

Обзоры литературы

©КИРАКОСЯН Е.В., СОСНОВА Е.А., 2020

Киракосян Е.В., Соснова Е.А.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ И ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ФУНКЦИЮ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У НЕБЕРЕМЕННЫХ И БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава РФ, 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Киракосян Евгения Валериковна, студентка VI курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава РФ, 119991, г. Москва, e-mail: evgeniya.kirakosyan@mail.ru

Проведён обзор 130 источников мировой литературы в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ по проблеме влияния комбинированных оральных контрацептивов и гормональной терапии при реализации вспомогательных репродуктивных технологий на функцию системы гемостаза у небеременных и беременных женщин. В данном обзоре мы обобщили и проанализировали информацию о действии половых гормонов, поступающих в организм женщины извне, на отдельные звенья и систему гемостаза в целом, определили взаимосвязь между приёмом препаратов и тромботическими осложнениями, оптимизировали последовательность диагностики предрасполагающих к тромбозу состояний, обосновали тактику подготовки и ведения пациенток, принимающих экзогенные гормоны, до и во время беременности, в том числе в рамках экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: обзор; комбинированные оральные контрацептивы (КОК); гемостаз; тромбоз; беременность; экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

Для цитирования: Киракосян Е.В., Соснова Е.А. Влияние комбинированных оральных контрацептивов и гормональной терапии при реализации вспомогательных репродуктивных технологий на функцию системы гемостаза у небеременных и беременных женщин. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2020; 7(1): 10-18.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2020-7-1-10-18>

Kirakosyan E.V., Sosnova E.A.

THE EFFECT OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES AND HORMONE THERAPY DURING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES ON THE FUNCTION OF THE HEMOSTATIC SYSTEM IN NON-PREGNANT AND PREGNANT WOMEN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

A review of 130 sources of world literature was conducted in the databases Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane CENTRAL, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RSCI on the problem of the effect of combined oral contraceptives and hormone therapy during assisted reproductive technologies on the function of the hemostatic system in non-pregnant and pregnant women. In this review, we have summarized and analyzed information on the effect of sex hormones entering the woman's body from the outside on individual links and the hemostatic system as a whole, determined the relationship between drug administration and thrombotic complications, optimized the sequence of diagnosis of conditions predisposing to thrombosis, substantiated the tactics of preparation and management patients taking exogenous hormones before and during pregnancy, including through in vitro fertilization.

Keywords: review; combined oral contraceptives (COC); hemostasis; thrombosis; pregnancy; in vitro fertilization (IVF).

For citation: Kirakosyan E.V., Sosnova E.A. The effect of combined oral contraceptives and hormone therapy during assisted reproductive technologies on the function of the hemostatic system in non-pregnant and pregnant women. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020; 7(1): 10-18. (in Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2020-7-1-10-18>

For correspondence: Evgeniya V. Kirakosyan, 6th-year undergraduate student, International School "Medicine of the Future" of Sechenov University, 119991, Moscow, Russian Federation, e-mail: evgeniya.kirakosyan@mail.ru

Information about authors:

Kirakosyan E.V., <https://orcid.org/0000-0002-6021-2449>

Sosnova E.A., <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 13.11.2019

Accepted 09.01.2020

Гормональной контрацепцией пользуется около 20% женщин репродуктивного возраста, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — самый распространённый метод контрацепции. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 150 млн женщин во всём мире принимают КОК.

За последние десятилетия КОК стали не только самым распространённым методом контроля рождаемости, но и препаратом выбора в лечении многих заболеваний. По данным многочисленных исследований, применение КОК ассоциируется с рядом положительных неконтрацептивных эффектов: снижением частоты гиперпластических процессов в молочных железах на 40–60%, нормализацией менструальной функции, уменьшением 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.

В настоящее время существует большое количество препаратов, обладающих контрацептивным эффектом. Препараты отличаются друг от друга составом, дозой, методом введения и схемой применения, они обладают как положительными, так и отрицательными эффектами. Выбор препарата основывается не только на его эффективности в предупреждении нежелательной беременности, но на безопасности для здоровья пациенток. Многолетние исследования в этой области и обеспечение учёных данной проблемой обусловлены тем, что побочные эффекты этих препаратов (разной степени выраженности) поражают значительную часть населения в связи с большой популярностью КОК во всём мире. Поэтому к выбору метода гормональной контрацепции нужно подходить дифференцированно и персонализированно.

КОК отличаются дозой этинилэстрадиола (ЭЭ) и гестагенным компонентом. Поэтому одна классификация КОК основана на содержании ЭЭ: высокодозированные (40 мкг); низкодозированные (30–35 мкг); микродозированные (15–20 мкг), другая — на поколениях по виду гестагенного компонента: I поколение (норэтинодрел, этинодиола ацетат), II поколение (левоноргестрел, норгестрел, норэтистерон), III поколение (дезогестрел, гестоден, норгестимат). Существует классификация КОК по ежедневным дозам гормональных составляющих в течение 1 месяца, в ней выделяют 3 группы: монофазные — уровень гормональных веществ в препарате остаётся неизменным в течение всего приёма (ригевидон, регулон, новинет, фемоден, Диане-35, логест, силест); двухфазные — содержат две различные комбинации эстрогена и прогестина (антеовин, нео-эуномин); трёхфазные — содержат три комбинации гормонов, которые меняются в течение менструального цикла (трирегол, тризистон, триквилар, триновум).

Первые КОК содержали высокую концентрацию эстрогенов и гестагенов, что привело к большому количеству тромбоэмболических осложнений. Так, в 1960 г. появился первый противозачаточный препарат эновид-10, содержащий 15 мг норэтинодрела и 0,15 мг метстранола; в 1967 г. — ещё два препарата: инфекундин и бисекурин, дозы которых были незначительно ниже. Все они входят в группу препаратов I поколения и в настоящее время не используются.

Исследования показали, что эстрогены в зависимости от дозы увеличивают концентрацию и активность I, II, VII, X и XII факторов свёртывания крови, понижают уровень антитромбина III (АТ III) — естественного антикоагулянта. Эстрогены в больших дозах стимулируют синтез в печени белка ангиотензиногена, что приводит к вазоконстрикции и повышению артериального давления. Первые сведения о возникновении тромбоэмболических осложнений обусловили постепенное снижение дозы ЭЭ с 50 до 30, 20 и даже 15 мкг. Однако используемые дозы гормонов значительно превышали 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. Уменьшение содержания эстрогенов также привело к снижению выраженности других побочных эффектов: тошноты, рвоты, масталгии и других [1].

Таким образом, снижение концентрации эстрогенного компонента у препаратов I поколения привело к уменьшению побочных эффектов, они стали менее частыми, менее выраженными и, как правило, обратимыми. В связи с этим признано целесообразным дальнейшее совершенствование КОК с целью минимизации свойственных им побочных действий. Препараты II поколения содержали эстрогены и гестагены в ещё меньшем количестве. В их состав вошёл левоноргестрел (ЛНГ) — первый прогестаген, созданный синтетическим путём в 1960-х гг. В начале 1980-х гг. в США впервые начали использовать ЛНГ в минимальной эффективной дозе в составе двух- и трёхфазных контрацептивных препаратов с целью приблизить состав этих препаратов к уровню гормонов во время физиологического менструального цикла. В отличие от прогормонов ЛНГ не требует дополнительных метаболических превращений для действия в организме, его биодоступность близка к 100%.

Причиной создания препаратов III поколения был поиск прогестинов с минимальным андрогенным и метаболическим эффектом, вследствие чего из ЛНГ получили два новых прогестина: гестоден и дезогестрел. Дезогестрел появился в 1975 г., в 1981 г. его внедрили для медицинского использования в Европе, гестоден — немного позже, в 1987 г., норгестимат — в 1986 г. В 1961 г. был синтезирован новый прогестаген — ципротерона ацетат (ЦПА). Он поступил в продажу в 1973 г. и стал первым антиандрогеном, введённым для медицинско-

го использования. Эти прогестины были выпущены в комбинации с ЭЭ в дозах 30 и 20 мкг, их признали препаратами первого выбора, чем практически вытеснили КОК II поколения. Однако в 1995–1996 гг. одновременно опубликованные результаты 3 исследований показали, что относительный риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в два раза выше при использовании препаратов III поколения, чем препаратов II поколения. В результате многие женщины прекратили приём гормональных контрацептивов, это привело к увеличению числа незапланированных беременностей и абортов.

Началось изучение влияния прогестинового компонента на риск развития тромботических осложнений. Последующие исследования несколько изменили сложившееся тогда видение проблемы, показав, что большинство тромбозов возникало в первый год приёма препаратов, препараты III поколения получали также женщины с повышенным риском развития тромбозов [2].

В это же время появилась новая группа препаратов, включавших в себя прогестины и обладавших антиандрогенным эффектом: диеногест (ДНГ) и дроспиренон (ДРСП). ДНГ был синтезирован в 1979 г. и внедрён для медицинского использования в 1995 г., ДРСП — в 2000 г. Благодаря антиандрогенным и антиминералокортикоидным эффектам эти препараты нашли своё применение в лечении многих гинекологических заболеваний.

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

С момента появления гормональных контрацептивов до настоящего времени было проведено множество исследований по оценке тромботического риска при приёме данной группы препаратов.

Крупное исследование 2009 г. показало пятикратное увеличение риска венозного тромбоза у женщин, принимавших КОК, по сравнению с женщинами, их не принимавшими (контрольная группа). Риск различался в зависимости от вида прогестагена: применение КОК, содержащих ЛНГ, приводило к четырёхкратному увеличению риска венозного тромбоза по сравнению с контрольной группой; для КОК, содержащих гестоден, риск повышался в 5,6 раза, дезогестрел — в 7,3 раза, ЦПА — в 6,8 раза, ДРСП — в 6,3 раза по сравнению с контрольной группой. Риск венозного тромбоза также был связан с дозой эстрогена [3, 4].

Национальное реестровое когортное исследование в США на протяжении 10 лет оценивало риск ВТЭ при

применении КОК в зависимости от типа прогестагена и дозы эстрогена у 4246 женщин. Частота случаев ВТЭ в контрольной группе составила 3,7 на 10 000 женщин в год. Риск ВТЭ у женщин, принимавших КОК с ЛНГ + 30 мкг ЭЭ, составил 2,19, с ЛНГ + 30–40 мкг ЭЭ — 2,28. Риск ВТЭ при приёме КОК с 30 мкг ЭЭ + дезогестрел составил 4,21, с 30 мкг ЭЭ + гестоден — 4,23, с 30 мкг ЭЭ + ДРСП — 4,47. Соответствующие оценки риска при приёме КОК с 20 мкг ЭЭ + те же прогестагены равнялись 3,26; 3,50 и 4,84. И только препараты, содержащие чистые прогестагены, не повышали риск ВТЭ независимо от того, принимались ли они как таблетки с низкой дозой норэтистерона, или таблетки с дезогестрелом, или в виде гормональных рилизинг-систем [5, 6].

В немецком исследовании случай-контроль оценивали риски ВТЭ при использовании КОК нового поколения с ДРСП и ДНГ. Среди 60 000 европейских женщин, принимавших КОК с ДРСП, не обнаружено доказательств повышенного риска ВТЭ по сравнению с женщинами, принимавшими ЛНГ. В другом крупном когортном исследовании, включавшем 67 000 женщин, никаких доказательств повышенного риска ВТЭ среди женщин, принимавших КОК с ДРСП, по сравнению с женщинами, принимавшими КОК с другими прогестагенами, включая ЛНГ, не обнаружено. Далее было проанализировано 680 случаев ВТЭ в сравнении с 2720 женщинами группы контроля. Исследование подтвердило повышенный риск тромбоэмболических осложнений у женщин, принимавших КОК. Сравнение приёма ДНГ/ЭЭ и ДРСП/ЭЭ с другими низкодозированными КОК, включая ЛНГ/ЭЭ, показало отсутствие повышенного риска развития ВТЭ для препаратов, содержащих ДНГ и ДРСП [7, 8].

Таким образом, за последнее десятилетие проведено много исследований по сравнению влияния разных видов прогестинов и дозы эстрогенов на систему гемостаза для выявления наиболее безопасного препарата у женщин. Произошли важные изменения в составе КОК и способе их применения, что привело к уменьшению частоты побочных эффектов и существенно повысило интерес женщин к использованию гормональной контрацепции. Однако, принимая во внимание высокую распространённость КОК, даже небольшое повышение риска побочных эффектов при их приёме может нанести вред здоровью значительной части населения.

Все эти годы проводились исследования по изучению влияния КОК на систему гемостаза и их роль в патогенезе ятрогенных осложнений, связанных с нарушением свёртываемости крови. Благодаря этим исследованиям гормональные контрацептивы прошли большой эволюционный путь, в результате которого уменьшилась доза эстрогенов и улучшилось качество гестагенов в составе КОК. Таким образом, число случаев тромботических осложнений на фоне приёма КОК значительно сократилось, но до сих пор остаётся проблемой номер один в этой области медицины.

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

Известно, что у женщин, имеющих различные формы тромбофилии, чаще встречаются разнообразные осложнения беременности (анэмбриония, ранние и поздние выкидыши, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, ВТЭ). 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- и антикоагулянтных механизмов. Также можно предположить, что приём КОК при планировании беременности без специфической прегравидарной подготовки может повлечь за собой различные осложнения будущей беременности.

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

Полученные за последнее время данные о наследственных и приобретённых формах тромбофилии позволили переосмыслить причины и патогенетические механизмы тромботических осложнений, в том числе в процессе приёма КОК. Тромбофилии — наследственные или приобретённые дефекты системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свёртыванию крови и тромбозам. Мутации и полиморфизмы генов различаются по распространённости в популяции, механизмам и степени влияния на систему свёртывания крови [9].

По данным литературы, наиболее распространённым в популяции является полиморфизм ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1). Частота встречаемости данного полиморфизма в популяции составляет 26% в гомозиготном варианте и 50% в гетерозиготном. Наличие данного полиморфизма без учёта дополнительных факторов риска увеличивает риск развития артериальных и венозных тромбозов, инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза глубоких вен в послеоперационном периоде в 23 раза.

Полиморфизм гена системы фибринолиза фактора I фибриногена также довольно часто выявляли у женщин с ятрогенными тромбозами на фоне приёма КОК.

Полиморфизм этого гена ассоциируется с повышением уровня фибриногена в крови и соответственно увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при наличии дополнительных факторов риска. В общей популяции он встречается у 7% населения.

Реже встречается мутация гена фактора XIII — одного из звеньев фибринолитической системы. Роль этого белка заключается в образовании сцепления между молекулами фибрина и его стабилизацией под действием тромбина. Следовательно, при мутации уровень фактора XIII в крови снижается, что приводит к увеличению риска тромбоэмболий из-за нестабильности фибринового сгустка.

Далее по распространённости следуют мутации генов фолатного цикла (*MTHFR C677T*, *MTAC*, *MTTR*, *MTR*), которые вызывают нарушение фолатного цикла, накопление гомоцистеина в клетках и повышение уровня гомоцистеина в плазме крови. В группе пациенток с ятрогенными тромбозами на фоне приёма КОК данная группа мутаций встречается значительно реже, чем в общей популяции.

Мутации генов тромбоцитарного звена системы гемостаза также достаточно распространены. Частота встречаемости в общей популяции полиморфизма гликопротеина Ia (GpIa) — 30–54%, гликопротеина IIIa (GpIIIa) — 16–25%. Оба гликопротеина отвечают за агрегацию тромбоцитов к стенке повреждённого сосуда и их активацию. При наличии дефектов соответствующих генов этот процесс нарушается, агрегация тромбоцитов увеличивается, что сначала приводит к микрососудистым нарушениям, а впоследствии увеличивает риск развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и послеоперационных тромбозов.

Относительно невысока по распространённости, но крайне важна по значимости мутация фактора V Leiden. Мутация фактора V Leiden увеличивает риск тромбозов у гетерозиготных носителей в 3–8 раз, у гомозиготных — в 50–80 раз по сравнению с общей популяцией. При приёме КОК риск ВТЭ возрастает в 35–40 раз у гетерозигот и в 80–100 раз у гомозигот по сравнению с здоровыми женщинами, не использующими КОК [10, 11].

Нередко встречаются комбинированные формы тромбофилии: сочетание приобретённой (антифосфолипидный синдром) и генетической/мультигенной форм.

Таким образом, большинство мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза могут не проявляться спонтанно в течение жизни. Часто сочетание нескольких мутаций или дополнительные факторы риска тромботических осложнений (приём КОК, беременность, хирургические вмешательства, травма, длительная иммобилизация, курение, инфекционные и онкологические заболевания и т. д.) могут спровоцировать манифестацию заболевания. Примечательно, что у женщин с тромботическими осложнениями в течение первых месяцев приёма КОК значительно чаще выяв-

ляются наследственные нарушения гемостаза, чем у женщин с тромботическими осложнениями при более длительном приёме.

С момента появления первых КОК до настоящего времени тромботические осложнения стоят на 1-м месте в списке побочных эффектов этой группы препаратов. Чаще всего происходит тромбоз глубоких вен нижних конечностей (65%), илеофemorальный тромбоз (35%), тромбоэмболия лёгочной артерии (9%).

Рассмотрим влияние КОК на отдельные звенья системы гемостаза.

КОК влияют на функцию тромбоцитов, вызывая их гиперактивность, степень которой зависит от длительности приёма препарата. В плазме крови повышается уровень маркеров тромбоцитарных реакций: р-тромбоглобулина (Р-TG), 4-антигепаринового фактора тромбоцитов (PF4), фактора 3 тромбоцитов (PF3) и тромбоксана A_2 (Tx A_2). По мнению многих авторов, в процессе приёма КОК наблюдается умеренная активация тромбоцитов, не требующая дополнительной терапии, но приём этих препаратов более 9 мес приводит к прогрессированию агрегации тромбоцитов за счёт инициации свёртывания крови через тромбоцитарное звено. Тромбоцитарные реакции являются первым признаком активации системы гемостаза, а при наличии генетической или приобретённой формы тромбофилии у пациентки может исходно наблюдаться гиперагрегация тромбоцитов до начала приёма КОК.

При назначении КОК следует проверять агрегационную и функциональную активность тромбоцитов изначально и в динамике, с интервалами 2–3 мес. Если изначально параметры агрегации в норме, то противопоказаний для назначения КОК с этой стороны нет. Если развивается гиперагрегация тромбоцитов на фоне приёма КОК, необходимо назначение антиагрегантов на весь период контрацепции с обязательным динамическим контролем.

О влиянии КОК на процесс фибринолиза свидетельствует стойкое повышение уровня PAI-1 и соответственно снижение концентрации тканевого активатора плазминогена (tPA) и плазминогена. При исходно нормальной концентрации PAI-1 в крови уже к 3-му месяцу приёма КОК наблюдается увеличение его уровня в 2–3 раза, а к 9-му месяцу регистрируются максимальные значения PAI-1. На изменения в системе фибринолиза также указывает увеличение концентрации продуктов деградации фибрина (ПДФ) — Д-димера и комплексов плазмин-антиплазмин (РАР). Таким образом, при наличии генетического дефекта системы фибринолиза (наличие полиморфизма PAI-1) с изначальным увеличением уровня PAI-1 в крови до 25%, приём КОК значительно увеличивает риск развития тромботических осложнений.

При приёме КОК наблюдается повышение активности большинства прокоагулянтов крови, включая фибриноген, витамин К-зависимые факторы свёртывания: протромбин, факторы VII, IX, X, XII. Степень повыше-

ния содержания этих факторов напрямую зависит от дозы эстрогенов в препарате, а их изолированное увеличение свидетельствует о наличии гиперкоагуляции в отсутствие признаков активации внутрисосудистого свёртывания крови и тромбоза.

При длительном приёме КОК наблюдается снижение концентрации естественных антикоагулянтов крови: протеина С, протеина S, антитромбина III (АТ III). Установлено, что к 3-му месяцу приёма КОК их уровень существенно не меняется, но уже к 9-му месяцу наблюдается значительное снижение антикоагулянтных компонентов системы гемостаза. Кроме того, у женщин, принимающих КОК, наблюдается снижение чувствительности к активированному протеину С. Степень такой приобретённой резистентности к активированному протеину С (APC-R) схожа с таковой при наличии гетерозиготной формы мутации фактора V Leiden. Но в отличие от генетически обусловленной APC-R, приобретённая APC-R не выявляется после отмены данной категории препаратов. Считается, что степень APC-R у женщин с гетерозиготной формой мутации фактора V Leiden, принимающих КОК, сходна с таковой при гомозиготной мутации фактора V Leiden [12, 13].

Таким образом, в случае приёма КОК и наличия врождённых дефектов системы гемостаза, а особенно комбинированных форм тромбофилии, происходит однонаправленное влияние на систему гемостаза, поэтому КОК во многих случаях 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 компонентов в препарате. Корреляция риска тромботических осложнений с концентрацией ЭЭ в препарате обнаружена сразу после выхода на рынок первых высокодозированных КОК. Впоследствии в результате снижения дозы эстрогенов в 5 раз риск тромбообразования уменьшился в 4 раза. Далее в течение многих лет по результатам многочисленных исследований учёные изучали влияние разных гестагенных компонентов в составе КОК на систему гемостаза.

У женщин, принимавших КОК до беременности, большинство осложнений приходится на I триместр: неразвивающаяся беременность на сроке 5–7 нед — 75%, из которых 40% — анэмбриония, неразвивающаяся беременность на сроке 8–12 нед — 10%, самопроизвольный выкидыш на сроке 5–12 нед — 15%. Во II триместре самопроизвольный выкидыш после 12 нед составляет 5%, неразвивающаяся беременность после 12 нед — 10%. В III триместре развиваются поздние осложнения: антенатальная гибель плода — 15%, преэклампсия — 5%, фетоплацентарная недостаточность — 5%, внутриутробная задержка развития плода — 2,5%. У большей части женщин с такими осложнениями беременности после приёма КОК при обследовании обнаруживается

врождённая и/или приобретённая тромбофилия с такой же частотой, как в популяции [14, 15].

Женщинам, которые приходят на консультацию на этапе планирования беременности до отмены КОК, врач предлагает завершить приём КОК в текущем цикле и назначает прегравидарную подготовку, которая подбирается строго индивидуально. Женщинам с активацией системы гемостаза на фоне приёма КОК назначают антикоагулянтную терапию в течение 1–2 мес, например низкомолекулярный гепарин эноксапарин натрия (клексан). Препарат вводят 1 раз в сутки в подкожную клетчатку передней брюшной стенки по утрам с соблюдением равных промежутков времени между инъекциями. Контроль эффективности дозы осуществлялся через 10–14 дней по показателям анти-Ха активности и уровню D-димера. Женщинам с гиперагрегацией тромбоцитов назначают антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты (кардиомагнил, Тромбо Асс) в дозах от 50 до 100 мг/сут на всё время подготовки к беременности. Эффективность проводимой терапии также контролируют в динамике через 10–14 дней. Фолиевая кислота назначается в дозе 4–6 мг/сут при наличии у женщин мутаций генов фолатного цикла (*MTHFR C677T*, *MTAC*, *MTR*, *MTRR*) и/или гипергомоцистеинемии (при их отсутствии — 1 мг/сут). Женщинам, которые обращаются к врачу на ранних сроках беременности, наступившей после отмены КОК, незамедлительно назначается антикоагулянтная терапия в зависимости от показаний в каждом конкретном случае. Всем женщинам в рамках прегравидарной подготовки назначают омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, фолиевую кислоту, магний, витамины группы В.

После 2 мес терапии при положительной динамике показателей системы гемостаза женщинам рекомендуется планирование беременности с продолжением назначенной ранее терапии в цикле зачатия.

В течение всей беременности проводится контроль показателей свёртывания крови и функции тромбоцитов. В зависимости от результатов корректируют дозы препаратов для каждой пациентки.

На момент наступления беременности показатели гемостазиограммы у женщин, принимавших КОК и начавших прегравидарную подготовку до зачатия, становятся такими же, как у женщин, не принимавших КОК до зачатия, и в течение всей беременности соответствуют нормальным значениям физиологической беременности. У женщин на ранних сроках беременности, наступившей после отмены КОК, даже после начала подготовки отмечается гиперкоагуляция, поэтому эти пациентки получают минимальные дозы противотромботической терапии и аспирина. У этих пациенток чаще встречаются угроза прерывания беременности и фетоплацентарная недостаточность. В этом случае назначают стандартную терапию, проводят динамическое наблюдение за состоянием матери и плода, коррекцию нарушений в процессе беременности.

Таким образом, перед назначением КОК необходима диагностика генетических и приобретённых форм тромбофилии, а также подробное выяснение семейного и персонального тромботического и акушерского анамнеза с целью выявления женщин группы риска тромботических осложнений.

Учитывая влияние приёма КОК на отдельные звенья системы гемостаза и коагуляционный фон в целом у практически здоровых женщин, требуется постоянный контроль параметров системы гемостаза как перед назначением КОК, так и в процессе их приёма.

При назначении препаратов гормональной контрацепции, особенно у женщин группы риска тромботических осложнений, необходимо выбирать препараты, оказывающие наименьшее влияние на систему гемостаза. Рекомендуется постоянный динамический контроль за показателями основных звеньев системы гемостаза в зависимости от выявленных мутаций при наличии у пациенток тромбофилии.

Женщинам с отягощённым семейным и личным тромботическим анамнезом, а также с отягощённым акушерским анамнезом принимать КОК не рекомендуется. При наличии показаний к приёму КОК следует проводить динамический контроль параметров системы гемостаза и в случае выявления протромботического состояния рекомендовать антикоагулянтную терапию. При планировании беременности следует прекратить приём КОК за 2–3 мес.

Прегравидарную подготовку следует проводить в течение 2–3 мес до наступления беременности. Активация системы гемостаза в процессе приёма КОК является показанием к проведению профилактической комплексной противотромботической терапии препаратами низкомолекулярных гепаринов, антиагрегантами (по показаниям), препаратами омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, фолиевой кислоты, магния и витаминами группы В.

Во время беременности существенно изменяется реология крови и её коагуляционные свойства, что обусловлено гормональной перестройкой в организме женщины. Беременность влияет на регуляцию свёртывания крови преимущественно за счёт повышения уровня эстрогенов, которое приводит к увеличению выработки тромбина и повышению свёртывающей способности крови. Риск тромбоза глубоких вен во время беременности в 5 раз выше, чем у небеременных женщин; это объясняется увеличением венозного застоя в нижних конечностях и органах малого таза, а также протромботическим изменением баланса между свёртывающей и фибринолитической системами. Считается, что изменение коагуляционных свойств крови играет основную роль в поддержании адекватного кровотока в системе мать-плацента-плод и способствует снижению кровопотери во время родов.

Лабораторные исследования первичного гемостаза включают определение уровня фактора Виллебранда (ФВ) — плазменного кофактора адгезии тромбоцитов

и маркера повреждения эндотелия сосудистой стенки, определение количества тромбоцитов, времени кровотечения и оценку агрегации тромбоцитов *in vitro*. Стандартный скрининг вторичного гемостаза включает в себя определение ПВ, АЧТВ, ТВ, уровня фибриногена. О фибринолитической активности судят по уровню продуктов деградации фибрина/фибриногена, прежде всего D-димера.

У здоровых беременных женщин выявляется тенденция к гиперкоагуляции, обусловленная повышением синтеза ФВ, V, VII, VIII, IX, X факторов и сопровождаемая ростом уровня фибриногена и активации тромбина.

Из трёх белков, регулирующих генерацию тромбина, два — протеин С и антитромбин — не претерпевают значительных изменений концентрации во время беременности. Однако функциональная активность третьего белка — протеина S постоянно снижается начиная со II триместра.

Имеются данные о повышении уровня маркеров активации факторов коагуляции во время беременности. Возрастает концентрация тромбин-антитромбинового комплекса, а также фрагмента F1 + 2 протромбина; этот фрагмент высвобождается в процессе превращения протромбина в тромбин, и его уровень увеличивается постоянно по мере прогрессирования беременности. Однако нет доказательств того, что повышение концентрации маркеров активации коагуляции предшествует тромботическим осложнениям у здоровых беременных женщин.

Показано, что изменения концентрации факторов свёртывания во время беременности сходны с изменениями, которые происходят у женщин, использующих КОК. Тем самым подтверждается связь между половыми гормонами и системой гемостаза.

Фибринолиз во время беременности подавляется; повышается уровень фибриногена и плазминогена. Начиная с ранних сроков беременности в крови постепенно возрастает уровень D-димера: к концу беременности его значения могут быть в 10 раз выше исходного. Значительно более высокие показатели D-димера отмечаются у женщин с осложнённым течением беременности. D-димер — продукт деградации фибрина, один из наиболее специфичных тестов диагностики ДВС-синдрома, тромбофилии и тромбоза, маркер образования тромбина, формирования фибрина и активации вторичного фибринолиза. Несмотря на ограниченную специфичность теста, оценка уровня D-димера имеет преимущества по сравнению с измерением других маркеров коагуляции и фибринолиза, так как D-димер образуется только при условии, что имеют место оба этих процесса. Повышение уровня D-димера при нормальной беременности скорее указывает на локализованное отложение фибрина в маточно-плацентарной области, а не на состояние венозного тромбоза или ДВС-синдром [16].

Начало беременности, полученной в результате реализации программы экстракорпорального оплодотво-

рения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ), характеризуется гормональным дисбалансом, который обусловлен экзогенной лекарственной нагрузкой, применяемой в протоколе стимуляции овуляции и поддержке на ранних сроках беременности. В результате все начальные процессы адаптации материнского организма и формирование фетоплацентарной системы происходят на фоне нефизиологических концентраций эстрогенов и прогестерона. Наиболее характерными для подавляющего большинства наблюдаемых пациенток программы ЭКО являются изменения гемостазиограммы, отражающие активацию коагуляционных и фибринолитических систем гемостаза. Многие авторы связывают тромбоэмболические осложнения с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), причём в качестве основной причины развития этих осложнений, как артериальных, так и венозных, рассматривают такое хорошо известное осложнение ВРТ, как синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). Однако точный механизм возникновения протромботического состояния при СГЯ в настоящее время до конца не изучен; кроме того, имеются данные о развитии тромбоэмболии при отсутствии клинических признаков СГЯ.

Частота венозных тромбозов в процессе реализации программы ЭКО и ПЭ по разным оценкам составляет 0,08–0,11% всех циклов лечения. Величина этого риска аналогична величине риска венозного тромбоза во время беременности и представляет собой по меньшей мере 10-кратное увеличение базового риска венозных тромбоэмболических событий у женщин репродуктивного возраста. В связи с распространением использования ВРТ частота этих осложнений, вероятно, тоже может возрастать. При стимуляции яичников отмечается заметное повышение уровня эстрадиола в крови, что приводит к состоянию гиперкоагуляции. Предполагают, что воздействие экзогенного эстрадиола при прёме КОК или гормональной заместительной терапии, как и повышенный уровень эндогенных эстрогенов во время беременности, связаны с риском развития венозных тромбозов.

Исследования системы гемостаза, выполненные в группах пациенток с контролируемой стимуляцией овуляции в программах ЭКО и ПЭ, показали, что при увеличении концентрации эстрадиола в крови возрастают уровни прокоагулянтных факторов (фибриногена, ФВ, факторов VIII, V) и количество тромбоцитов, происходит снижение активности антитромбина, протеинов С и S, повышается APC-R и снижается уровень факторов фибринолиза tPA, PAI-1. Все эти изменения приводят к протромботическому состоянию в процессе курса стимуляции яичников. В то же время в других исследованиях продемонстрировано отсутствие изменений функциональной активности тромбоцитов *in vitro* и показателей фибринолиза. При развитии СГЯ происходит ещё более существенная активация как коагуляции, так и фибринолиза, особенно если возникают артериальные тромботические осложнения; при

этом изменения в системе гемостаза могут сохраняться более 3 нед после развития синдрома.

ПВ, ТВ и АЧТВ имеют тенденцию к укорочению с возрастом гестационного срока. ПВ и АЧТВ достигают минимальных значений на сроке 21–27 нед беременности, в то время как ТВ достигает минимума в период 28–34 нед. Оценка ПВ, АЧТВ и ТВ показала, что их изменения в динамике беременности, полученной в результате использования программы ЭКО и ПЭ, идентичны таковым при спонтанной беременности. Исключение составляет более низкое значение ПВ в первые недели беременности, когда ещё сохраняется повышенный уровень гормонов после стимуляции овуляции, но при этом все значения укладываются в референсный интервал, рассчитанный для спонтанной беременности.

Нормальная беременность как гиперкоагуляционное состояние ассоциируется с повышением уровня различных факторов свёртывания, в том числе ФВ и фибриногена, а также с увеличением синтеза и активности тромбина. Уровень фибриногена возрастает к 20-й неделе спонтанной беременности, превышая к концу беременности исходный уровень в 1,6 раза. Прирост уровня ФВ к концу I триместра достигает 46%, а к родам — 150%. Как и при спонтанной беременности, у пациенток с беременностью, наступившей после ЭКО и ПЭ, происходит повышение уровня ФВ и фибриногена в плазме крови в динамике гестационного процесса. Однако степень выраженности этих изменений различается. В I триместре ЭКО-беременности уровень обоих факторов достоверно выше, чем при спонтанной беременности на тех же сроках: уровень фибриногена выше в 1,2–1,3 раза, ФВ — в 1,4 раза. Вероятно, это следствие повышенного уровня половых гормонов в I триместре у пациенток с ЭКО-беременностью. Несмотря на то, что абсолютные средние значения фибриногена при ЭКО-беременности на 21–34-й неделе гестации сохраняются на более высоком уровне, чем при спонтанной беременности, они не выходят за пределы референсных интервалов [17, 18].

Концентрация D-димера непрерывно возрастает на протяжении всей беременности и достигает максимальных значений (до 2,1–2,3 мкг/мл) в III триместре. При беременности после ЭКО и ПЭ максимальные значения, превосходящие исходный уровень в 6 раз, отмечаются уже в первые недели беременности, что свидетельствует об активации внутрисосудистого свёртывания на фоне высокой концентрации половых гормонов в крови. Более высокий уровень D-димера у пациенток программы ЭКО сохраняется до середины II триместра. После 20-й недели и вплоть до родов уровень D-димера сопоставим с таковым при спонтанной беременности.

Значения АТ III и протеина С ниже, чем у небеременных женщин, и остаются стабильными на протяжении всей беременности. Можно отметить лишь незначительное снижение АТ III перед родами и небольшое повышение значений протеина С на сроке 14–20 нед. У пациенток программы ЭКО динамика изменения уров-

ня АТ III совпадает с таковой при спонтанной беременности за исключением I триместра: уровень АТ III ниже при ЭКО-беременности, но входит в референсный интервал. Активность протеина С у этих пациенток выше с первых недель беременности и далее на протяжении всей ЭКО-беременности по сравнению как с исходным уровнем, так и со значениями при спонтанной беременности [19].

Таким образом, мониторинг развивающейся беременности, а особенно беременности, являющейся результатом реализации программы ЭКО и ПЭ, необходим для проведения ранней диагностики возникающих нарушений и их своевременной коррекции. Знание физиологических изменений в организме при спонтанной беременности необходимо врачу любой специальности, так как позволяет быстро ориентироваться в распознавании патологии, предшествующей осложнениям течения беременности, родов и послеродового периода. Сравнение динамики основных лабораторных показателей спонтанной беременности и беременности, наступившей в результате реализации программы ЭКО и ПЭ, показывает отсутствие существенных различий, которые бы требовали разработки специфического алгоритма мониторинга неосложнённой индуцированной беременности. Особого внимания требует I триместр индуцированной беременности, когда отмечаются изменения гематологических, гемостазиологических и биохимических параметров, обусловленные массивной гормональной терапией, направленной сначала на стимуляцию фолликулогенеза, а затем на поддержание гестационного процесса.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. James A.H., Konkle B.A., Bauer K.A. Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy in patients with hereditary antithrombin deficiency. *Int. J. Womens Health*. 2013; 5: 233–241. Doi: 10.2147/IJWH.S43190
2. Tepper N.K., Boulet S.L., Whiteman M.K., Monsour M., Marchbanks P.A., Hooper W.C. et al. Postpartum venous thromboembolism: incidence and risk factors. *Obstet. Gynecol*. 2014; 123(5): 987–996. Doi: 10.1097/AOG.0000000000000230
3. Vlieg H.A., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P., Doggen C.J., 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: 2921. Doi: 10.1136/bmj.b2921
4. Vlieg H.A., Frolich M., Christella M., Thomassen L.G., Doggen C.J., Rosendaal F.R. 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(2): 563–8. Doi: 10.1093/humrep/deh612
5. Lidegaard O., Edström B., Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002; 65(3): 187–96. Doi: 10.1016/s0010-7824(01)00307-9
6. Lidegaard O., Nielsen L.H., Skovlund C.W., Skjeldestad F.E., Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ*. 2011; 343: 6423. Doi: 10.1136/bmj.d6423
7. Dinger J., Assmann A., Möhner S., Minh T.D. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-contain-

- ning oral contraceptives: results from a German case-control study. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*. 2010; 36(3): 123-9. Doi: 10.1783/147118910791749416
8. 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; 75(5): 344-54. Doi: 10.1016/j.contraception.2006.12.019
 9. Keren-Politansky A., Breizman T., Brenner B., Sarig G., Drugan A. The coagulation profile of preterm delivery. *Thromb. Res*. 2014; 133(4): 585-9. Doi: 10.1016/j.thromres.2014.01.018
 10. Mina A., Favalaro E.J., Mohammed S., Koutts J. A laboratory evaluation into the short activated partial thromboplastin time. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2010; 21(2): 152-7. Doi: 10.1097/MBC.0b013e3283365770
 11. Milovanov A.P., Kuznetsova N.B., Fokina T.V. Role of immune distribution of tissue factor in the development of hemostasis during the first trimester of normal pregnancy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019; 166(4): 503-6. Doi: 10.1007/s10517-019-04382-7
 12. Kovac M.K., Lalic-Cosic S.Z., Dmitrovic J.M., Djordjevic V.J., Radjokovic D.P. Thrombin generation, D-dimer and protein S in uncomplicated pregnancy. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53(12): 1975-9. Doi: 10.1515/ccbm-2014-1030
 13. Hale S.A., Sobel B., Benvenuto A., Schonberg A., Badger G.J., Bernstein I.M. Coagulation and Fibrinolytic System Protein Profiles in Women with Normal Pregnancies and Pregnancies Complicated by Hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2012; 2(2): 152-7. Doi: 10.1016/j.preghy.2012.01.004
 14. Alijotas-Reig J., Palacio-Garcia C., Llurba E., Vilardell-Tarres M. Cell-derived microparticles and vascular pregnancy complications: a systematic and comprehensive review. *Fertil. Steril.* 2013; 99(2): 441-9. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.10.009
 15. Ataulakhov F.I., Koltsova E.M., Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Vuimo T.A., Pantelev M.A. Classic and global hemostasis testing in pregnancy and during pregnancy complications. *Semin. Thromb. Hemost.* 2016; 42(7): 696-716. Doi: 10.1055/s-0036-1592303
 16. Hedengran K.K., Andersen M.R., Stender S., Szecsi P.B. Large D-dimer fluctuation in normal pregnancy: a longitudinal cohort study of 4,117 samples from 714 healthy Danish women. *Obstet. Gynecol. Int.* 2016; 2016: 3561675. Doi: 10.1155/2016/3561675
 17. Bagot C.N., Leishman E., Onyiaodike C.C., Jordan F., Freeman D.J. Normal pregnancy is associated with an increase in thrombin generation from the very early stages of the first trimester. *Thromb. Res.* 2017; 157: 49-54. Doi: 10.1016/j.thromres.2017.06.027
 18. Sarika Singh, Bhavika Rishi, Sunita Sharma. Shortened coagulation profile in pregnancy — comparative analysis in different trimesters — retrospective study from a tertiary care centre. *EJPMR*. 2016; 3(11): 548-51.
 19. Qin J., Liu X., Sheng X., Wang H., Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil. Steril.* 2016; 105(1): 73-85. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.007

Поступила 13.11.2019

Принята к печати 09.01.2020