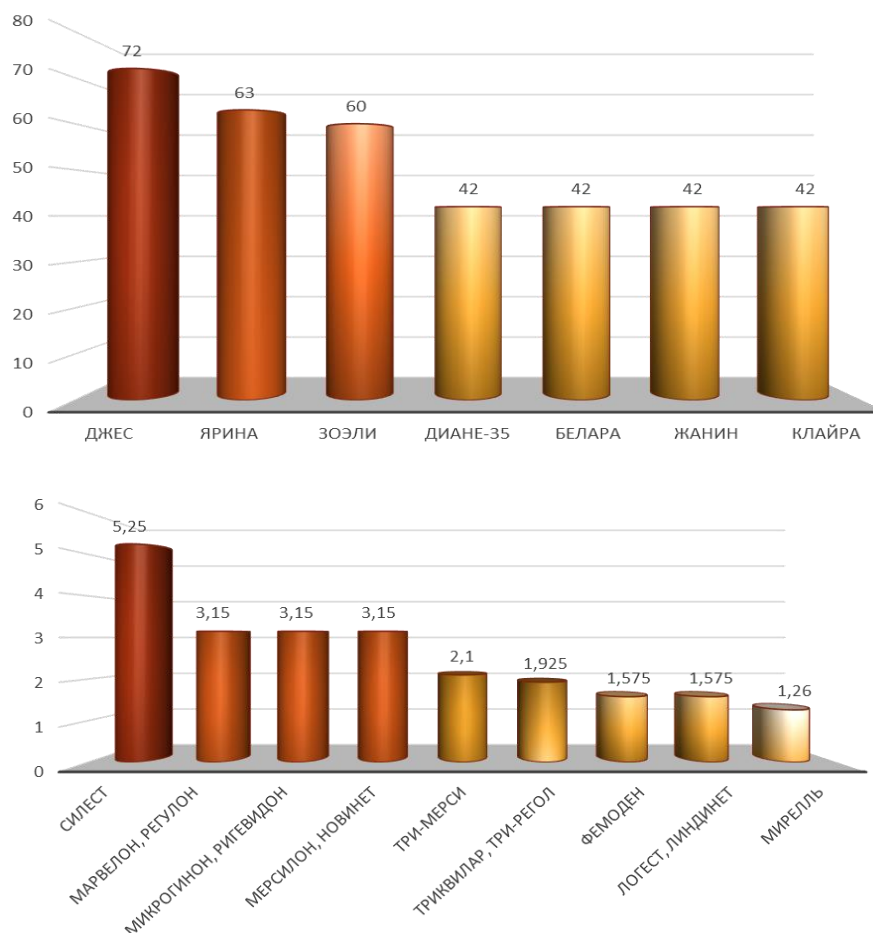


Рисунок 13. Расчет суммарной дозы гестагенов в КОК за 1 цикл приема (мг)

Поскольку I группу нашего исследования составили 60 пациенток ($n=60$) репродуктивного возраста с ятрогенными тромбозами в анамнезе в процессе применения КОК и осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК, было интересно проанализировать, какие препараты пользовались наибольшей популярностью в этой группе женщин. Подавляющее большинство женщин (34% и 23% соответственно) отдавало предпочтение препаратам, которые содержат дроспиренон 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 в исследовании V.H. Vlieg (2009) дроспиренон является одним из наиболее тромбогенных гестагенов, входящих в состав КОК, а в проведенном анализе

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.14).



Рисунок 14. Препараты КОК, которые принимали обследуемые пациентки группы I (n=60) с ОТА и ОАА в анамнезе

Одной из задач нашего исследования был анализ риска развития различных осложнений беременности, наступившей сразу после отмены КОК. У 40 (67%) пациенток группы I (n=60) было выявлено наличие отягощенного акушерского анамнеза, осложнений беременности, наступившей на фоне отмены КОК. Для детального клинико-гемостазиологического анализа данные пациентки были выделены в подгруппу Ib (n=40). Первоначально был проведен сравнительный анализ сроков отмены препарата до наступления беременности, который показал, что у подавляющего большинства пациенток беременность наступила сразу после отмены препарата у 19 (47%) пациенток, 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 (рис.15).



Рисунок 15. Срок, за который был отменен КОК до наступления беременности у пациенток Ib подгруппы с осложнениями беременности (n=40)

По результатам анализа осложнений беременности, наступившей после отмены КОК мы выявили, что подавляющее большинство осложнений пришлось на I триместр - у 30 (75%) пациенток. Большую часть патологии составили неразвивающаяся беременность (НБ) в сроке от 5 до 7 недель – 30 (75%), из них диагноз «анэмбриония» был поставлен в 12 (40%) случаях. Число неразвивающейся беременности с 8 до 12 недель составило – 10 (25%). Самопроизвольный выкидыш с 5 до 12 недель беременности – у 18 (45%). В более поздние сроки беременности число осложнений беременности, а именно, самопроизвольного выкидыша составило 5%, НБ - 10%. В III триместре у 6 (15%) пациенток произошла АГП, у 4 (10%) пациенток во II триместре беременности произошла ПОНРП, у 2 (5%) развилась преэклампсия в сроке 31 и 35 недель беременности, у 2 (5%) пациенток была выявлена ФПН, у 1 (2,5%) из них с наличием ВЗРП (рис.16).

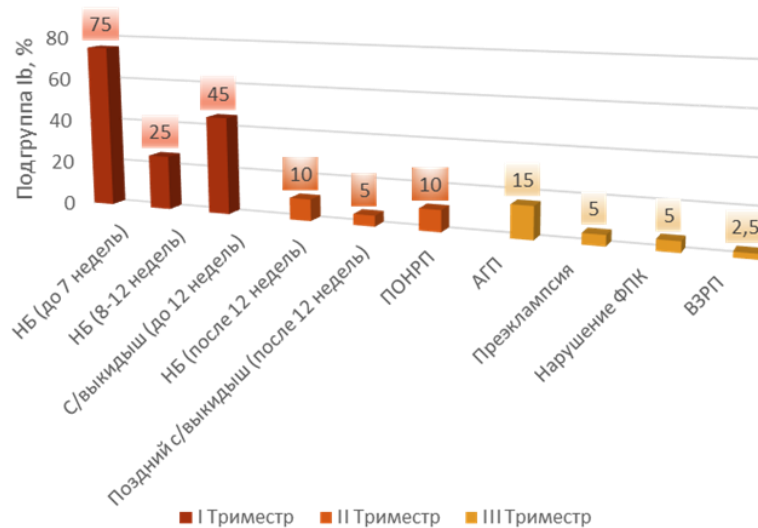


Рисунок 16. Осложнения беременности, наступившей на фоне отмены КОК среди пациенток Ib подгруппы (n=40)

Таким образом, весьма важным было проследить структуру дефектов системы гемостаза в группах женщин с той или иной патологией беременности для выявления взаимосвязи, а также наличия наиболее неблагоприятных комбинаций полиморфизмов. На рис. 17-19 представлены структуры мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин Ib подгруппы с патологией беременности I триместра. У пациенток с осложнениями II и III триместра представлены наиболее неблагоприятные сочетания полиморфизмов ввиду небольшой выборки. Согласно данным нашего исследования, в структуре каждого из осложнений беременности пациенток I группы на первом месте фигурирует мутация гена PAI-1. Отчасти это обусловлено большой распространенностью мутации в популяции в целом (рис.5). С другой стороны, по данным литературы, PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца: при наличии полиморфизма PAI-1 наступает дисинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования, что приводит к патологии плацентации, эндотелиопатии, ранним и поздним выкидышам, развитию преэклампсии, ФПН, ВЗРП, СПП, ПОНРП, а также других

тромботических осложнений, связанных с активацией системы гемостаза во время беременности [1, 22, 24]. По данным нашего исследования данный полиморфизм был выявлен у 60% пациенток с НБ до 12 недель (рис.17-18), у 67% пациенток с СПП в анамнезе (рис.20), у 22% пациенток с самопроизвольным выкидышем до 12 недель беременности (рис.19) и у всех пациенток, перенесших АГП, ПЭ, ПОНРП, ФПН (рис.20-21).

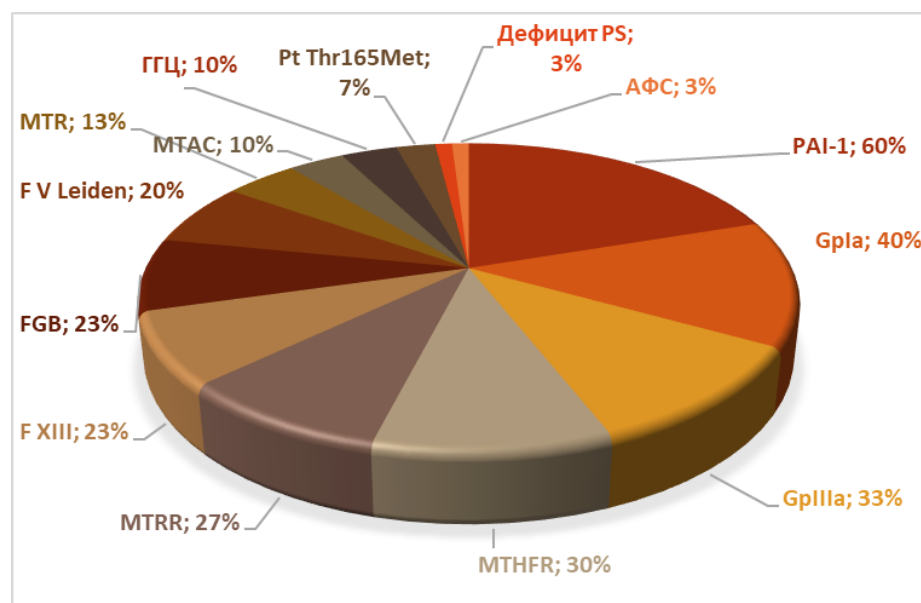


Рисунок 17. Структура мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин Ib подгруппы с неразвивающейся беременностью до 7 недель (n=30)

Далее по распространенности как в популяции, так и у пациенток I группы в нашем исследовании фигурируют мутации генов фолатного цикла. По данным многочисленных исследований, мутации МТНFR в аллелях С677Т и А1298С предрасполагают к развитию таких акушерских осложнений, как преэклампсия, ПОНРП, ВЗРП, АГП (у 22% женщин) дефекты развития нервной трубки плода (spina bifida), анэнцефалия, умственная отсталость ребенка, а также к такой патологии, как «заячья губа», «волчья пасть». В результате исследования Cande V. A., Morgan R. P. Et al., 2007 была доказано, что гомозиготная мутация МТАС повышает риск ПОНРП в 2,28 раз, в то время как комбинация гетерозиготных полиморфизмов МТНFR по двум аллелям (С677Т и А1298С) встречается в четверти случаев всех ПОНРП. По данным Макацария А.Д., Бицадзе В.О. (2003),

гомозиготная мутация гена MTHFR C677T и, как следствие, повышенный уровень ГЦ в крови, было выявлено у 45% женщин с привычным невынашиванием беременности [22,83,96,135]. По данным нашего исследования, мутация MTHFR C677T была диагностирована у 30% пациенток с НБ до 7 недель (рис.17) и у 50% пациенток с НБ от 8 до 12 недель (рис.18). В группе пациенток с ранним самопроизвольным выкидышем мутация MTHFR C677T была выявлена у 22% (рис.19), в группе с СПП и АГП в анамнезе – у 33% пациенток (рис.20-21). Также данная мутация была обнаружена у всех пациенток с преэклампсией, ФПН и ВЗРП (рис.21). Мутация MTHFR A1298C среди обследуемых пациенток I группы встречалась не так часто. Она была выявлена у 40% пациенток с НБ до 7 недель (рис.17), у 25% - с ПОНРП (рис.20).

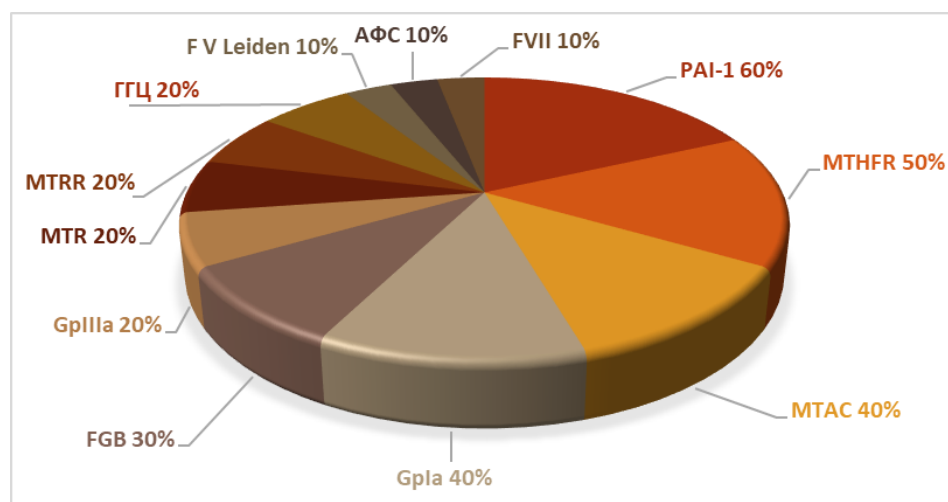


Рисунок 18. Структура мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин Ib подгруппы с неразвивающейся беременностью от 8 до 12 недель (n=10)

Согласно литературным данным, другие мутации фолатного цикла (MTR, MTRR) также довольно распространены в популяции и являются важными факторами риска развития ФПН и ПОНРП. По итогам исследования Cande V. A., Denise E.et. al. (2007), мутация гена MTRR была выявлена у 40,8% из 200 женщин с ПОНРП в анамнезе [22,71,83,164]. Данные нашего исследования полностью подтверждают эту теорию, так как в группах пациенток с ПОНРП, ПЭ и ФПН в анамнезе у 50% была выявлена мутация MTRR (рис.20-21). Гипергомоцистеинемия, как следствие наличия полиморфизмов генов фолатного

цикла, была выявлена у 10% пациенток с НБ до 7 недель и у 20% - с НБ от 8 до 12 недель (рис.17-18). Среди женщин с самопроизвольным выкидышем до 12 недель беременности ГГЦ была выявлена у 5%, а в группе женщин с АГП в анамнезе – у 67% пациенток (рис.19).

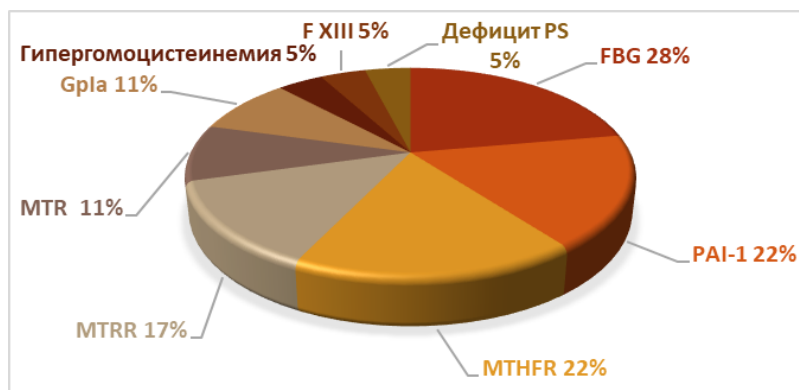


Рисунок 19. Структура мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин Ib подгруппы с самопроизвольным выкидышем до 12 недель (n=18)

Мутация фактора I фибриногена (FGB) в популяции встречается нечасто, всего в 5-10%, но ее наличие предрасполагает к развитию таких осложнений беременности, как привычное невынашивание, ФПН и ВЗРП [22,24]. В нашем исследовании данная мутация была диагностирована у половины пациенток с СПП, ПЭ и ФПН в анамнезе (рис.20-21), у 83% пациенток с АГП. В группе с НБ до 7 недель мутация FGB была выявлена у 23% пациенток и у 30% пациенток в группе с НБ от 8 до 12 недель (рис.18)

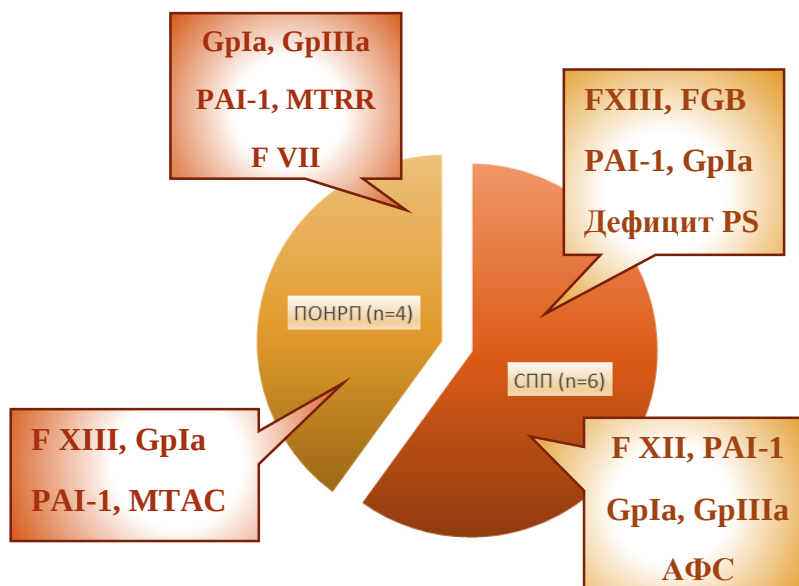


Рисунок 20. Комбинации наиболее неблагоприятных мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин Ib подгруппы с СПП (n=6) и ПОНРП (n=4) во II триместре

Среди пациенток I группы с осложнениями беременности, наступившей на отмену КОК также часто встречались полиморфизмы тромбоцитарных рецепторов GrIa и GrIIa. Было доказано, что наличие данных полиморфизмов может вызывать как потери беременности на ранних сроках вследствие нарушения имплантации, привычное невынашивание, так и развитие ФПН в более поздние сроки беременности [24,139,172]. Среди пациенток группы I с НБ до 7 недель в анамнезе полиморфизмы GrIa и GrIIa были выявлены у 40% и 33% соответственно, в группе женщин с НБ от 8 до 12 недель – у 40% и 20%, соответственно (рис.17-18). У пациенток с СПП в анамнезе наличие данных мутаций фигурировало в 33% случаев (рис.20), а в группе с ФПН GrIa был обнаружен у всех женщин, а GrIIa – у 50% (рис.21).

Одна из самых опасных мутаций генов гемостаза в плане развития ВТЭ и осложнений беременности, мутация фактора V Leiden также была выявлена у пациенток I группы с осложнениями беременности в анамнезе. Как уже доказано, мутация фактора V Leiden может вызывать такие осложнения беременности, как СПП, ПОНРП, преэклампсию, ВЗРП. Ее наличие также способствует развитию ФПН и инфарктам плаценты [24,162,179]. Интересным является тот факт, что при довольно низкой распространенности в популяции, мутация фактора V Leiden была диагностирована у 10 (17%) пациенток I группы нашего исследования, у 6 (20%) из них в анамнезе была НБ до 7 недель (рис.17). Данная мутация также была обнаружена у 10% пациенток с НБ в 8-12 недель и у 1 женщины (50%) с преэклампсией в анамнезе (рис.18,20).

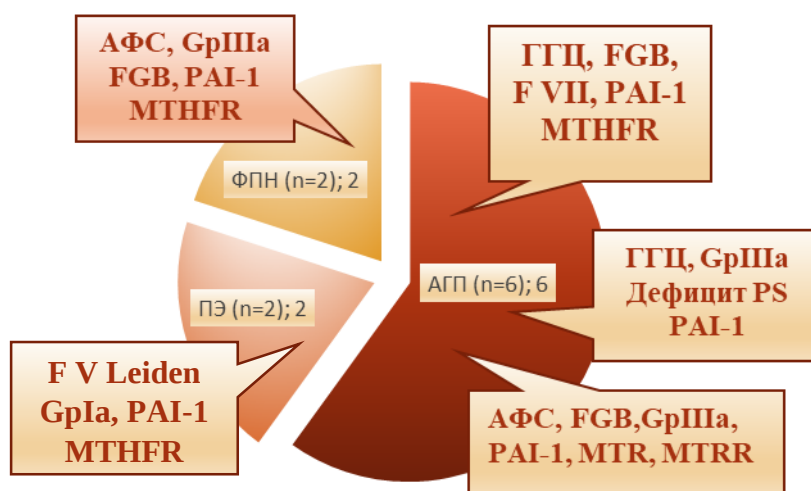


Рисунок 21. Комбинации наиболее неблагоприятных мутаций и полиморфизмов генов гемостаза у женщин Ib подгруппы с АГП (n=6), ПЭ (n=2), ФПН (n=2) в III триместре

Мутация протромбина Pt G20210A не была выявлена ни у одной пациентки в нашем исследовании, но была обнаружена мутация протромбина в другом локусе - Thr165Met. Данная мутация еще мало изучена, но ее влияние на систему гемостаза в сторону гиперкоагуляции и, как результат, повышение риска тромбозов и осложнений беременности у носителей данной мутации доказывают клинические исследования кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета факультета Сеченовского Университета под руководством член-корр. РАН, проф. Макадаря А.Д. В частности, в нашем исследовании мутация Pt Thr165Met была выявлена у 7% пациенток с неразвивающейся беременностью до 7 недель (рис.17)

Результатами многочисленных исследований доказана роль АФС в патогенезе различных акушерских осложнений, таких как синдром потери плода, преэклампсия, ФПН, ВЗРП [18,22,51]. Данные наших исследований также подтвердили эту теорию. Циркуляция АФА была обнаружена у 3% пациенток с НБ до 7 недель, у 10% пациенток с НБ в 8-12 недель и у 17% пациенток с СПП (рис.17-20). У половины пациенток в АГП и ФПН в анамнезе также был выявлен антифосфолипидный синдром (рис.21)

Таким образом, по результатам проведенной нами сравнительной характеристики наличия генетических и приобретенных форм тромбофилии у пациенток подгруппы Ib с акушерскими осложнениями в анамнезе, а также сравнения собственных результатов с данными литературы, еще раз можно подтвердить высокую значимость своевременного выявления врожденных и приобретенных дефектов системы гемостаза. Также можно сделать вывод о том, что мутации, часто встречающиеся в популяции (РАI-1, мутации генов фолатного цикла), изолировано не имеют большого влияния на систему гемостаза, но при их сочетании с полиморфизмами генов высокого тромботического риска или при наличии большого количества мутаций генов системы гемостаза проявляют себя фенотипически в течении беременности, процессе приема КОК и других известных факторах риска тромботических осложнений.

Для реализации других задач нашего исследования во II группу были включены 72 пациентки ($n=72$) репродуктивного возраста, планирующие беременность и принимающие КОК. Критериями включения в группу II были: отсутствие беременностей в анамнезе и отягощенного тромботического анамнеза, отсутствие относительных и абсолютных противопоказаний к приему КОК, а также других видимых факторов риска тромбоза. Все пациентки этой группы 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. В связи с этим, для детальной характеристики и сравнения параметров системы гемостаза на момент обращения и их динамики во время беременности в зависимости от наличия/отсутствия прегравидарной подготовки после приема КОК, пациентки были разделены на подгруппы:

IIa подгруппа ($n=34$) – пациентки, обратившиеся на этапе планирования беременности, принимающие КОК на момент обращения

IIb подгруппа (n=38) – пациентки, обратившиеся на ранних сроках беременности (5-9 недель), наступившей на отмену КОК.

Первоначально был проведен анализ препаратов, которые принимали пациентки II группы, а также длительность их приема и показания, в связи с чем был назначен тот или иной препарат. Что касается выбора препарата гормональной контрацепции, результаты оказались схожими с таковыми в I группе. Большинство пациенток принимали препараты, содержащие дроспиренон 0,03 мг в комбинации с ЭЭ (0,02 и 0,03 мг), так, препарату, содержащему ДРСП/ ЭЭ 20 мкг отдали предпочтение 30% пациенток из группы II (n=72), а препарат, содержащий ДРСП с более высоким содержанием ЭЭ (30 мкг), принимали 20% пациенток. Препарат, содержащий 0,03 мг ЭЭ + 2 мг диеногеста, был назначен 15% пациенткам. Препараты II поколения (0,02 мг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела) и (0,03 мг ЭЭ + 0,075 мг гестадена) принимали 10% женщин, а гестоден 0,075 мг/ЭЭ 20 мкг был назначен 5% женщин. 4 (5%) пациентки принимали микродозированный препарат, содержащий 2,5 мг номегэстрола ацетат и 0,15 мкг ЭЭ, и 3 женщины принимала препарат, в состав которого входит эстрадиола валерат - предшественник 17-β-эстрадиола, в дозе 20 мкг и 2 мг диеногеста (рис. 22).

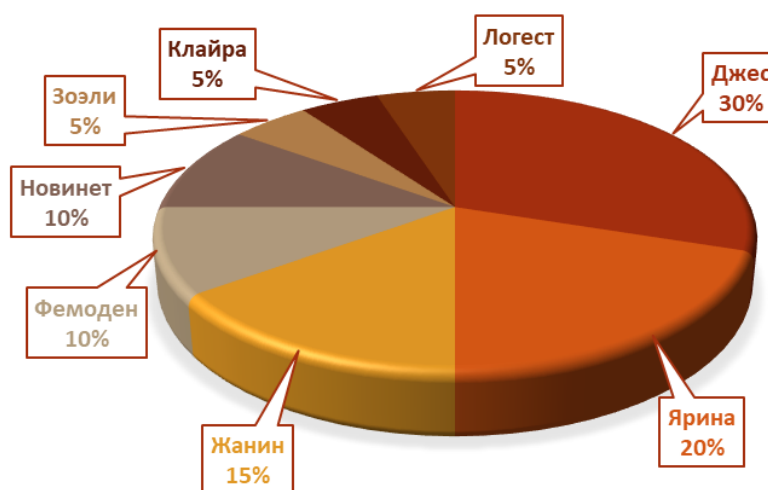


Рисунок 22. Препараты КОК, которые принимали обследуемые пациентки группы II (n=72)

Одним из главных показаний к назначению КОК у пациенток II группы была контрацепция. С этой целью препараты принимали 31 (43%) пациенток. Но в большинстве случаев женщины принимали гормональные контрацептивы с целью лечения дисфункции яичников – 41 пациенток (57%). При анализе длительности приема КОК было выявлено, что 35% пациенток группы II принимали препараты в течение 3-х месяцев, 45% принимали препарат от 3-х до 6-ти месяцев и только у 20% женщин длительность приема варьировала от полугода до 1 года.

При первичном обращении пациенток II группы, всем однократно был проведен анализ крови на выявление генетических мутаций и полиморфизмов, предрасполагающих к повышенному свертыванию крови. По результатам проведенных исследований, у всех пациенток группы II были выявлены полиморфизмы генов системы гемостаза низкого тромботического риска. У большинства пациенток был выявлен полиморфизм гена PAI-1 (55%). У 34 (47%) женщин были обнаружены мутации MTHFR и GrIa, а мутация фибриногена была диагностирована у 28 (39%) пациенток. Мутации F XIII и MTRR мы выявили у 27 (37%) и 25 (35%) пациенток соответственно, а другие мутации генов фолатного цикла MTR и MTAC диагностированы у 19 (26%) и 15 (21%) соответственно. Мутацию другого тромбоцитарного гликопротеина GrIIIa мы выявили у 11 (16%) пациенток, а мутации провосполительных цитокинов IL-1 β и IL-6 встретились только у 9 (12%) и 4(6%) женщин соответственно.

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) ($p < 0,05$). 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 IIb ($92,4 \pm 13,6$ и $87,2 \pm 12,8$ по сравнению с группой контроля - $97,8 \pm 11,6$) ($p < 0,01$). Антитромбин III был несколько ниже нормы у 3 (9%) пациенток в подгруппах IIa и у 6 (16%) в подгруппе IIb, 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) ($p < 0,001$). Активность протеина С была снижена у 2 (6%) и 4 (10%) пациенток в подгруппах IIa и IIb соответственно ($p < 0,05$) (рис.23).

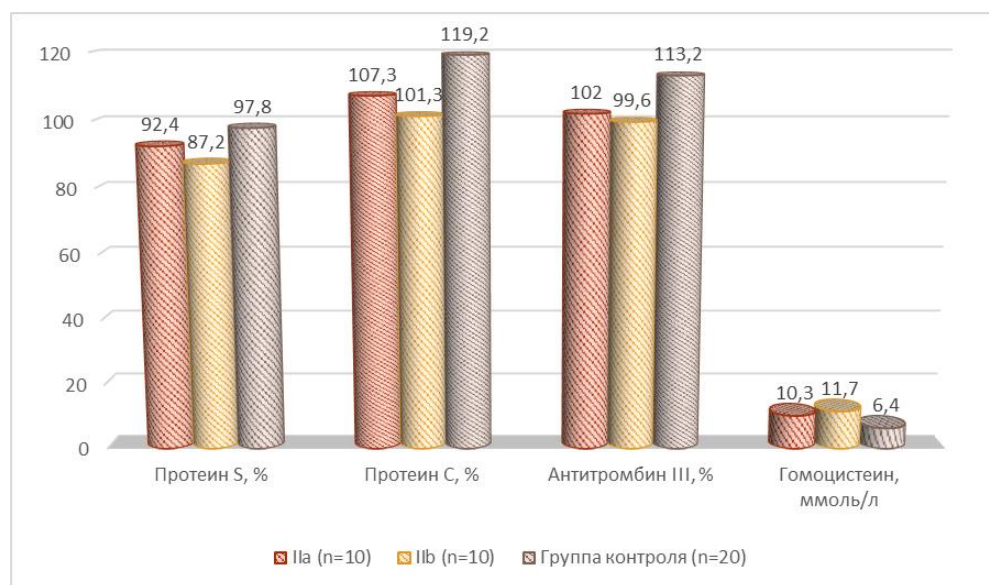


Рисунок 23. Исходные уровни естественных антикоагулянтов и гомоцистеина в крови при первичном обращении пациенток подгрупп IIa и IIb

По данным анализа показателей 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 IIa и у 61% пациенток подгруппы IIb 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 IIb. Уровень фибриногена был повышен у 4 (12%) и у 7 (18%) пациенток подгрупп IIa и IIb 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) ($p < 0,05$) (рис.24). Что касается функции тромбоцитов,

их агрегационная активность также была достоверно выше у подгрупп IIa и IIb 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 IIa и IIb (рис.25). Сдвига гемостазиограммы в сторону гипокоагуляции не было выявлено ни у одной пациентки.

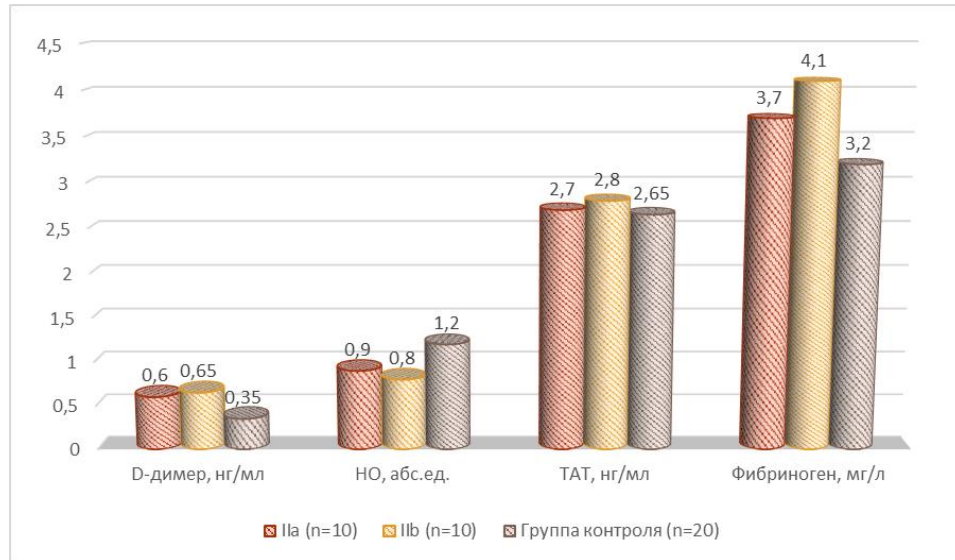


Рисунок 24. Результаты исходной оценки показателей системы гемостаза у пациенток группы II (n=20)

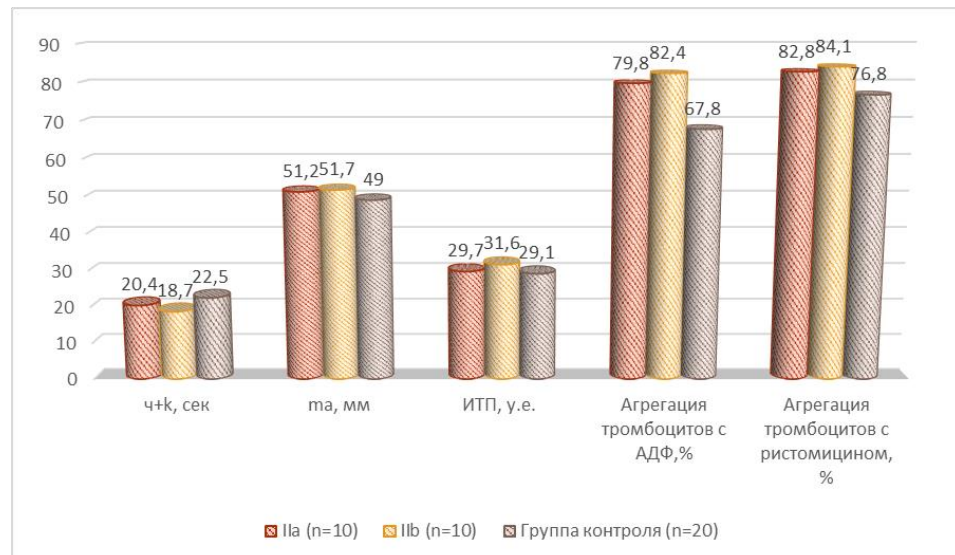


Рисунок 25. Результаты исходной оценки функции тромбоцитов у пациенток группы II (n=20)

Так как пациентки группы IIa 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 на все время подготовки к беременности. Эффективность проводимой терапии также контролировали по результатам гемостазиограммы в динамике через 10-14 дней. Всем пациенткам подгруппы IIa 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, MTAC, MTR, MTRR) и/или гипергомоцистеинемии, доза фолиевой кислоты варьировала от 4 до 6 мг/сут.

В связи с тем, что пациентки подгруппы IIb 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 IIb были назначены ПНЖК Омега-3, фолиевой кислоты, магния, витаминов группы В.

После 2 месяцев терапии в группе IIa 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.26-27). В связи с положительной динамикой показателей системы гемостаза, пациенткам было рекомендовано планирование беременности с продолжением приема вышеуказанной терапии в цикле зачатия.

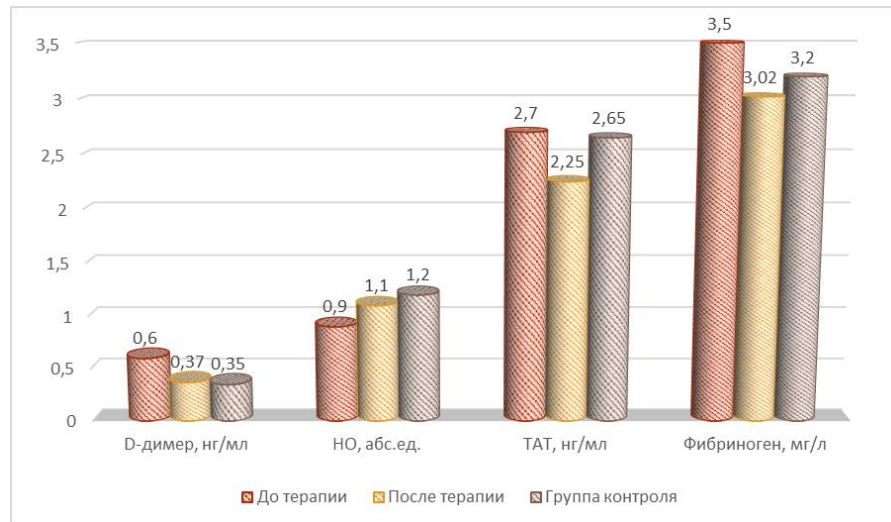


Рисунок 26. Динамика показателей системы гемостаза в подгруппе Ia до и после проведенной терапии

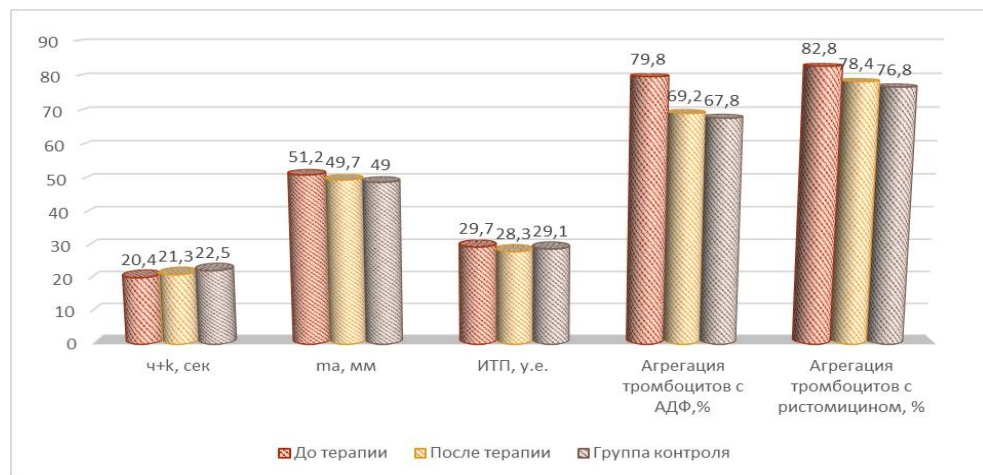


Рисунок 27. Динамика показателей функции тромбоцитов в подгруппе Ia до и после проведенной терапии

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, на основании 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 изменились 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 у одной пациентки. Показаниями к экстренному оперативному родоразрешению явилась 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 личного 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. 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 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 местоотягощенный 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 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 необходима диагностика генетических и приобретенных форм тромбофилии, а также подробное выяснение семейного и персонального тромботического и акушерского анамнеза 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 СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АКА - антикардиолипидные антитела

АТ III - антитромбин III

АФА - антифосфолипидные антитела

АФС - антифосфолипидный синдром

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза

ВЗРП – внутриутробная задержка роста плода

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

ГА - гиперандрогения

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДИ – доверительный интервал

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ИТП – индекс тромбодинамического потенциала

КОК - комбинированные оральные контрацептивы

КТ – компьютерная томография

КТГ – кардиотокография

МЕ – международная единица

МНО – международное нормализованное отношение

НБ - неразвивающаяся беременность

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НМПК – нарушение маточно-плацентарного кровотока

НФГ – нефракционированный гепарин

ОАА – отягощенный акушерский анамнез

ОТА – отягощенный тромботический анамнез

ОК – оральные контрацептивы

ОШ – отношение шансов

ПИ – протромбиновый индекс

ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина

СО – стандартное отклонение

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭГ – тромбоэластография

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акиньшина С.В. Клиническое значение выявления генетической и приобретенной тромбофилии при ведении беременности, родов и послеродового периода у пациенток с тромботическими осложнениями в анамнезе // дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук – М., 2011.
2. Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Пономарева Т.А. Новые возможности гестагенов: дроспиренон — прогестаген с антиминералокортикоидными свойствами // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004; 4:6:26-29.
3. Белокриницкая Т. Е. Гормональная контрацепция и беременность как специфические "репродуктивные" факторы риска венозных тромботических осложнений // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 3. — С. 98-102.
4. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией. дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук – Москва, 2004.
5. Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике// М.: «Триада-Х», 2003-798с.
6. Григорян О.Р., Андреева Е. Н. Влияние эстрадиола валерата и диеногеста в составе КОК на систему гемостаза (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2015;21(2): 14-17
7. Дикке Г. Б., Соловьева А. В.; под ред. В. Е. Радзинского, Контрацепция и тромбозы. Пути снижения тромботического риска у женщин, применяющих КОК // Ред. журн. "StatusPraesens", 2016. — № 1 (62)
8. Доброхотова Ю.Э. Проблема венозных тромбоэмболизмов в гинекологической практике / Ю.Э. Доброхотова, С.А. Аллахвердиев // Вестник РУДН, серия «Медицина. Акушерство и гинекология». — 2008. — № 5. — С. 368-376.
9. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Очан Т.Б. , Файзуллии Л.З., Джобава Э.М. Генетические факторы тромбофилии и гипергомоцистеинемия при

- неразвивающейся беременности и начавшемся выкидыше // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 42-44.
10. Ермошина С.В. Клиническое значение выявления нарушений антитромбогенной активности стенок сосудов, при приеме комбинированных оральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии и их фармакологическая коррекция // дис. на соиск. учен. степ. канд. мед.наук – М., 2009.
 11. Заволовская М. Ю. Влияние оральной контрацепции и заместительной гормонотерапии на гемостаз и риск тромбозов // Материалы II Российского форума "Мать и дитя", Москва - 2000 г
 12. Иванова Е.В. Прогнозирование осложнений и побочных эффектов при применении гормональной контрацепции у женщин репродуктивного возраста // диссертация на соиск. учен. степ. канд. мед.наук., М – 2016.
 13. Идрисова Л. Э. Клиническое значение контроля за системой гемостаза при проведении гормональной и внутриматочной контрацепции у женщин с пороками сердца // дис. на соиск. учен. степ. канд. мед.наук — М, 1995
 14. Карапетян Л. Низкомолекулярные гепарины в профилактике тромбозов в периоперационный период у женщин, получавших гормональные контрацептивы и заместительную гормональную терапию // Врач. — 2009. — № 10. — С. 41-43.
 15. Кирия М. В. Оптимальный выбор метода контрацепции у больных с наследственными и врожденными дефектами гемостаза // дис. на соиск. учен. степ. канд. мед.наук – М, 1997.
 16. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Выпуск 2 / под ред. акад. РАМН В.И.Кулакова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 560 с.
 17. Кузнецова И. В. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений // Акушерство и гинекология: Научно-практический журнал – М. — 2016. — № 6. — С. 108-114.

- 18.Макацария А.Д. и коллектив авторов. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии.// М., «Триада-Х», 2007 – 456с.
- 19.Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Применение низкомолекулярного гепарина в акушерской, гинекологической и онкологической практике // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7. – № 7. – С. 556-565.
- 20.Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике // Руководство для врачей, изд. МИА, М – 2007. - С. 923-937.
- 21.Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии»: Рук. для врачей. – М.: «Триада-Х», 2008. – 152 с.
- 22.Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М., Акиньшина С.В. и др. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике // Руководство для врачей, изд. МИА, М – 2007, 17-76
- 23.Макацария А.Д., Саидова Р.А. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния // Триада Х – 2004.
- 24.Макацария А.Д., Чевенак Ф.А., Бицадзе В.О. Беременность высокого риска // МИА, М – 2015, 848-900
25. Мищенко А.Л. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния // Проблемы репродукции — 2001. — Т.7, №5. — С. 39-43.
26. Мозес В.Г. Гормональная контрацепция у женщин группы риска по развитию артериальных и венозных тромбозов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 83-87.
27. Насибян Г.Г. Тромботические осложнения, индуцированные применением гормональных контрацептивов: фармакогенетические аспекты // Клиническая фармакология и терапия. — 2010. — Т. 19, № 4. — С. 89-92.
- 28.Папаян Л. П. Новое представление о процессе свертывания крови / Папаян Л. П. // Система гемостаза. — СПб., 2003. — С. 17–26

29. Прилепская В.Н., Серов В.Н. Руководство по контрацепции // Медпресс-информ, М – 2006.
30. Пруд В.А. Изменение показателей системы гемостаза у пациенток, применяющих гормональные контрацептивы // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016 № 4.
31. Пузырькова И.А. Значение гемостазиологического скрининга при проведении гормональной контрацепции // дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук — М, 1998.
32. Пустотина О.А. Эволюция гормональной контрацепции (обзор литературы) // Фарматека – 2015 - №3 (296)
33. Саидова Р.А. Современные контрацептивы // Рус мед журнал 2000; 8: 11: 453-460.
34. Саидова Р.А., Макацария А.Д., Джангидзе М.А. Гормональные контрацептивы оптимальный выбор // Рус мед журнал 1999; 7: 18: 878-882.
35. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Кожин А.А. Гормональная контрацепция. // Контрацепция и здоровье женщины 2000; 1 (5): 36-45.
36. Сливанкова Е.В. Татарова Н.А. Влияние комбинированных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и дезогестрел, на показатели системы гемостаза и уровень гомоцистеина // РМЖ» №19, 2008 стр. 1278
37. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология // МИА, М – 2005, стр. 420-449
38. Тарасова М. А. Факторы риска тромбофилии и атеросклероза: влияние возраста и прием эстроген–гестагенных контрацептивов / Тарасова М. А., Кобилянская В. А. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 1999. —Т. XLVIII, № 3. — С. 39–42.
39. Фомина И.В. Изменения тромбоцитарного гемостаза на фоне гормональной контрацепции и их коррекция антиоксидантами // автореферат дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук., Тюмень, 2013.
40. Франц М.Х Оральные контрацептивы и риск венозного тромбоза // Международный мед. журнал — 2001. — №5. — С. 452-457.

41. Чернова А. М. Применение гормональных рилизинг-систем: терапевтические возможности, безопасность // автореферат дис. на соиск. учен. степ. канд. мед.наук. Челябинск, 2014
42. Шахаратова И.А. Значение исследования системы гемостаза при проведении гормональной контрацепции для женщин с пороками сердца // Проблемы репродукции — 2001. — Т.7, №4. — С. 65-70.
43. Шишкова В.Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов // Журнал международной медицины, 2013, № 1 (2), с. 56-61
44. Шишкова В.Н. Безопасность гормональных контрацептивов: риск тромбозов и метаболические нарушения // Врач: Научно-практический и публицистический журнал. — 2013. — № 7. — С. 13-18.
45. Aarabi M, Memariani T, Arefi S, Aarabi M, Hantoosh Zadeh S, Akhondi MA et al. Polymorphisms of plasminogen activator inhibitor-1, angiotensin converting enzyme and coagulation factor XIII genes in patients with recurrent spontaneous abortion // J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24(3):545–8
46. Allaart C.F., Poort S.R., Rosendaal F.R. et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect // Lancet. 1993 Jan 16;341(8838):134-8.
47. Andersen A.S., Berthelsen J.G., Bergholt T. Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin // Acta Obstet Gynecol Scand. 2010;89(1):15-21.
48. Aznar J., Vayá A., Estellés A., Mira Y. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives // Haematologica. 2000 Dec;85(12):1271-6.
49. Baglin T., Palmer C.R., Luddington R., Baglin C. Unprovoked recurrent venous thrombosis: prediction by D-dimer and clinical risk factors // J Thromb Haemost. 2008 Apr;6(4):577-82.
50. Barcello D., Fenu L., Cauli C. et al. Allele 4G of gene PAI-1 associated with prothrombin mutation G20210A increases the risk for venous thrombosis // Thromb Haemost. 2003 Dec;90(6):1061-4.

51. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al.; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S.
52. Benno Clemens Runnebaum; Thomas Rabe; Ludwig Kiesel. Female Contraception: Update and Trends // Springer Science & Business Media. 2012 pp. 13—. ISBN 978-3-642-73790-9.
53. Bergendal A1, Persson I, Odeberg J. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes // *Obstet Gynecol*. 2015 Feb;125(2):495.
54. Bernardine H Stegeman, Frits R Rosendaal, Frans M Helmerhorst, Olaf M Dekkers - Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis // *BMJ* 2013; 347 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5298>
55. Bertina R.M. Molecular risk factors for thrombosis // *Thromb Haemost* 1999; 82: 601.
56. Bertina R.M., Poort S.R., Vos H.L., Rosendaal F.R. The 46C-->T polymorphism in the factor XII gene (F12) and the risk of venous thrombosis // *J Thromb Haemost*. 2005 Mar;3(3):597-9.
57. Bick R.L. Heparin and low molecular weight heparins // *Disorders of thrombosis and hemostasis*, chapter 17, 2002; p.359
58. Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology // UK, Cambridge University press, 2006. p 604.
59. Blickstein I. Thrombophilia and women's health: an overview // *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006; 33:3:347-356
60. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Büller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandenbroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias // *Arch Intern Med* 1999;159:65-70

61. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestogen // *Lancet* 1995; 346:1593–6.
62. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis // *J Thromb Haemost* 2005;3:2471-8
63. Boekholdt S.M., Kramer M.H. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia // *Semin Thromb Hemost.* 2007 Sep;33(6):588-96.
64. Brandon H., James T, ElizaBeth G., Maureen J. L. Comparison of Rates of and Charges from Pregnancy Complications in Users of Extended and Cyclic Combined Oral Contraceptive (COC) Regimens: A Brief Report // *Contraception.* 2014 May; 89(5): 396–399.
65. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss // *Thromb Haemost.* 1999;82(2):634–640.
66. Brenner B., Hoffman R., Blumenfeld Z. et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin // *Thromb Haemost.* 2000 May;83(5):693-7.
67. Brill-Edwards P., Ginsberg J.S., Gent M. et al; Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism // *N Engl J Med.* 2000 Nov 16;343(20):1439-44.
68. Brittany M Charlton, Ditte Molgaard, Henrik Svanstrom – Maternal use of oral contraceptives and risk of birth defects in Denmark: prospective, nationwide cohort study // *BMJ* 2016; 352:h6712
69. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis // *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-14.
70. Cameron C. Trenor III, MD, Richard J. Chung, MD, Alan D. Michelson, MD - Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach // *Pediatrics.* 2011 Feb; 127 (2): 347–357

71. Cande V. A., Morgan R. P., Celeste De M. Associations Between Two Polymorphisms in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene and Placental Abruptio // *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct; 197(4): 385.e1–385.e7.
72. Carbillon L. Pregnancy is an essential spontaneous screening stress test for the risk of early stroke in women // *Stroke.* 2008 Aug;39(8):e138
73. Carmel R., Jacobsen D. W. Homocysteine in Health and Disease // Cambridge: University Press, 2001. — 500 p.
74. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism // *Semin Thromb Hemost.* 2006 Oct;32(7):716-23.
75. Cervera R., Piette J.C., Font J. et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients // *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019-27.
76. Chen M., Culwell K.— Contraception for women with medical problems // *Glob. libr. women's med.*, (ISSN: 1756-2228) 2015; DOI 10.3843/GLOWM.10382
77. Coomarasamy A., Honest H., Papaioannou S. et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review // *Obstet Gynecol.* 2003 Jun;101(6):1319-32.
78. Coppola A., Davi G., De Stefano V. et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis // *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(3):243-54
79. Corand J., Hovellou M.H., Van Dreden P., Lecompte T., Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in antithrombin III, protein C or protein S: study of 78 women. // *Thromb Haemost* 1990; 63: 319.
80. Coulam C.B., Wallis D., Weinstein J., Jeyendran R.S. Comparison of thrombophilic gene mutations among patients experiencing recurrent miscarriage and deep vein thrombosis // *Am J Reprod Immunol.* 2008 Nov;60(5):426-31.
81. De Stefano V., Martinelli I., Rossi E. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis // *Br J Haematol.* 2006 Nov;135(3):386-91.

82. De Stefano V., Rossi E., Paciaroni K., Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications // *Haematologica*. 2002 Oct;87(10):1095-108
83. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies // *J Thromb Haemost*. 2005 Feb;3(2):292-9.
84. Dhont M. – History of hormonal contraception // *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* Volume 15, 2010 - Issue sup2
85. Dinger J., Assmann A., Möhner S., Minh T.D. - Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study // *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010 36: 123-129 doi: 10.1783/147118910791749416
86. Dinger J.C., Heinemann L.A., Kühl-Habich D. - The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation // *Contraception*. 2007 May;75(5):344-54. Epub 2007 Feb 23.
87. Duhl A.J., Paidas M.J., Ural S.H. et al.; Pregnancy and Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes // *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Nov;197(5):457.e1-21.
88. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. // *Semin Vasc Med*. 2005 Nov;5(4):375-8.
89. Eldibany M.M., Caprini J.A. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview // *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Jun;131(6):872-84.
90. Farley T.M., Collins J, Schlesselman JJ. - Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. // *Contraception* 1998; 57:211-230.
91. Farmer R.D., Lawrenson R.A., Thompson C.R., Kennedy J.G., Hambleton I.R. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives // *Lancet* 1997;349:83-8.

92. Folkerlinga N., Brouwer J.L., Korteweg F.J. et al. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects // *Br J Haematol.* 2007 Jul;138(1):110-6.
93. Furness D.L., Fenech M.F., Khong Y.T. One-carbon metabolism enzyme polymorphisms and uteroplacental insufficiency // *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;199(3): 276.e1-8.
94. Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W. et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium // *N Engl J Med.* 2000 Feb 10;342(6):374-80.
95. Glueck C.J., Phillips H., Cameron D., Wang P. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications // *Metabolism.* 2000 Jul; 49(7):845-52.
96. Govindaiah V., Naushad S.M., Prabhakara K. et al. Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss // *Clin Biochem.* 2009 Mar;42(4-5):380-6.
97. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy // *Blood.* 2005 Jul 15;106(2):401-7.
98. Grimes, David A. MD; Stuart, Gretchen S. MD - Screening Women for Oral Contraception: Can Family History Identify Inherited Thrombophilias? // *Obstetrics & Gynecology*: October 2012 - Volume 120 (4) - p 889–895
99. Gris J.C., Mercier E., Quéré I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder // *Blood.* 2004 May 15;103(10):3695-9.
100. Gris J.C., Quéré I., Monpeyroux F., Mercier E. et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent--the Nîmes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5) // *Thromb Haemost.* 1999 Jun;81(6):891-9.

101. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study // Arch Intern Med. 2000 Mar 27;160(6):809-15.
102. Henke P.K. All deep vein thrombosis patients should be routinely screened for thrombophilia // Dis Mon. 2010 Oct;56(10):563-8.
103. Huang T., Yuan G., Zhang Z. et al. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia // Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17(1):8-16.
104. James A.H., Brancazio L.R., Price T. Aspirin and reproductive outcomes // Obstet Gynecol Surv. 2008 Jan;63(1):49-57.
105. James A.H., Jamison M.G., Brancazio L.R., Myers E.R. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality // Am J Obstet Gynecol. 2006 May;194(5):1311-5.
106. Jeanine F. Carbone MD, Roxane Rampersad MD - Prenatal Screening for Thrombophilias: Indications and Controversies // Clinics in Laboratory Medicine Vol 30 (3), September 2010, 747–760
107. Jensen J.T., Burke A.E., Barnhart K.T. et al. Effects of switching from oral to transdermal or transvaginal contraception on markers of thrombosis // Contraception. 2008 Dec;78(6):451-8.
108. Jeremy A. Holtsclaw. Progress Towards the Total Synthesis of Desogestrel and the Development of a New Chiral Dihydroimidazol-2-ylidene Ligand // University of Michigan. 2007 - p. 25.
109. Jick H., Jick S.S., Gurewich V., et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components // Lancet 1995;346:1589–93.
110. Jurgen Dinger, Anita Assmann, Sabine Mohner – Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study // J Fam Plann Reprod Health Care 2010; 36 (3): 123-129

111. Karp Leaf R., Jean M. Connors - The Role of Anticoagulants in the Prevention of Pregnancy Complications // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis Vol 23, Issue 2, 2017
112. Keijzer M.B., den Heijer M., Blom H.J. et al. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis // Thromb Haemost. 2002 Nov;88(5):723-8.
113. Kelly P.J., Rosand J., Kistler J.P. et al. Homocysteine, MTHFR 677C->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis // Neurology. 2002 Aug 27;59(4):529-36.
114. Kemmeren J.M., Algra A., Grobbee D.E. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis // BMJ 2001;323:131-4.
115. Kluft C., Endrikat J., Mulder S.M. et al. 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 // Contraception. 2006;73:4:336-343.
116. Konecny F. Inherited trombophilic states and pulmonary embolism // J Res Med Sci. 2009 Jan-Feb; 14(1): 43–56.
117. Koniari I., Siminelakis S.N., Baikoussis N.G. et al. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review // J Cardiothorac Surg. 2010 Nov 3;5:101
118. Kwaan H.C., Nabhan C. Hereditary and acquired defects in the fibrinolytic system associated with thrombosis // Hematol Oncol Clin North Am. 2003 Feb;17(1):103-14.
119. Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years // Stroke. 2005 Jul;36(7):1405-9.
120. Lane D.A., Mannucci P.M., Bauer K.A. et al. Interited thrombophilia: part 2. // Thromb Haemost 1996; 76: 824.

121. Lepercq J., Conard J., Borel-Derlon A. et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies // BJOG. 2001 Nov;108(11):1134-40.
122. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study // Contraception 1998;57:291-301
123. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study // Contraception 2002;65:187-96
124. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. - Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. // The New England journal of medicine 2012; 366:2257-66.
125. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. - Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9 // BMJ 2011;343:d6423.
126. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis // British Journal Haematol. 2008; 140:5:488-495.
127. Macías G, Merki-Feld GS, Parke S, Mellinger U, Serrani M. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study // Journal Obstet Gynaecol. 2013; 33:6:591-596
128. Mak A., Cheung M.W., Cheak A.A., Ho R.C. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression // Rheumatology. 2010 Feb;49(2):281-8.
129. Martinelli I., Anthonie W., Middeldorp S., Levi M. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use // Blood. 2016 Mar 17; 127(11): 1417–1425.

130. Martinelli I., Battaglioli T., Burgo I et al. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke // *Haematologica*. 2006 Jun;91(6):844-7.
131. Martinelli I., Taioli E., Bucciarelli P. Interaction Between the G20210A Mutation of the Prothrombin Gene and Oral Contraceptive Use in Deep Vein Thrombosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Mar;19(3):700-3
132. Meltzer M.E., Doggen C.J., de Groot PG et al. The impact of the fibrinolytic system on the risk of venous and arterial thrombosis // *Semin Thromb Hemost*. 2009 Jul;35(5):468-77.
133. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, van Enk A, Bouma BN, Tans G, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study // *Thromb Haemost* 2000;84:4-8.
134. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study // *J Thromb Haemost* 2007;5:692-9.
135. Nan Y., Li H. MTHFR genetic polymorphism increases the risk of preterm delivery // *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jun 1;8(6):7397-402.
136. Nappi R.E, Serrani M., Jensen J.T. Non-contraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: a review of the literature // *Int Journal Womens Health*. 2014; 6: 711-718.
137. Nørgård B., Puhó E., Czeizel A.E. et al. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study // *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Mar;192(3):922-3.
138. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism // *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1816-21.
139. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy // *Thromb Res*. 2009;123 Suppl 3:S16-21.

140. Parkin L, Skegg DC, Wilson M, Herbison GP, Paul C. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism // *Lancet* 2000;355:2133-4
141. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial // *Blood*. 2015;125(14):2200–2205
142. Patnaik M.M., Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review // *Haemophilia*. 2008 Nov;14(6):1229-39.
143. Pezzini A., Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives / A. Pezzini, M. Grassi, L. Iacoviello et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. — Vol. 78. — N 3. — P. 271-216.
144. Pierre Gourdy, Anne Bachelot, Sophie Catteau-Jonard – Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: Guidelines of the French Society of Endocrinology // *Annales d'Endocrinologie* 73 (2012) 469-487
145. Pierre Suchon, Fadi Al Frouh, Agathe Henneuse – Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive // *Thrombosis and Haemostasis* 2016, 115: 135-142
146. Ravina E. The Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs // John Wiley & Sons. 2011 pp. 193–. ISBN 978-3-527-32669-3.
147. Righini M., Perrier A., De Moerloose P. et al. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later // *J Thromb Haemost*. 2008 Jul;6(7):1059-71.
148. Ros H.S, Lichtenstein P., Bellocco R. et al. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? // *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Feb;186(2):198-203.
149. Rosing J, Tans G, Nicolaes GA. et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives // *British Journal Haematol*. 1997; 97:1:233-238.

150. Rott H., A. Krümpel, G. Kappert - Contraception and thrombophilia // Hämostaseologie, 2009 (Vol. 29): Issue 2, p. 193-196
151. Sarah H. Wakelin - Systemic Drug Treatment in Dermatology: A Handbook. CRC Press. 2002 - p. 32. ISBN 978-1-84076-013-2.
152. Sarah H., O'Brien - Contraception-Related Venous Thromboembolism in Adolescents // Semin Thromb Hemost 2014; 40(01): 066-071
153. Seeger J.D., Loughlin J., Eng P.M., Clifford C.R., Cutone J., Walker AM. - Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives // Obstet Gynecol. 2007 Sep;110(3):587-93.
154. Segal J.B., Brotman D.J., Necochea A.J. et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review // JAMA. 2009 Jun 17;301(23):2472-85.
155. Sokol V., Ivanišević M., Herman M., Delmiš J. The role of low molecular weight heparin in women with hereditary thrombophilia for good perinatal outcome // Acta Clin Croat. 2016 Jun;55(2):309-15.
156. Spyros A. Liatsikos, Panagiotis Tsikouras, Bachar Manav - Inherited thrombophilia and reproductive disorders // J Turk German Gynecol Assoc 2016; 17: 45-50
157. Sun L, Lv H, Wei W, Zhang D, Guan Y. Angiotensin-converting enzyme D/I and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortions in polycystic ovarian syndrome. //
158. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MCLGD, Meijers JC, Prins MH, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways // Thromb Haemost 2000; 84:15-21
159. Tans G, Vlieg H. A., Thomassen MCLGD, Curvers J, Bertina RM, Rosing J, et al. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women // Br J Haematol 2003;122:465-70

160. Tepper N.K., Marchbanks P., Curtis K. Superficial venous disease and combined hormonal contraceptives: a systematic review // *Contraception*. 2016 Sep; 94(3): 275-9
161. Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M. Risk factors for fatal venous thromboembolism in young women: a case-control study // *Int J Epidemiol* 1992;21:48-52.
162. Tormene D, Grandone E, De Stefano V. - Obstetric complications and pregnancy-related venous thromboembolism: the effect of low-molecular-weight heparin on their prevention in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation // *Thromb Haemost*. 2012;107(3):477–484
163. Van Boven H.H., Reistma P.H., Rosendaal F.R. et al. Factor V Leiden (FVR 506Q) in families with inherited antithrombin deficiency. // *Thromb Haemost* 1996; 75: 417.
164. Van der Linden, den Heijer M., Afman L.A., Gellekink H. The methionine synthase reductase 66A>G polymorphism is a maternal risk factor for spina bifida // *J Mol Med (Berl)*. 2006 Dec;84(12):1047-54.
165. Van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea // *Cutis* 2002;69:2-15.
166. Vandenbroucke J.P., Helmerhorst F.M., Bloemenkamp KW, Rosendaal FR. Third-generation oral contraceptive and deep venous thrombosis: from epidemiologic controversy to new insight in coagulation // *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:887-91.
167. Vandenbroucke J.P., Koster T., Briët E., Reitsma P.H., Bertina R.M., Rosendaal F.R. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation // *Lancet*, 1994;344:1453-7.
168. Vandenbroucke J.P., van der Meer F.J, Helmerhorst F.M., Rosendaal F.R. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? // *BMJ*. 1996 Nov 2;313(7065):1127-30.

169. Vernon E., Hiedemann B., Bowie B. - Economic Evaluations of Thrombophilia Screening Prior to Prescribing Combined Oral Contraceptives: A Systematic and Critical Review. // *Appl Health Econ Health Policy* 2017 (3), 1-13 p.
170. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study // *BMJ* 1986;292:526.
171. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial // *Thromb Haemost.* 2011;105(2):295–301.
172. Vlachadis N., Tsamadias V., Vrachnis N. Associations of combined polymorphisms of the platelet membrane glycoproteins Ia and IIIa and the platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 and P-Selectin genes with IVF implantation failures // *J Obstet Gynaecol.* 2017 Apr; 37(3):363-369.
173. Vlieg H.A., Helmerhorst F M, Vandenbroucke J P, Doggen C J M, Rosendaal F R - The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study // *BMJ* 2009; 339:b2921, doi:10.1136/bmj.b2921
174. Vlieg HA, Frolich M, Christella M, Thomassen MCLGD, Doggen CJM, Rosendaal FR, et al. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens // *Hum Reprod* 2005;20:563-8
175. WHO. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception // *Lancet* 1995;346:1582
176. WHO. Selected practice recommendations for contraceptive use. Fifth edition. Geneva, 2015.
177. WHO. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: Results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception // *Lancet* 1995;346:1575–82.

178. Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E. et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters // *Contraception*. 2004; 70:2:97-106.
179. Wolf C.E., Haubelt H., Pauer H.U., Hinney B., Krome-Cesar C, Legler T.J. et al. Recurrent pregnancy loss and its relation to FV Leiden, FII G20210A and polymorphisms of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor // *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(3):134–137. doi: 10.1159/000077821
180. Wright K.P., Johnson J.V. Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives // *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Oct; 4(5): 905–911.