

ства. Альтеративные и дистрофические реакции, напротив, были наиболее типичными для хламидийной и цитомегаловирусной инфекций. Только для этих вариантов инфекционного процесса было характерным формирование тяжелой формы БЛД, артериосклероза, распространенных кальцификатов. Данные морфологические знаки указывали на несостоятельность плацентарного звена, отсутствие компенсаторных механизмов и высокий риск нарушения плацентарно-плодового кровотока. Они соотноси-

лись с истончением и/или отставанием созревания плаценты, выявляемым при ультразвуковом исследовании.

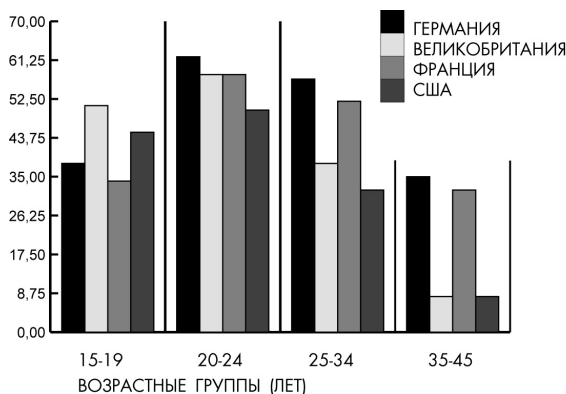
Таким образом, взаимосвязи, выявленные между ультразвуковыми характеристиками плаценты во время беременности и ее структурными особенностями при гистологическом исследовании, позволяют использовать возможности ультразвуковой диагностики для прогнозирования повреждений плаценты у женщин со специфической бактериальной и вирусной инфекцией.

Современные проблемы гормональной контрацепции

Л. И. МАЛЬЦЕВА, профессор, д.м.н., главный внештатный акушер-гинеколог ПФО, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1.

20-й век ознаменовался появлением химических, механических и хирургических методов контрацепции, среди которых сегодня одной из наиболее совершенных является гормональная контрацепция.

Применение оральных контрацептивов (ОК) в мире



Самая высокая частота применения ОК среди европейских стран — в Германии. В группе женщин 20-24 лет этот показатель равен 60%.

В России ОК применяют 7% женщин. В крупных городах этот показатель выше — 20-25%.

Причины прекращения приема оральных контрацептивов



Что происходит, когда женщины прекращают прием оральных контрацептивов

42% — прекращают, не проконсультировавшись с врачом, из них 19% — прекращают, не выбрав новый способ контрацепции 70% — выбирают менее эффективный метод контрацепции

Гормональные контрацептивы



Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) имеют:

- ✓ высокую контрацептивную надежность;
- ✓ обратимость;
- ✓ безопасность для большинства соматически здоровых женщин

Низкодозированные комбинированные контрацептивы

МОНОФАЗНЫЕ	ТРЕХФАЗНЫЕ	
Логест	Фемоден	Трикулар
Минизистон	Мерсилон	Три-Регол
Микрогинон	Новинет	Тризистон
Марвелон	Регулон	Три-Мерси
Силест	Диане-35*	
Жанин*	Ярина*	
Белара*		

* — антиандрогенный эффект

Контрацептивное действие КОК обеспечивается главным образом за счет прогестагенного компонента.

Этинилэстрадиол в составе КОК поддерживает пролиферацию эндометрия и обеспечивает «контроль цикла» (отсутствие промежуточных кровотечений при приеме КОК).

Классификация синтетических гестагенов

Производные тестостерона	Производные прогестерона	Производные спиронолактона
Содержащие этинильную группу уС-17:	● Ципротерона ацетат	● Дроспиренон
● Норэтистерон	● Хлормадион ацетат	
● Этинодиол диацетат	● Медроксипрогестерона ацетат	
● Линестренол		
● Норгестрел		
● Левоноргестрел		
● Гестоден		
● Дезогестрел		
● Норгестимат		
Не содержащие этинильную группу:		
● Диеногест		

Отличия синтетических прогестагенов от естественного прогестерона:

- ✓ Более высокое сродство к прогестероновым рецепторам (более выраженный прогестагенный эффект, эффект отрицательной обратной связи — блокада гонадотропинов и овуляции).
- ✓ Взаимодействие с рецепторами к некоторым другим стероидным гормонам — андрогенам, глюко- и минералокортикоидам — и наличие соответствующих гормональных эффектов. Эти эффекты слабые и поэтому называются «остаточными».
- ✓ Синтетические прогестагены различаются по спектру (набору) этих эффектов; некоторые прогестагены блокируют рецепторы и оказывают соответствующие «антигормональные» эффекты.

Благоприятными для оральной контрацепции являются антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффекты прогестагенов, нежелательным — андрогенное действие прогестагенов (акне, себорея, преобладание ЛПНП, ЛПОНП, ухудшение толерантности к углеводам, прибавка массы).

Механизмы андрогенного эффекта синтетических прогестагенов:

- 1) связывание и активация рецепторов к андрогенам из-за структурного сходства с тестостероном;
- 2) вытеснение тестостерона из связи с транспортным белком крови (глобулином, связывающим половые стероиды — ГСПС), т. к. синтетические прогестагены обладают большим сродством к нему, чем тестостерон, следовательно, уровень свободного, биологически активного тестостерона в крови повышается;
- 3) угнетение синтеза ГСПС в печени (эффект, противоположный влиянию эстрогена), следовательно, снижается его уровень в крови и повышается уровень свободного тестостерона.

По выраженности андрогенных свойств прогестагены различаются:

- 1) высокоандрогенные прогестагены (норэтистерон, линестренол, этинодиол диацетат);
- 2) прогестагены с умеренной андрогенностью (норгестрел, левоноргестрел в высоких дозах 150–250 мкг/сут.);
- 3) прогестагены с минимальной андрогенностью (левоноргестрел в дозе не более 125 мкг/сут. (в т.ч. трехфазный), гестоден, дезогестрел, норгестимат, медроксипрогестерон). ВОЗ рекомендует использовать оральные контрацептивы именно с низкоандрогенными прогестагенами.

Антиандрогенный эффект имеется у ципротерона, диеногеста и дроспиренона, а также у хлормадинона (очень слабый).

Выраженность антиандрогенного эффекта (по данным фармакологических тестов):

- ципротерон — 100%;
- диеногест — 40%;
- дроспиренон — 30%;
- хлормадинон — 15%.

Антиминералокортикоидный эффект — препятствие задержке натрия и воды — имеется только у одного прогестагена — **дроспиренона**.

Особенности фармакокинетики синтетических прогестагенов влияют на частоту побочных эффектов и контроль цикла

Оптимальными для ОК являются:

- **100% биодоступность и отсутствие первичного метаболизма в печени** (левоноргестрел, гестоден, диеногест, ципротерон, хлормадинон, дроспиренон).
- **отсутствие взаимодействия с глобулином, связывающим тестостерон (ГСПС)** (диеногест, ципротерон, хлормадинон, дроспиренон).
- **короткий период полувыведения, отсутствие кумуляции в организме**. Производные 19-нортестостерона имеют более короткий период полувыведения, чем производные прогестерона.

Безопасность применения гормональной контрацепции (ГК)

Метаболические эффекты ГК — влияние на углеводный, липидный обмены, систему гемостаза, а также деятельность ССС

Углеводный обмен

- ✓ Эстрогены повышают уровень глюкозы, инсулина и снижают толерантность к глюкозе.

✓ При дозе эстрогенов 35 мкг ЭЭ метаболический профиль не изменяется, практически отсутствуют изменения сахарной кривой.

✓ Прогестагены повышают толерантность к глюкозе, причем степень этого повышения зависит и от типа гестагена, и от его дозы. Наибольшее увеличение приходится на долю стероидов с повышенной андрогенностью, например, медроксипрогестерон ацетата.

✓ Препараты, содержащие гестагены третьего поколения, обладают минимальным влиянием на углеводный метаболизм, т.е. на уровни глюкозы крови, инсулина, гликолизированного гемоглобина.

Липидный обмен

Современные гормональные контрацептивы в большинстве случаев не оказывают выраженного влияния на липидный профиль, а низкодозированные КОК с прогестагенами третьего поколения могут даже снижать его атерогенность (за счет низкой андрогенной активности прогестагенов и частичного преобладания эстрогенных эффектов).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

В течение первых 3 месяцев приема возможно увеличение концентрации альдостерона в плазме крови и отдельные случаи повышения артериального давления за счет активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Однако, в дальнейшем уровень альдостерона нормализуется и при приеме низкодозных препаратов, особенно третьего поколения, величина АД практически не изменяется, что позволило перевести гипертонию I ст. из разряда абсолютных противопоказаний к приему ОГК в разряд относительных.

При приеме ГК возможны:

- гипертриглицеридемия;
- повышение секреции гормона роста;
- увеличение уровней плазменной меди, цинка и железа, железосвязывающей способности плазмы;
- повышение уровней макроглобулинов, трансферрина, альбумина и иммуноглобулинов.

Влияние на гемостаз

Эффекты КОК на систему гемостаза

Протромботические эффекты	Антитромботические эффекты
Усиление активности: протромбина, фактора VII, фактора VIII, фактора IX, фибриногена	Усиление активности: протеина С, а1-антитрипсина, плазминогена
Снижение активности: факторах, протеина S, антитромбина III	Снижение активности: PAI-1

КОК увеличивают активность прокоагулянтов, при этом усиливается фибринолиз. Эстрогены и прогестагены влияют на показатели гемостаза, изменяя их выведение (клиренс) печенью.

Женщины со скрытыми нарушениями в системе гемостаза, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, аутоиммунными и генетически обусловленными тромбофилическими состояниями должны рассматриваться как группа с потенциальным риском ятрогенных тромбозомболических осложнений, связанных с применением ГК.

Клинические маркеры тромбофилии

Тромботические осложнения в семье:

- инсульты,
- инфаркты миокарда,
- ишемическая болезнь сердца,
- атеросклероз,
- флебиты,
- сахарный диабет,
- СКВ.

Тромботические осложнения:

- Тромбоз/тромбозмболии после родов, аборт, операций, травм, гнойно-септических заболеваний.
- Тромбофлебиты/флебиты и после вышеуказанных состояний.
- Синдром потери плода.
- Осложнения беременности и родов: гестоз, синдром внутриутробной задержки развития плода, фетоплацентарная недостаточность, кровотечения, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

- Системная красная волчанка, аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитоз, циркуляция волчаночного антикоагулянта.
- Врожденные пороки сердца, в том числе после хирургической коррекции

Характеристика маркеров тромбофилии

Маркеры	Характеристика и значение
Комплекс тромбин/антитромбин (ТАТ)	Ранний маркер тромбофилического состояния и начала внутрисосудистого свертывания крови. Снижение свидетельствует об эффективности терапии.
Фрагменты протромбина F1+2	Образуются при протеолитическом расщеплении протромбина фактором Ха. Косвенный маркер образования тромбина, позволяет судить о наличии тромбофилии. При эффективной терапии гепаринами концентрация снижается.
Продукты деградации фибрина/фибриногена (ПДФФ)	Формируются в результате гипертромбинемии и репаративного фибринолиза. Маркер текущей тромбофилии или ДВС-синдрома. При гепаринотерапии уровень снижается.
D-димер	Характеризует перекрестную полимеризацию фибрина в процессе внутрисосудистого свертывания. Один из наиболее специфических тестов диагностики ДВС-синдрома, тромбофилии и тромбоза. Снижение свидетельствует об эффективности терапии гепаринами.

+ гиперагрегация тромбоцитов.

Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения, 2000 год)

- № Характеристика категории
- 1** *Заболевания/состояния, при которых нет ограничений к использованию метода контрацепции.*
 - 2** *Заболевания/состояния, при которых преимущества от использования метода в целом превышают теоретический или подтвержденный риск «относительные противопоказания».*
 - 3** *Заболевания/состояния, при которых теоретический или подтвержденный риск обычно превышает преимущества от использования метода — неприемлем.*
 - 4** *Заболевания/состояния, наличие которых делает применение метода недопустимо рискованным для здоровья.*

Абсолютные противопоказания к ОКГ

- Период лактации менее 6 недель после родов (для комбинированных ОКГ).
- Подтвержденная или предполагаемая беременность.
- Сердечно-сосудистые заболевания (заболевания клапанного аппарата сердца, легочная гипертензия, ИБС, стенокардия, атерогенные нарушения липидного обмена, артериальный и венозный тромбоз, особенно тромбоз глубоких вен нижних конечностей).
- Поражения сосудов головного мозга, особенно сосудов Виллизиева круга из-за увеличения риска инсульта.
- Заболевания печени (цирроз печени, вирусный гепатит, синдром Дюбина-Джонсона, синдром Ротора).
- Опухоли печени (гепатоцеллюлярная аденома, гепатома и т.д.).
- Гемолитико-уремический синдром.
- Мигрени неясной этиологии и очаговые неврологические симптомы.
- Кровотечения из половых путей неясной этиологии до выяснения их причины.
- Гипертоническая болезнь 2А-3-й степени.
- Заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит в активной фазе).
- Злокачественные новообразования половых и эндокринных органов.
- Длительная иммобилизация.
- 4 недели до и 4 недели после лечения (хирургического, склеротерапии) при варикозном расширении вен нижних конечностей.
- 4 недели до предстоящего полостного оперативного вмешательства.
- Наличие тромботического анамнеза или заболеваний системы гемостаза — врожденная гемофилия, наличие волчаночного антикоагулянта, состояние после спленэктомии, тромбоцитопения.

● Прогрессирующий или длительно протекающий (более 20 лет) сахарный диабет с неврологическими и сосудистыми осложнениями, а также ретинопатией.

● Курение в возрасте 35 лет и старше (т.к. курящие более 15 сигарет в день женщины относятся к группе повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний).

● А также: рассеянный склероз, хорея, отосклероз, порфирия, гестационный герпес.

● Большинство авторов считают более целесообразным считать абсолютными: тяжелую степень ревматоидного артрита, волчаночный эритроцитоз, ангиомы, тяжелые иммунные заболевания, рост менее 150 см.

Побочные эффекты — это развивающиеся при использовании контрацептивов симптомы или состояния, которые, хотя и причиняют неудобства, не способны угрожать здоровью женщин.

Малые (минорные) побочные эффекты ОКГ:

- ✓ головные боли;
- ✓ кровянистые межменструальные выделения и кровотечения;
- ✓ нагрубание молочных желез;
- ✓ тошнота;
- ✓ анорексия;
- ✓ аменорея;
- ✓ головокружение;
- ✓ увеличение массы тела;
- ✓ гирсутизм;
- ✓ метеоризм;
- ✓ акне;
- ✓ хлостаз;
- ✓ судороги в икроножных мышцах и мышцах живота;
- ✓ лабильность настроения;
- ✓ пастозность.

Серьезные (мажорные) побочные эффекты:

- ✓ односторонние болевые ощущения и отек икроножной области;
- ✓ острые болевые ощущения в области грудины;
- ✓ боли в мезогастральной области;
- ✓ сильные и длительные головные боли по типу мигрени, гемикрания;
- ✓ затруднение дыхания, кашель с мокротой, содержащей прожилки крови;
- ✓ коллаптоидные состояния;
- ✓ выпадение волос зрения;
- ✓ обильные и болезненные высыпания на коже;
- ✓ затруднение речи;
- ✓ желтуха;
- ✓ резкие повышения артериального давления.

Защитные свойства ГК

1. Прием КОК даже в течение одного года на 60% защищает от рака эндометрия на протяжении 15 лет после окончания использования метода.
2. Снижается частота развития доброкачественных опухолей и рака яичников на 40-50%.
3. Снижается частота доброкачественных заболеваний молочных желез, миомы матки, эндометриоза.
4. Предотвращаются острые воспалительные заболевания органов малого таза.
5. Предотвращаются спонтанные аборт по причине анеуплодии (сохраняются генетически полноценные фолликулы).
6. Уменьшаются симптомы дисменореи у 40-50% женщин.
7. Снижается риск развития внематочной беременности на 90%.
8. Лечебное действие при анемии, предменструальном синдроме, дисфункциональных маточных кровотечениях.
9. Лечебное действие при ревматоидном артрите, пептидных язвах.
10. Профилактика патологического течения климактерия.

Не выявлено отрицательного или положительного воздействия КОК на риск развития рака молочных желез.

Делать ли перерывы в гормональной контрацепции?

Прием КОК возможен и необходим так долго, сколько существует потребность в контрацепции.

Благотворное влияние КОК на репродуктивную систему усиливается по мере продолжительности их применения. V. Bagwell (1998).