

некологии КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края; *Морозова Ольга Николаевна* – младший научный сотрудник Лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИОМид, врач акушер-гинеколог, зав.



УДК 615.357:616-005.1-08

В.А. Пруд

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК, ПРИМЕНЯЮЩИХ ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Перинатальный центр Сахалинской областной клинической больницы, 693004, пр. Мира, 430, тел. 8-(4212)-49-73-71, г. Южно-Сахалинск

Резюме

В статье представлена динамика показателей системы гемостаза у пациенток, применяющих гормональные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол и дроспиренон, этинилэстрадиол и дезогестрелл, этинилэстрадиол и гестаген, этинилэстрадиолом и этоногестрелом. Эстрогены и гестагены в составе комбинированных оральных контрацептивов обладают комплексным и сочетанным механизмами действия на показатели гемостаза. У пациенток использующих гормональные контрацептивы увеличивается показатель АПТВ ($p < 0,01$), ПТИ по Квику ($p < 0,05$) в течение первых 3 месяцев. При подборе гормональной контрацепции следует внимательно изучать семейный и личный тромботический анамнез, проанализировать показатели гемостаза, исключить наличие дополнительных факторов риска (курение, ожирение и пр.) – таким образом можно снизить риск тромботических осложнений.

Ключевые слова: гемостаз, гормональная контрацепция, гемостазиограмма.

V.A. Prud

HOMEOSTASIS INDEXES' CHANGES IN PATIENTS RECEIVING HORMONAL CONTRACEPTIVES

Perinatal center of Sakhalin regional hospital, Yuzhno-Sakhalinsk

Summary

The article presents the dynamics of homeostasis indexes in patients receiving hormonal contraceptives containing etinilestradiol, drospirenon, etinilestradiol and desogestrell, etinilestradiol and gestagen. Estrogens and progestogens in the combination in oral contraceptives have a complex and compound effect on hemostasis indexes. In the patients taking hormonal contraceptives, index APTV ($p < 0,01$), PTE to Quick ($p < 0,05$) increased in the first three months. While choosing hormonal therapy it is necessary to study family and personal thrombolytic history, to analyze homeostasis indexes, ruling out additional risk factors (smoking, obesity).

Key words: homeostasis, hormonal contraception, homeostasiogramm.

Несмотря на интенсивное изучение за последние десятилетия влияния оральных контрацептивов на состояние системы гемостаза и их роль в генезе ятрогенных осложнений, связанных с нарушением свертываемости крови, тема остается достаточно актуальной [5, 8, 9, 10, 11].

Влияние КОК на систему коагуляции и фибринолиза в основном зависит от эстрогенового компонента в препарате. Прогестаген может повлиять на связывание тестостерона или кортизола транспортными белками, тем самым оказывая влияние на системы гемостаза и фибринолиза [11]. Роль гестагенового компонента КОК в развитии тромботических осложнений также активно обсуждается в последнее время [5]. Наибольший вклад в развитие сосудистых венозных ослож-

нений вносят заболевания свертывающей системы крови – как наследственные (мутации V факторов по лейденскому типу, в гене протромбина, дефицит протеина C, S и антитромбина III), так и приобретенные (антифосфолипидный синдром). Лидирует среди них наследственная лейденская мутация V фактора и гена протромбина, увеличивая риск венозной тромбоэмболии при приеме КОК в 10-30 раз [2, 3, 4].

Важно учесть, что полученные в последнее десятилетие данные о наследственных и приобретенных формах тромбофилии, их достаточная распространенность в популяции, должны обязательно учитываться при выборе того или иного метода контрацепции, и особенно при назначении ГК [6, 7, 9, 10]. При подборе гормональной контрацепции пациенткам необходимо

провести ряд анализов, учитывающих не только биохимический спектр крови (с акцентом на липидный спектр), но и показатели гемостазиограммы. Данное обследование следует повторять в процессе приема гормональных контрацептивов каждые три-шесть месяцев и только при отсутствии отрицательной динамики можно длительное время без перерыва принимать

контрацептивы. Перерывы в приеме усиливают вероятность наступления беременности, а также способствуют появлению побочных эффектов [1,7].

Цель исследования – изучить динамику показателей системы гемостаза у пациенток, принимающих различные виды гормональных контрацептивов.

Материалы и методы

Группу наблюдения составили 220 пациенток. Все обследованные были разделены нами на четыре группы, согласно типу принимаемых гормональных контрацептивных препаратов. Так, здоровые пациентки (n=50), которые принимали препарат, содержащий этинилэстрадиол и дроспиренон (ЭЭ+ДП) составили 1-ю группу. Пациентки, имеющие в анамнезе нарушение менструальной функции, были распределены на две группы. Во 2-ю группу были включены пациентки принимающие этинилэстрадиол и дезогестрелл (ЭЭ+ДГ) (n=60) в 3-ю – принимающие этинилэстрадиол и гестаген (ЭЭ+ГГ) (n=60). Пациентки с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, использующие препарат с этинилэстрадиолом и этоногестрелом

(ЭЭ+ЭГ), составили 4-ю группу (n=50). Изучение динамики показателей системы гемостаза в крови при применении гормональных контрацептивов включало оценку активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), активности фактора VIII, протромбинового теста (ПТВ по Квику), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена, времени лизиса эуглобулиновой фракции плазмы (ЛЭГФ), антитромбина, определение резистентности к активированному протеину С (АРС).

Анализ полученных в ходе исследования данных, произведен на ПЭВМ с использованием пакета MSOffice 2010 и пакета прикладных программ для статистической обработки «Statistica 10.0».

Результаты и обсуждение

Анализ гемостазиограмм показал, что у пациенток 1-й группы (принимающих ЭЭ+ДП) было отмечено достоверное увеличение индекса АПТВ на $13,04 \pm 4,76$ % в первые 3 месяца после начала приема гормональных контрацептивов, с последующим снижением показателя через 9 месяцев приема ($p < 0,01$). Аналогичная ситуация наблюдалась и с остальными исследуемыми критериями, которые возрастали в течение 3-6 месяцев в среднем на $8,59 \pm 1,89$ %. Исключение составил антитромбин и ПТВ по Квику, которые, наоборот, незначительно снизились через три месяца, однако потом вновь возросли даже выше первоначальных значений

($p < 0,05$). При этом колебание всех учтенных показателей оставалось в пределах референсных значений (таблица).

Во 2-й группе, пациентки которой использовали в качестве гормональных контрацептивов препарат, содержащий ЭЭ+ДГ, не было значимых изменений ни в одной из изучаемых категорий показателей. Тем не менее, именно в этой группе отмечено наиболее выраженное колебание показателей ПТИ по Квику через три месяца после начала приема контрацептивов вплоть до $24,91$ %, от исходных данных, в среднем составляющее порядка 10 % ($p < 0,05$) (таблица).

Таблица

Динамика показателей гемостазиограммы у пациенток группы обследования

Группы	Показатели	АПТВ, Индекс	ТВ, с	Фибриноген, г/л	Фактор VIII, %	Антитромбин, %	ЛЭГФ, мин	ПТИ по Квику, %	Резистентность к АРС, индекс
1-я группа ЭЭ+ДП	до приема	0,92±0,04	20,32±0,30	2,23±0,12	100,50±5,30	110,10±2,20	6,30±0,50	78,14±1,10	2,38±0,08
	через 3 мес.	1,04±0,02	20,62±0,22	2,38±0,10	104,24±5,22	108,28±2,22	7,22±0,42	75,68±1,02	2,56±0,09
	через 6 мес.	1,04±0,02	20,46±0,24	2,46±0,09	108,06±5,30	114,06±2,42	7,20±0,50	82,04±1,24	2,62±0,08
	через 9 мес.	1,01±0,03	20,18±0,20	2,32±0,12	104,08±5,20	110,10±2,00	7,00±0,42	82,10±1,34	2,42±1,00
	p*	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
2-я группа ЭЭ+ДГ	до приема	1,00±0,01	20,52±0,33	2,53±0,14	110,00±5,00	104,08±2,30	5,30±0,50	78,04±1,24	2,48±0,08
	через 3 мес.	1,02±0,02	20,42±0,20	2,78±0,08	114,04±5,33	116,28±2,10	6,62±0,42	85,22±1,42	2,68±0,08
	через 6 мес.	1,02±0,02	20,86±0,24	2,66±0,09	110,06±5,28	114,66±2,02	6,22±0,42	82,24±1,24	2,62±0,08
	через 9 мес.	0,99±0,03	20,48±0,22	2,50±0,14	111,80±5,20	108,04±2,32	5,40±0,40	82,22±1,20	2,68±0,08
	p*	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3-я группа ЭЭ+ГГ	до приема	1,01±0,03	20,72±0,36	2,13±0,10	98,50±5,22	100,00±2,00	6,20±0,40	80,20±1,22	2,35±0,07
	через 3 мес.	1,03±0,02	21,22±0,32	2,28±0,11	104,24±4,90	104,50±2,20	7,02±0,36	85,08±1,42	2,56±0,08
	через 6 мес.	1,01±0,04	20,56±0,34	2,26±0,12	118,50±6,00	102,06±2,22	7,20±0,44	82,24±1,24	2,42±0,09
	через 9 мес.	1,00±0,03	20,28±0,24	2,20±0,08	104,14±5,14	100,42±2,40	6,40±0,32	82,88±1,24	2,42±0,08
	p*	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
4-я группа ЭЭ+ЭГ	до приема	1,01±0,02	20,12±0,20	2,33±0,10	111,50±5,50	100,18±2,30	7,30±0,60	88,24±1,20	2,88±0,08
	через 3 мес.	1,02±0,02	20,22±0,24	2,38±0,08	124,34±5,20	106,38±2,20	8,12±0,52	95,88±1,62	2,76±0,09
	через 6 мес.	1,02±0,03	20,26±0,20	2,26±0,08	118,26±6,38	104,16±2,32	8,20±0,40	92,34±1,44	2,82±0,08
	через 9 мес.	1,03±0,04	20,18±0,20	2,30±0,12	114,88±6,20	101,11±2,11	7,40±0,52	92,11±1,30	3,00±1,01
	p*	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Примечание. * p – изменения относительно исходных данных.

У пациенток 3-й группы (ЭЭ+ГГ) отмечалось достоверное снижение ТВ с $20,72 \pm 0,36$ с до $20,28 \pm 0,24$ с ($p < 0,05$). Кроме того, у пациенток данной группы также имело место увеличение значений большинства показателей через 3-6 месяцев после начала приема гормональной контрацепции в 1,02-1,20 раза (таблица).

У пациенток из 4-й группы (ЭЭ+ЭГ), было определено значимое увеличение ПТВ по Квику – 11,23-12,33 % от исходных показателей ($p < 0,05$).

Тест Левене на равенство дисперсий подтвердил наличие однородности между группами сравнения и для углубленной оценки данной тенденции был проведен дисперсионный анализ. При сравнении показателей гемостазиограммы между группами пациенток было выявлено, что у лиц, принимающих гормональные контрацептивы перорально амплитуда изменений показателей была выше, чем у пациенток, использующих ЭЭ+ЭГ (рисунок). Определение взаимной сопря-

женности по Пирсону и Чупрову показало, по шкале Чеддока, умеренную связь изменения показателей с типом препарата и с групповой принадлежностью ($r = 0,50$ и $r = 0,45$ соответственно). Кроме того, применение критерия Краскелла-Уоллиса для сравнения четырех групп свидетельствует о том, что между типом используемого гормонального контрацептива и выраженностью колебаний показателей гемостазиограммы существует умеренная взаимосвязь ($p < 0,05$). Аналогичная картина наблюдается и при использовании критерия χ^2 ($p < 0,05$). Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что общие тенденции изменения параметров гемостазиограммы характеризуются незначительным изменением показателей системы гемостаза первые 3 месяца использования гормональных контрацептивов с последующей нормализацией параметров к 6-9 месяцам приема [9, 10].

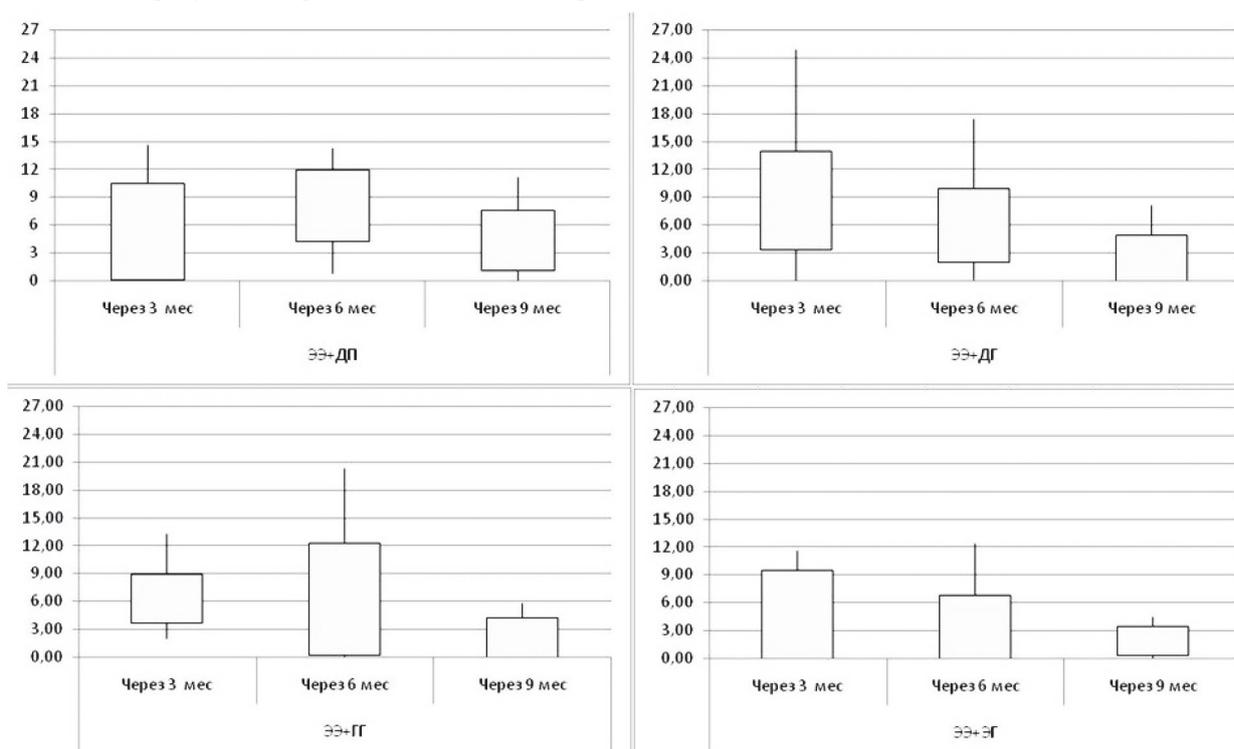


Рис. Сравнительный аспект колебаний показателей гемостазиограммы у пациенток групп обследования

Согласно данным ряда исследователей, использование различных видов комбинированных оральных контрацептивов приводит к сдвигам в показателях ге-

мостазиограммы, однако не вызывает клинически значимых изменений в системе гемостаза, а носит адаптационный характер [1, 2, 8].

Выводы

1. Прием комбинированных оральных контрацептивов сопровождается увеличением в пределах референсных значений АПТВ, антитробина III ($p < 0,01$) в течение первых 3 месяцев приема гормональных контрацептивов.

2. Использование препарата с этинилэстрадиолом и этоноргестрелом позволяет избежать выраженных колебаний гемостазиограммы что, при отсутствии противопоказаний, позволяет считать его наиболее оптимальным для применения.

Литература

1. Аганезова Н.В., Сливанкова Е.В. Динамика показателей системы гемостаза при применении контрацептивного кольца «НоваРинг» Материалы IV съезда акушеров-гинекологов, Россия, г. Москва, 2008 г. – С. 299-300.

2. FDA. Office of surveillance and epidemiology.

Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease end points. – 2011/ – URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>.

3. Калашникова Е.А. и др. Частота мутаций в генах V фактора (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5-

10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских // Медицинская генетика. – 2006. – № 5 (7). – С. 27-29.

4. Капустин С.И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоэмболизма: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / К.С. Капустин. – СПб., 2007. – 41 с.

5. Линников В.И., Бондаренко Н.И. Влияние контрацептивов на систему гемостаза и метаболизм липидов // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 141-143.

6. Николаева М.Г. Генетические детерминанты тромбофилий в выборе метода гормональной контрацепции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009.

7. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В.

Медикаментозная терапия в практике акушера-гинеколога. – М.: Литература, 2011. – 512 с.

8. Manzoli L., Vito C., Marzullo C., et al. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism // Drug. Safeti. – 2012. – Vol. 339. – P. b2890 [PMID, 19679613.]

9. Risk of venous thromboembolism in oral hormone replacement therapy / E. Daly, H.P. Vessey, H.H. Hawkinsetal // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 977-978.

10. Pinter B., Continuation and compliance of contraceptive use / B. Pinter // Eur J Contracept Reprod Health Care. 2002. – Vol. 7. – № 3. – P. 178-183.

11. Wiegatz I, Lee JH, Kutschera E. et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters // Contraception. – 2004. – Vol. 70, № 2. – P. 97-106.

Literature

1. Aganezova N.V., Slivankova E.V. The dynamics of indicators of hemostasis system during the use of a contraceptive vaginal ring «NovaRing» // Proceedings of the IV Congress of Obstetricians and Gynecologists of Russia, Moscow, 2008. – P. 299-300.

2. FDA. Office of surveillance and epidemiology. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. – 2011 / URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>.

3. Kalashnikova E.A., et al. The incidence of mutations in Factor V (FV Leiden), prothrombin (G20210A) and 5-, 10-methylentetrahydrofolate reductase (C677T) genes in Russians // Medical Genetics. – 2006. – № 5 (7). – P. 27-29.

4. Kapustin S.I. Molecular and genetic aspects of pathogenesis of venous thromboembolism: Synopsis of thesis ... of doctor of biological science / K.S. Kapustin. – SPb., 2007. – 41 p.

5. Linnikov V.I., Bondarenko N.I. The effect of contraceptives on the hemostatic system and lipid metabolism // Tavrichesky medico-biological bulletin. – 2011. – Vol. 14, № 3. – P. 141-143.

6. Nikolayeva M.G. Genetic determinants of thrombophilia in the choice of the method of hormonal contraception: Synopsis of thesis ... of candidate of medical science. – М., 2009.

7. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Drug therapy in the practice of an obstetrician and gynecologist. – М.: Литература, 2011. – 512 p.

8. Manzoli L., Vito C., Marzullo C., et al. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism // Drug. Safeti. – 2012. – Vol. 339. – P. b2890 [PMID, 19679613.]

9. Risk of venous thromboembolism in oral hormone replacement therapy / E. Daly, H.P. Vessey, H.H. Hawkinsetal // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 977-978.

10. Pinter B., Continuation and compliance of contraceptive use / B. Pinter // Eur J Contracept Reprod Health Care. 2002. – Vol. 7, № 3. – P. 178-183.

11. Wiegatz I, Lee JH, Kutschera E. et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters // Contraception. – 2004. – Vol. 70, № 2. – P. 97-106.

Координаты для связи с авторами: Пруд Вероника Александровна – врач акушер-гинеколог Перинатального центра Сахалинской областной клинической больницы, отделение планирования семьи, тел. +7-914-755-61-44, e-mail: prudveronika@mail.ru.

