



Обследовать нельзя не обследовать: лабораторная диагностика в гинекологии

Дайджест лекции



Спикер: Юлия Алексеевна Колода, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач акушер-гинеколог, репродуктолог ВРТ-отделения Центра репродукции «Линия жизни», ответственный редактор журнала «Проблемы репродукции», председатель комитета по образованию Российской ассоциации репродукции человека.

Проблема гипо- и гипердиагностики в гинекологии со временем становится все актуальнее. Практикующему врачу важно четко понимать, в каких ситуациях он должен назначать определенный перечень обследований и какими документами регламентирован этот список.

Так, важно обследовать пациентку при наличии жалоб, перед хирургическими вмешательствами, планированием беременности, при бесплодии и перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в послеродовом периоде, перед назначением гормональной терапии (комбинированных оральных контрацептивов – КОК, менопаузальной гормональной терапии), в постменопаузе, а также в рамках различных скринингов.

Одним из важнейших для диагностики анализов становится исследование системы гемостаза. Показаниями для развернутого исследования становятся:

- Осложненная беременность.
- Привычное невынашивание беременности.
- Многократные неудачи программ ВРТ.
- Маточные кровотечения.
- Подозрение на венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) любой локализации.

- Подозрение или клинические проявления ДВС-синдрома.
- Онкологические заболевания любой локализации.
- Обследование перед назначением КОК у пациенток группы высокого риска (отягощенный семейный анамнез по тромбозам и ВТЭО, ожирение, сахарный диабет, курение и др.).
- Обследование перед назначением менопаузальной гормональной терапии у пациенток группы высокого риска.

На гиперкоагуляцию могут указывать пониженное активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ (встречается при нормальной беременности, тромбозах, тромбоэмболии), протромбиновое время – ПТВ (при нормальной беременности, приеме КОК, использовании концентратов протромбинового комплекса), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (при гиперфибриногемии, гиперкоагуляционной фазе острого и подострого ДВС-синдрома), повышение уровня фибриногена (при инфекционных, воспалительных и аутоиммунных процессах; подостром и хроническом ДВС-синдроме; нормально протекающей беременности) и снижение тромбоцитов (при гестационной тромбоцитопении, заболеваниях печени, вирусных заболеваниях, эклампсии и пре-

Таблица 1. Изменение параметров гемостаза в зависимости от некоторых состояний

Состояние	ПТВ	АЧТВ	Время кровотечения	Тромбоциты
Дефицит витамина К или терапия варфарином	Удлинено	Удлинено	Без изменений	Без изменений
ДВС-синдром	Удлинено	Удлинено, укорочено или норма	Удлинено	Снижены
Болезнь Виллебранда	Не изменено	Удлинено	Удлинено	Не изменено
Гемофилия	Не изменено	Удлинено	Не изменено	Не изменено
Терапия аспирином	Не изменено	Не изменено	Удлинено	Не изменено
Тромбоцитопения	Не изменено	Не изменено	Удлинено	Снижены
Печеночная недостаточность (ранняя стадия)	Удлинено	Не изменено	Не изменено	Не изменено
Печеночная недостаточность (поздняя стадия)	Удлинено	Удлинено	Удлинено	Снижены
Врожденная афибриногемия	Удлинено	Удлинено	Удлинено	Не изменено
Дефицит фактора V	Удлинено	Удлинено	Не изменено	Не изменено
Дефицит фактора X	Удлинено	Удлинено	Не изменено	Не изменено



эклампсии, HELLP-синдроме). О гипокоагуляции могут свидетельствовать повышение АЧТВ (при болезни Виллебранда, ДВС-синдроме), ПТВ (при длительной терапии гепаринами, при синдроме мальабсорбции), МНО, тромбиновое время (в случаях развития острого ДВС-синдрома и при тромболитической терапии), снижение уровня фибриногена (маркер преэклампсии тяжелой степени) и тромбоцитов (при хронических воспалительных и инфекционных заболеваниях, выраженной анемии), также АЧТВ может повышаться при антифосфолипидном синдроме (табл. 1).

Довольно часто акушеры-гинекологи обследуют пациентку на предмет выявления наследственно обусловленных заболеваний свертывающей системы крови (тромбофилий). Показания к обследованию однозначны:

- ВТЭО в анамнезе до 50 лет.
- ВТЭО у родственников 1-й линии до 60 лет.
- Наличие у пациентки или ее родственников I и II степени родства тромбоза и/или ишемической болезни сердца до 50 лет.
- Потеря плода после 10 нед беременности.
- Тяжелая задержка развития плода или плацентарная недостаточность.
- Привычное невынашивание.
- Тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром.

Наследственные тромбофилии (такие как мутация V фактора Лейдена, мутация в гене протромбина, дефицит протеина C, S и антитромбина III) служат мощным самостоятельным фактором риска тромботических осложнений, при котором, в частности, противопоказано назначение КОК. Так, в соответствии с Медицинскими критериями приемлемости для использования методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения, 2015 г.), при оценке безопасности применения того или иного контрацептива врач должен предложить пациентке заполнить опросник для выявления риска тромбозов (табл. 2). Если, согласно полученным данным, у женщины не выявлено факторов риска тромбозов, то дополнительные методы исследования рекомендовать не стоит, можно сразу назначать пациентке оральную контрацепцию. В случае выявления факторов риска уместно продолжить обследования. Рутинный скри-

нинг на наличие врожденных тромбофилий нецелесообразен в связи с его высокой стоимостью и высокой вероятностью получения ложноположительных результатов: установлено, что при скрининге 1 млн кандидатов для назначения КОК на основные известные нарушения или мутации факторов свертывания будут выявлены лишь около 50 женщин с истинным повышением риска тромбоза и приблизительно 62 тыс. женщин с ложноположительным результатом.

Многие состояния, сопровождающиеся тромботическими осложнениями (тромбоз глубоких вен / тромбоэмболия легочной артерии, ишемическая болезнь сердца, инсульт, высокое артериальное давление, длительная иммобилизация), являются противопоказаниями для назначения КОК. Как врачу исключить факторы риска венозных тромбозов перед назначением этой группы контрацептивов? Важно тщательно собрать анамнез у пациентки, на приеме измерить артериальное давление и рассчитать индекс массы тела и, согласно полученным результатам, принимать решение о целесообразности назначения КОК.

Риск развития ВТЭО зависит от дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) и типа гестагена. ЭЭ дозозависимо увеличивает коагуляционный потенциал свертывающей системы крови. Низкодозированные средства, содержащие менее 40 мкг ЭЭ, оказывают слабое влияние на свертывающую систему: изменения ее показателей не превышают 10–15% и, как правило, находятся в пределах референсных значений.

Сегодня, после вывода из употребления препаратов с высоким содержанием ЭЭ ключевым параметром для дифференциации между препаратами с высоким и низким относительным риском ВТЭО служит тип прогестина (табл. 3). В этом ключе хлормадинона ацетат (ХМА) – препарат Белара® показал большую степень безопасности даже по сравнению с «эталонным» левоноргестрелом.

Подобные результаты были получены в одном из клинических исследований, оценивавших тромбоэмболическую безопасность ХМА. Показано, что эпизоды ВТЭО происходили чаще у женщин, не принимавших никаких контрацептивов, чем у женщин, использующих ХМА в качестве монотерапии длительно (33 мес). Перед назначением препарата целесо-

Таблица 2. Опросник для выявления риска тромбозов

1.	Были ли у Вас или ближайших родственников инсульты/инфаркты миокарда в молодом возрасте?
2.	Проходили ли Вы или кто-нибудь из ближайших родственников тестирование на наследственную (генетическую) предрасположенность к тромбообразованию?
3.	Были ли у Вас в анамнезе привычное невынашивание беременности и/или преждевременные роды, мертворождения?
4.	Страдаете ли Вы варикозным расширением вен?
5.	Были ли у Вас тромбозы/тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен голени, тромбоэмболия легочной артерии) ранее?
6.	Повышалось ли у Вас артериальное давление во время беременности?
7.	Отмечались ли периоды неподвижности (болезнь, травма) более суток в последние 2 нед?
8.	Предстоит ли Вам в ближайшее время плановая хирургическая операция?
9.	Больны ли Вы раком или страдали раком ранее?



Таблица 3. Частота ВТЭО при использовании различных контрацептивов

Гестаген/ЭЭ	Частота ВТЭО на 100 тыс. женщин в год	Исследования
ХМА/ЭЭ	16	Schramm GAK, 2002, 2003
Ципротерона ацетат/ЭЭ	70	Lidegaard, 2009
Гестоден/ЭЭ, дезогестрел/ЭЭ	40	EMA Pharmacovigilance Working Party, 2011
Левоноргестрел/ЭЭ	20	EMA Pharmacovigilance Working Party, 2011
Беременность	60	EMA Pharmacovigilance Working Party, 2011
Спонтанные случаи, не связанные с приемом КОК	5–10	EMA Pharmacovigilance Working Party, 2011

образно оценить гормональный статус пациентки. Обследование проводят на 3–5-й день спонтанного или индуцированного гестагенами менструального цикла, при аменорее – в любой произвольно выбранный день. Базовый перечень исследуемых параметров включает в себя оценку уровня фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и тиреотропного гормонов, пролактина, при подозрении на гипсперандрогению – измерение уровня андрогенов

(тестостерона, андростендиона, 17-ОН-прогестерона, дегидроэпиандростерон сульфата – ДГЭА-С), для оценки овуляции и полноценности лютеиновой фазы цикла – прогестерона (за неделю до менструации), а для оценки овариального резерва и ответа на стимуляцию – антимюллерова гормона. При выявлении гиперандрогении дальнейшая терапия включает назначение гестагенов с антиандрогенной активностью и наиболее метаболически нейтральные.

В диапазоне, используемом в оральных контрацептивах, ХМА показал схожую антиандрогенную эффективность с ципротерона ацетатом – самым «сильным» по указанному параметру гестагеном. Было показано, что на фоне приема ХМА-содержащих КОК значительно снижается уровень тестостерона и удваивается уровень ГСПС. Кроме того,

M. Guido и соавт., R. Ugas и соавт. продемонстрировали отсутствие негативного влияния на метаболизм глюкозы и инсулина на фоне приема комбинации ЭЭ/ХМА. Белара[®], снижая соотношение липопротеидов высокой/низкой плотности, оказывает положительное (антиатерогенное) влияние на жировой обмен.

H.P. Zahradnik и соавт. оценивали долгосрочную эффективность и переносимость монофазного низкодозированного КОК Белара[®]: так, во время приема препарата не наблюдалось изменений среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также клинически значимых изменений печеночных или гематологических показателей, гемостаза или углеводного обмена. Авторы заключили, что Белара[®] – контрацептив с хорошей переносимостью, способствующий контролю цикла и купированию признаков андрогенизации, эффективность препарата сохранялась на всем сроке лечения в течение до 5 лет. Не было обнаружено доказательств повышенного риска тромбоэмболических событий, развития атерогенных состояний или рака шейки матки при приеме Белары, что делает препарат подходящим для долгосрочного использования.