

Обзоры и лекции

© МЕЛЬНИКОВ А.П., ФЕДОРЕНКО В.А., 2022

Мельников А.П., Федоренко В.А.

РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», 101000, Москва, Россия

В обзоре представлены современные данные о влиянии гормональных контрацептивов и препаратов гормональной заместительной терапии на риск развития тромбоэмболических осложнений. Обсуждается влияние компонентов препаратов и их дозировок на звенья системы гемостаза, использование гормональной терапии при экстрагенитальных заболеваниях, пути снижения тромбогенного риска гормонов при их обязательном использовании.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы; гормональная заместительная терапия; неоральная контрацепция; тромбоэмболические осложнения.

Для цитирования: Мельников А.П., Федоренко В.А. Риск тромбоэмболических осложнений при гормональной терапии. Клиническая медицина. 2022;100(1):11–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-11-17>

Для корреспонденции: Федоренко Виктория Александровна — e-mail: fedorenko.vaf@mail.ru

Mel'nikov A.P., Fedorenko V.A.

РISK OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS DURING HORMONE THERAPY

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Moscow, Russia

The review presents modern data of the effect of hormonal contraceptives and hormone replacement therapy drugs on the risk of thromboembolic complications. The effect of components of the drugs and their dosages on the hemostasis system is presented, the use of hormonal therapy in women with extragenital diseases is discussed, the ways of reducing the thrombogenic risk of hormones with their mandatory use are debated.

Key words: combined oral contraceptives; hormone replacement therapy; non-oral contraception; thromboembolic complications.

For citation: Mel'nikov A.P., Fedorenko V.A. Risk of thromboembolic complications during hormone therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):11–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-11-17>

For correspondence: Victoria A. Fedorenko — e-mail: fedorenko.vaf@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 23.10.2021

Венозная тромбоземболия (ВТЭ), включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА), входит в тройку лидеров в мире по летальности среди женщин экономически развитых стран: частота венозного ТГВ и ТЭЛА составляет 0,87–1,82 на 1000 человеко-лет и 0,45–0,95 на 1000 человеко-лет соответственно [1]. По данным Ø. Lidegaard и соавт., при исследовании населения Дании установлено, что частота ВТЭ составляет 2,1 на 10 000 женщин в год, а при использовании гормональных контрацептивов это число увеличивается до 8,1 на 10 000 в год [2].

Актуальность данной работы обусловлена тем, что гормональная контрацепция достоверно увеличивает риск ВТЭ у здоровых женщин. Возможны тромботические осложнения в виде артериального и венозного тромбоза: ТГВ, ТЭЛА, вплоть до смертельных исходов, инсульта, инфаркта миокарда [3]. ВТЭ при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) возможна

в нестандартных местах: венах сетчатки, верхней половины тела, почек и других [4]. В результате применения гормональной контрацепции только в США возможна смерть 300–400 здоровых женщин ежегодно [3].

По данным L. Manzoli и соавт., трехкратное увеличение частоты венозного тромбоза дает прирост в 100 наблюдений на 100 000 женщин-лет при использовании оральных контрацептивов (ОК), что составляет 13 000 ВТЭ ежегодно. Таким образом, среди 13 млн здоровых молодых женщин, принимающих контрацептивы, ежегодно 136–260 смертей от ВТЭ, 140 случаев инфаркта миокарда, 27 фатальных инсультов [5].

Гормональная контрацепция

Современный опрос, проведенный T. Römer среди женщин в Германии, выявил частоту использования методов контрацепции: КОК — 47%, барьерная контрацепция — 46%, внутриматочная — 10%, мужская сте-

рилизация — 3%, календарный метод — 3%, женская стерилизация — 2%, измерение базальной температуры — 2%, применение вагинальных колец — 2%, инъекции Depo-Provera каждые 3 мес. — 1% [6].

Комбинированные пероральные контрацептивы

В состав КОК входят четыре эстрогена: этинилэстрадиол (ЕЕ), 17 β -эстрадиол (Е2), эстрадиол валерат (Е2V), местранол [4]. В гестагенном составе контрацептивов выделяют 4 поколения препаратов: 1-е поколение — норэтинодрел, норэтистерона ацетат; 2-е поколение — левоноргестрел; 3-е поколение — норгестимат, дезогестрел, гестоден, 4-е поколение — хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон [4, 7].

Контрацептивное действие препаратов обусловлено тем, что КОК первично ингибируют развитие фолликула и подавляют овуляцию. Прогестероновый компонент снижает пульсовый выброс гонадотропин-рилизинг-гормонов, секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также пик ЛГ в середине цикла, необходимый для овуляции, увеличивает толщину слизи цервикального канала, блокируя проникновение сперматозоидов, нарушает структуру эндометрия, затрудняя имплантацию [4, 7, 8], изменяет моторику маточных труб [7]. Наименьшим риском ВТЭ в КОК обладают гестагены: левоноргестрел, норэтистерон и норгестимат, особенно используемые в низких дозировках [6].

На обширном материале L. Keenan и соавт. установили, что использование левоноргестрела увеличивает риск ВТЭ в 2,79–4,07 раза, что является наилучшим результатом по сравнению с другими гормональными препаратами, которые увеличивают риск ВТЭ в 4,0–48,6 раза; при этом внутриматочные спирали с левоноргестрелом не увеличивают риск тромбоза [3]. По данным Ø. Lidegaard, риск венозного тромбоза при использова-

нии КОК с левоноргестрелом составляет 6 на 10 000 применений в год [2].

Частота ВТЭ достоверно возрастает при применении гормональной терапии, содержащей эстрогены и прогестины [9], это зависит от количества и типа гормональных препаратов и способа их введения (табл.). Применение КОК и гормональной заместительной терапии (ГЗТ) приводит к изменению гомеостаза организма пациентки с формированием протромботического фенотипа [10].

Риск ВТЭ в основном зависит от содержания в препаратах эстрогенов, уменьшение количества эстрогенного компонента в современных КОК 2-го и 3-го поколений при сохраняющемся клиническом эффекте привело к снижению количества ВТЭ.

Современные КОК сочетают в себе разные компоненты прогестагенов: во 2-м поколении — левоноргестрел или норгестрел, в 3-м поколении — дезогестрел, гестоден или норгестимат. Такие гестагены, как ципротерона ацетат и дроспиренон, также встречаются в КОК, но преимущественно применяются в лечебных целях. КОК 3-го поколения вдвое опаснее по частоте развития тромбозомболических осложнений (ТЭО), чем КОК 2-го поколения. Компоненты ципротерона ацетат и дроспиренон обладают еще большим риском по сравнению с КОК 3-го поколения [11]. Более мягко на компоненты гемокоагуляции действуют недавно введенные в клиническую практику контрацептивы, содержащие Е₂ с номегэстрола ацетатом [12]. Прогестагены не оказывают отрицательное влияние на факторы гемокоагуляции как при оральном, так и при парентеральном применении, независимо от режима приема: циклического или постоянного [13].

У женщин старшего возраста, которым необходимо применение ГЗТ, исходный риск ВТЭ гораздо выше, поэтому гормональная терапия приводит к еще большему росту ВТЭ. Особенно велик риск ВТЭ в начале гормональной терапии [9]. Эффект эстрогенов реализуется посредством воздействия на эстрогеновые рецепторы ER α , ER β и недавно открытый GPR30 [14]. По данным N.K. Terreg и соавт., остается открытым вопрос о частоте ВТЭ при сравнении перорального и других методов контрацепции [15]. По мнению P.M. Sandset и соавт. (2013), использование пластырей, вагинальных колец, трансдермальных препаратов с контрацептивной целью либо при ГЗТ связано с уменьшенной вероятностью развития ВТЭ по сравнению с традиционным пероральным способом применения [9].

Мини-пили

Использование небольших доз прогестинов в контрацептивах, так называемые мини-пили, не связано с риском тромботических осложнений, однако применение их в более высоких дозах в других гормональных препаратах приводит к риску увеличения ВТЭ [9]. S. Mantha и соавт. подтверждают, что использование мини-пили не связано с повышенным риском ВТЭ по сравнению с женщинами, которые не используют гормональную контрацепцию [16].

Гормональные препараты показаны в порядке убывания тромбогенности [10]

Гормональный препарат	Риск тромбоза
КОК первого поколения (прогестины норэтинодрел, норэтистерон, норэтистерона ацетат и 50 мг этинилэстрадиола)	6–12/10 000 женщин
КОК третьего поколения (прогестины дезогестрел или гестоден, норгестимат < 50 мг этинилэстрадиола)	9–12/10 000 женщин
КОК четвертого поколения (прогестин дроспиренон, диеногест или номегэстрола ацетат < 50 мг этинилэстрадиола)	9–12/10 000 женщин
КОК второго поколения (прогестины норгестрел или левоноргестрел и этинилэстрадиол < 50 мг)	5–7/10 000 женщин
Только прогестинсодержащие (норэтистерон, диацетат этинодиола, левоноргестрел, дезогестрел, линестрелон)	2–3/10 000 женщин
Внутриматочные системы (ВМС) с прогестинами (левоноргестрел)	2/10 000 женщин

Импланты

Импланты вводятся подкожно в районе плеча для обеспечения надежной контрацепции на 3–5 лет с постепенным высвобождением препарата, они содержат прогестины: мегестрола ацетат, норэтиндром, норгестрилон, этоноргестрел. Возможно применение имплантов и в лечебных целях при тяжелой дисменорее. Использование депо медроксипрогестерона ацетата (depot medroxyprogesterone acetate, DMPA) не влияет на факторы коагуляции и не повышает кровяное давление, однако вызывает увеличение содержания липопротеидов низкой плотности, уменьшает периферическую дилатацию артерий [7]. Установлено, что использование имплантов с этоноргестрелом увеличивает риск ВТЭ в 1,4 раза, а с DMPA — в 3,6 раз [3]. Частота ВТЭ, по данным Ø. Lidegaard и соавт., возрастала в 1,4 раза у женщин при использовании подкожных имплантов по сравнению с женщинами, не использующими гормональные контрацептивы [2]. Также небольшое влияние на параметры гемокоагуляции оказывает введение подкожно импланта этоноргестрела [13].

Пластыри

Применение пластырей с ЕЕ/норэлгестромином увеличивает риск ВТЭ в 7–9 раз по сравнению с пациентками, не принимающими гормональную контрацепцию [3]. Частота ВТЭ, по данным Ø. Lidegaard и соавт., при использовании пластырей составляет 9,7 на 10 000 лет использования. По сравнению с приемом КОК, содержащих левоноргестрел, риск ВТЭ после использования пластыря составлял 2,3. В плазме крови у пациенток, которые используют пластыри, на 60% возрастает содержание эстрогенов по сравнению с теми женщинами, которые принимают КОК, что приводит к увеличению на 90% риска венозного тромбоза по сравнению с препаратами КОК, содержащими левоноргестрел, и соответствует уровню ВТЭ, наблюдаемому при применении КОК 3–4-го поколения. Риск возникновения ВТЭ при использовании пластырей — 14 на 10 000 лет применения [2]. Преимуществом использования пластырей по сравнению с КОК являются эффективная абсорбция и поддержание относительно постоянного уровня гормонов в сыворотке крови. Современные пластыри насыщают организм пациентки гормонами, количество которых сравнимо с пероральным приемом КОК, содержащих 0,02 мг ЕЕ и 0,06 мг гестодена. При этом наиболее частыми побочными эффектами были головная боль (9,5%) и раздражение в месте применения пластыря (8,5%). В целом пластыри хорошо переносятся и не снижают качество жизни пациентки. По данным I. Wiegratz и соавт., из 1631 пациентки, длительно использовавших пластыри, имели место 2 эпизода ТЭЛА — у одной пациентки отмечена избыточная масса тела и гетерозиготное носительство FV Лейдена, а также подозрение на синдром Мэя–Тернера, у второй пациентки не было предрасполагающих факторов к ВТЭ, кроме табакокурения [17]. Использование минимальных доз гормонов в пластырях минимизирует риск ВТЭ. Следует помнить, что концен-

трация норгестимата в гормональном пластыре составляет 6 мг, что гораздо больше, чем в одной таблетке (250 мкг). Комбинированное применение с целью контрацепции вагинального кольца и пластыря может повышать риск ВТЭ [12].

Вагинальные кольца

Влагалищные кольца являются средствами доставки гормональных препаратов для контрацепции и лечения (эндометриоза, дефицита эстрогенов, при урогенитальной атрофии). Характеризуются постоянным пролонгированным высвобождением лекарственного препарата, при этом первый контакт препарата минует циркуляцию в печени, что обеспечивает большее всасывание. По характеру материала кольца бывают силиконовые, полиуретановые, из смеси полиэтилена с винил-ацетатом. С контрацептивной целью кольца содержат ЕЕ (эстрогенный компонент) и этоноргестрел (прогестинный компонент), которые применяются в течение 3 нед. с недельным перерывом; а также имеются кольца, содержащие только прогестагены: прогестерон, левоноргестрел и нестероиды для постоянного использования [18]. Установлено, что кольца, содержащие ЕЕ/этоноргестрел, увеличивают риск ВТЭ в 6,5 раза [3]. Частота ВТЭ, по данным Ø. Lidegaard и соавт., при применении влагалищных колец — 7,8 на 10 000 лет использования. По сравнению с пациентками, применяющими КОК с левоноргестрелом, риск ВТЭ составлял 11 на 10 000 лет использования. Учитывая вышесказанное, пациенткам рекомендуются КОК с левоноргестрелом или норгестиматом, которые имеют меньший риск ВТЭ, чем пластыри или вагинальные кольца [2].

Внутриматочные контрацептивы

Наибольшую трудность подбора контрацепции врачи испытывают при консультировании пациенток с высоким риском тромбоза и коагулопатии. Использование с этой целью у 99 пациенток длительно действующего внутриматочного контрацептива, содержащего 52 мг левоноргестрела, хорошо себя зарекомендовало: отсутствовали осложнения в виде кровотечений, а длительное применение (более 4 лет) было ассоциировано с аменореей или олигоменореей, несмотря на применение оральных антикоагулянтов у пациенток с тромбозом в анамнезе или коагулопатией [19].

Актуальной клинической задачей является контрацепция у женщин детородного возраста, имеющих высокий риск развития венозных и артериальных тромбозов. Выбор препаратов ограничен контрацептивами, содержащими прогестины (таблетки, внутриматочные контрацептивы, подкожные импланты), обратимой контрацепцией длительного действия (long-acting reversible contraception, LARC), хирургической стерилизацией [20].

Пациенткам с высоким риском тромбоза не противопоказаны LARC. Они состоят из внутриматочного контрацептива с левоноргестрелом или с подкожным имплантом с этоноргестрелом либо это медь-содержащий внутриматочный контрацептив и проявляют высокий

контрацептивный эффект. Наиболее частый побочный эффект — нарушение менструального цикла вплоть до развития аменореи.

Пациенткам, получающим антикоагулянтную терапию, противопоказано введение внутриматочных спиралей с медью или установка подкожного импланта ввиду риска кровотечений. При выборе контрацептива следует учитывать репродуктивные планы женщины, необходимость коррекции меноррагии, финансовые возможности пациентки [20].

По данным Ø. Lidegaard и соавт., пациентки, использовавшие внутриматочные контрацептивы с левоноргестрелом, не имеют повышенного риска ВТЭ (относительный риск 0,6). Использование внутриматочных спиралей с левоноргестрелом достоверно снижает риск венозного тромбоза по сравнению с КОК с левоноргестрелом; риск возрастает при повышении дозы левоноргестрела [2].

Использование внутриматочных контрацептивов, содержащих гестагены, левоноргестрел, приводит к желаемому эффекту при еще меньших дозах прогестинов в крови, не связано с увеличением риска ВТЭ и рекомендуется пациенткам, относящимся к группе риска [9].

Гормональная заместительная терапия

Следует помнить, что ГЗТ применяется, как правило, у пациенток старше 40 лет, когда могут прогрессировать изменения в системе гемостаза (увеличение содержания фибриногена, FVII, FVIII), снижение содержания антикоагулянтов (кофактора гепарина II) и торможения фибринолиза (рост содержания PAI-1) наряду с другими биохимическими изменениями, например увеличением количества холестерина и триглицеридов [21]. При наличии выраженных симптомов менопаузы — приливов и ночной потливости, развивающихся при снижении или потере выработки половых гормонов яичниками, — применяются ГЗТ, состоящие из E_2 , конъюгированного конского эстрогена и/или прогестерона [8].

Современные представления о механизме действия ГЗТ не позволяют рекомендовать гормональные препараты для предупреждения сосудистых осложнений, инфаркта миокарда и инсульта. Максимальная частота тромботических осложнений наблюдается при начале лечения КОК и ГЗТ [4].

I. Połac и соавт. оценивали эффекты таблетированных препаратов и гормонального пластыря при ГЗТ на параметры гемостаза. Установлено, что скорость полимеризации выше при использовании таблетированных гормональных препаратов, показатель лизиса фибринового сгустка достоверно замедлялся в обеих группах, но более — при использовании таблетированной формы. Активность тромбина была достоверно выше в плазме после приема ГЗТ по сравнению с данными контрольной группы и трансдермальными контрацептивами. Активность плазмина была более высокой у контрольной группы. Наивысший уровень ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI), был у пациенток, получавших таблетки,

менее выраженные показатели были в группе, применявшей пластырь, а наименьшие — в группе контроля. Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, каким образом гормональная терапия способствует ВТЭ и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии, особенно при применении таблеток. Исследования проводились у пациенток, которые принимали препараты в течение полугода [22].

Гормональная терапия на фоне приема антикоагулянтов

Женщинам с острым эпизодом ВТЭ гормональная контрацепция противопоказана, за исключением пациенток, находящихся на антикоагулянтной терапии. После острого эпизода ВТЭ возможно использование перорального гестагенного монопрепарата [6]. Из антикоагулянтов при риске ВТЭ применялись варфарин (преимущественно) и ривароксабан [19]. Пациенткам, находящимся на антикоагулянтной терапии, не показано назначение КОК и инъекционных контрацептивов, содержащих DMPA, ввиду его тромбогенного действия [20].

Описаны случаи тромбоза венозного синуса с проявлениями в виде нарушения зрения, головных болей, шума и свиста в ушах, отека зрительного нерва, появления извитости сосудов глазного дна, повышения внутричерепного давления на фоне применения DMPA [23].

Предупреждение ТЭБ при обязательном лечении гормонами

При выполнении хирургической стерилизации для профилактики ВТЭ следует назначать антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ) либо нефракционированным гепарином [20].

Первоочередной задачей врачей является исключение группы пациенток, которым противопоказаны КОК с целью контрацепции, особенно с наличием факторов риска ВТЭ: тромбофилией, сахарным диабетом, в возрасте старше 35 лет, табакокурящим, а также пациенткам с артериальной гипертензией, головной болью, включая мигрень, эпилепсией, опухолями печени. Таким пациенткам следует подбирать препарат гестагена в виде таблеток, внутриматочных контрацептивов либо вагинальных колец [6].

Механизмы влияния гормонов на факторы гемостаза

Базовая генерация тромбина является маркером риска ТЭО у здоровых пациенток [24]. При приеме КОК происходит увеличение содержания факторов свертывания, фибриногена (FI), протромбина (FII), FVII, FVIII, FX и снижение антикоагулянтов: антитромбина III, протеина S, ингибитора пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) [3, 9, 10, 22]. В отличие от физиологически протекающей беременности, прием КОК сопровождается параллельным увеличением фибринолитической активности, ростом содержания ТАП, снижением активности PAI-1 [9]. По данным D. Khialani, этинилэстрадиол увеличивает фибринолитическую

активность организма [12]. Факторы, по которым определяется гиперкоагуляция, обнаруживаются в крови пациенток: повышаются протромбиновые фрагменты F1+2, тромбин-антитромбиновые комплексы (ТАТ-комплексы), содержание D-димера, имеется повышенная резистентность к активированному протеину С (АРС) при приеме КОК и пероральной ГЗТ, параллельно происходит снижение свободной фракции протеина S и уменьшение активности TFPI. Содержание маркеров воспаления возрастает при использовании высоких доз ГЗТ по сравнению с низкими дозами, при которых частота ВТЭ невелика или отсутствует [9]. Компоненты гормональной терапии по-разному воздействуют на глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ): его содержание возрастает при использовании эстрогенов и снижается при применении прогестагенов. Влияние гормонов на гомеостаз пациенток опосредуется ГСПГ — уровни ГСПГ достоверно увеличиваются у пациенток, принимающих КОК (но не при изолированном применении прогестинов), положительно коррелируют с увеличением АРС-резистентности и генерацией тромбина в организме [25], содержанием FII и отрицательно — с активностью протеина S [24]. ГСПГ может быть использован как биомаркер протромботического состояния у женщин, применяющих гормональную контрацепцию, поскольку его сывороточный уровень возрастает при увеличении содержания эстрогенов; назначение прогестерона снижает уровень ГСПГ. При использовании КОК 3-го поколения и КОК, содержащих ципротерона ацетат, уровни ГСПГ были максимальными [24]. Однако следует помнить, что низкие уровни этого белка могут наблюдаться при сахарном диабете 2-го типа, остеопорозе [25], синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), метаболическом синдроме [26]. Предлагается использование ГСПГ в качестве маркера венозного тромбоза, наряду с показателем АРС-резистентности среди пациенток, получающих гормональную терапию в форме вагинальных колец [2].

Гормональная терапия многократно увеличивает риск ВТЭ, если имеется тромбофилия в генах: протромбина FII G20210A, FV (фактора Лейдена) [9], а также при дефиците антитромбина III, протеина S, протеина C, что ставит вопрос о целесообразности обследования на тромбофилию пациенток, которым предстоит подбор гормональных контрацептивов [12].

Действие КОК на тромбоциты неоднозначно, зависит от компонентов препаратов, эстрогены повышают содержание фактора фон Виллебранда путем прямой стимуляции клеток эндотелия. Действие эстрогенов на гемокоагуляцию можно оценить как формирование протромботического состояния: увеличивается уровень фибриногена, протромбина FII, FVII и FX, значительно возрастает АРС-резистентность, снижается содержание FV, TFPI и антитромбина, угнетается действие антикоагулянтов [4], увеличивается содержание антигена протеина C и его активность, но при этом растут и уровни ингибиторов протеина C — α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина [27]. Содержание антигена протеина S снижается (как свободного, так и общего), этот эффект

боле выражен при использовании прогестинов 3-го поколения. Действие на фибринолиз: увеличивается содержание тканевого активатора плазминогена (ТАП), TAFI, снижается содержание PAI-1 [4]. Применение эстрогенов приводит к провоспалительному эффекту. Высокие дозы эстрогенов с большей вероятностью сочетаются с ТЭО. Пероральное применение эстрогенов сопровождается повышенным риском ВТЭ. Выяснено действие эстрогенов на факторы гемокоагуляции: эстрогены (ЕЕ, Е₂) через рецепторы ER α снижают экспрессию маточной РНК TFPI и его концентрацию, в ответ на применение эстрогенов увеличивается образование активированного FX [28]. Проккоагулянтная активность увеличивается за счет активации фермента гепараназы при применении КОК [27].

Учитывая, что прием гормональных препаратов приводит к гиперкоагуляции, для оценки ее степени перспективно исследование и использование таких биомаркеров, как фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF), интерферон α (Interferon alpha — IFN- α), интерлейкин-15 (Interleukin-15 — IL-15), и цитруллинированный гистон H3 (Citruillinated histone H3 — H3cit), при принятии решения о выборе гормонального препарата [1].

Гормональная терапия и экстрагенитальная патология

КОК могут быть использованы у пациенток с неосложненным сахарным диабетом при учете возникающих факторов риска. DMPA противопоказан пациенткам с сахарным диабетом 2-го типа, но при наличии гестационного сахарного диабета в анамнезе данный метод контрацепции может быть использован. При наличии осложнений сахарного диабета подбор контрацептивов более сложный, поскольку диабетическая нефро-, нейро-, ретино- и микроангиопатия являются относительными или абсолютными противопоказаниями к использованию КОК. Выбор осуществляется среди таких методов, как контрацептивы, содержащие гестагены (кроме DMPA), внутриматочные контрацептивы [6].

Пациентки старше 35 лет, курящие более 15 сигарет в день, имеют высокий риск ВТЭ (включая развитие инфаркта миокарда). Им противопоказано назначение КОК, но возможно проведение монотерапии гестагенами или применение внутриматочных контрацептивов с левоноргестрелом [6].

При наличии гипертензии, даже хорошо контролируемой, назначение КОК относительно противопоказано. Цифры АД, превышающие 160/100 мм рт. ст., являются абсолютным противопоказанием к применению КОК. Таким пациенткам рекомендуются гестагены [6].

Использование КОК связано с возможностью развития новообразований печени, поэтому при имеющейся патологии органа гормональные препараты противопоказаны [6].

У пациенток с мигренью с аурой назначение КОК абсолютно противопоказано в связи с многократным увеличением риска инсульта, относительно противопока-

зана монотерапия гестагенами и использование систем с левоноргестрелом.

Женщины с эпилепсией вынуждены принимать противоэпилептические препараты на протяжении всей жизни. Гормоны, применяемые с контрацептивной целью, могут проявлять неблагоприятный фармакологический эффект при взаимодействии с противоэпилептическими препаратами, влияя на функцию печени и образование гормонов в этом органе. В то же время противоэпилептические препараты могут снижать эффект гормональной контрацепции, поэтому у пациенток с диагнозом «эпилепсия» предпочтительно назначение левоноргестрелсодержащих спиралей или спиралей с медью как способа контрацепции [6].

Заключение

Наиболее трудным контингентом для назначения КОК и ГЗТ являются пациентки с ВТЭ в анамнезе, тромбофилией высокого тромбогенного риска: гомозиготным носительством FV Лейден, протромбина FII, сочетанным носительством гетерозигот FV и FII, с тяжелым дефицитом антитромбина, протеина C, протеина S, с антифосфолипидным синдромом, пациентки с неблагоприятным семейным анамнезом по ВТЭ, экстрагенитальной патологией: сочетанной сердечно-сосудистой патологией, плохо контролируемой артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, инсультом, мигренью с аурой, курящие, старше 35 лет. Наиболее оптимальным методом контрацепции у этого контингента следует считать LARC [4].

Неоральные методы контрацепции являются современными и безопасными для пациенток с риском развития ВТЭ, хотя осложнения встречаются и при их использовании [15].

Следует помнить, что пациентки, не применяющие контрацептивы, в перспективе могут быть беременны и родоразрешены оперативным путем. Это увеличивает вероятность развития ВТЭ, но не принимается в расчет при сравнении групп, получающих гормональную контрацепцию, и контрольных групп. Следует помнить, что имеет место гиподиагностика ВТЭ при беременности и таким образом занижается риск ВТЭ среди пациенток, не употребляющих КОК [29].

Следует согласиться с D. Khialani и соавт., что для безопасного подбора КОК необходимо оценивать четыре клинических признака: возраст, индекс массы тела, курение, семейный анамнез и девять генетических маркеров: определение F5L (rs6025), F2 (rs1799963), F11 (rs2289252), KNG1 (rs710446), PROCRA (rs9574), 2 ABO subtypes (rs8176750 and rs8176719), CYP2C9 (rs1799853), and SUGCT (rs4379368). Возникновение преходящих тромбогенных факторов (хирургического вмешательства, иммобилизации, травмы ноги, онкологической патологии) диктует необходимость оценки целесообразности продолжения/отмены КОК [12].

Из полученной информации следует, что у пациенток при использовании имплантов либо внутриматочных спиралей, содержащих левоноргестрел, риск ВТЭ уве-

личивается незначительно по сравнению с женщинами, не применяющими половые стероиды [2].

Перспективно использование новых антикоагулянтов, точкой приложения которых являются FXI и FXII, совместно с гормональной контрацепцией у пациенток, перенесших острый эпизод ВТЭ [1].

Перед лечением гормонами пациентки должны быть обследованы. Биохимические исследования включают определение общего холестерина, его фракций, триглицеридов. Пациентка не должна относиться к группе риска по развитию гипертонической болезни, иметь патологию печени, неврологическую симптоматику, входить в группу риска по развитию рака молочной железы. При наличии семейного тромботического анамнеза целесообразно обследование женщины на тромбофилию. Проведение ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей показано пациенткам, имевшим венозные тромбозы в анамнезе. При наличии гинекологической патологии и лечении гормонами следует определить цель и длительность лечения, а также наличие противопоказаний к назначению половых стероидов.

В перспективе возможно определение маркеров гиперкоагуляции, которые позволят стратифицировать пациенток с планируемой гормональной терапией по группам риска ВТЭ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nicholson M., Chan N., Bhagirath V., Ginsberg J. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *Clin. Med.* 2020;9(8):2467. DOI: 10.3390/jcm9082467
2. Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ.* 2012;344:e2990. DOI: 10.1136/bmj.e2990
3. Keenan L., Kerr T., Duane M., Van Gundy K. Systematic Review of Hormonal Contraception and Risk of Venous Thrombosis. *Linacre Q.* 2018;85(4):470-477. DOI: 10.1177/0024363918816683
4. Abou-Ismaïl M.Y., Sridhar D.C., Nayak L. Estrogen and Thrombosis: a Bench to Bedside Review. *Thromb. Res.* 2020;192:40-51. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.008
5. Manzoli L. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism a Systematic Review and Metaanalysis. *Drug. Saf.* 2012;35(3):191-205. DOI: 10.2165/11598050-000000000-00000
6. Römer T. Medical eligibility for contraception in women at increased risk. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2019;116(45):764-774. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0764
7. Regidor P.A. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget.* 2018;9(77):34628-34638. DOI: 10.18632/oncotarget.26015
8. Shufelt C.L., Pacheco C., Tweet M.S., Miller V.M. Sex-specific physiology and cardiovascular disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018;1065:433-454. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_27
9. Per Morten Sandset Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb. Res.* 2013;131(1):4-7. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70009-4
10. Gialeraki A., Valsami S., Pittaras T., Panayiotakopoulos G., Politou M. Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2016. DOI: 10.1177/1076029616683802
11. van Hylckama Vlieg 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:b2921. DOI: 10.1136/bmj.b2921

12. Khialani D., Rosendaal F., van Hylckama Vlieg A. Hormonal Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020;46(8):865–871. DOI: 10.1055/s-0040-1715793
13. Schindler A.E. Differential effects of progestins on hemostasis. *Maturitas.* 2003;46(1):31–7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.09.016
14. Eyster K.M. The estrogen receptors: an overview from different perspectives, in Estrogen Receptors. *Methods Mol. Biol.* 2016;1366:1–10. DOI: 10.1007/978-1-4939-3127-9_1
15. Tepper N.K., Dragoman M.V., Gaffield M.E., Curti K.M. Non-oral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. *Contraception.* 2017;95(2):130–139. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.10.005
16. Mantha S., Karp R., Zwicker J.I. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4944. DOI: 10.1136/bmj.e4944
17. Wiegatz I., Bassol S., Merz M. Effect of a low-dose contraceptive patch on efficacy, bleeding pattern, and safety. *Reprod. Sci.* 2014;21(12):1518–25. DOI: 10.1177/1933719114532840
18. Rafiei F., Tabesh H., Mottaghy K. Development of Hormonal Intra-vaginal Rings: Technology and Challenges. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(7):789–806. DOI: 10.1055/a-1369-9395
19. Brull E.P., Fernandes A., Monteiro I., Bahamondes L., Juliato C.R.T. Safety and bleeding patterns of the levonorgestrel 52-mg intrauterine system among women with thrombosis or coagulopathy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020;151(3):355–361 DOI: 10.1002/ijgo.13378
20. Gray B., Floyd S., James A.H. Contraceptive Management for Women Who Are at High Risk of Thrombosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2018;61(2):243–249 DOI: 10.1097/GRF.0000000000000356
21. Mari D., Ogliari G., Castaldi D., Vitale G., Bollini E.M., Lio D. Hemostasis and ageing. *Immun. Ageing.* 2008;5:12. DOI: 10.1186/1742-4933-5-12
22. Połać I., Borowiecka M., Wilamowska A., Nowak P. Coagulation and fibrinolytic parameters in women and the effects of hormone therapy; comparison of transdermal and oral administration. *Gynecol. Endocrinol.* 2013;29(2):165–8. DOI: 10.3109/09513590.2012.730567
23. Barmas-Alamdari D., Sodhi G.S., Spitze A.R. Extensive cerebral venous sinus thrombosis due to medroxyprogesterone acetate. *Neuroophthalmology.* 2020;45(1):52–55. DOI: 10.1080/01658107.2020.1797823
24. Hugon-Rodin J., Alhenc-Gelas M., Hemker H.C., Brailly-Tabard S., Guiochon-Mantel A., PluBureau G., Scarabin P.Y. Sex hormone-binding globulin and thrombin generation in women using hormonal contraception. *Biomarkers.* 2017;22(1):81–85. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1204010
25. Arathimos R., Millard L.A.C., Bell J.A., Relton C.L., Suderman M. Impact of sex hormone-binding globulin on the human phenotype. *Hum. Mol. Genet.* 2020;29(11):1824–1832. DOI: 10.1093/hmg/ddz269
26. Simons P.I.H.G., Valkenburg O., Stehouwer C.D.A., Brouwers M.C.G.J. Sex hormone-binding globulin: biomarker and hepatokine? *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(8):544–553. DOI: 10.1016/j.tem.2021.05.002
27. Kemmeren J.M. et al., Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V (Leiden) mutation: a randomized trial. *Blood.* 2004;103(3):927–33. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1285
28. Ali H.O., Stavik B., Dørum E., Iversen N., Sandset P.M., Skretting G. Oestrogen induced downregulation of TFPI expression is mediated by ERα. *Thromb. Res.* 2014;134(1):138–43. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.04.004
29. Kline J.A., Richardson D.M., Than M.P., Penaloza A., Roy P.M. Systematic review and meta-analysis of pregnant patients investigated for suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2014;21(9):949–59. DOI: 10.1111/acem.12471

Поступила 23.10.2021

Информация об авторах/Information about the authors

Мельников Андрей Павлович (Mel'nikov Andrey P.) — канд. мед. наук, старший научный сотрудник акушерского физиологического отделения МОНИИАГ, ORCID: 0000-0002-7426-9040
Федоренко Виктория Александровна (Fedorenko Victoria A.) — клинический ординатор по специальности акушерство и гинекология МОНИИАГ, ORCID: 0000-0002-4365-5440