

Ассоциация полиморфизма гена ароматазы (CYP19A1) с риском осложнений при применении гормональной контрацепции у женщин репродуктивного возраста

Е.В.Иванова^{✉1}, В.Н.Прилепская², Е.А.Межевитинова², А.Е.Донников², Д.Ю.Трофимов², И.Г.Никитин³

¹ООО «Московская лазерная компания». 119192, Россия, Москва, ул. Винницкая, д. 27, стр. 20;

²ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

³ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Все увеличивающееся количество гормональных контрацептивов (ГК) и вероятное их системное влияние на организм женщины диктует необходимость персонализированного назначения таких средств и поиска предикторов прогнозирования безопасности и переносимости. В статье представлены данные исследования и показана разная информативность клинических предикторов в развитии нежелательных реакций на фоне ГК. Установлено, что наиболее значимыми клиническими предикторами возникновения побочных эффектов и осложнений на фоне использования ГК являются наличие гинекологических заболеваний, ассоциированных с менструальным циклом, и плохая переносимость ГК в анамнезе; независимым предиктором развития побочных эффектов на фоне приема ГК (комбинированных оральных контрацептивов) являются хронический холецистит и дисфункция сфинктера Одди; изучена динамика параметров липидного, биохимического спектра крови, а также некоторых параметров гемостаза на фоне применения разных вариантов ГК; генотип женщины по полиморфному локусу rs2414096 гена ароматазы (CYP19A1) – значимый прогностический фактор развития осложнений и побочных эффектов при использовании ГК.

Ключевые слова: персонализированный подход, переносимость, контрацепция, безопасность, фармакогенетика, ароматаза.

[✉]DoctorivanovaEV@gmail.com

Для цитирования: Иванова Е.В., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена ароматазы (CYP19A1) с риском осложнений при применении гормональной контрацепции у женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2016; 18 (5): 4–9.

Association of polymorphism of aromatase (CYP19A1) with the risk of complications in the application of hormonal contraception in women of reproductive age

E.V.Ivanova^{✉1}, V.N.Prilepskaya², E.A.Mezhevitinova², A.E.Donnikov², D.Yu.Trofimov², I.G.Nikitin³

¹Moscow laser company. 119192, Russian Federation, Moscow, ul. Vinnitskaia, d. 27, str. 20;

²V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

³N.I.Pirogov Pediatrics Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125412, Russian Federation, Moscow, ul. Taldomskaia, d. 2

An increasing number of hormonal contraceptives and their varying system effects on the body of a woman makes it necessary to personify their prescription and search for means of predicting their safety and tolerability. The article presents the research data and shows the various informative clinical predictors in the development of adverse reactions in the background. It was found that the most significant clinical predictors of occurrence of side effects and complications on the background of the use of the HC are the existence of gynecological diseases associated with menstrual cycles and poor portability of HC in history; an independent predictor of adverse effects on the background of the COC are chronic cholecystitis and dysfunction of the sphincter of Oddi; dynamics of lipid parameters, biochemical blood spectrum, as well as some parameters of hemostasis with the use of different variants of HC; genotype women polymorphic locus rs2414096 aromatase gene (CYP19A1) is a significant predictor of complications and side effects when using HC.

Key words: personalized approach, tolerability, safety, contraception, pharmacogenetics, aromatase.

[✉]DoctorivanovaEV@gmail.com

For citation: Ivanova E.V., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A. et al. Association of polymorphism of aromatase (CYP19A1) with the risk of complications in the application of hormonal contraception in women of reproductive age. Gynecology. 2016; 18 (5): 4–9.

Введение

Известно, что при использовании гормональной контрацепции у 22% женщин возникают осложнения и побочные эффекты, что снижает приемлемость данного метода контрацепции. Проблема связана с широким применением гормональной контрацепции у женщин репродуктивного возраста, отсутствием четких критериев для прогнозирования осложнений и побочных реакций и условий для персонализированного назначения препаратов.

В системе печеночного микросомального метаболизма женских половых гормонов и их аналогов центральную роль играют изоферменты цитохрома P450 [1]. Основным ферментом, катализирующим превращение тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстрон, является CYP19A1 – ароматаза. Описаны аллельные варианты гена CYP19A1, различающиеся ферментативной активностью и ассоциированные с дисфункцией яичников [2, 3].

Целью нашего исследования явилось повышение приемлемости гормональной контрацепции путем разработки персонализированных подходов к ее назначению

с учетом клинических и молекулярно-генетических предикторов.

Материалы и методы

В исследование включены 210 женщин репродуктивного возраста, обратившихся для подбора гормональной контрацепции, которые путем рандомизации методом конвертов в соотношении 1:1 были разделены на 2 группы: 105 из них использовали микродозированный комбинированный оральные контрацептив (КОК), содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона; 105 участниц применяли парентеральный гормональный комбинированный контрацептив (влагилищное контрацептивное кольцо), содержащий 2,7 мг этинилэстрадиола и 11,7 мг этоноргестрела.

Исследование состояло из трех этапов: на первом были проанкетированы 300 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, обратившихся к специалистам для подбора современных методов контрацепции. Анкета включала следующие вопросы: собственно репродуктивное, контрацептивное и

абортное поведение. Ввиду этого нами были оценены уровень образования, возраст начала половой жизни, частота половых контактов, фертильность, количество и исход беременностей, частота аборт, использование и неиспользование контрацепции, число половых партнеров, гинекологический и соматический анамнез и т.д.

Вторым этапом явилось одномоментное исследование состояния соматического и гинекологического здоровья женщин для оценки показаний и противопоказаний и определения критериев включения и исключения.

Критерии включения и исключения были определены согласно медицинским критериям приемлемости для использования методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения, 2015 г. пересмотра и Национальные критерии приемлемости и безопасности использования различных методов контрацепции РФ, 2012).

Все пациентки были тщательно обследованы с использованием современных методов исследования, описанных ниже, консультированы по вопросам существующих методов контрацепции. Оценивались показания и противопоказания к назначению современных гормональных методов контрацепции. При анализе полученных данных 90 женщин имели те или иные противопоказания к назначению гормональных контрацептивов (ГК). Поэтому были проконсультированы со смежными специалистами и исключены из исследования. Им назначены альтернативные методы контрацепции.

Третьим этапом нашего исследования явилось рандомизированное контролируемое сравнительное проспективное исследование контрацептивной эффективности, приемлемости, безопасности и метаболического влияния различных современных методов гормональной контрацепции с обращением особого внимания на функцию печени, липидный спектр и гемостаз и определение клинико-анамнестических и молекулярно-генетических маркеров переносимости и безопасности препаратов. Наблюдение за пациентками осуществлялось в течение 12 мес – до назначения препаратов, через 3, 6, 9 и 12 мес их использования.

Основными методами исследования были: анализ анамнестических данных, общее и гинекологическое обследование и анкетирование пациенток, ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости, молочных желез и маммография проводились исходно, а затем по показаниям, оценка полиморфизма широкого спектра генов (CYP19A1, CYP1B1, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C9, IL8, GSTT1, GSTM1, GSTP1). Биохимический анализ крови, липидный спектр крови, некоторые параметры гемостаза оценивались до и на фоне контрацепции (через 3, 6, 9 и 12 мес).

Статистическая обработка данных была выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0, StatSoft Inc. (США), SPSS Statistics версия 17.0.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациенток составил $30,7 \pm 7,03$ года. При оценке соматического здоровья наиболее часто встречающейся патологией являются заболевания желудочно-кишечного тракта ($n=204$; 68,0%). Патология гепатобилиарной системы встречалась у каждой третьей женщины – 102 (34,0%). На одну пациентку приходилось в среднем 2,49 соматических заболеваний. При оценке гинекологического здоровья женщин выявлено, что наиболее часто встречающейся патологией являлись воспалительные заболевания репродуктивной системы: хронический сальпингоофорит – 56 (18,6%), цервицит и вульвовагинит – у 156 (52,0%) и 101 (33,6%) случаев соответственно. Нарушения гормонального фона в анамнезе были выявлены у 165 (55,0%) пациенток: функциональные кисты яичников в анамнезе – у 47 (15,6%), гипофункция яичников – у 51 (17,0%), синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – у 18 (6,0%), кровотечения (менометроррагии, метроррагии, дисфункциональные маточные кровотечения) – у 20 (6,6%), эндометриоз различной локализации – у 47 (15,6%). Фиброзно-кистозная мастопатия у

55 (18,3%) пациенток. На одну пациентку приходилось в среднем 3,1 гинекологического заболевания.

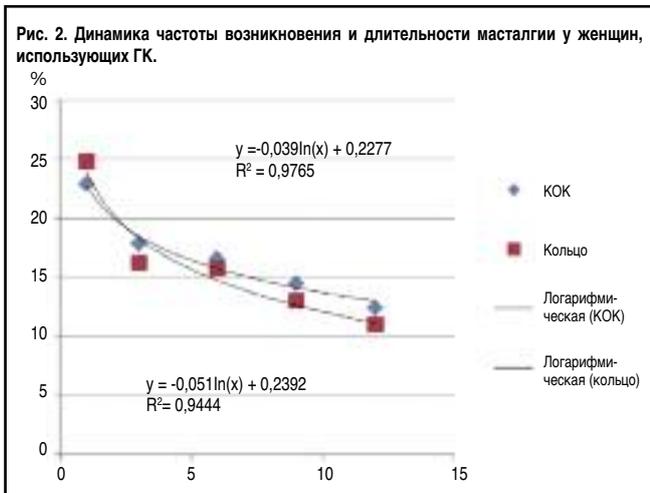
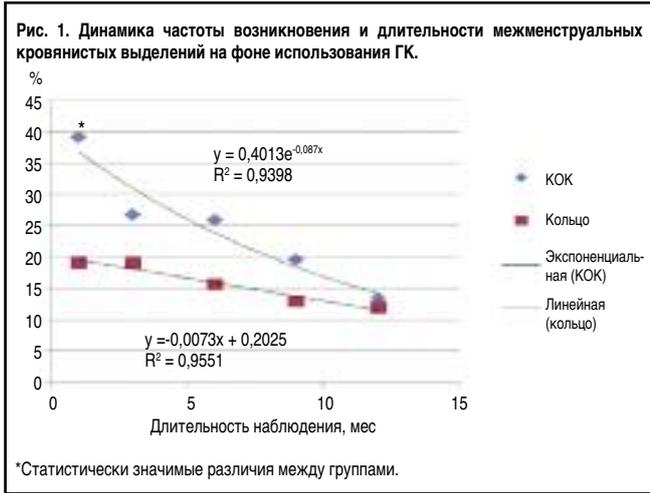
Большинство женщин отдает предпочтение использованию гормональных методов контрацепции: КОК в анамнезе использовали 125 (41,6%) женщин, влагалищное кольцо – 21 (7,0%), трансдермальную систему – 7 (2,3%), и только 1 (0,3%) пациентка применяла гормональный имплантат, внутриматочную контрацепцию использовали 68 (22,6%) женщин, презервативы – 93 (31%), прерванный половой акт – 58 (19,3%), спермициды – 27 (9%).

Всем женщинам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. У большинства из них ($n=267$; 89%) средние значения параметров биохимического анализа крови, липидного спектра крови, гемостаза перед назначением контрацепции соответствовали референсным значениям. У 8 (2,6%) женщин была выявлена тенденция к гиперкоагуляции, у 25 (8,3%) – гиперлипидемия. В процессе динамического наблюдения нами были подтверждены данные литературы о том, что на фоне применения ГК общее состояние большинства обследуемых пациенток остается удовлетворительным, современные контрацептивы оказывают лечебное и профилактическое действие при разных состояниях. Вместе с тем в нашем исследовании у 89 (42,4%) пациенток обеих групп были зарегистрированы побочные эффекты: у 49 (46,6%) на фоне КОК и 40 (38,1%) – на фоне влагалищного кольца.

Наиболее часто встречающимися побочными эффектами, связанными с нарушением менструального цикла (МЦ), являлись межменструальные кровянистые выделения, которые отмечались у 49 (23,6%) женщин – 28 (26,6%) и 21 (20,0%) соответственно по группам, масталгия у 37 (17,8%) пациенток обеих групп – 19 (18,1%) и 18 (17,2%) по группам соответственно. Общие побочные эффекты отмечались у 40 (19,1%) женщин. У 143 (68,1%) участниц обеих групп отмечались сочетанные побочные эффекты (межменструальные кровянистые выделения, масталгия, тошнота, прибавка массы тела), среди них у 117 (56%) отмечались межменструальные кровянистые выделения в сочетании с масталгией и тошнотой в течение первых 3 мес использования ГК, 18 (9%) женщин (10,5 и 6,6% по группам соответственно) отмечали наличие только межменструальных кровянистых выделений в течение 3–4 мес приема ГК и 3 (1,4%) – наличие только тошноты (подташнивания) на всем протяжении исследования. Депрессивных состояний выявлено не было ни у одной пациентки, снижение либидо встречалось только у 1 (0,5%) женщины 1-й группы. Группы оказались сопоставимы по развитию побочных эффектов в популяции. Полученные нами данные совпадают с данными литературы (L.Lopez и соавт., 2013).

Так как наиболее часто встречающимися побочными эффектами в нашем исследовании были межменструальные кровянистые выделения и масталгия, наше внимание было сосредоточено именно на них. Динамика частоты возникновения и длительности межменструальных кровянистых выделений на фоне использования ГК отражены на рис. 1.

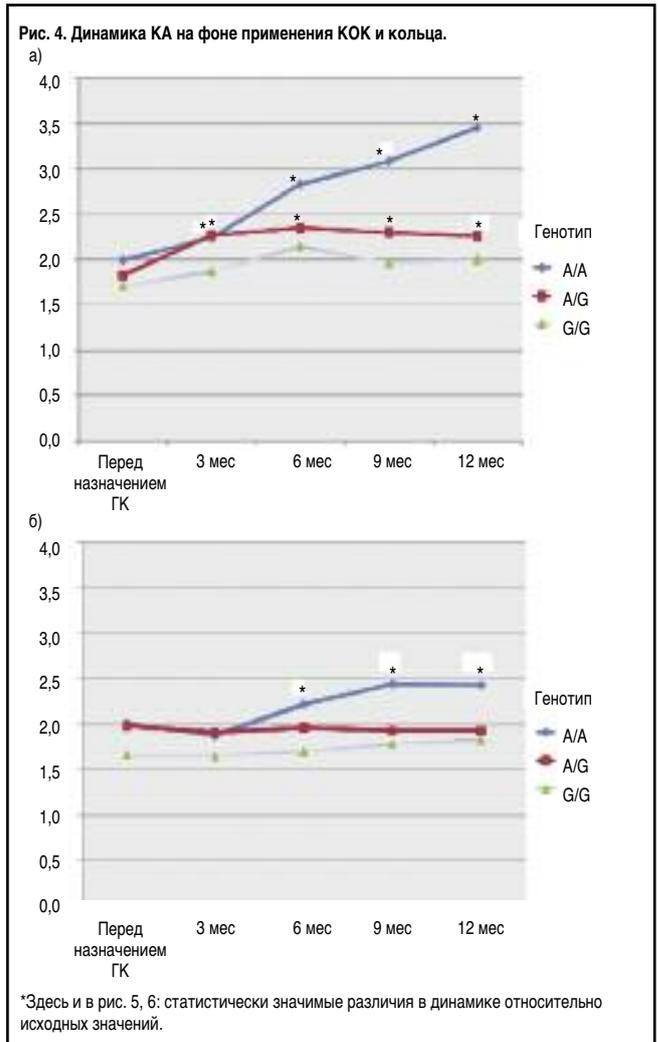
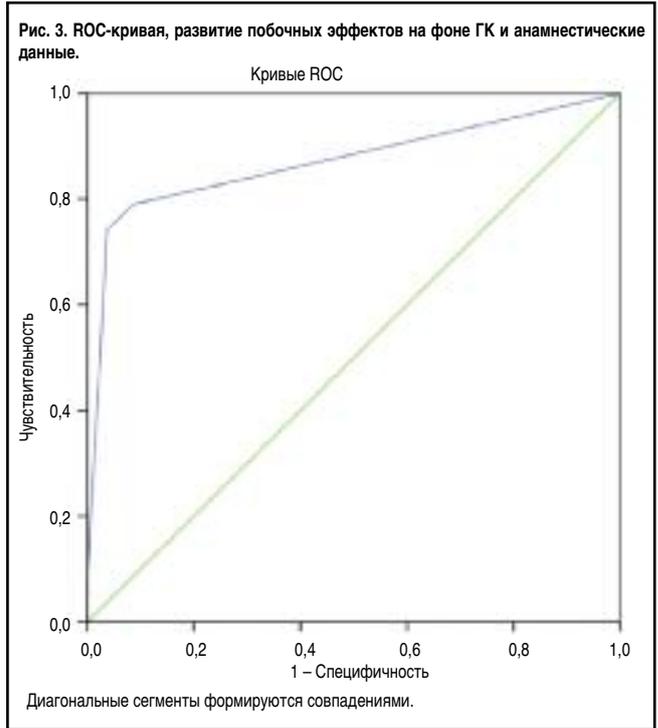
Межменструальные кровянистые выделения на фоне использования КОК встречались чаще ($p=0,0012$), и число женщин, их отмечавших, снижалось быстрее, чем на фоне кольца, однако к 12-му месяцу исследования их частота была одинаковой в обеих группах ($p>0,05$) (см. рис. 1). Межгрупповых различий выявлено не было ($p>0,05$). Межменструальные кровянистые выделения на фоне КОК имели обратную экспоненциальную зависимость от длительности применения препарата, а на фоне влагалищного кольца – линейную. У 22,8% женщин межменструальные кровянистые выделения сохранялись более 3 мес применения ГК (26,7 и 19,1% по группам соответственно), а у 12,7% (13,4 и 12% в 1 и 2-й группе соответственно) наблюдались на протяжении всего срока наблюдения. Они имели скудный характер, пациентки были дообследованы, органической патологии выявлено не было. После тщательной консультации большинство женщин решили продолжить прием препаратов. Однако 13 (6,2%) пациенток, у которых межменструальные кровянистые выделения наблюдались на протяжении 6 мес и более, отказались от применения ГК по собственному желанию.



Симптомы дисменореи к 6-му месяцу использования контрацептивов отмечались лишь у 29 (13,8%) женщин – 15 (14,2%) и 14 (13,5%) по группам соответственно, а к 12-му месяцу только у 13 (6,2%) – 8 (7,6%) в 1-й группе и 5 (4,7%) во 2-й соответственно – и были менее выражены ($p=0,009$). В результате наблюдения во время исследования наблюдалась положительная динамика наличия симптомов предменструального синдрома (ПМС). Так, у 78 (37,1%) женщин – 38 (36,2%) и 40 (38,1%) по группам соответственно выраженность и количество симптомов ПМС значительно снизились ко 2-му месяцу применения ГК, а у 33 (15,7%) – 17 (16,2%) и 16 (15,3%) по группам соответственно – к 4-му, что подтверждается исследованиями L.Lopez (2009 г.).

Динамика частоты возникновения и длительности масталгии у женщин, использующих ГК, отражены на рис. 2.

На фоне применения ГК наблюдалось достоверное снижение количества жалоб на болезненность молочных желез уже к 6-му месяцу ($p<0,05$). Частота возникновения масталгии не отличалась между группами, а динамика имела линейную зависимость от длительности использования препаратов, наблюдалось обратное экспоненциальное снижение количества жалоб к концу периода наблюдения. Среди других побочных эффектов у 21 (10%) женщины в первые 3 мес использования ГК отмечались тошнота (подташнивание, дискомфорт в эпигастральной области), межменструальные кровянистые выделения и масталгия. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p>0,05$). Все пациентки направлены на консультацию к гепатологу и гастроэнтерологу, в результате проведенного обследования у 8 (3,8%) женщин выявлены: дисфункция сфинктера Одди, изменения в биохимическом и липидном спектре крови с превышением нормативных значений, изменения были расценены как клинически значимые. Принято решение об отмене гормональной контрацепции, проведено лечение с положительным эф-



фектом и подобраны альтернативные барьерные методы контрацепции. У 2 (0,9%) пациенток легкое подташнивание сохранялось на протяжении всего срока наблюдения, однако отмены препаратов не потребовалось.

Рис. 5. Динамика АЛТ на фоне применения КОК и кольца.

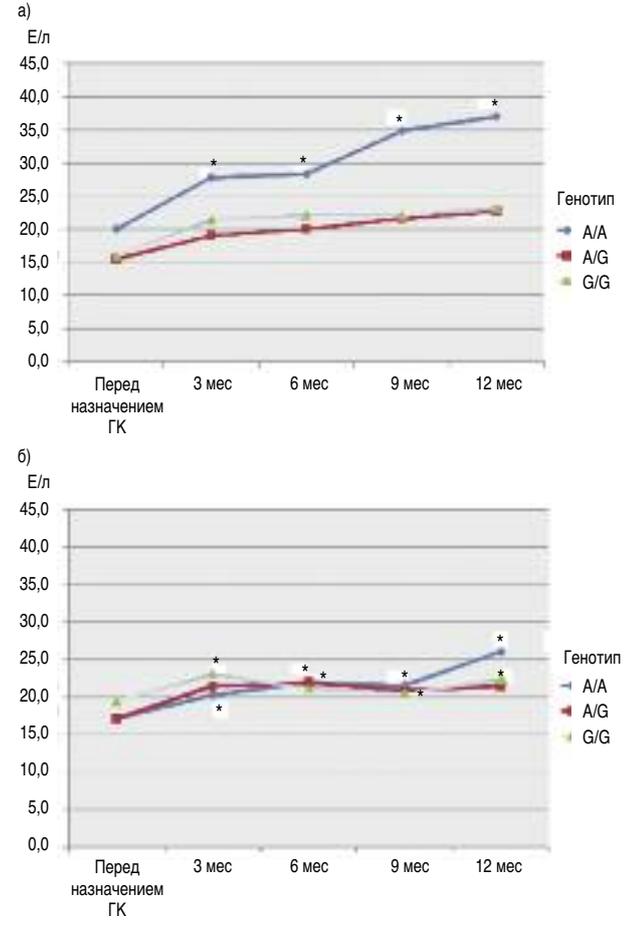
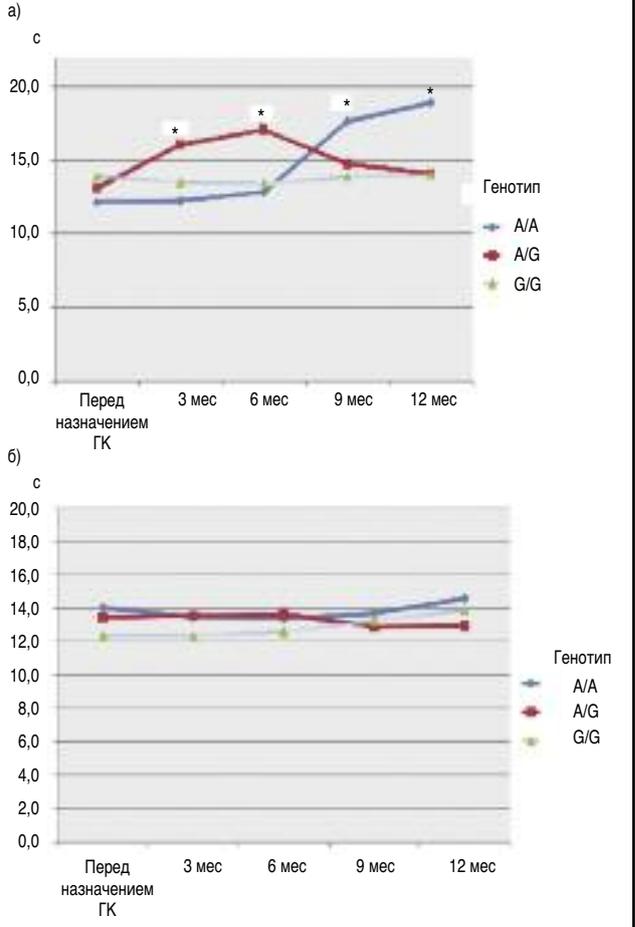


Рис. 6. Динамика тромбинового времени на фоне применения КОК и кольца.



Был проведен многофакторный анализ определения наличия в анамнезе тех или иных факторов по возникновению разных побочных эффектов на фоне использования ГК. Построена бинарная логистическая регрессионная модель, в которой исходом стала переменная, описывающая возникновение наиболее частых побочных эффектов, связанных с МЦ и не связанных с ним. В качестве предикторов изначально были включены все клинические и анамнестические признаки. Затем методом последовательного исключения были отобраны два наиболее значимых независимых клинических предиктора: патология гепатобилиарной системы (дисфункция сфинктера Одди) и гинекологические заболевания, ассоциированные с МЦ (дисфункция яичников, СПКЯ, функциональные кисты яичников, масталгия, дисменорея, ПМС). Уравнение регрессии имело вид:

$$1) p = 1 / (1 + e^{-z}),$$

где p – вероятность возникновения побочных эффектов; z – классифицирующая функция, рассчитываемая по формуле 2;

$$2) z = 1,485 \cdot k1 + 4,395 \cdot k2 - 1,050,$$

где $k1$ – дисфункция сфинктера Одди, $k2$ – гинекологические заболевания, ассоциированные с МЦ.

Для оценки прогностической ценности модели был проведен ROC-анализ (рис. 3).

Площадь под кривой составила 0,87 (0,82–0,92). Чувствительность и специфичность полученной модели для предсказания развития побочных эффектов на фоне ГК от анамнестических данных (гинекологические заболевания, ассоциированные с МЦ, и дисфункция сфинктера Одди) составили 74 и 96% соответственно. Возраст, масса тела и репродуктивный анамнез не являлись независимыми факторами риска для возникновения побочных эффектов при использовании ГК.

В результате проведенного анализа была выявлена статистически значимая ассоциация между полиморфизмом

гена ароматазы (CYP19A1) и развитием побочных эффектов при приеме ГК. Нами были рассмотрены два полиморфных локуса в данном гене (rs2414096 и rs936306). Был проведен анализ сцепления, который выявил выраженную неравновесность в наследовании данных локусов – $D'=0,86$ (0,70–0,94), $LOD=11,2$. Учитывая наличие выраженного сцепления между локусами rs2414096 и rs936306, был сделан вывод, что с практической точки зрения для предсказания развития побочных эффектов достаточно генотипирования только по одному локусу rs2414096. Выявлена ассоциация аллели A CYP19A1 A>G rs2414096 с наличием как общих, так и связанных с МЦ побочных эффектов на фоне использования ГК. Гомозиготный генотип A/A является фактором риска развития клинически значимых побочных эффектов на фоне ГК. Пациентки с генотипом CYP19A1 A/A достоверно чаще отмечали наличие межменструальных кровянистых выделений из половых путей на фоне ГК ($p=0,0001$), масталгию ($p=0,0089$ и $p=0,0058$) и тошноту ($p=0,0328$ и $p=0,0216$) по сравнению с пациентками с генотипами A/G и G/G соответственно. Женщины с генотипом CYP19A1 A/G достоверно чаще отмечали межменструальные кровянистые выделения из половых путей на фоне ГК ($p=0,0001$), масталгию и мастодинию ($p=0,0110$), тошноту ($p=0,721$) по сравнению с пациентками с генотипом G/G. В доступной нам литературе подобных исследований не было найдено.

Всем пациенткам перед назначением ГК было проведено исследование гормонального фона в I и II фазу МЦ. Ретроспективно выявлено, что у женщин с генотипом ароматазы A/A средний уровень эстрадиола в I фазу МЦ был достоверно ниже, чем у пациенток с генотипом A/G и G/G ($p=0,026$). Это, возможно, объясняет частое наличие у женщин с генотипом A/A межменструальных кровянистых выделений на фоне ГК.

Активация атерогенного потенциала достоверно чаще встречалась при наличии гомозиготного генотипа A/A; от-

ношение шансов 8,7 (3,5–22,1). Отмечались статистически значимая динамика повышения уровня липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности (КА), липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов и снижение липопротеидов высокой плотности начиная с 3-го месяца использования КОК ($p < 0,05$). Эта тенденция сохранялась на протяжении всего срока использования КОК. В группе женщин, использующих влагалищное кольцо, отмечалось статистически значимое повышение среднего уровня КА также начиная с 3-го месяца наблюдения и на всем протяжении исследования.

У пациенток с генотипом A/G отмечалась статистически значимая динамика повышения среднего уровня КА и триглицеридов на 3-м месяце использования КОК ($p < 0,05$), однако он не превышал референсных значений и нормализовался к концу наблюдения. Во 2-й группе женщин статистически значимых изменений не выявлено.

У женщин с генотипом G/G достоверных изменений в параметрах липидного спектра крови на фоне применения КОК и влагалищного кольца выявлено не было.

Динамика наиболее ярко изменяющихся показателей липидного спектра крови представлена на рис. 4.

Нами была изучена взаимосвязь между изменениями ферментов печени и полиморфизмами гена ароматазы CYP19A1. У пациенток с генотипом CYP19A1 A/A достоверно чаще наблюдались изменения ферментов печени (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин, щелочная фосфатаза) начиная с 3-го месяца с тенденцией к повышению на протяжении всего исследования ($p < 0,05$). У женщин с генотипом A/G подобные изменения наблюдались также начиная с 3-го месяца, но с тенденцией к нормализации к концу исследования. У женщин с генотипом G/G статистически значимых изменений в биохимическом анализе крови выявлено не было. Изменения на всем протяжении исследования происходили достоверно чаще у пациенток с генотипом A/A, чем у пациенток с генотипами A/G и G/G ($p < 0,05$). Все статистически значимые изменения уровней ферментов печени достоверно чаще наблюдались у женщин, использующих КОК ($p < 0,05$).

Динамика наиболее ярко изменяющихся показателей биохимического анализа крови в процессе использования ГК представлена на рис. 5.

С целью определения молекулярно-генетических предикторов прогнозирования изменений гемостазиограммы в процессе использования ГК нами была изучена взаимосвязь между некоторыми параметрами гемостаза и полиморфизмами гена ароматазы CYP19A1. Статистически значимых различий между группами (КОК и кольцо) выявлено не было. У женщин с генотипом A/A изменения в гемостазе наблюдались чаще, чем у женщин с генотипом A/G и G/G на 9-м ($p = 0,0209$ и $p = 0,0005$) и 12-м месяце исследования ($p = 0,0122$ и $p = 0,0003$ соответственно). Было отмечено изменение таких параметров гемостаза, как повышение уровня фибриногена, активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), увеличение протромбинового индекса, что указывало на признаки гиперкоагуляции.

Необходимо отметить, что у женщин с генотипом CYP19A1 A/A наблюдалась статистически значимая тенденция к повышению среднего уровня ma , r+k , антитромбина III, АЧТВ, индекса тромбодинамического потенциала, тромбинового времени, фибриногена, протеина С и S, начиная с 6-го месяца наблюдения, и сохранялась на протяжении всего периода исследования ($p < 0,05$).

У пациенток с генотипом A/G статистически значимое повышение среднего уровня фибриногена, антитромбина III, АЧТВ, индекса тромбодинамического потенциала, протеина С и S, протромбинового индекса наблюдалось на 3 и 6-м месяце наблюдения ($p < 0,05$) с нормализацией к концу исследования. У женщин с генотипом CYP19A1 G/G подобных изменений не наблюдалось.

Достоверных отличий между группами в изменениях системы гемостаза с учетом генетических предикторов выявлено не было ($p > 0,05$). При индивидуальном анализе 8 (3,8%) пациенткам с генотипом A/A, использующим КОК,

пришлось отменить прием препарата в результате наличия межменструальных кровянистых выделений и масталгии, тошноты, изменений в гемостазе (активация гиперкоагуляции); при биохимическом анализе крови: увеличение уровня АЛТ, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, КА по сравнению с исходным. Отмена препарата была произведена 3 женщинам на 4-м месяце, 3 – на 5-м и 2 – на 6-м месяце исследования.

Динамика наиболее ярко изменяющихся показателей гемостазиограммы в процессе использования ГК представлена на рис. 6.

Таким образом, побочные эффекты развиваются у женщин на фоне применения КОК в 46,6% случаев, у женщин, использующих влагалищное кольцо, – в 38,1% случаев. Наиболее часто встречаются межменструальные кровянистые выделения из половых путей (23,6%) и масталгия (17,8%). Независимым предиктором риска развития побочных эффектов на фоне приема КОК являются такие нарушения билиарного транспорта, как хронический холецистит и дисфункция сфинктера Одди. Наиболее значимыми клиническими предикторами развития побочных эффектов при назначении ГК считаются наличие гинекологических заболеваний, ассоциированных с МЦ (дисфункция яичников, СПКЯ, функциональные кисты яичников, масталгия, дисменорея, ПМС), и плохая переносимость ГК в анамнезе. Возраст, масса тела и репродуктивный анамнез не являются независимыми факторами риска для возникновения побочных эффектов при использовании ГК. Пациентки с гомозиготным носительством аллели A полиморфного локуса rs2414096 гена ароматазы относятся к группе высокого риска по возникновению побочных эффектов и осложнений, усилению холестатической активности, изменениям в системе гемостаза, которые отмечаются с 6-го месяца наблюдения и на протяжении всего срока использования гормональной контрацепции. У 3,8% пациенток с генотипом A/A потребовались отмена ГК и подбор альтернативных методов контрацепции. Пациентки с генотипом A/G (51,9%) относятся к группе риска по развитию ранних транзиторных побочных эффектов (межменструальные кровянистые выделения, масталгия, изменения в биохимическом анализе крови и гемостазиограмме) на 6-м месяце, которые нормализуются к концу наблюдения. У носителей генотипа G/G осложнений и побочных эффектов не наблюдалось. Проведение генотипирования у женщин, планирующих использовать ГК, позволяет обосновать периодичность наблюдения: с генотипом A/A – каждые 3 мес после начала использования ГК; с генотипом A/G – однократно через 6 мес от начала применения ГК и с генотипом G/G – по индивидуальным показаниям.

Литература/References

1. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84–112.
2. Серов В.Н., Кукес В.Г., Бердникова Н.Г., Баранов И.И. Метаболизм эстрогенов. Значение для здоровья женщины (литературный обзор). *Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2012.* / Serov V.N., Kukes V.G., Berdnikova N.G., Baranov I.I. *Metabolizm estrogenov. Znachenie dlia zdorov'ia zhenshchiny (literaturnyi obzor). Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. M., 2012. [in Russian]*
3. Чернышева, А.Л., Коломиец Л.А., Стуканов С.Л. Особенности гормонального фона и рецепции половых гормонов у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. *Бюллетень сибирской медицины. 2012; 6: 172–7.* / Chernysheva, A.L., Kolomiets L.A., Stukanov S.L. *Osobennosti gormonal'nogo fona i retseptsii polovyykh gormonov u bol'nykh s giperplasticheskimi protsessami i rakom endometrii. Biulleten' sibirskoi meditsiny. 2012; 6: 172–7. [in Russian]*
4. Артымуков Н.В., Гуляева Л.Ф., Зотова О.А., Хвостова Е.П. Полиморфизм генов метаболизма эстрогенов у женщин с аденомиозом. *Журн. акуш. и женских болезней. 2012; XI (Вып. 6): 18–24.* / Artymuks N.V., Gulyaeva L.F., Zotova O.A., Khvostova E.P. *Polimorfizm genov metabolizma estrogenov u zhenshchin s adenomiozom. Zbun. akush. i zhenskikh boleznei. 2012; XI (Vyp. 6): 18–24. [in Russian]*
5. Бьшевский А.П., Полякова В.А., Карпова И.А. и др. Изменения гемостаза у женщин на фоне гормональной контрацепции в зави-

- симости от состава, пути и длительности введения. Тромбоз, гемостаз и реология. 2011; 3: 35–41. / *Byebevskii ASb, Poliakova VA, Karпова IA i dr. Izmeneniia gemostaza u zbensbchin na fone gormonal'noi kontratseptsii v zavisimosti ot sostava, puti i dlitel'nosti vvedeniia. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2011; 3: 35–41. [in Russian]*
6. Прилепская В.Н., Кузмин А.А., Ледина А.В. Контрацептивы нового поколения. Гинеколог: научно-практич. журн. 2005; 3: 99–104. / *Prilepskaia VN, Kuzemin AA, Ledina AV. Kontratseptivy novogo pokoleniia. Ginekolog: nauchno-praktich. zburn. 2005; 3: 99–104. [in Russian]*
 7. Сасунова Р.А., Межевитинова Е.А. Современный взгляд на терапию первичной дисменореи. Гинекология. 2009; 11: 60–2. / *Sasunova RA, Mezhevitinova EA. Sovremennyi vzgliad na terapiu pervichnoi dismenorei. Gynecology. 2009; 11: 60–2. [in Russian]*
 8. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial *Obstet Gynecol* 2012; 119 (6): 1143–50.
 9. Harada T, Momoeda M, Terakawa N et al. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial *Fertil Steril* 2011; 95 (6): 1928–31.
 10. Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93 (2): 213–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Елена Владимировна – врач акушер-гинеколог ООО «Московская лазерная компания». E-mail: DoctorivanovaEV@gmail.com

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: mejevitinova@mail.ru

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Трофимов Дмитрий Юрьевич – д-р биол. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: d_trofimov@oparina4.ru

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №3 лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: rsmu@rsmu.ru