

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.3-06

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТА ДЕЗОГЕСТРЕЛА НА СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

Саният Касумовна Абукеримова, Мария Викторовна Куликова, Николай Евгеньевич Трусов, Ирина Адамовна Карпова

Кафедра акушерства и гинекологии института материнства и детства

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Тюмень, Россия

Аннотация

Введение. При использовании женщинами гормональной контрацепции, у них сохраняется риск активации тромботического и коагуляционного гемостаза, что в свою очередь является причиной тромботических осложнений. **Цель исследования** - изучение механизма активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза под влиянием гормональных контрацептивов. **Материал и методы.** Обследовано 70 женщин репродуктивного возраста (18-40 лет) с 2012 г. по 2022 г. Наблюдение проводилось через 1-й, 3-й, 6-й и 12-й месяц в течение 1 года за женщинами, использующими контрацептивный подкожный имплант, выделяющий 40 мг/сут этоногестрела. **Результаты.** Средний возраст обследованных составил 36 лет. К 12-му месяцу число тромбоцитов снизилось на 6%, в сравнении с исходными значениями. Отмечается динамика уменьшения к 3 месяцу активности фактора Виллебранда, а к 12 обратный рост, более 100% за полгода. За весь период отмечается увеличение среднего объема тромбоцитов более чем на 5%. **Выводы.** Проведенная работа показывает, что использование подкожного этоногестрела в дозировке 40 мкг/сут женщинами в возрасте от 18 до 40 лет в течение года приводит к активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, активация гемостаза, тромботические осложнения.

EFFECT OF THE DESOGESTREL METABOLITE ON VASCULAR-PLATELET HEMOSTASIS

Saniyat K. Abukerimova, Maria V. Kulikova, Nikolai E. Trusov, Irina A. Karpova

Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Motherhood and Childhood

Tyumen state medical university

Tyumen, Russia

Abstract

Introduction. When women use hormonal contraception, they still have the risk of activation of thrombotic and coagulation hemostasis, which in turn is the cause of thrombotic complications. **The purpose of the study** is the mechanism of activation of the vascular-platelet link of hemostasis under the influence of hormonal contraceptives. **Material and methods.** 70 women of reproductive age (18-40 years

old) were examined from 2012 to 2022. Observation was carried out through the 1st, 3rd, 6th and 12th month for 1 year for women using a contraceptive subcutaneous implant, releasing 40 mg/day of etonogestrel. **Results.** The average age of the surveyed was 36 years. By the 12th month, the number of platelets decreased by 6%, compared with baseline values. There is a decrease in the activity of the von Willebrand factor by the 3rd month, and by the 12th a reverse increase, more than 100% in six months. Over the entire period, there is an increase in the average platelet volume by more than 5%. **Conclusions.** The work performed shows that the use of subcutaneous etonogestrel at a dosage of 40 mcg/day by women aged 18 to 40 years during the year leads to the activation of the vascular-platelet hemostasis link. **Keywords:** hormonal contraception, vascular-platelet hemostasis, activation of hemostasis, thrombotic complications.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день одним из наиболее эффективных методов планирования семьи является метод гормональной контрацепции (ГК), который заключается в использовании синтетических аналогов женских половых гормонов для подавления овуляции. Несмотря на то, что врач подбирает гормональный контрацептив индивидуально, учитывая селективность и метаболическую активность прогестагенного компонента, что позволяет получить профилактические и лечебные эффекты ГК, сохраняется возможность активации тромботического и коагуляционного гемостаза, приводящих к возникновению тромботических осложнений (ТО) [2,3]. Риск данных осложнений зависит он многих факторов, таких как состав, дозы, пути, длительности введения компонентов ГК и особенностей здоровья женщины [1,3]. Эстрогены и гестагены активируют тромбоциты путем ускорения перекисного окисления липидов (ПОЛ), из-за чего усиливается внутрисосудистое свертывание крови и повышается риск тромбообразования [6,7]. Синтетические гестагены, в отличие от эстрогенов, имеют меньший риск активации [2]. Применять их разрешается через 6 недель после родов, а также женщинам в период лактации, что обеспечивает безопасный интергенетический интервал. Также гестагены, как наиболее кардиобезопасные, рекомендуются к применению женщинам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хотя при применении этоногестрела за счет его низкой андрогенной активности исключаются такие эффекты, как нервозность, появление акне и прибавку в весе, имеются данные, что во время применения таких ГК возможно возникновение гемокоагуляционных сдвигов, которые успешно корректируются комплексными антиоксидантными препаратами [4,5].

Цель исследования - изучение особенностей применения этоногестрела в форме подкожного импланта в контрацептивных целях и механизма адаптации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 70 женщин репродуктивного возраста (18-40 лет) с 2012 г. по 2022 г. Наблюдение проводилось через 1-й, 3-й, 6-й и 12-й месяц в течение 1 года за женщинами, использующими контрацептивный подкожный имплант,

выделяющий 40 мг/сут этоногестрела. Оценка показателей тромбоцитарного гемостаза проводилась при помощи автоматического гематологического анализатора MINDRAY BC-5800 (Китай), время агрегации тромбоцитов определялось мануальным экспресс-методом, набор реагентов «Агрескрин-тест» фирмы «Технология-Стандарт». Тромбоцитарный фактор P4 определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА), набор «ELISA», гомоцистеин и эндотелин – методом ИФА, набор Biomedica. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel с вычислением среднего значения, стандартного отклонения и доверительных интервалов 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследованных составил 36 лет (ДИ 95%; $\pm 2,7$). К 3-му месяцу число тромбоцитов снизилось на 23,1% с $269 \times 10^9/\text{л}$ до $207 \times 10^9/\text{л}$, к 12-му – на 6% до $253 \times 10^9/\text{л}$. Время агрегации тромбоцитов к 3 циклу уменьшилось на 9,1% с 15,3 с до 13,9 с, к 6-му циклу приняло прежнее значение 15,3 с. Активность фактора Виллебранда уменьшилась на 37,6% к 3-му циклу (с 0,697 U/ml до 0,435 U/ml), к 12-му – увеличилась на 106% по сравнению с 3 циклом (до 0,895 U/ml). Уровень гомоцистеина к 6-му циклу повысился на 17,6% (с 7,6 мкмоль/л до 9,1 мкмоль/л), к 12-му месяцу снизился на 28,5% (до 6,52 мкмоль/л). Что касается активности эндотелина, то отмечается увеличение на 32,3% к 3-му месяцу с 0,927 фмоль/мл до 1,369 фмоль/мл, к 12-му циклу снизилась на 22,3% до 1,064 фмоль/л. Тромбокрит снизился к 3-му циклу на 27,3% (с 0,235 до 0,171), к 6-му циклу повысился на 22,7%, вновь снизился к 12-му циклу на 5,1%. Средний объем тромбоцитов увеличивался с 1-го месяца до 12-го на 5,5% (с 8,5 до 8,9). Отмечено снижение на 31,8% (с 89,5 до 61,1) P-LCC и на 21,2% P-LCR.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичное звено - сосудисто-тромбоцитарный гемостаз осуществляется в сосудах микроциркуляции. Нормальное состояние системы сосудисто – тромбоцитарного гемостаза является залогом физиологического течения беременности, эта же система страдает первой при любых отклонениях от нормы в гестационный период. С нарушениями в этом звене ассоциирован патогенез преэклампсии и плацентарных нарушений. В клинической практике для оценки первичного звена гемостаза используются методы определения адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов. При тромбоцитопении у женщин могут появиться длительные и обильные кровотечения во время менструации, порой в таком случае происходит госпитализация. Кроме этого, при порезах или удалении зуба кровь может не останавливаться вплоть до нескольких дней. При значительном снижении тромбоцитов в организме способны развиваться внутренние кровотечения - маточные, легочные, почечные, желудочно-кишечные. Это опасно тем, что человек может чувствовать себя нормально и не получить вовремя медицинской помощи. Самое худшее, что может произойти - кровоизлияние в мозг. Агрегация тромбоцитов – это процесс слипания тромбоцитов в сгусток, например, во время кровотечения, и прикрепление его в месте поражения сосуда. Это

важнейший механизм, который организм запускает для сохранения объема крови и восстановления сосудистой стенки. Повышение уровня фактора Виллебранда наблюдается при массивном повреждении эндотелия (геморрагический васкулит, атеросклероз, сахарный диабет, опухоли, гестоз), при тромбозах и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, а также может свидетельствовать о физиологической активации эндотелия с выходом из него фактора Виллебранда в кровоток (физическая нагрузка, беременность, стрессы, травмы, введение адреналина, вазопрессина). Гомоцистеин — это аминокислота, промежуточный продукт метаболизма (обмена) других аминокислот — метионина и цистеина. Гомоцистеин не поступает с пищей, а образуется только в организме. В норме эта аминокислота «живет» в организме очень короткое время, после чего превращается в другие соединения. Для осуществления таких превращений необходимы витамины В6, В12 и фолиевая кислота. При нарушениях метаболизма гомоцистеина из-за дефекта ферментных систем или из-за недостатка необходимых витаминов он в больших количествах накапливается внутри клеток, а затем поступает в кровь. Таким образом, одним из показаний для назначения анализа на гомоцистеин является определение риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у пациентов с сахарным диабетом. У женщин гомоцистеин в норме должен быть не выше 12,4 мкмоль/л, но и не ниже 4,6 мкмоль/л. Уровень эндотелина в крови пациентов является одним из важнейших показателей дисфункции эндотелия. Тромбокрит зависит от числа тромбоцитов, первичного звена гемостаза. Поэтому показатель указывает на состояние свертывающей и противосвертывающей системы крови. Отклонение от нормы сигнализирует о склонности к кровотечению, риску тромбообразования. Показатель используется для оценки вероятности осложнений, связанных с нарушением нормального процесса гемостаза.

ВЫВОДЫ

Проведенная работа показывает, что использование подкожного этоногестрела в дозировке 40 мкг/сут женщинами в возрасте от 18 до 40 лет в течение года приводит к активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Выявлено изменение количества тромбоцитов, увеличение их объема, повышение активности фактора Виллебранда, изменение уровня гомоцистеина и активности эндотелина.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Автоматизированный индивидуальный подбор гормональной контрацепции у женщин / И. А. Карпова, В. А. Полякова, А. Г. Санников [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19, № 4. – С. 77-83.
2. Возможности применения чисто прогестиновой гормональной контрацепции у пациенток с нарушениями ритма сердца. Клинические наблюдения / А. А. Олина, Н. С. Карпунина, Т. А. Метелева, Т. П. Шевлюкова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 140-145.
3. Изменения гемостаза у женщин на фоне гормональной контрацепции в зависимости от состава, пути и длительности введения / А. Ш. Бышевский, В.

А. Полякова, И. А. Карпова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 3(47). – С. 35-40.

4. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления мембран и антиоксидантный статус у женщин на фоне антипрогестинов и простагландинов / В. А. Полякова, Т. П. Шевлюкова, И. А. Карпова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, № 3. – С. 68-71.

5. Дикке, Г. Б. Контрацепция и тромбозы. Пути снижения тромботического риска у женщин, применяющих КОК / Г.Б. Дикке, А.В. Соловьёва // Ред. журн. «StatusPraesens», – 2016.– № 1-62. – С. 1-16.

6. Коррекция оксидативного стресса и гемокоагуляционных сдвигов у женщин на фоне использования гормональной релизинг-системы с целью контрацепции / И. А. Карпова, В. А. Полякова, А. М. Чернова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 16, № 3. – С. 23-28.

7. Соловьев, В.Г. Влияние эстрогенов и прогестагенов на биохимический компонент гемостаза, тромбоциты, непрерывное внутрисосудистое свертывание крови и толерантность к тромбину: коррекция их эффектов антиоксидантами / В. Г. Соловьев, А. Ш. Бышевский, И. А. Карпова // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 429-437.

Сведения об авторах

С.К. Абукеримова* – студент

М.В. Куликова – студент

Н.Е. Трусов – студент

И.А. Карпова – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

S.K. Abukerimova* – student

M.V. Kulikova – student

N.E. Trusov – student

I.A. Karpova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

sabukerimova@bk.ru

УДК 618.5-06

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДОВ РОДОВ У ЖЕНЩИН МЛАДШЕ 18 ЛЕТ

Арина Андреевна Апарина¹, Дарья Владимировна Яковлева¹, Елена Александровна Росюк^{1,2}

¹Кафедра акушерства и гинекологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

²ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В современном мире проблема беременности среди девочек-подростков не перестает быть актуальной, поскольку установлено, что