

© Е. В. Сливанкова¹, Н. А. Татарова¹,
В. А. Кобилянская²,
В. М. Шмелева², В. А. Линде³,
Н. В. Аганезова³, А. Ю. Шабалина¹

¹ Санкт-Петербургская государственная
медицинская академия им. И. И. Мечникова;

² РосНИИ гематологии и трансфузиологии,
Санкт-Петербург;

³ Санкт-Петербургская медицинская
академия последипломного образования

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ И ДЕЗОГЕСТРЕЛ, НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА У ПАЦИЕНТОК С ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

■ В статье проанализировано влияние комбинированных гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и дезогестрел, на показатели системы гемостаза и уровень гомоцистеина при пероральном и интравагинальном путях их введения у женщин, страдающих предменструальным синдромом (ПМС). Установлено, что применение указанных препаратов у пациенток с ПМС не вызывало клинически значимых изменений системы гемостаза. При этом вагинальный путь введения комбинированных гормональных контрацептивов с прогестинами третьего поколения в сочетании с наиболее низкой (15 мкг) дозой этинилэстрадиола обладает меньшим тромбофилическим влиянием, чем пероральное использование данных препаратов.

■ **Ключевые слова:** предменструальный синдром; этинилэстрадиол; дезогестрел; гемостаз; гомоцистеин; интравагинальный путь введения; комбинированные оральные контрацептивы

Предменструальным синдромом (ПМС) страдает большая часть женщин репродуктивного возраста, что составляет, по данным разных авторов, от 25 до 95 % [3]. Единого подхода к терапии данного заболевания нет. Учитывая цикличность проявлений ПМС, логично предположить, что препараты, подавляющие овуляцию и процессы, которые происходят во 2-й фазе менструального цикла, нивелируют симптомы ПМС. Поэтому одним из методов лечения ПМС является назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [5].

Однако данные по показаниям к назначению и эффективности терапии ПМС комбинированными гормональными контрацептивами (ГК) противоречивы [3]. Лечение ПМС указанными препаратами длительное. Следовательно, актуальным остается вопрос безопасности использования их с точки зрения развития гиперкоагуляции. Имеющаяся в литературе информация о состоянии системы гемостаза на фоне применения гормональной контрацепции свидетельствует о различной выраженности тромбогенной опасности у пациенток, применяющих ГК. И это связано не только с дозами и лекарственными формами применяемых контрацептивов, но и, что очень важно, с исходным состоянием системы гемостаза, индивидуальной реакцией организма и продолжительностью приема КОК [4, 7, 10].

Установлено, что даже в физиологических условиях имеет место непрерывное внутрисосудистое свертывание крови. В противовес ему в процессе эволюции возникли мощные антикоагуляционная и фибринолитическая системы, препятствующие тромбообразованию и, таким образом, поддерживающие жидкое состояние крови. Согласно каскадной модели, предложенной в 1964 году двумя независимыми группами ученых, активация коагуляционных факторов, приводящая к образованию фибрина, осуществляется двумя путями — внешним и внутренним, в зависимости от характера активирующей поверхности на начальных этапах процесса свертывания крови. Для внешнего пути такой поверхностью является тканевой фактор (ТФ), который находится в субэпителиальных структурах эндотелия сосудов. Для внутреннего пути требуется поверхность активированных тромбоцитов, являющихся составными частями крови. Отличительной особенностью внешнего и внутреннего пути активации свертывания крови является участие различных прокоагулянтов в об-

разовании протромбиназы, которая представляет собой комплекс из активных факторов X (Ха) и V (Va). Образование протромбиназы по внешнему пути запускает ТФ, который в комплексе с фактором VII и ионами кальция активирует фактор X. Внутренний путь образования активного фактора X проходит цепь последовательных реакций активации факторов XII, XI, IX и VIII. С момента образования фактора Ха и, соответственно, протромбиназы процесс свертывания крови протекает, согласно каскадной модели, по общему пути с неизменным набором факторов. В результате образуется значительное количество тромбина, способного сформировать сгусток фибрина. Каскадная модель свертывания крови до сих пор используется для интерпретации скрининговых коагуляционных тестов (внутренний путь: время свертывания венозной крови, активированное время рекальцификации плазмы, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) и внешний путь: протромбиновый тест) [6].

Однако эта модель не объясняет механизма остановки кровотечения *in vivo*. К тому же впоследствии были получены доказательства, что в условиях организма оба пути взаимосвязаны, и в связи с этим процесс свертывания крови может быть представлен в виде трех перекрывающихся друг друга фаз. Первая фаза — инициация процесса свертывания крови (формирование стартового сигнала к активации процесса коагуляции), которая развивается за счет образования комплекса ТФ:VIIa на поверхности субэндотелиальных клеток в месте повреждения сосудистой стенки. Комплекс ТФ:VIIa активирует факторы X и IX. При этом образовавшийся фактор IXa взаимодействует со специфическим рецептором на активированных тромбоцитах, которые находятся в непосредственной близости к зоне повреждения сосуда, а фактор Ха, оставаясь на поверхности субэндотелиальных клеток, вместе со своим кофактором — фактором Va — образуют протромбиназу. Протромбиназа протеолитически расщепляет протромбин и образуется тромбин. Микромолярное количество тромбина, которое образуется на клетках, несущих ТФ, хотя и недостаточно для образования гемостатически полноценного количества фибрина, однако существенно для формирования последующих фаз свертывания крови и прежде всего второй фазы — усиления процесса свертывания крови. В результате происходит распространение процесса активации свертывания крови на тромбоцитарную поверхность с одновременной трансформацией в активную форму факторов XI, IX, VIII и V. С момента, когда достигается оптимальная активация тромбоцитов, процесс коагуляции переходит в свою конечную фазу — распространение процесса свертывания крови. Во время этой фазы

на поверхности уже активированных тромбоцитов происходит формирование теназного (VIIIa/Ха) и протромбиназного (Ха/Va/Ca²⁺) комплексов. Протромбиназный комплекс инициирует протеолиз протромбина с образованием большого количества тромбина. Тромбин расщепляет фибриноген и активирует фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор), что приводит к образованию нерастворимого фибрина, необходимого для формирования гемостатически эффективного сгустка [6].

Ограничителями чрезмерного образования тромбина и последующего фибринообразования являются естественные антикоагулянты, из которых наиболее важны антитромбин и система протеинов С и S. Протеины С и S — это синтезируемые в печени витамин-К-зависимые протеины. Протеин С циркулирует в плазме как неактивный проэнзим и активируется тромбином, связанным с тромбомодулином, на поверхности эндотелиальных клеток. Активированный протеин С (APC) ингибирует факторы VIII и V путем протеолитического расщепления. Протеин S является кофактором APC при инактивации фактора VIII [2].

Дефицит естественных антикоагулянтов способствует повышенной предрасположенности к тромбозу. Склонность к тромбозу вследствие генетических или приобретенных дефектов как в противосвертывающей системе крови, так и в самом процессе коагуляции получила название «тромбофилия». Одной из причин тромбофилии является наследственная резистентность фактора V к активированному протеину С (APC-R) [2, 4, 7]. Генетический дефект, лежащий в основе APC-R, обусловлен заменой аминокислоты аргинин на глутамин в положении 506 коагуляционного фактора V (FV Leiden). Молекула мутантного фактора V проявляет нормальную прокоагулянтную активность. Однако скорость его инактивации под действием активированного протеина С в 10 раз медленнее, чем у нормального фактора Va. Эта резистентность (устойчивость) к APC стабилизирует протромбиназный комплекс, ведет к повышенной генерации тромбина, гиперкоагуляционному состоянию и при определенных условиях может способствовать развитию тромбоза. Наряду с наследственной формой APC, резистентность может быть и приобретенного характера, в частности на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов [4, 7].

Влияние КОК на состояние системы гемостаза и их роль в развитии осложнений, связанных с нарушением свертываемости крови, интенсивно изучается последние 20 лет. Согласно исследованиям последних лет, прием КОК приводит к сдвигам в системе гемостаза, свидетельствующим о тенденции к гиперкоагуляции при одновременном компенсаторном усилении фибринолиза. У здоро-

вых женщин в возрасте до 40 лет, при отсутствии наследственных и приобретенных факторов риска тромбообразования, клинически значимого влияния на гемостаз при использовании современных низкодозированных и микродозированных КОК не выявлено [1, 4]. Однако у женщин старшего репродуктивного возраста (от 40 лет и больше) на фоне приема гормональных контрацептивов выявлялась тенденция к гиперкоагуляции: увеличение активности фактора VIII, снижение активности антитромбина и индекса резистентности к активированному протеину С (индекс APC-резистентности — это показатель, который отражает степень чувствительности исследуемой плазмы к активированному протеину С) [7].

Наряду с широко изучаемым влиянием КОК на показатели системы гемостаза, ряд исследователей высказал предположение о возможном действии гормональных контрацептивных препаратов на уровень гомоцистеина (ГЦ). Данные о влиянии гормональных контрацептивов на уровень ГЦ в зарубежных источниках крайне ограничены и противоречивы, а в отечественной литературе практически отсутствуют. Существуют сведения о том, что длительное использование КОК влияет на метаболизм витаминов группы В (некоторые авторы в своих работах указывают на снижение содержания витаминов B_6 и B_{12} при использовании гормональных контрацептивных препаратов), что, в свою очередь, может повышать уровень гомоцистеина [11, 12]. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) в настоящее время признана одним из ведущих факторов риска развития тромботических и атеросклеротических осложнений [8]. ГГЦ воздействует как на плазменное, так и на тромбоцитарное звенья системы гемостаза, усиливая протромботический потенциал крови, кроме того, угнетаются активность естественных антикоагулянтов и система фибринолиза. С другой стороны, сама гипергомоцистеинемия является результатом сочетанного действия многих приобретенных и наследственных факторов. Гомоцистеин — это аминокислота, образующаяся в ходе обмена метионина. Метаболизм метионина и гомоцистеина происходит по двум путям — реметилирование и трансульфирование — и требует участия витаминов (фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12}) в качестве кофакторов или субстратов ферментов. Известно, что снижение содержания в организме указанных витаминов может приводить к повышению уровня ГЦ [8, 9]. В норме, по мнению большинства авторов, значения гомоцистеина у женщин репродуктивного возраста (18–40 лет) не должны превышать 8–10 мкмоль/л [9, 11, 12].

Таким образом, несмотря на большой опыт применения гормональных контрацептивов, про-

блемы, возникающие в связи с риском развития тромботических осложнений при их использовании, продолжают оставаться предметом серьезных научных исследований. В настоящее время продолжают работы по усовершенствованию данных препаратов: снижение дозы эстрогенного компонента, синтез новых высокоселективных прогестагенов, разработка альтернативных методов введения гормонов [1].

Интересным является использование влагалищного пути введения гормонов с точки зрения его преимуществ перед оральным. Этот путь введения контрацептивных стероидов определяет отсутствие первичного метаболизма в печени, который присутствует при использовании КОК, а также уменьшение дозы гормональных составляющих, что позволяет предполагать минимизацию влияния на гемостаз.

В отечественной акушерско-гинекологической литературе, рассматривающей влияние КОК на здоровье женщины, если система гемостаза и оценивается, то, как правило, это скрининговые тесты (АПТВ, протромбиновый тест, тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена), которыми уловить прокоагулянтные тенденции на начальных стадиях невозможно. Информация о влиянии гормональных контрацептивов на такие высокоинформативные лабораторные показатели системы гемостаза, как активность фактора VIII, антитромбин, Хагеман-зависимый лизис эуглобулиновой фракции плазмы, APC-резистентность, внутрисосудистая активация тромбоцитов (ВАТ), а также уровень гомоцистеина на фоне перорального применения данных препаратов крайне ограничена и противоречива, а при влагалищном их использовании практически отсутствует.

Цель исследования: оценить влияние комбинированных ГК, содержащих этинилэстрадиол и дезогестрел, на показатели системы гемостаза и уровень гомоцистеина при пероральном и влагалищном путях их введения у женщин с ПМС.

Материал и методы

Критерии включения в группу исследования были следующие: возраст от 18 до 40 лет; наличие симптомов ПМС; отсутствие органической патологии ЦНС, психических заболеваний; отсутствие использования гормональной контрацепции в течение последних 3 месяцев до включения в исследование; отсутствие противопоказаний для использования комбинированных гормональных контрацептивов в соответствии с категориями приемлемости, разработанными экспертами ВОЗ (3-е издание, 2004 г., Женева); отсутствие планов на беременность в течение всего времени исследования. Все пациентки подписывали добро-

вольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всего в группу наблюдения было включено 130 женщин с различными формами ПМС (нервно-психической, вегетососудистой, обменно-эндокринной, трофической и смешанной). 72 пациентки (основная группа) для лечения ПМС использовали монофазный низкодозированный комбинированный ГК — влагалищное кольцо, высвобождающее 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоноргестрела (первичный активный метаболит дезогестрела) в день. Низкодозированный КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела, использовали 58 женщин (группа сравнения).

Для оценки плазменного звена системы гемостаза были использованы следующие коагуляционные тесты: АПТВ, протромбиновый тест, тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена, активность фактора VIII, время лизиса эуглобулиновой фракции плазмы (на основании нормативов в методических рекомендациях «Унификация методов коагулологических исследований», утвержденных Минздравом, Л., 1986, лаб. свертывания крови Российского НИИ гематологии и трансфузиологии). Для этого использовались наборы реактивов фирмы Instrumentation Laboratory Company-Lexington, USA. Для определения резистентности к активированному протеину С (APC-резистентность) использовался клоттинговый набор реактивов Dade Behring, Germany. Активность антитромбина определялась хромогенным методом при помощи набора реактивов фирмы Instrumentation Laboratory Company-Lexington, USA. Для определения вышеперечисленных показателей был использован автоматический коагулометр ACL 200, Instrumentation Laboratory Company-Lexington, USA. Оценка BAT проводилась визуальным методом А. С. Шитиковой под фазово-контрастным микроскопом на основании изменения суммы активных форм тромбоцитов и числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (1975). Уровень гомоцистеина определялся в плазме методом жидкостной хроматографии под высоким давлением с использованием хроматографа Gilson и спектрофотометра Merck-Hitachi по модифицированной методике Y. Fiskerstrand [15].

Исследование всех вышеперечисленных показателей проводилось в лаборатории свертывания крови Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартного пакета программ Statistika с вычислением и сравнением средних величин цифровых данных.

Результаты исследования

Средний возраст обследованных женщин составил $27,1 \pm 1,8$ лет в основной группе и $29,2 \pm 1,2$ лет в группе сравнения. Наибольшее количество пациенток в обеих группах (51,4 % в 1-й группе и 51,7 % во 2-й группе) оказалось в возрастном промежутке от 20 до 29 лет. Длительность течения ПМС в среднем составила $8,8 \pm 0,6$ года (от 2 до 11 лет).

Пациентки обследованы в динамике. Исследование показателей гемостаза проводилось до использования гормональных контрацептивов, через 3, 6 и 12 месяцев. При оценке влияния ГК на систему гемостаза выявлено следующее: на фоне применения контрацептивного влагалищного кольца (основная группа) такие показатели коагуляционных тестов, как АПТВ, активность фактора VIII, концентрация фибриногена, Хагеман-зависимый лизис эуглобулиновой фракции плазмы, ТВ оставались в пределах нормы. В то же время через 12 месяцев по сравнению с исходными данными отмечалось достоверное увеличение значения протромбинового теста по Квику и уровня антитромбина. Однако данные показатели не превышали пределы нормальных колебаний на протяжении всего времени наблюдения (табл. 1).

В группе, использующей КОК (группа сравнения), как и в основной группе, такие показатели гемостаза, как индекс АПТВ, ТВ, концентрация фибриногена оставались в пределах нормы и не имели достоверно значимых колебаний. При этом в группе сравнения отсутствовали статистически значимые изменения со стороны протромбинового теста по Квику и уровня антитромбина, отмеченные у пациенток, применяющих влагалищные кольца (табл. 2). В отличие от основной группы в группе сравнения Хагеман-зависимый лизис эуглобулиновой фракции плазмы при годовом контроле был несколько выше нормы и составлял $11,05 \pm 6,07$ мин (норма 4–10 мин), что достоверно больше относительно исходного значения $7,2 \pm 0,6$ ($p < 0,001$). Активность фактора VIII в группе, применявшей ГК перорально, оставаясь в нормальных пределах, также достоверно выше при 3-, 6- и 12-месячных контролях относительно исходного показателя, чего не наблюдалось в группе, использующей влагалищный путь введения контрацептивных стероидов. Кроме того, активность антитромбина у пациенток, принимавших КОК, имела тенденцию к снижению, тогда как у женщин, использовавших влагалищное кольцо, данный показатель повышался (см. табл. 1 и 2).

При использовании контрацептивного влагалищного кольца с лечебной целью у пациенток с ПМС наблюдалась определенная динамика изменения индекса резистентности к активированному протеину С (табл. 3). На основании полученных данных в основной группе было выделено три подгруппы. В

Таблица 1

Показатели коагулологических тестов при использовании контрацептивного влагалищного кольца у женщин с ПМС (M ± m) (n = 72)

Показатели	Норма	Исх. данные	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	p
АПТВ, индекс	0,8–1,1	1,04 ± 0,02	1,03 ± 0,04	1,02 ± 0,03	1,02 ± 0,01	–
Протромбиновый тест по Квику, %	73–96	94,2 ± 1,5	95,4 ± 1,2	96,8 ± 1,3	100,4 ± 0,41	< 0,05
Тромбиновое время, с	20–24	21,9 ± 0,2	22,5 ± 0,1	22,5 ± 0,1	22,4 ± 0,1	–
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	2,65 ± 0,09	2,73 ± 0,09	2,77 ± 0,08	2,78 ± 0,07	–
Фактор VIII, %	58–180	111,6 ± 5,2	126,8 ± 6,7	119,8 ± 5,3	120,7 ± 5,6	–
Антитромбин, %	80–120	101,1 ± 2,5	102,0 ± 1,9	106,9 ± 2,2	109,8 ± 2,32	< 0,02
Хагеман-зависимый лизис эуглобулиновой фракции плазмы, мин	4–10	7,2 ± 0,6	8,3 ± 0,6	8,4 ± 0,5	8,0 ± 0,4	–

p — достоверные изменения относительно исходных данных

Таблица 2

Показатели коагулологических тестов при использовании комбинированных оральных контрацептивов у женщин с ПМС (M ± m) (n = 58)

Показатели	Норма	Исх. данные	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	p
АПТВ, индекс	0,8–1,1	1,02 ± 0,02	1,00 ± 0,02	0,98 ± 0,02	0,99 ± 0,02	–
Протромбиновый тест по Квику, %	73–96	94,3 ± 1,6	94,3 ± 1,9	98,3 ± 2,5	95,5 ± 1,9	–
Тромбиновое время, с	20–24	21,8 ± 0,2	21,9 ± 0,2	21,8 ± 0,2	21,9 ± 0,2	–
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	2,71 ± 0,10	2,72 ± 0,16	2,98 ± 0,13	2,86 ± 0,13	–
Фактор VIII, %	58–180	112,6 ± 5,4	137,8 ± 6,71	146,0 ± 5,31	136,5 ± 5,61	< 0,005
Антитромбин, %	80–120	101,2 ± 2,4	98,7 ± 3,6	100,2 ± 3,7	99,1 ± 3,3	–
Хагеман-зависимый лизис эуглобулиновой фракции плазмы, мин	4–10	7,2 ± 0,6	8,6 ± 0,9	8,9 ± 1,4	11,05 ± 1,92	< 0,001

p — достоверные изменения относительно исходных данных

Таблица 3

Динамика изменения индекса APC-резистентности при использовании контрацептивного влагалищного кольца у пациенток с ПМС (M ± m) (n = 72)

Индекс APC-резистентности	Норма	Исх. данные	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	p
Первая подгруппа (n = 43)	2,3–3,5	2,9 ± 0,09	2,9 ± 0,09	2,8 ± 0,08	2,9 ± 0,08	–
Вторая подгруппа (n = 25)		3,1 ± 0,07	2,8 ± 0,061	2,6 ± 0,081	2,3 ± 0,071	< 0,001
Третья подгруппа (n = 4)		1,7 ± 0,03	1,6 ± 0,05	1,4 ± 0,052	1,4 ± 0,052	< 0,005

p — достоверные изменения относительно исходных данных

первую подгруппу вошли 42 (58,3 %) пациентки, у которых исходный уровень индекса APC-резистентности был в пределах нормы и не имел тенденции к снижению на протяжении всего времени исследования. Вторую подгруппу составили 26 (36,1 %) женщин, у которых исходный уровень индекса APC-резистентности был в норме. Однако имелись достоверные снижения данного показателя: при 3-месячном контроле относительно исходного значения и при 6-месячном — относительно исходного уровня и контроля через 3 месяца. При контроле через 12 месяцев индекс резистентности к APC находился на нижней границе нормы — $2,29 \pm 0,4$ (норма 2,3–3,5) и был достоверно ниже относительно исходного показателя, контролей через 3 и 6 ме-

сяцев (табл. 3). В третью подгруппу были включены четыре (5,6 %) пациентки, у которых исходный уровень индекса APC-резистентности был меньше нормы и составлял $1,67 \pm 0,2$. У всех женщин данной подгруппы исходные показатели коагулограммы и ВАТ соответствовали нормальным значениям. Генетическое обследование этих пациенток не выявило мутации гена FV Leiden. Через 3 месяца после начала использования контрацептива индекс резистентности имел тенденцию к снижению, а через 6 и 12 месяцев был достоверно ниже относительно исходных значений (табл. 3). Показатели коагулограммы и ВАТ при этом сохранялись в нормальном диапазоне на протяжении всего времени наблюдения.

Необходимо отметить изменение индекса резистентности к активированному протеину С на фоне приема КОК. Исходный уровень индекса резистентности в данной группе был в пределах нормы у всех обследуемых пациенток и составлял $3,01 \pm 0,42$ (норма 2,3–3,5). В отличие от пациенток основной группы у всех женщин, принимавших с лечебной целью оральные контрацептивы, через три месяца после начала приема индекс APC-резистентности имел тенденцию к снижению, а через 6 и 12 месяцев был достоверно ниже относительно исходных данных ($p < 0,005$ и $p < 0,05$ соответственно). Однако эти изменения находились в пределах нормальных колебаний на протяжении всего времени исследования (рис.).

Таким образом, использование КОК у пациенток с ПМС не вызывает приобретенную ре-

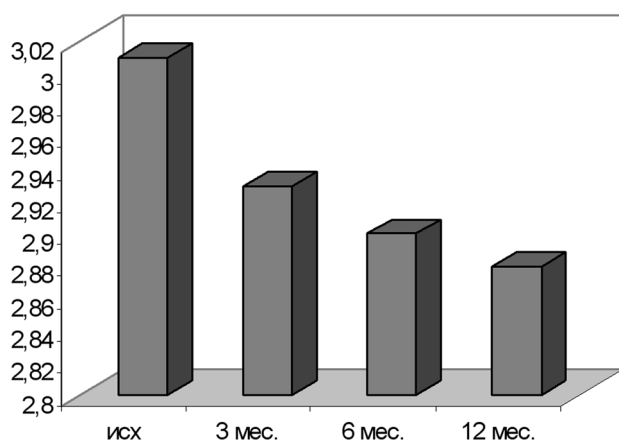


Рис. Динамика индекса APC-резистентности (APC-R) у пациенток с ПМС на фоне использования КОК в течение 12 месяцев

зистентность к активированному протеину С. Однако в 100 % случаев при оральном введении гормональных стероидов индекс резистентности имеет тенденцию к снижению.

При изучении тромбоцитарного звена гемостаза у пациенток, использующих контрацептивные препараты вагинально, все показатели ВАТ находились в пределах нормы. При этом число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, в том числе число малых агрегатов, достоверно снижалось при контроле через 12 месяцев относительно исходного значения, однако также сохранялось в диапазоне нормальных значений. Показатели ВАТ представлены в таблице 4.

У пациенток, применявших в качестве терапии ПМС комбинированные оральные контрацептивы, все оцениваемые показатели ВАТ находились в пределах нормы и достоверно не изменялись в течение года наблюдения (табл. 5).

Таким образом, при пероральном применении гормональных контрацептивов, содержащих этилэстрадиол и дезогестрел, у женщин с ПМС тенденция к гиперкоагуляции больше, чем при влагалищном пути введения гормональных стероидов. Об этом свидетельствуют увеличение активности фактора VIII, угнетение активности антитромбина, тенденция к снижению индекса резистентности к активированному протеину С и замедление фибринолиза. Влагалищное использование указанных препаратов у пациенток с ПМС в меньшей степени повышало гемостатический потенциал крови при одновременном компенсаторном усилении фибринолиза и активности антитромбина.

Таблица 4

Динамика показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов при использовании контрацептивного влагалищного кольца у женщин с ПМС ($M \pm m$) ($n = 72$)

Показатели		Исх. данные	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	p
Различные формы тромбоцитов	Дискоциты, %	73,5 ± 1,2	74,9 ± 1,0	74,6 ± 1,1	74,1 ± 1,1	—
	Дискоэхиноциты, %	23,2 ± 1,3	22,9 ± 0,9	23,4 ± 0,9	22,9 ± 0,7	—
	Сфероциты, %	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,6 ± 0,1	< 0,05
	Сфероэхиноциты, %	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,4 ± 0,2	0,9 ± 0,2	—
Сумма активных форм тромбоцитов, %		26,1 ± 1,2	24,6 ± 0,9	24,9 ± 1,1	24,8 ± 0,6	—
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %		6,9 ± 0,3	6,2 ± 0,2	6,4 ± 0,3	6,2 ± 0,2	< 0,05
Число малых агрегатов (по 2–3 тромбоцита)	На 100 свободных тромбоцитов	3,6 ± 0,2	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,2	3,1 ± 0,1	< 0,05
Число средних и больших агрегатов (по 4 и более тромбоцитов)		0,06 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,02	—
p — достоверные изменения относительно исходных данных						

Представляют интерес данные, полученные при исследовании уровня гомоцистеина у пациенток с ПМС, использующих гормональные контрацептивы. На уровень гомоцистеина было обследовано 60 женщин с ПМС, из них 40 человек использовали с лечебной целью ГК вагинально и 20 пациенток — перорально. У 9 (15 %) женщин данный показатель был исходно выше $13,3$ мкмоль/л (95 % процентиль в контрольной группе) и в среднем составлял $15,9 \pm 1,5$ мкмоль/л, что соответствовало явной ГГЦ. На основании исходных результатов, полученных до начала использования гормональных контрацептивов, было выделено три подгруппы. В первую подгруппу вошли 9 женщин с исходно повышенными значениями ГЦ. Учитывая, что у пациенток в данной подгруппе не было выявлено других факторов риска тромбозов, показатели коагулограммы и ВАТ соответствовали норме, они не были исключены из исследования и в качестве терапии ПМС применяли контрацептивное влагалищное кольцо. Пациенткам данной подгруппы в течение первого цикла использования влагалищного контрацептива проводилось патогенетическое лечение ГГЦ витаминными препаратами (фолиевой кислотой 5 мг/сут, витаминами B_6 4 мг/сут

и B_{12} 6 мкг/сут), что позволило снизить уровень гомоцистеина с $15,9 \pm 1,5$ до $10,2 \pm 3,2$ мкмоль/л. При дальнейшем наблюдении в течение года уровень ГЦ в данной подгруппе практически не менялся. Вторую подгруппу составили пациентки без ГГЦ (31 человек), которые также с целью лечения ПМС использовали контрацептивные влагалищные кольца. В данной подгруппе среднее значение ГЦ исходно составило $8,3 \pm 2,4$ мкмоль/л и на фоне влагалищного применения гормональных стероидов его уровень сохранялся в пределах нормы, практически не меняясь в течение всего времени наблюдения. В третью подгруппу вошли 20 пациенток с исходно нормальными значениями ГЦ. В качестве терапии ПМС они использовали КОК. У всех женщин на фоне перорального применения контрацептивных гормонов явной ГГЦ за время наблюдения не развивалось. Однако отмечалась отчетливая тенденция к повышению уровня гомоцистеина, при этом его значения оставались в пределах нормальных колебаний (табл. 6).

Таким образом, низкодозированные комбинированные гормональные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол и дезогестрел, не вызывают статистически значимых изменений уровня

Таблица 5

Динамика показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов при использовании комбинированных оральных контрацептивов у женщин с ПМС ($M \pm m$) ($n = 58$)

Показатели		Исх. данные	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Различные формы тромбоцитов	Дискоциты, %	$73,7 \pm 1,5$	$74,6 \pm 1,7$	$76,9 \pm 1,8$	$73,8 \pm 1,6$
	Дискоэритроциты, %	$22,8 \pm 1,6$	$23,2 \pm 1,7$	$21,0 \pm 1,8$	$23,3 \pm 1,6$
	Сфероциты, %	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$
	Сферозинциты, %	$1,1 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,3$
Сумма активных форм тромбоцитов, %		$24,7 \pm 1,5$	$25,1 \pm 1,8$	$24,9 \pm 1,8$	$25,9 \pm 1,6$
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %		$7,4 \pm 0,6$	$7,4 \pm 0,6$	$7,1 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,7$
Число малых агрегатов (по 2–3 тромбоцита)	На 100 свободных тромбоцитов	$3,5 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,4$
Число средних и больших агрегатов (по 4 и более тромбоцитов)		$0,05 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,03$	$0,11 \pm 0,05$

Таблица 6

Динамика уровня гомоцистеина в крови у пациенток с ПМС на фоне использования комбинированных гормональных контрацептивов ($M \pm m$)

Уровень гомоцистеина крови, мкмоль/л	Исх. данные	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Первая подгруппа ($n = 9$)	$15,9 \pm 1,5$	$10,2 \pm 3,2$	$9,4 \pm 1,9$	$9,1 \pm 1,4$
Вторая подгруппа ($n = 31$)	$8,3 \pm 2,4$	$8,4 \pm 2,9$	$8,8 \pm 2,7$	$7,5 \pm 2,2$
Третья подгруппа ($n = 20$)	$7,6 \pm 1,9$	$8,6 \pm 2,5$	$9,6 \pm 2,3$	$10,2 \pm 2,6$

гомоцистеина. В то же время при пероральном использовании ГК, в отличие от влагалищного пути введения контрацептивных стероидов, отмечается тенденция к нарастанию уровня ГЦ. Если гипергомоцистеинемия была выявлена до начала или в процессе использования КК, то указанные препараты не влияют на значение ГЦ после проведения витаминотерапии при дальнейшем их использовании. Учитывая наличие тенденции к повышению уровня ГЦ на фоне длительного использования КОК, а также большой процент (15 %) женщин репродуктивного возраста с симптомами ПМС, имеющих ранее не диагностируемую исходную ГГЦ, и при невозможности внедрения в широкую клиническую практику определения уровня гомоцистеина как скринингового теста перед назначением КК, будет оправданным назначение профилактических курсов витаминотерапии (фолиевой кислоты в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂) такой категории пациенток.

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что применение низкодозированных комбинированных гормональных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и дезогестрел, у женщин с ПМС не вызывает клинически значимых изменений системы гемостаза. На основании полученных данных также можно сделать вывод, что влагалищный путь введения комбинированных гормональных контрацептивов с прогестагенами третьего поколения в сочетании с наиболее низкой (15 мкг) дозой этинилэстрадиола обладает меньшим тромбофилическим влиянием, чем пероральное использование гормональных контрацептивов.

Литература

1. Аганезова Н. В. Современные методы контрацепции: учебное пособие / Аганезова Н. В. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2006. — 92 с.
2. Кобилянская В. А. Резистентность к активированному протеину С — причина наследственной и приобретенной тромбофилии / Кобилянская В. А. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2004. — Т. XI, № 3 прилож. — С. 20–25.
3. Линде В. А. Предменструальный синдром / Линде В. А., Татарова Н. А. — СПб., Гиппократ+, 2005. — 216 с.
4. Макацария А. Д. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния / Макацария А. Д., Саидова Р. А. — М.: Трида-Х, 2004. — 240 с.
5. Межевитинова Е. А. Предменструальный синдром и комбинированные гормональные контрацептивы / Межевитинова Е. А. // Гинекология. — 2002. — Т. 4, № 6. — С. 250–253.
6. Папаян Л. П. Новое представление о процессе свертывания крови / Папаян Л. П. // Система гемостаза. — СПб., 2003. — С. 17–26.
7. 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.
8. Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия — значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов / Шмелева В. М., Капустин С. И., Блинов М. И., Папаян Л. П. // Медицинский академический журнал. — 2003. — Т. 3, № 7. — С. 28–34.
9. Шмелева В. М. Значение гомоцистеина в патогенезе тромбоза и атеросклероза / Шмелева В. М. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2004. — Т. XI, № 3 прилож. — С. 25–31.
10. Abdolfhi M. C. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive / Abdolfhi M. C. // Thrombosis Haemostasis. — 2003. — Vol. 89. — P. 493–498.
11. Carmel R. Homocysteine in Health and Disease / Carmel R., Jacobsen D. W. — Cambridge: University Press, 2001. — 500 p.
12. Christina Bolander-Gouaille. Focus on Homocysteine and the Vitamins Involved in its Metabolism / Christina Bolander-Gouaille. — 2nd ed. — N.-Y.: Springer Verlag, 2002. — 262 p.

Статья представлена К. А. Шаповаловой
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

THE INFLUENCE OF COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES, WHICH CONTAIN ETHINYL ESTRADIOL AND DEZOGESTREL UPON THE SYSTEM OF HEMOSTASIS AND THE LEVEL OF HOMOCYSTEINE OF WOMEN WITH PREMENSTRUAL SYNDROME

Slivankova E. V., Tatarova N. A., Kobilyanskaya V. A., Shmeleva V. M., Linde V. A., Aganezova N. V., Shabalina A. Y.

■ **Summary:** In the article it was analyzed the influence of combined hormonal contraceptives, which contain ethinyl estradiol and dezogestrel upon the system of hemostasis and the level of homocysteine provided oral and vaginal delivery of women suffering from premenstrual syndrome (PMS). It was revealed that the use of the above mentioned medications by patients with PMS hadn't caused clinical changes of the system of hemostasis. At the same time the vaginal delivery of combined contraceptives with progestins of the third generation combining with the lowest (15 micrograms) dose of ethinyl estradiol has less thrombophilical influence than the oral use of these medications.

■ **Key words:** premenstrual syndrome; ethinyl estradiol; dezogestrel; hemostasis; homocysteine; vaginal delivery