

ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОФИЛИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА: ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ПРИЕМА ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

В статье приводятся результаты исследования мутации фактора V Лейден, гемостазиологических показателей, оценивающих внутренний и внешний механизмы активации свертывания крови и противосвертывающую систему, индекс резистентности к активированному протеину С, а также соотношения липопротеидов и апопротеинов А1 и В в плазме крови у женщин в возрасте 35-49 лет, принимающих комбинированные контрацептивы разного состава.

Установлено, что у женщин старшего возраста при использовании синтетических эстроген-гестагенных препаратов может наблюдаться умеренная резистентность к активированному протеину С. В качестве информативных критериев тромбофилии для этой возрастной группы имеет значение определение индекса резистентности к АПС и активности фактора VIII. У женщин старшего возраста, несмотря на наличие у них исходной умеренной гипер- и дислипидемии на фоне приема препаратов, содержащих прогестаген дезогестрел, наблюдались антиатерогенные изменения спектра липопротеидов плазмы крови.

Изменение фармакологии эстроген-гестагенных препаратов (снижение дозы и появление низкоандрогенных прогестагенов), а также признание их значения не только для профилактики аборт-ов, но и снижения риска развития рака эндометрия, доброкачественных и злокачественных опухолей яичников, эндометриоза, остеопороза и анемии привели к переоценке возрастных противопоказаний к использованию гормональной контрацепции [9, 16, 19]. Опубликованные в 1996 г. рекомендации ВОЗ предусматривают возможность применения комбинированных гормональных контрацептивов до наступления менопаузы при отсутствии таких противопоказаний, как курение, тромбоз глубоких вен в анамнезе, гипертоническая болезнь с уровнем АД 160/100 мм.рт.ст. и более, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, ИБС, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе [8].

В настоящее время комбинированные препараты также широко используются в терапии дисфункциональных нарушений менструального цикла, хронической ановуляции, преждевременного истощения яичников, предменструального синдрома, дисменореи, функциональных кист яичников, эндометриоза [1]. В перименопаузе на фоне снижения гормональной активности яичников низкодозированные комбинированные контрацептивы могут применяться с целью гормональной заместительной терапии [1, 14]. Очевидно, что потребность в использовании препаратов с профилактической и терапевтической целью возрастает у

женщин старше 35 - 40 лет [7].

С другой стороны, в этом возрасте повышается частота тромбофилии, гипер- и дислипидемии, что может несколько увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании синтетических стероидов [13]. Термином "тромбофилия" обозначается повышенная склонность к развитию тромбозов, вызванная наследственными или приобретенными нарушениями в системе гемостаза. В последнее время появились данные о новых малоизученных факторах тромбофилии, в том числе определяющих наследственную предрасположенность к развитию тромбозов. Ранее известные генетически детерминированные дефекты синтеза естественных антикоагулянтов, антитромбина III, протеинов С и S, а также тканевого активатора плазминогена выявлялись только у небольшого числа больных с тромбозами.

В настоящее время установлено, что наиболее частой среди генетически детерминированных вариантов является тромбофилия, обусловленная аномалией фактора V, расшифрованной в 1993 г. Мутантный фактор V обозначается как "фактор V Лейден" по названию города, где произошло его открытие. В европейских странах встречаемость фактора V Лейден в популяции колеблется в пределах от 2 до 14%. Этот дефект вызывает резистентность к активированному протеину С (РАПС) - важнейшему естественному антикоагулянту, что приводит к повышению генерации тромбина, гиперкоагуляции и, при определенных условиях, к развитию

тромбоза. Носители мутации фактора V Лейден составляют не менее 20-30% среди больных с первым эпизодом глубокого венозного тромбоза, 50% среди больных с семейной тромбофилией и 70% среди имевших рецидивы тромбозов [5, 15, 17]. Кроме наследственной резистентности к АПС, обусловленной мутацией фактора V Лейден, описаны и приобретенные формы РАПС, которые могут быть вызваны такими причинами, как повышение активности фактора VIII, сахарный диабет, беременность. Приобретенная форма РАПС выявляется у 10-20% больных с склонностью к тромбообразованию. Общеизвестно, что тромбофилическое действие комбинированных контрацептивов связано с дозой эстрогенного компонента [4]. В последние годы появились сведения о роли резистентности к активированному протейну С в развитии тромбофилии, возможно, связанной с прогестагенным компонентом препаратов [17].

Важным фактором тромбофилии, приводящей к венозным и артериальным тромбозам, являются также антифосфолипидные антитела (АФЛА). Механизмы тромбофилического действия АФЛА до конца не выяснены. Одним из них, вероятно, является нарушение активации протейна С, а также формирование резистентности к активированному протейну С и замедление деградации фактора Va. Кроме того, АФЛА обладают способностью реагировать с компонентами сосудистого эндотелия, что вызывает подавление синтеза простациклина и увеличение синтеза фактора Виллебранда [6]. В результате повышается прокоагулянтная активность и снижается гепаринзависимая активация антитромбина III.

Влияние эстроген-гестагенных препаратов на метаболизм липопротеидов находится в центре внимания исследователей, так как атеросклеротический компо-

нент, наряду с тромботическим, является одним из важнейших механизмов развития сердечно-сосудистой патологии. Современные комбинированные препараты, содержащие низкоандрогенные прогестагены, за счет баланса эстрогенных и прогестагенных эффектов не оказывают значимого влияния на липидный спектр или даже обладают антиатерогенным действием [2, 12]. Повышение содержания липопротеидов высокой плотности и апопротеина А на фоне применения низкодозированных контрацептивов, содержащих прогестагены третьего поколения, снижает риск сердечно-сосудистой патологии [18]. Возрастные изменения липидного обмена, проявляющиеся в усилении липолиза, повышении синтеза триглицеридов в печени, увеличении концентрации липопротеидов низкой плотности, формируют атерогенный фактор риска сердечно-сосудистой патологии [3]. Особенности спектра липопротеидов плазмы крови у женщин старшего возраста при приеме комбинированных препаратов изучены недостаточно.

Целью настоящей работы явилось исследование влияния низкодозированных комбинированных контрацептивов на показатели системы гемостаза, в том числе резистентности к активированному протейну С и метаболизм липопротеидов у женщин старшего репродуктивного и перименопаузального возраста.

Материалы и методы

Проведено обследование 93 женщин, 20 из которых в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст - $23,5 \pm 0,3$ года) составили контрольную группу и 73 в возрасте от 35 до 49 лет (средний возраст - $39,7 \pm 0,4$ года) - основную группу. Женщины основной группы обследованы до и через 2 и 6 циклов приема комбинированных препаратов разного состава: 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) в сочетании со 150 мкг дезогестрела (ДЗГ), 30 мкг ЭЭ со 150 мкг

ДЗГ, 30 мкг ЭЭ с 300 мкг норгестрела. Проведенное обследование включало тесты, оценивающие внутренний и внешний механизмы активации свертывания крови: время свертывания венозной крови, каолиновое время свертывания плазмы, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс, тромбиновое время, концентрация фибриногена, активность факторов VII и VIII. Для оценки противосвертывающей системы исследовалась активность антитромбина III, лизис эуглобулиновой фракции и Хагеман-зависимый лизис. Уровень фактора Виллебранда в плазме определяли с помощью непрямого иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител. Для определения резистентности к активированному протейну С применялись реактивы "Coatest" фирмы Chromogenix, Швеция. В качестве скринингового метода для выявления антифосфолипидных антител использовался коагуляционный метод - тест ингибирования тканевого тромбопластина (ТИТТ). Индекс ТИТТ представляет отношение протромбинового времени в исследуемой и контрольной плазме с разными разведениями тромбопластина (1:50 и 1:500). Увеличение индекса более, чем на 1,1 указывает на наличие антифосфолипидных антител, обозначаемых как волчаночный антикоагулянт. Генетические исследования мутации гена фактора V Лейден выполнены с помощью теста, основанного на полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Содержание общего холестерина (Хс), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов определяли ферментным методом на биохимическом анализаторе "Cormau" (фирма "Roche", Швеция). Содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формулам Фридвальда, коэффициент атерогенно-

сти по формуле: (Хс-ЛПВП)/ЛПВП. Для определения апопротеинов А-I и В применялся иммунологический турбидиметрический метод с использованием анализатора "Cobas Mira" ("Roche", Швеция).

Результаты исследования

Сравнительный анализ гемостазиологических показателей в контрольной и основной группах до начала использования комбинированных препаратов показал, что женщины старшего репродуктивного и пременопаузального возраста без факторов риска тромбофилии (курение, тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия в анамнезе, тяжелая экстрагенитальная патология с сосудистыми осложнениями) имеют незначительные различия показателей, характеризующих внешний и внутренний механизмы свертывания крови и противосвертывающую систему по сравнению с более молодыми женщинами. У женщин основной группы отмечено некоторое увеличение активности фактора VIII ($151,0 \pm 10,4\%$ против $125,1 \pm 7,8\%$; $p < 0,05$), которое, однако, не превысило верхнюю границу физиологических значений. Индекс АПС ($2,7 \pm 0,06$ и $2,6 \pm 0,08$) и содержание фактора Виллебранда ($73,5 \pm 12,8\%$ и $68,7 \pm 10,5\%$) в основной и контрольной группах не имели существенных различий.

При генетическом обследовании среди обследованных основной и контрольной групп у 5 (5,4%) женщин обнаружена мутация фактора V Лейден. Все женщины с выявленной мутацией имели гетерозиготный генотип. Отсутствие лиц с гомозиготным генотипом является, по-видимому, не случайным фактом, а обусловленным особенностями группы, в которую не включены женщины с тромбозами в анамнезе, являющимися противопоказанием для применения синтетических эстрогенов. РАПС наследуется по ауто-сомно-доминантному типу [11].

Учитывая доминантный тип наследования и значительную частоту встречаемости этого дефекта среди больных с первым эпизодом глубокого венозного тромбоза, с семейной тромбофилией и особенно среди больных с рецидивами тромбозов, личный и семейный анамнез позволяет оценивать генетическую предрасположенность к тромбозам и риск тромбофилии при приеме эстроген-гестагенных контрацептивов. При гетерозиготном генотипе риск венозного тромбоза в 7-10 раз, а гомозиготном – в 80-100 раз выше по сравнению с лицами, не имеющими данного дефекта. У обследованных женщин с гетерозиготным генотипом по мутации фактора V Лейден индекс АПС-резистентности был достоверно ниже по сравнению с женщинами, не имеющими мутации ($2,1 \pm 0,1$ и $2,7 \pm 0,1$; $p < 0,01$). На фоне приема комбинированных контрацептивов у женщин, имеющих мутацию фактора V Лейден, выявлялось достоверное снижение индекса АПС-резистентности относительно исходного значения до приема препаратов ($1,7 \pm 0,1$ и $2,1 \pm 0,1$; $p < 0,01$).

Через 2 цикла приема комбинированных контрацептивов у женщин основной группы, по сравнению с исходными показателями гемостаза, отмечено уменьшение каоинового времени свертывания плазмы ($66,5 \pm 1,8$ сек и $76,8 \pm 2,2$ сек; $p < 0,001$, в норме 65-90 сек), снижение индекса АПТВ ($0,92 \pm 0,02$ и $0,99 \pm 0,02$; $p < 0,05$, в норме 0,8-1,1) и увеличение активности фактора VIII ($195,3 \pm 15,1\%$ и $151,0 \pm 10,4\%$; $p < 0,05$, в норме 58-180%). Следует отметить, что эти колебания, за исключением фактора VIII, были в пределах физиологических значений. Существенных колебаний показателей гемостаза через 6 циклов по сравнению с 2 циклами приема препаратов не наблюдалось. При сравнительном анализе гемостазиологических данных на фоне применения препаратов разного состава отмече-

ны различия в активности анти-тромбина III. При использовании препаратов с дезогестрелом в сочетании с 20 или 30 мкг этинилэстрадиола значимых изменений активности анти-тромбина III через 2 и 6 циклов приема не наблюдалось. На фоне применения препарата, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 300 мкг норгестрела, через 2 цикла отмечено достоверное снижение активности анти-тромбина III по сравнению с исходными показателями ($117,0 \pm 8,3\%$ и $132,4 \pm 6,4\%$; $p < 0,05$). Однако, после 6 циклов приема активность анти-тромбина III не отличалась от исходного уровня ($132,9 \pm 8,0$ и $132,4 \pm 6,4\%$). Уровень фактора Виллебранда в плазме до начала и через 2 и 6 циклов приема препаратов достоверно не изменялся (до приема - $73,5 \pm 12,8\%$; через 2 цикла - $69,2 \pm 7,5\%$; через 6 циклов - $69,9 \pm 12,2\%$). Отсутствовали различия этого показателя у женщин, получавших препараты разного состава.

Среди обследованных женщин, не имеющих мутации фактора V Лейден, до начала приема комбинированных контрацептивов резистентность к АПС выявлена в 3,1% случаев, а на фоне приема препаратов - в 14,3% ($p < 0,05$). Повышение частоты РАПС наблюдалось после 2 циклов приема препарата. При обследовании через 6 циклов не отмечены изменения в частоте РАПС по сравнению с 2 циклами приема. У женщин с положительным ТТИТ, указывающим на наличие антикоагулянта волчаночного типа, резистентность к АПС выявлялась достоверно чаще по сравнению с обследованными, не имеющими антифосфолипидных антител (25,0% и 8,7%; $p < 0,05$).

У женщин основной группы до начала приема эстроген-гестагенных препаратов наблюдались признаки гипер- и дислипидемии, увеличение коэффициента атерогенности. По сравнению с контрольной группой у них выявлено достоверное повышение содержа-

ния холестерина ($6,42 \pm 0,42$ против $4,09 \pm 0,29$ ммоль/л; $p < 0,001$), ЛПНП ($4,36 \pm 0,37$ против $3,08 \pm 0,28$ ммоль/л; $p < 0,05$), ЛПОНП ($0,64 \pm 0,10$ против $0,45 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,05$), триглицеридов ($1,45 \pm 0,21$ против $0,97 \pm 0,06$ ммоль/л; $p < 0,001$), коэффициента атерогенности ($3,89 \pm 0,45$ против $2,85 \pm 0,33$; $p < 0,05$) и апопротеина В ($1,07 \pm 0,10$ против $0,88 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,05$). Наличие умеренной гиперлипидемии, согласно данным литературы, не рассматривается как противопоказание к применению комбинированных препаратов, содержащих низкоандрогенные прогестагены [10]. Через 6 циклов приема препарата с прогестагеном второго поколения норгестрелом не отмечено достоверных изменений показателей липидного спектра крови. При использовании препаратов с прогестагеном третьего поколения дезогестрелом в сочетании с 30 мкг этинилэстрадиола в течение 6 циклов отмечены следующие изменения: повышение содержания ЛПВП ($1,77 \pm 0,15$ против $1,40 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,05$), апопротеина А I ($2,37 \pm 0,24$ против $1,87 \pm 0,15$ г/л; $p < 0,05$) и снижение коэффициента атерогенности ($2,51 \pm 0,34$ против $3,39 \pm 0,45$; $p < 0,05$). Такие же изменения наблюдались при использовании препарата, содержащего меньшую дозу этинилэстрадиола - 20 мкг и прогестаген ДЗГ. Выявленные особенности соотношения липопротеидов и апопротеинов при использовании препаратов с прогестагеном третьего поколения дезогестрелом свидетельствуют о наличии их антиатерогенного эффекта.

Заключение

Современные комбинированные эстроген-гестагенные препараты применяются с контрацептивной и лечебными целями у женщин разных возрастных групп вплоть до наступления менопаузы. Оценка факторов риска тромбофилии и атеросклероза, обусловленных возрастом и приемом препаратов,

является актуальной для выбора препаратов и критериев наблюдения в процессе их применения. Результаты проведенного исследования показали, что женщины в возрасте 35-49 лет не имеют значимых различий показателей гемостаза по сравнению с контрольной группой. В то же время у них отмечены возрастные изменения соотношения липопротеидов в плазме крови. При приеме низкодозированных препаратов с прогестагенами второго и третьего поколения наблюдаются незначительные изменения показателей плазменного звена гемостаза. Эти изменения могут быть обусловлены появлением резистентности к активированному протеину С у женщин, не имеющих мутации фактора V Лейден, и повышением активности фактора VIII. Развитие резистентности к АПС чаще наблюдается при наличии волчаночного антикоагулянта. Индекс резистентности к АПС, активность фактора VIII и определение АФЛА являются наиболее информативными лабораторными критериями тромбофилии при использовании комбинированных препаратов. Важным неоконтрацептивным эффектом при использовании синтетических эстроген-гестагенных контрацептивов с прогестагеном дезогестрел является повышение антиатерогенных свойств плазмы крови у женщин старшего репродуктивного и перименопаузального возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arias R.D. Therapeutic Uses of Ocs. In: Benefits and rises of Ocs: A Current Perspective // Symposium Monograph. New Jersey.- 1997.- P.55-60.
2. Bonnar J., Norris L. Haematological and biochemical aspects of the resent pill scare // Gynecol. Forum.- 1996.- 2.- P. 10-15.
3. Bruni V., Bigozzi L., Rosati D. et al. Contraception in the perimenopause // Eur. J. Contracep. Reprod. Health Care.- 1996.- Jun. 2.- P. 101.
4. Comp P.C. Thromboembolic mechanisms of Ocs. In: Benefits and rises of Ocs: A Current Perspective // Symposium Monograph. New Jersey.- 1997.- P.5-9.
5. Dahlback B., Hildebrand B. Inherited

resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.- 1994.- 81.- P. 1396-1400.

6. Diez-Ewald M., Torres-Guerra E., Vizcaino G., Arteaga-Vizcaino M. Platelet function in patients with lupus anticoagulant and thrombosis // Investigacion Clinica,- 1995.- 36(1).-P.13-21.
7. Drife J.O. Oral contraceptives over the 40s // In: Ash RH. Studd JWQW. eds. Annual Progress in Reproductive Medicine. Lanes, U.K.: The Parthenon Publishing Group. U.S.A.: New York.- 1993.
8. Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use // WHO, Geneva.- 1996.
9. Kleerekoper M., Brienza R.S., Schultz L. et al. Oral contraceptive use may protect against low bone mass // Arch. Intern. Med.- 1991.- 151.-P.-1971.
10. Knopp R.H., LaRosa J.C., Burkman R.T. Contraception and dyslipidemia // Am. J. Obstet. Gynecol.- 1993.- Jun 168.-P. 1994-2005.
11. Koster T., Rosendaal F.R., de Ronde H. et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study // Lancet.- 1993.-369.-P.64-7.
12. Mishell D.R. Oral contraceptives: Cardiovascular Risks and Clinical Recommendations // In: Benefits and rises of Ocs: A Current Perspective. Symposium Monograph. New Jersey.- 1997.- P. 10-17.
13. Notelovitz M., Levenson I., McKenzie L. et al. The effect of low-dose oral contraceptives on lipids and lipoproteins in two at risk populations: Young female smokers and older premenopausal women // Contraception.- 1991.- 44.- P.505-516.
14. Porcile A., Gallardo E., Onetto P. et al Very low estrogen-desogestrel contraceptive in perimenopausal hormonal replacement therapy // Maturitas.- 1994.- Feb. 18. P.93-103.
15. Rees D.C., Cox M., Clegg J.B. World distribution of factor V Leiden // Lancet.- 1995.- 346.- P. 1133-4.
16. Schlesselman J.J. Oral contraceptives and neoplasma of uterine corpus // Contraception.- 1991.- 43.- P. 557.
17. Vandenbroucke J.P., Koster T., Briet E., et al. Increased risk of venous thrombosis in oral - contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation // Lancet.- 1994.- 344.- P. 1453-7.
18. Volpe A, Silferi M, Genazzani AD et al. Contraception in older women // Contraception.- 1993.- 47.- P.229-239.
19. Westhoff C.L. Noncontraceptive Health Benefits of Ocs // In: Benefits and rises of Ocs: A Current Perspective. Symposium Monograph. New Jersey.- 1997.- P.29-36.