

ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ КОМБИНИРОВАННЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Верейна Н.К., Мовчан Т.В., Чулков В.С.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, e-mail: vereinanata@yandex.ru

Цель исследования: оценить вклад наследственных и приобретенных факторов в вероятность развития тромбозов на фоне применения комбинированной гормональной контрацепции. Тип исследования – «случай-контроль». «Случай» – женщины с венозным или артериальным тромбозом; «Контроль» – женщины без тромбозов на фоне применения комбинированной гормональной контрацепции. Критерии включения: возраст 18–49 лет, инструментально верифицированный первый эпизод артериального или венозного тромбоза, прием комбинированной гормональной контрацепции на момент развития тромбоза. Всего включена 131 пациентка: в группу «Случай» - 76 человек (58,0%); в группу «Контроль» – 55 человек (42,0%). Средний возраст составил 34±6 лет. В структуре преобладали тромбозы глубоких вен нижних конечностей (77,6%), включая тромбоз эмболию легочной артерии (21,1%). Ишемические инсульты выявлены в 18,4% и тромбозы церебральных вен - в 3,9% случаев. По результатам множественной логистической регрессии наиболее значимыми независимыми детерминантами были: наличие сердечно-сосудистых заболеваний с преобладанием артериальной гипертензии (отношение шансов 15,3; 95% доверительный интервал 3,0–79,2; $p=0,001$); возраст ≥ 40 лет (отношение шансов 9,4; 95% доверительный интервал 2,7–32,5; $p<0,001$); наследственные и приобретенные тромбофилии высокого риска (отношение шансов 5,9; 95% доверительный интервал 1,1–32,4; $p=0,04$); отягощенная наследственность по венозному тромбоз эмболизму до 50 лет у родственников 1-й линии родства (отношение шансов 5,2; 95% доверительный интервал 1,7–15,6; $p=0,004$); индекс массы тела ≥ 25 кг/м² (отношение шансов 1,1; 95% доверительный интервал 1,0–1,3; $p=0,048$).

Ключевые слова: комбинированные гормональные контрацептивы, факторы риска, венозный тромбоз эмболизм, артериальный тромбоз, эстроген, прогестин.

RISK FACTORS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN WOMEN USING COMBINED HORMONAL CONTRACEPTIVES

Vereina N.K.¹, Movchan T.V.¹, Chulkov V.S.¹

¹FGBOU VO "South Ural State Medical University Ministry of Health of Russia", Chelyabinsk, e-mail: kanc@chelsma.ru

Aim: to estimate the contribution of the inherited and acquired factors to probability of the occurrence of thrombosis in users of the combined hormonal contraception. «Case-control» study. «Cases» were women with the developing venous or arterial thrombosis during the use of combined hormonal contraception; «control» is women taking combined hormonal contraception without thromboses. Inclusion criteria: age 18-49, the first episode of verified arterial or venous thrombosis, use of combined hormonal contraception during the development of thrombosis. Results. 131 women were enrolled: 76 persons were included in «cases» and 55 – in «control» groups. Age averaged 34±6 years. In «cases» 59 women had venous thromboembolism (77,6%), including pulmonary embolism in 16 cases (21,1%). An ischemic stroke was found in 14 (18,4%); thrombosis of cerebral venous vessels - in 3 (3,9%) women. According to the results of multiple logistic regression analysis, the most significant factors were: cardiovascular diseases with prevalence of arterial hypertension (odds ratio 15,3; 95% Confidence Interval 3,0-79,2; $p=0,001$); age ≥ 40 years (odds ratio 9,4; 95% Confidence Interval 2,7-32,5; $p<0,001$); high risk thrombophilias (odds ratio 5,9; 95% Confidence Interval 1,1-32,4; $p=0,04$); the presence of venous thromboembolism up to 50 years in relatives of the first line of kinship (odd ratio 5,2; 95% Confidence Interval 1,7-15,6; $p=0,004$); an body mass index ≥ 25 kg/m² (odd ratio 1,1; 95% Confidence Interval 1,0-1,3; $p=0,048$).

Keywords: combined hormonal contraceptives, risk factors, venous thromboembolism, arterial thrombosis, estrogen, progestin.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время комбинированная гормональная контрацепция является эффективным и широко

применяемым методом во всем мире, около 104 миллионов женщин ежегодно используют ее с противозачаточной и лечебной целью [1-4]. Абсолютный риск развития тромбоза среди пациенток, принимающих современные комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), низкий, но вместе с тем он в 3-6 раз выше в сравнении с женщинами, не использующими КГК [1-3]. По данным эпидемиологических исследований, риск венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) у женщин, использующих КГК, варьирует в диапазоне 3–9/10000 человеко-лет [4], риск артериальных тромботических осложнений еще ниже и составляет от 0,9 до 3,5/10000 человеко-лет [5]. Установлена обратная зависимость риска тромбозов от дозы эстрогенового компонента, но дискутабельна зависимость от типа прогестина [6]. При решении вопроса о возможности применения КГК рекомендуется использовать медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (ВОЗ, 5th edition, 2015) [3]. В них на основании междисциплинарного подхода определены категории риска с учетом биологических особенностей пациентки и целого спектра патологических состояний: I категория – состояние, при котором можно пользоваться данным методом контрацепции без ограничений при любых обстоятельствах; II категория – состояние, при котором преимущества данного метода контрацепции превышают теоретический или реальный доказанный риск его использования; III категория – состояние, при котором риск обычно превышает преимущества данного метода контрацепции. В этих случаях необходима тщательная клиническая оценка и доступность клинического наблюдения. К IV категории относятся состояния, при которых использование данного метода контрацепции противопоказано, так как риск для здоровья неприемлемо высок. Недостаточная осведомленность практических врачей разного профиля о критериях, включенных в определенную категорию приемлемости, в том числе заболеваний внутренних органов, сочетаний факторов сердечно-сосудистого риска, отсутствие переоценки риска в динамике, способны привести к многократному возрастанию риска и реализации тромботических событий у молодых фертильных женщин.

Цель исследования: оценить вклад наследственных и приобретенных факторов в вероятность развития тромбозов на фоне применения комбинированной гормональной контрацепции.

Материал и методы исследования. Тип исследования – «случай-контроль». «Случаи» - женщины с реализовавшимся венозным или артериальным тромбозом на фоне применения комбинированной гормональной контрацепции. «Контроль» - пациентки без тромбозов на фоне применения КГК. Источниковая популяция: пациентки, направленные в городской отдел патологии гемостаза на базе МАУЗ «ГКБ № 11» г. Челябинска за период 01.01.2014 – 31.12.2017.

Критерии включения: возраст 18–49 лет; наличие первого эпизода инструментально верифицированного артериального или венозного тромбоза; прием эстроген/гестаген содержащих контрацептивов на момент развития тромбоза; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие артериального и венозного тромбоза в анамнезе; злокачественные новообразования (в анамнезе до 5 лет); проведение менопаузальной гормональной терапии.

Метод выборки: сплошной.

Методы исследования. Клинические: сбор анамнеза и анализ медицинской документации с заполнением специально разработанной анкеты, клинический осмотр. Лабораторное обследование включало тестирование на мутацию фактора V Лейден, мутацию в гене протромбина F II (20210 G/A) (ПЦР, амплификатор «Терцик»; реактивы «ДНК-технология»); активность антитромбина, протеинов С и S (коагулометр Sysmax 560, реактивы Siemens); определение 4 критериальных антифосфолипидных антител: волчаночный антикоагулянт (стандартизованный коагуляционный метод), антитела к кардиолипинам Ig M и Ig G, антитела к бета2-гликопротеину 1 (ИФА-анализатор - Bio-Rad 680, реактивы Orgentec). При выявлении антифосфолипидных антител проводилось повторное исследование не менее чем через 12 недель. Определение уровня антикоагулянтов проводилось не менее чем через 2 недели после завершения антикоагулянтной терапии.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ MedCalc (Version 18.11.3, 2018). При распределении признака в выборке, близком к нормальному, количественные значения представлялись в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$). При распределении признака, отличном от нормального, рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Me ; 25-75%). Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках при распределении, близком к нормальному, применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными (процентами) частотами. Оценка межгрупповых различий по качественным признакам проводилась с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 – с помощью точного двустороннего теста Фишера. При проведении линейного корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При проведении многофакторного анализа данных применялся метод множественной логистической регрессии. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно критериям включения –

исключения, в исследование исходно была включена 131 пациентка, принимающая КГК. Средний возраст составил 34 ± 6 лет. В основную группу «Случаи» вошли 76 пациенток (58,0%), в контрольную группу «Контроль» – 55 пациенток (42,0%). Средний возраст на момент развития тромбоза для «случаев» составил $34 \pm 7,7$ года. Доля женщин в возрасте ≥ 40 лет в группе «Случаи» оказалась больше в 3 раза (26,2%), чем в группе «Контроль» (7,3%) ($p < 0,05$). Между риском развития тромбоза и возрастной группой (≥ 40 лет) установлена прямая корреляционная связь ($r=0,316$, $p<0,001$). В обеих группах применяли преимущественно монофазные комбинированные оральные контрацептивы – 126 пациенток, вагинальные кольца (этинилэстрадиол 2,7 мг + этоноргестрел 11,7 мг) – 5 пациенток. В группе «Случаи» чаще принимали низкодозированный этинилэстрадиол (ЭЭ) в дозе 30 и 35 мкг – 56,6%, а в группе «Контроль» чаще использовали микродозированный ЭЭ (в дозе 20 мкг) – 43,4%. В качестве гестагенового компонента в группе «Случаи» наиболее часто встречался дроспиренон в дозе 3 мг – у 28 человек (36,8%), в группе «Контроль» – у 11 (20,0%) ($p < 0,05$). В настоящее время КГК, содержащие в качестве гестагенового компонента дроспиренон, ципротерона ацетат, дезогестрел, гестоден, ассоциируют с более высоким риском, поскольку, по данным ряда исследований, они увеличивают риск ВТЭ в 6 раз по сравнению с теми, кто не принимал КГК, и в 2 раза – по сравнению с пользователями гормональной контрацепции с норэтистероном, левоноргестрелом или норгестиматом [6].

Структура тромбозов в группе «Случаи» представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура тромбозов у женщин, принимающих комбинированные гормональные контрацептивы

Тромботическое событие	Группа «Случаи», N=76	Частота встречаемости
	N	%
Венозный тромбоемболизм:	59	77,6
- ТЭЛА	16	21,1
- проксимальный тромбоз глубоких вен	33	43,4
- дистальный тромбоз глубоких вен	14	18,4
Острые нарушения мозгового кровообращения:	17	22,4
- тромбоз церебральных венозных сосудов	3	3,9
- ишемический инсульт	14	18,4

В структуре тромботических событий, развившихся у женщин, принимающих КГК, преобладали ВТЭ – 59 человек (77,6%), включая случаи ТЭЛА – 16 (21,1%). Артериальные тромбозы были представлены только ишемическими инсультами – 14 человек (18,4%), тромбоз церебральных вен выявлен у 3 пациенток (3,9%). Необходимо отметить, что у 40

женщин (52,6%) пусковой фактор не удалось обнаружить, в остальных случаях триггерами являлись оперативные вмешательства, травмы с иммобилизацией, острые инфекции с постельным режимом более 3 суток, авиаперелеты.

Считается, что критическим периодом, связанным с поликомпонентным влиянием КГК на систему гемостаза, являются первые 6 месяцев от начала приема препаратов [1; 2]. Длительность применения препаратов до развития тромбоза в нашем исследовании составила от 2 недель до 10 лет, лишь у трети пациенток (34,5%) тромбоз реализовался в первые 6 месяцев от старта терапии, 22 человека (40,7%) принимали КГК более 1 года. Очевидно, в этих случаях большой вклад в реализацию тромбоза вносят дополнительные факторы риска, появившиеся или усугубляющиеся в динамике. Зачастую пациентки самостоятельно продолжают прием КГК, не обращаясь к врачу, без переоценки риска. Вместе с тем венозные тромбоэмболические осложнения в возрастной группе 45–49 лет регистрируют в 8 раз чаще, чем у 15–19-летних, ишемический инсульт – в 20 раз, а инфаркт миокарда – в 100 раз чаще. Большое значение имеет комбинация факторов риска, обладающих потенцирующим воздействием. Так, при комбинации «КГК + курение + возраст 35 лет и старше» риск артериальных тромбозов может возрастать до 485 случаев на 10 тыс. женщин в год [3]. Доля курящих женщин в нашем исследовании оказалась незначимо выше в группе «Контроль»: 23,6% против 14,5% в группе «Случай». Но частота комбинаций ≥ 2 факторов риска в группе «Случай» составила 43,1%, в 1,5 раза превышая частоту в группе «Контроль» - 29,5%.

Тромботический риск возрастает и при сочетании факторов риска с хроническими соматическими заболеваниями. По данным крупного эпидемиологического исследования, включавшего 1309 женщин, при сочетании курения с артериальной гипертензией на фоне применения КГК относительный риск инфаркта миокарда составил 71.4; 95% доверительный интервал [16.5–309] [7]. Основные различия в частоте встречаемости хронических соматических заболеваний представлены в таблице 2.

Таблица 2

Различия в частоте хронических соматических заболеваний у женщин, принимающих комбинированные гормональные контрацептивы, в группах «Случай» и «Контроль»

Заболевания	Группа «Случай», N=76	Частота, %	Группа «Контроль», N=55	Частота, %	P
Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)	19	25	2	3,6	0,001
- из них – артериальная	14	18,4	5	9,1	0,1

гипертензия					
Заболевания ЖКТ	12	15,8	13	23,6	0,2
- в т.ч. хр. холецистит	12	15,8	2	3,6	0,02
Ожирение	9	11,8	3	5,5	0,2

При анализе структуры сопутствующей соматической патологии выявлено, что в группе с тромбозами достоверно чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания (25% и 3,6%; $p=0,001$), с преобладанием артериальной гипертензии, а также хронический холецистит (15,8% и 3,6%; $p=0,02$). Более высокая частота хронического холецистита и желчнокаменной болезни на фоне применения КГК была установлена ранее в ряде исследований. Она ассоциируется как со способностью эстрогенов повышать синтез холестерина и содержание его в желчи, так и со снижением моторики желчного пузыря под влиянием гестагенов [8]. Частота ожирения в группе «Случаи» в 2 раза превышала показатель в группе «Контроль», не достигая статистической значимости.

С учетом молодого возраста пациенток нами было проведено изучение семейного тромботического анамнеза и тестирование на генетические и приобретенные тромбофилии высокого риска (наследственные дефициты антитромбина, протеинов С и S, мутации фактора V Лейден и в гене протромбина F II 20210A, антифосфолипидный синдром). Указание на отягощенную наследственность по тромбозам до 50 лет чаще встречалось в группе «Случаи» - 26,3%, по сравнению с группой «Контроль» - 10,9% ($p<0,05$). Тромбофилии высокого риска выявлены у 11 человек (14,5%) в группе «Случаи» и у 2 человек (3,6%) – в группе «Контроль» ($p<0,05$). Полные диагностические критерии антифосфолипидного синдрома (АФС) установлены у 4 женщин в группе «Случаи» (5,3%) при отсутствии АФС в группе «Контроль». Важно отметить, что у 6 пациенток из группы «Контроль» (11%) была обнаружена транзиторная (менее 12 недель) циркуляция различных типов антифосфолипидных антител в титрах меньше диагностических, что согласуется с данными, приводимыми нами ранее [9]. В настоящее время рутинное тестирование на тромбофилии перед назначением КГК признано нецелесообразным, но оно может быть полезным для женщин с отягощенным семейным анамнезом по ВТЭ или при установлении тромбофилии у родственников 1-й линии родства. При этом следует помнить, что отягощенный семейный тромботический анамнез – это самостоятельный фактор риска (ОШ 4,2; 95% ДИ: 1,32-12,2) [10].

Данные пошагового многофакторного анализа по выявлению наиболее значимых характеристик, независимо связанных с развитием тромбозов на фоне применения КГК, представлены в таблице 3 с указанием отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного

интервала (ДИ).

Таблица 3

Факторы, независимо ассоциированные с развитием артериальных и венозных тромбозов у женщин, использующих комбинированные гормональные контрацептивы

(Модель – множественная логистическая регрессия; Р для модели в целом < 0,0001)

Фактор	ОШ	95% ДИ	Р
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний	15,3	3,0-79,2	0,001
Возраст ≥ 40 лет	9,4	2,7-32,5	<0,001
Тромбофилии высокого риска	5,9	1,1-32,4	0,04
ВТЭ до 50 лет у родственников 1-й линии родства	5,2	1,7-15,6	0,004
Индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м ²	1,1	1,0-1,3	0,048

При анализе модели множественной логистической регрессии (зависимая переменная – «наличие тромбоза на фоне применения КГК»; 1/0) наиболее важными детерминантами оказались: наличие сердечно-сосудистых заболеваний, возраст ≥ 40 лет, наличие тромбофилии высокого риска, отягощенная наследственность по ВТЭ до 50 лет у родственников 1-й линии родства, избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²). Доля верно предсказанных случаев для модели - 74,8%. Площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,81; 95% ДИ: 0,74–0,88.

Выводы

1. В структуре тромбозов, развившихся у женщин, принимающих КГК, преобладали венозные тромбоэмболические осложнения (77,6%). Артериальные тромбозы были представлены ишемическими инсультами.

2. При сравнении групп по частоте соматической патологии выявлено, что в группе с тромбозами достоверно чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания и хронический холецистит.

3. Наиболее важными независимыми факторами риска, ассоциированными с развитием артериальных и венозных тромбозов у женщин, использующих комбинированные гормональные контрацептивы, являлись: наличие сердечно-сосудистой патологии, возраст ≥ 40 лет, тромбофилии высокого риска, отягощенная наследственность до 50 лет по венозному тромбоэмболизму, индекс массы тела ≥ 25 кг/м².

Список литературы

1. Дикке Г.Б., Соловьёва А.В. Контрацепция и тромбозы. Пути снижения тромботического

риска у женщин, применяющих КОК. Информационный бюллетень / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 16 с.

2. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Иванова Е.В., Сасунова Р.А. Контрацепция и возможности персонализированного подхода к ее назначению в различные возрастные периоды женщины // Фарматека. 2014. № 4 (277). С. 3-12.

3. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th edition. Geneva: WHO 2015. [Электронный ресурс]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/172915/WHO_RHR_15.07_eng.pdf;jsessionid=219F69C1525B3B048F6899F09DF05D9E?sequence=1 (дата обращения: 10.02.2019).

4. Dragoman M.V., Tepper N.K., Fu R., Curtis K.M., Chou R., Gaffield M.E. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018. Vol. 141. no 3. P. 287-294. DOI: 10.1002/ijgo.12455.

5. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M., Stijnen T., Algra A., Dekkers O.M. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 8. P. CD011054. DOI: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.

6. Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Vandembroucke 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. Vol. 339. P. b2921. DOI: 10.1136/bmj.b2921.

7. World Health Organization Collaborative Study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997. Vol. 349. P. 1202-1209.

8. Etminan M., Delaney J, Brian Bressler B., Brophy J. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study. *CMAJ.* 2011. Vol. 17. no 183 (8). P. 899-904. DOI: 10.1503/cmaj.110161.

9. Вереина Н.К., Сеницын С.П., Чулков В.С. Частота выявления антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома у женщин с тромбозами и/или акушерскими осложнениями в анамнезе. *Экология человека.* 2011. № 11. С. 49-53.

10. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016. Vol. 41. P.154–164. DOI: 10.1007/s11239-015-1316-1.