

УДК 615.256.5:612.63:612.014.462

## ПРИМЕНЕНИЕ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ КРОВИ, ОСЛОЖНЯЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ (ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА)

© 2014 М.Р. Дударенкова<sup>1</sup>, Е.П. Гладунова<sup>2</sup>, С.К. Кшнясева<sup>1</sup>, Е.С. Горбунова<sup>1</sup><sup>1</sup> Оренбургская государственная медицинская академия<sup>2</sup> Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 30.09.2014

В статье приведены результаты анализа анкетирования врачей-гинекологов по назначению контрацептивных препаратов, беременных женщин, принимавших контрацептивные препараты до беременности, и результаты контент-анализа индивидуальных карт беременной и родильницы с диагнозом «гиперкоагуляционный синдром». Выявлены факторы риска развития гиперкоагуляционного синдрома у беременных и группы риска женщин по развитию у них его в период беременности.

Ключевые слова: *контрацептивный препарат, гиперкоагуляционный синдром, беременность, группы риска*

Вопрос планирования беременности, а значит, и применения контрацептивных средств (КС), волновал человечество всегда – от момента его зарождения до сегодняшнего дня. История применения контрацептивов показывает, что по мере развития цивилизованного общества они становятся одним из основных факторов планирования семьи, сохранения, поддержания здоровья и трудоспособности женщин. На сегодняшний день рынок КС разнообразен, однако самыми применяемыми являются гормональные контрацептивные препараты (КП). Несмотря на более чем полувековую их историю, человечество все еще сталкивается с новыми, ранее неизученными побочными эффектами КП, поэтому вопросы безопасности их использования продолжают оставаться ключевыми для клинической практики.

**Цель исследования:** выявление факторов риска развития гиперкоагуляционного синдрома (ГКС) у беременных.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи:** изучение информационных

данных о истории развития контрацепции и выявлении побочных эффектов на фоне применения КС, оценка применения КП как одного из факторов риска развития ГКС у женщин во время беременности и анализ основных демографических, соматических и медицинских показателей у женщин с ГКС.

**Объектами исследования** послужили анкеты для врачей-гинекологов и женщин, при помощи которых изучены особенности назначения и применения КП и индивидуальные карты беременной и родильницы, на основании контент-анализа которых были выявлены группы риска женщин по развитию у них ГКС во время беременности. Достоверность выявленных результатов при исследовании индивидуальных карт беременной и родильницы составила 100%, исследование проводилось на основе генеральной выборки в женской консультации Оренбургской областной клинической больницы № 2 за 2013 г. (1110 карт). В анкетировании участвовали 86 врачей 6 женских консультаций г. Оренбурга и 419 беременных женщин, наблюдавшихся в данных женских консультациях, ранее принимавших КП.

Первыми КС, упомянутыми в папирусах древних врачей-лечебников, стали вагинальные тампоны и спринцевания, где в качестве главного действующего вещества использовался настой кубышки, лимона, капусты и даже ртути. С течением времени наметился переход от местной контрацепции к применению пероральных лекарственных форм (отваров, настоев). К середине

*Дударенкова Марина Рудольфовна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии. E-mail: dfarm88@mail.ru*

*Гладунова Елена Павловна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации. E-mail: tanagpharm@rambler.ru*

*Кшнясева Светлана Константиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: huroxua@mail.ru*

*Горбунова Екатерина Сергеевна, интерн*

XIX века в ходу было свыше 180 различных спермицидных веществ, которые можно было использовать в виде порошков, таблеток или влагалищных шариков. В XX веке на смену препаратам пришли внутриматочные контрацептивные медицинские изделия, в это же время наблюдается переход от женской контрацепции к мужской, а открытие в 1929 г. половых гормонов эстрогена и прогестерона стало абсолютно новым этапом в истории контрацепции. Как выяснилось позже, первые препараты данной группы (эновид, инфекундин, норэтин и др.) вызывали большое количество побочных явлений, что препятствовало их широкому применению. После детального исследования такие эффекты в значительной мере стали связывать с относительно высоким содержанием в указанных препаратах эстрогенов, поэтому на смену препаратам первого поколения пришли препараты второго. Кроме того, начали пользоваться более эффективными синтетическими прогестинами. В последние годы были созданы препараты, содержащие меньшие дозы гормонов, одно-, двух- и трехфазные оральные, посткоитальные контрацептивы [7]. На сегодняшний день синтезировано более 500 разновидностей гормональных контрацептивов [6]. С 1960 г. по данным ВОЗ ими пользовались более 200 млн. женщин, а в Европе и США на сегодняшний день этот метод является одним из самых распространенных [7], что обусловлено не только его эффективностью, но и вкладом в поддержание гинекологического, репродуктивного и общего здоровья женщин. В России число пользователей данного метода контрацепции в последние годы превышает 10% (11,0-13,4%, по данным Минздравсоцразвития РФ, 2011). Однако число женщин, принимающих КП постоянно на протяжении 1 года, не превышает 4% [4]. В ходе анализа особенностей применения КП жительницами г. Оренбурга выяснилось, что те из них, кто принимал данную группу препаратов достаточно долго, предпочитают пользоваться презервативами (59% (248 человек)).

Опыт последнего десятилетия показывает, что основными причинами как нежелания принимать КП, так и прекращения их использования, являются прибавка массы тела, возможные боли в молочных железах (масталгия), изменение настроения, головные боли [5]. Кроме того, выявляется новый, порой более суровый побочный эффект – прием синтетических аналогов женских половых гормонов относят к факторам риска приобретенной тромбофилии: при их использовании повышается риск венозных тромбозомболических (тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболия легочной артерии) и артериальных

тромботических осложнений (острый инфаркт миокарда и ишемический инсульт). Механизмы, формирующие тромбофилию под влиянием КП, затрагивают не только плазменный коагуляционный (стимул синтеза большинства прокоагулянтных факторов: фибриногена, протромбина, плазминогена, факторов VII, IX, X и XII), но и клеточный механизм, сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза (наблюдается повышение маркеров активности тромбоцитов, нарушается баланс между тромбоксаном  $A_2$  и простаглицлином), также снижается активность естественных антикоагулянтов (антитромбина III, системы протеинов С и S) [4], что особенно опасно у беременных женщин, в организме которых во время вынашивания плода формируется состояние так называемой «физиологической гиперкоагуляции» [2], то есть сам факт беременности становится причиной развития ГКС, протекающего без клинических проявлений. Это связано с тем, что на стенках сосудов плаценты отсутствует эндотелий, который обладает свойствами, защищающими от внутрисосудистого свертывания крови. На ткани плаценты постоянно откладывается фибрин, что запускает фибринолитическую систему. Эти процессы приводят к повышению маркеров гиперкоагуляции, тромбообразования и фибринолиза [1].

Таким образом, при физиологическом течении беременности без сопутствующих патологий ГКС – это клинически не проявляющийся повышенный общий коагуляционный потенциал крови, однако недостаточные адаптационные изменения в системе гемостаза или наличие у беременной различных заболеваний, протекающих с нарушением в данной системе, ведет к возрастанию риска развития тромбообразования, фетоплацентарной недостаточности, гестозов и т.п. [1]. Также к нарушениям в системе гемостаза ведет и прием КП, что доказывает то, что в результате анкетирования женщин, применявших КП до беременности (139 человек), 42% из них (58 человек) на сегодняшний день получают антикоагулянты и антиагреганты. Однако следует заметить, что всего 3% женщин (12 человек) во время беременности обследовались у гематолога на наличие ГКС и генетической тромбофилии, как выяснилось в ходе контент-анализа индивидуальных карт беременной и родильницы, 100% женщин объясняют данный факт высокой стоимостью наблюдения у гематолога.

Проведенный опрос врачей-гинекологов показал, что 47% респондентов (42 специалиста) в своей практике встречали случаи тромбозов и тромбофлебитов на фоне приема КП. В связи с этим 71% врачей (63 человека) проводят обследование женщин при назначении им КП

(коагулограмма, генитальная тромбофилия и т.п.), а 18% (16 человек) назвали повышенную свертываемость крови одним из побочных эффектов данной группы препаратов.

Как показал контент-анализ индивидуальных карт беременной и родильницы, диагноз «ГКС» был поставлен врачами в 15 случаях (1,35%), однако столь малый процент регистрации женщин с ГКС можно связать с тем, что только пациенткам с генетической тромбофилией в анамнезе назначали прохождение коагулограммы, которая бы доказывала ее со 100% вероятностью (27%, 4 женщины). Анализ основных демографических, соматических и медицинских показателей женщин с ГКС позволил определить группу риска по возникновению, а главное, патологическому его проявлению при беременности. В ходе анализа индивидуальных карт беременной и родильницы выяснилось, что ни одна из женщин не была в возрасте, наиболее благоприятном для беременности (20-25 лет), большинство женщин (73%, 10 человек) по своему возрасту находились в интервале от 25 до 35 лет, 21% (4 человека) – в позднем репродуктивном периоде. К тому же одна беременная в возрасте 15 лет также обратилась женскую консультацию для ведения беременности с последующими нарушениями в системе гемостаза.

Анализируя количество предыдущих беременностей, можно сказать, что только 4 женщины (27%) наблюдалась у гинеколога по причине первой беременности. У остальных 11 женщин (73%) в исходе предыдущих беременностей регистрировались: медицинские аборт (у 5-х женщин, 45%), роды (у 4-х, 36%), самопроизвольные выкидыши (у 3-х женщин, 27%) замершая беременность и антенатальная гибель плода (у 1 женщины, 9%). В одном случае у женщины в анамнезе не имели место аборт, выкидыши и/или антенатальная гибель плода. Анализ исходов предыдущих беременностей показал, что чем больше количество медицинских абортов, родов, замерших беременностей или выкидышей, тем больше вероятность развития ГКС и больше отклонений от нормы в его проявлении. Следует отметить, что в 100% случаев (15 человек) и у первобеременных, и у тех женщин, некоторые беременности которых заканчивалась родами, имели место акушерские, генитальные, экстрагенитальные патологии и их различные сочетания.

Исследовав информацию о менструации у женщин, которая заносится в индивидуальную карту беременной и родильницы при первичном приеме у акушера-гинеколога, можно сделать вывод об отсутствии связи между их началом, продолжительностью и регулярностью с частотой

выявления у них ГКС, поскольку почти у всех женщин (за исключением беременной в 15 лет) менструация началась в срок от 11 до 15 лет, что составляет норму, была регулярной (через 21-30 дней) и длилась по 3-6 дней, что также является нормой.

При анализе соматических показателей беременных с ГКС установлено, что большинство из них имели избыточную массу тела (87%, 13 женщин), а вот рост, величина которого ниже 150 см считается фактором риска патологий беременности, не повлиял на развитие ГКС, поскольку рост ниже нормы был только у 1 беременной (6%).

Анализ исходов беременностей за 2013 г. показал, что 86% женщин (13 человек) с диагнозом «ГКС» родили ребенка, а 2 женщины (14%) не смогли его выносить (антенатальная гибель плода в 16-17 недель и поздний выкидыш на 15 неделе, а первичный диагноз «ГКС» регистрировался специалистами исключительно во втором триместре беременности (12-28 неделя беременности) или при первом же наблюдении при наличии в анамнезе гематогенных тромбофилий.

В результате анализа информационных источников, анкет для врачей и женщин и индивидуальных карт беременной и родильницы можно сделать вывод, что ГКС – сравнительно новое патологическое состояние, ранее считавшееся 1 фазой ДВС-синдрома, которое может развиваться у беременной женщины как на фоне имеющихся заболеваний, так и без них, то есть сама беременность провоцирует гиперкоагуляцию. К группе риска по развитию ГКС у женщин, помимо общеизвестных (генитальные и экстрагенитальные патологии), можно отнести и применение КП до беременности, что доказывают и назначающие их специалисты, и сами женщины. Так, 47% гинекологов (42 человека) в своей практике встречали случаи тромбозов и тромбозов на фоне приема КП. В связи с этим три четверти всех опрошенных врачей (71%, 63 человека) проводят соответствующие обследования женщин при назначении им КП, а 58 женщин (42%) из 139 после применения КП получают антикоагулянты и антиагреганты. Диагноз «ГКС» был поставлен врачами в 15 случаях из 1110 (1,35%), однако столь малый процент регистрации женщин с ГКС можно связать с тем, что только пациенткам с генетической тромбофилией в анамнезе назначали прохождение коагулограммы, которая бы доказывала ее со 100% вероятностью (4 женщины, 27%).

**Выводы:** основными демографическими, соматическими и медицинскими показателями группы риска женщин по развитию у них ГКС во время беременности по результатам

исследования являются: возрастные особенности (беременность до 20 и после 25 лет), медицинские аборт, многочисленные роды и самопроизвольные выкидыши в анамнезе, избыточный вес (на 25% больше нормы), наличие генитальных и экстрагенитальных патологий, генетические тромбофилии в анамнезе, применение КП до беременности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Гузов, И.И.* Особенности гемостаза у беременных // Материалы 14 конференции для руководителей и специалистов лабораторной диагностики «Лаборатория и клиника – к точному диагнозу». – М., 2013. 95 с.
2. *Лелевич, С.В.* Клинико-лабораторные особенности периода беременности // Учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического факультетов и врачей. – Гродно: ГрГМУ, 2010. 52 с.
3. *Маниёзова, Г.М.* Изучение показателей системы гемостаза в динамике беременности у беременных с антифосфолипидным синдромом и репродуктивными потерями / *Г.М. Маниёзова, Т.Б. Рахматиллаев, Х.Н. Негматшаева* // Материалы II международного научного конгресса «Медицина: вызовы сегодняшнего дня». – М.: Буки-Веди, 2013. С. 31-33.
4. *Тарасова, М.А.* Пероральные и парентеральные эстроген-гестагенные контрацептивы: особенности тромботических рисков // Акушерство и гинекология. 2013. № 23. URL: [http://www.rmj.ru/articles\\_8933.htm](http://www.rmj.ru/articles_8933.htm)
5. *Тихомиров, А.Л.* Комбинированная по составу и востребованности гормональная контрацепция // Акушерство и гинекология. 2014. № 1. URL: [http://www.rmj.ru/articles\\_9161.htm](http://www.rmj.ru/articles_9161.htm)
6. *Ужегова, Ж.А.* Исторические этапы развития контрацепции. Оценка рисков и перспективы / *Ж.А. Ужегова, Н.А. Спиридонова* // Вестник репродуктивного здоровья. 2011. № 2. С. 18-29.
7. *Щекина, Е.Г.* История контрацепции – это интересно! // Провизор. 2008. № 12. URL: [http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N12/hkontr\\_128.php?part\\_code=62&art\\_code=6633](http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N12/hkontr_128.php?part_code=62&art_code=6633)

## APPLICATION THE CONTRACEPTIVE PREPARATIONS AS A RISK FACTOR OF DEVELOPMENT THE BLOOD DISEASES, COMPLICATING PREGNANCY (HYPER COAGULATION SYNDROME)

© 2014 M.R. Dudarenkova<sup>1</sup>, E.P. Gladunova<sup>2</sup>, S.K. Kshnyaseva<sup>1</sup>, E.S. Gorbunova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Orenburg State Medical Academy

<sup>2</sup> Samara State Medical University

Results of the analysis of questioning the gynecologists to destination the contraceptive preparations, the pregnant women accepting contraceptive preparations before pregnancy, and results of content analysis of individual prenatal cards and woman in childbirth with the diagnosis "hyper coagulation syndrome" are given in article. Risk factors of development the hyper coagulation syndrome at pregnant women and groups of risk at women on development in them it during pregnancy are revealed.

Key words: *contraceptive preparation, hyper coagulation syndrome, pregnancy, risk groups*

---

*Marina Dudarenkova, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Department of Management and Economy of Pharmacy, Pharmaceutical Technology and Pharmacognosy. E-mail: [dfarm88@mail.ru](mailto:dfarm88@mail.ru)*

*Elena Gladunova, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Department of Management and Economy of Pharmacy. E-mail: [managpharm@rambler.ru](mailto:managpharm@rambler.ru)*

*Svetlana Kshnyaseva, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology. E-mail: [hypoxya@mail.ru](mailto:hypoxya@mail.ru)*

*Ekaterina Gorbunova, Intern*