

© Коллектив авторов, 2019

Н.М. ХАМАНИ, Р.А. САИДОВА, И.В. ХАМАНИ,
Т.Я. МАШКОВА, Е.С. ЕГОРОВА, И.С. КАЛАШНИКОВА

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРИЕМЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия

Несмотря на совершенствование и широкое применение гормональных контрацептивов, как одного из самых надежных методов контрацепции, так и метода лечения многих гинекологических заболеваний, различные тромботические осложнения до сих пор являются частыми и самыми опасными побочными эффектами данных препаратов.

Цель. Обоснование необходимости исследования системы гемостаза у женщин, принимающих гормональные контрацептивы с целью профилактики венозной тромбоэмболии.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ 56 пациенток репродуктивного возраста с тромбозами на фоне приема гормональных контрацептивов.

Результаты. По данным анализа генетических и приобретенных форм тромбофилии у пациенток с тромбозами на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов было выявлено, что у 75% присутствовали те или иные формы тромбофилии. У 80,5% из всех пациенток с генетической тромбофилией имел местоотягощенный семейный тромботический анамнез

Заключение. Исследование системы гемостаза перед назначением комбинированных оральных контрацептивов, позволяет своевременно идентифицировать женщин группы высокого риска тромботических осложнений.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, генетическая тромбофилия, тромботические осложнения, антикоагулянтная терапия, нарушения системы гемостаза.

Вклад авторов. Хамани Н.М., Саидова Р.А., Хамани И.В., Машкова Т.Я., Егорова Е.С., Калашникова И.С.: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

Конфликт интересов и финансирование. Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования: Хамани Н.М., Саидова Р.А., Хамани И.В., Машкова Т.Я., Егорова Е.С., Калашникова И.С. Ретроспективный анализ факторов риска тромботических осложнений при приеме комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология*. 2019;6:108-114. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.6.108-114>

N.M. KHAMANI, R.A. SAIDOVA, I.V. KHAMANI,
T.YA. MASHKOVA, E.S. EGOROVA, I.S. KALASHNIKOVA

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR THROMBOTIC EVENTS DUE TO THE USE OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation

Despite the improvement and widespread use of hormonal contraceptives, both one of the most reliable methods of contraception and a treatment for many gynecological diseases, various thrombotic events are still common and most dangerous side effects of these drugs.

Objective. To provide a rationale for the need to study the hemostatic system in women taking hormonal contraceptives in order to prevent venous thromboembolism.

Subjects and methods. A total of 56 reproductive-aged patients with thrombosis who received hormonal contraceptives were retrospectively analyzed.

Results. The genetic and acquired forms of thrombophilia in patients with thrombosis who took combined oral contraceptives were analyzed. 75% of them were found to present with some forms of thrombophilia. 80.5% of all patients with genetic thrombophilia had a compromised family thrombotic history.

Conclusion. *The study of the hemostatic system before using combined oral contraceptives allows timely identification of women at high risk for thrombotic events.*

Keywords: *combined oral contraceptives, genetic thrombophilia, thrombotic events, anticoagulant therapy, hemostatic system disorders.*

Authors' contributions. *Khamani N.M., Saidova R.A., Khamani I.V., Mashkova T.Ya., Egorova E.S., Kalashnikova I.S.:* conception and design of the investigation, material collection and processing, statistical data processing, writing the text, editing.

Conflict of interests, financing. The authors declare that there is no need to disclose financial support or a conflict of interests regarding this publication.

For citations: N.M. Khamani, R.A. Saidova, I.V. Khamani, T.Ya. Mashkova, E.S. Egorova, I.S. Kalashnikova. Retrospective analysis of risk factors for thrombotic events due to the use of combined oral contraceptives Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2019; (6): 108-114 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.6.108-114>

Гормональные контрацептивы за 60 лет своего существования стали не только одним из самых надежных методов предохранения от нежелательной беременности, но и важным компонентом успешной терапии многих гинекологических заболеваний. Однако, с момента выхода на рынок первых комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в 60-х годах XX в. вплоть до настоящего момента, тромботические осложнения продолжают оставаться на первом месте в списке побочных эффектов данной группы препаратов. За все эти годы было проведено множество исследований, направленных на изучение влияния КОК на систему гемостаза и их роль в патогенезе осложнений, связанных с нарушением свертываемости крови [1, 2]. Благодаря этим исследованиям, с момента появления первых контрацептивов до настоящего времени, препараты прошли большой эволюционный путь, в результате которого не только многократно уменьшилась доза эстрогенов, но и улучшилось качество гестагенов в составе КОК. Таким образом, число случаев тромботических осложнений на фоне приема КОК значительно уменьшилось, но до сих пор является проблемой номер один в современной медицинской практике [3, 4].

В настоящее время установлено, что важнейшей причиной тромботических осложнений являются исходные, порой скрытые, нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам. КОК даже с низким содержанием эстрогенного компонента могут представлять опасность в условиях генетической или приобретенной тромбофилии, циркуляции антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии [4, 5]. К сожалению, до сих пор эти важнейшие факторы риска не всегда учитываются при назначении этого метода контрацепции.

Данные, полученные за последнее время о наследственных и приобретенных формах тромбофилии, позволили переосмыслить причины и патогенетические механизмы тромботических осложнений, в том числе в процессе приема КОК. Тромбофилии есть ни что иное, как наследственные или приобретенные дефекты системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному тромбообразованию. Согласно данным литературы, каждая мутация или полиморфизм генов различаются по распростра-

ненности в популяции, а также механизмам и степени влияния на систему свертывания крови [6–9].

Цель исследования — обоснование необходимости исследования системы гемостаза у женщин, принимающих КОК с целью профилактики венозной тромбоземболии (ВТЭ).

Материалы и методы

В работе представлены результаты комплексного клиничко-лабораторного обследования 56 пациенток репродуктивного возраста от 18 до 40 лет с тромбозами на фоне приема КОК. На первом этапе клинического обследования особое внимание было уделено изучению анамнеза пациенток, наличию отягощенного семейного тромботического анамнеза. Были собраны подробные сведения о приеме КОК: с какого возраста, с какой целью был назначен препарат, какой конкретно препарат был назначен, длительность приема препарата, при которой произошел тромбоз.

На базе кафедры акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова «Сеченовский Университет» проводилось подробное изучение системы гемостаза обследуемых пациенток. В первую очередь, проводились исследования на наличие генетических и приобретенных форм тромбофилии, а также на наличие полиморфизмов генов тромбофилической направленности. Исследование системы гемостаза включало: определение генетических форм тромбофилии методом полимеразной цепной реакции (полиморфизмы генов системы фибринолиза: ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1) 675 4G/5G, фибриногена -455G/A, фактора XIII 163G/T; генетически обусловленные дефекты коагуляционного звена гемостаза: мутации F V Leiden, протромбина G20210A, протромбина Thr165Met, F VII A353G; полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов: GpIa 807C/T, GpIIb 1565T/C; мутации генов фолатного цикла: MTHFR C677T, MTHFR 1298 A/C (MTAC), MTRR, MTR; дефекты антикоагулянтного звена гемостаза: наследственный дефицит протеина C, протеина S, антитромбина III); полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов: интерлейкин (IL)-6 174 G/C, IL-1β 31 T/C), определение уровня гомоцистеина (иммуноферментный метод с использованием реактивов Axis фирмы Axis-Shield

AS, Норвегия на приборе ANTOS 2020), определение активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, уровня фибриногена, тромбоэластографию (Hellige, Германия), определение агрегации тромбоцитов (Payton, США), количества тромбоцитов, уровней D-димера (латекс-тест Dimertest, Agen, Австралия), комплексов тромбин-антитромбин, определение глобальной функции протеина С («Парус»-тест, прибор «START 4», Stago, Франция). Диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС) включала: антифосфолипидные антитела (АФА) (иммуноферментный метод, Stago, Asserachrom APA), волчаночный антикоагулянт, кофакторы антифосфолипидных антител (антитела к бета-2 гликопротеину I, антитела к протромбину, антитела к аннексину V, антитела к кардиолипину).

Результаты

В первую очередь, был проведен анализ препаратов гормональной контрацепции среди пациенток с ВТЭ. Большинство обследованных женщин принимали препараты, которые содержат дроспиренон в качестве гестагена и отличаются между собой дозой эстрогена и схемой приема препарата.

Анализ полученных данных показал, что у большинства пациенток (70%) случаи ВТЭ на фоне приема КОК были зарегистрированы в первые 3 месяца приема препарата, у 20% пациенток эпизод ВТЭ случился в период от 3-х мес до полугода приема КОК, у 10% пациенток — от полугода до года приема КОК (рис. 1).

Рис. 1. Длительность приема КОК, после которого произошел тромбоз

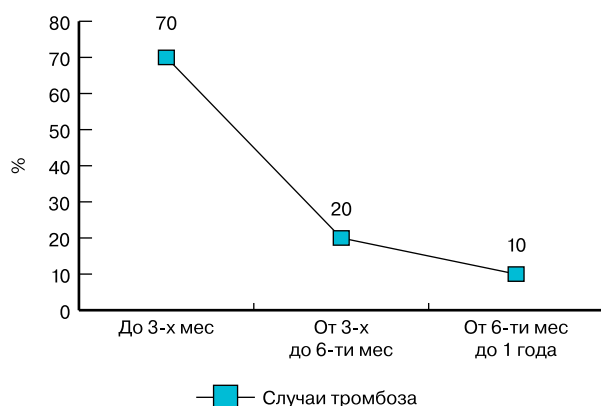
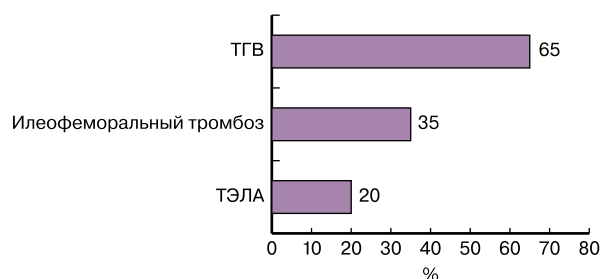


Рис. 2. Локализация тромбозов на фоне приема КОК



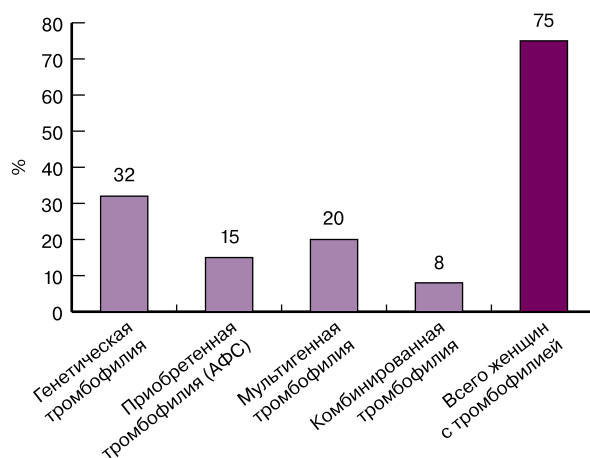
Анализ локализации тромбозов у обследуемых пациенток показал, что на фоне приема КОК поражение сосудов, в основном, было локализовано в глубоких венах нижних конечностей — 65%, илеофemorальный тромбоз был диагностирован у 35% пациенток, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — у 20% (рис. 2).

По данным анализа генетических и приобретенных форм тромбофилии у пациенток с ВТЭ на фоне приема КОК, было выявлено, что у 75% присутствовали те или иные формы тромбофилии. Из них у 32% пациенток была обнаружена генетическая тромбофилия, у 20% — мультигенная форма тромбофилии, у 15% — АФС. Комбинированные формы тромбофилии, включающие в себя сочетание приобретенной (АФС) и генетической/мультигенной форм, были обнаружены у 8% пациенток (рис. 3). У остальных 25% пациенток были обнаружены полиморфизмы генов системы гемостаза низкого тромботического риска. Интерес представляет тот факт, что у 80,5% из всех пациенток с генетической тромбофилией имел место отягощенный семейный тромботический анамнез, что свидетельствует о значимости подробного сбора семейного тромботического анамнеза перед назначением препаратов гормональных контрацептивов.

Анализ частоты встречаемости тех или иных мутаций и тромбофилических полиморфизмов в группе женщин с ВТЭ на фоне приема КОК выявил, что у 20% пациенток диагностирована мутация фактора V Leiden, мутация фактора II протромбина Thr165Met — у 5%, АФС — у 15%. Почти у каждой второй женщины с полиморфизмами генов фолатного цикла, особенно при наличии сочетания этих полиморфизмов, был диагностирован повышенный уровень гомоцистеина в крови в той или иной степени (рис. 4).

Примечательным является еще и тот факт, что у женщин, у которых ВТЭ развились в течение первых месяцев приема КОК, значительно чаще выявляются наследственные нарушения системы гемостаза, чем у женщин с тромботическими осложнениями при более длительном приеме гор-

Рис. 3. Выявленные формы генетической и приобретенной тромбофилии у пациенток с ВТЭ в анамнезе на фоне приема КОК



мональных контрацептивов. При этом суммарная доза гормонов, которые получает женщина за этот период, составляет 1440 мкг этинилэстрадиола и 216 мг дроспиренона. У пациенток с развитием ВТЭ от 6 мес до 1 года были выявлены, преимущественно, полиморфизмы гемостаза низкой тромбофилической направленности и суммарная доза гормонов за полгода составила 2880 мкг этинилэстрадиола

и 432 мг дроспиренона, за год — 5760 мкг этинилэстрадиола и 864 мг дроспиренона (таблица).

Обсуждение

Согласно уже известным данным о влиянии КОК на систему гемостаза, важно понимать действие этих препаратов на отдельные звенья системы гемостаза. Так, у женщин, принимающих КОК, наблюдается снижение чувствительности к активированному протеину С. Степень приобретенной резистентности к активированному протеину С схожа с таковой при наличии гетерозиготной формы мутации FV Leiden. Но, в отличие от генетически обусловленной резистентности, приобретенная резистентность к активированному протеину С не выявляется после отмены данной категории препаратов. Считается, что степень резистентности к активированному протеину С у женщин с гетерозиготной формой мутации FV Leiden, принимающих КОК, сходна с таковой при гомозиготной мутации FV Leiden. При наличии мутации FV Leiden, распространенность которой в популяции от 2 до 7%, риск ВТЭ у гетерозигот увеличен в 5–10 раз, у гомозигот — в 70–80 раз. При приеме КОК у женщин с гомозиготной формой мутации FV Leiden риск тромбозов увеличивается в 80–100 раз [3,10–12].

При приеме КОК также наблюдается повышение активности большинства прокоагулянтов крови,

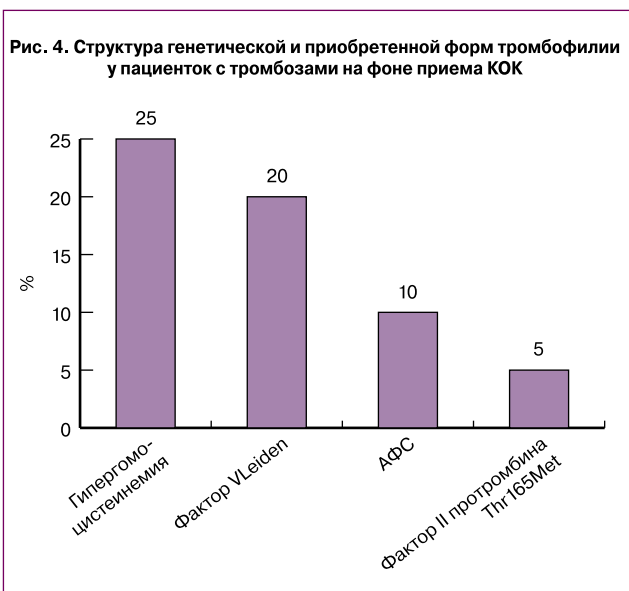


Таблица. Структура мутаций/полиморфизмов генов системы гемостаза у пациенток с ВТЭ на фоне приема КОК

Полиморфизмы генов системы гемостаза	Пациентки с тромбозами на фоне приема КОК (n=56)	
	абс.	%
PAI-1	18	32
FGB	14	25
F XIII	6	11
Gpla	12	21
GpIIla	9	16
MTHFR	8	14
MTAC	8	14
MTR	11	20
MTRR	5	9
F VII	6	11
IL-6	7	12,5
IL-1β	6	11
Дефицит Протеина S	7	12,5
Дефицит Протеина C	4	7
Дефицит Антитромбина III	2	3,5

включая фибриноген, витамин-К зависимые факторы свертывания — протромбин, VII, IX, X, XII факторы. Степень увеличения содержания этих факторов напрямую зависит от дозы эстрогенов в препарате, а их изолированное увеличение свидетельствует о наличии гиперкоагуляции в отсутствии признаков активации внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза. Тем не менее, судить о степени повышения уровня прокоагулянтов в крови можно только в соотношении с активностью противосвертывающих механизмов системы гемостаза [13, 14].

Кроме того, прием КОК влияет на функцию тромбоцитов, приводя к их гиперактивности, степень которой зависит от длительности приема препарата. В плазме крови повышаются маркеры тромбоцитарных реакций: β -тромбоглобулин, 4-антигепариновый фактор тромбоцитов, фактор 3 тромбоцитов и тромбоксан А₂. В процессе приема КОК наблюдается умеренная активация тромбоцитов, не требующая дополнительной терапии, но увеличение срока приема данных препаратов более 9 мес приводит к прогрессированию агрегации тромбоцитов за счет инициации свертывания крови через тромбоцитарное звено. Как известно, тромбоцитарные реакции являются первым признаком активации системы гемостаза, а при наличии генетической или приобретенной форм тромбофилии у пациентки может исходно наблюдаться гиперагрегация тромбоцитов еще до начала приема КОК [3, 15, 16]. Так, например, по данным исследований, проведенных на кафедре акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, было установлено, что при циркуляции АФА наблюдается стойкая гиперагрегация тромбоцитов. При наличии мутации генов тромбоцитарного звена системы гемостаза агрегация тромбоцитов также может быть изначально повышена; соответственно, бесконтрольное назначение КОК может привести к развитию тромботических осложнений. При назначении КОК следует исходно проверять агрегационную и функциональную активность тромбоцитов, а также в динамике при приеме препаратов с интервалами 2—3 мес. Если до начала приема КОК параметры агрегатограммы соответствуют нормативным значениям, то противопоказаний для назначения КОК со стороны тромбоцитарного звена системы свертывания крови нет. При развитии гиперагрегации тромбоцитов на фоне приема КОК показано назначение антиагрегантов на весь период контрацепции с обязательным динамическим наблюдением параметров агрегатограммы [13, 17].

О влиянии КОК на процесс фибринолиза свидетельствует стойкое повышение уровня PAI-1 и, соответственно, снижение концентрации тканевого активатора плазминогена и плазминогена. При исходно нормальной концентрации PAI-1 в крови, уже к 3-му месяцу приема КОК наблюдается увеличение его уровня в 2—3 раза, а к 9-му месяцу приема препарата регистрируются максимальные значения PAI-1. На изменения в системе фибринолиза на фоне приема КОК также

указывают увеличение концентрации продуктов деградации фибрина — Д-димера и комплексов плазмин-антиплазмин. Таким образом, при наличии генетического дефекта системы фибринолиза (наличие полиморфизма PAI-1), когда имеет место изначальное увеличение уровня PAI-1 в крови до 25%, прием КОК значительно увеличивает риск развития тромботических осложнений [3, 14].

При длительном приеме КОК наблюдается снижение концентрации естественных антикоагулянтов крови: протеина С, протеина S, антитромбина III). Было установлено, что к 3-му месяцу приема КОК их уровень существенно не меняется, но уже к 9-му наблюдается значительное снижение антикоагулянтных компонентов системы гемостаза [10, 13].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в случае приема КОК и наличия врожденных дефектов системы гемостаза, а особенно, при наличии комбинированных форм тромбофилии, происходит однонаправленное влияние на систему гемостаза. Именно поэтому КОК во многих ситуациях являются триггерным фактором развития тромботических осложнений при уже существующих нарушениях баланса про- и антикоагулянтных механизмов.

Тем не менее, выраженность изменений в системе гемостаза, вызванных КОК, напрямую зависит от концентрации эстрогенного и гестагенного компонента в препарате. Корреляция риска тромботических осложнений с концентрацией этинилэстрадиола в препарате была обнаружена сразу после выхода на рынок первых высокодозированных КОК. Впоследствии, в результате снижения дозы эстрогенов в 5 раз, риск тромбообразования уменьшился в 4 раза [18]. Далее, в течение многих лет по результатам многочисленных исследований, ученые спорили о влиянии различных гестагенных компонентов в составе КОК на систему гемостаза. Так, в нескольких крупных исследованиях была проведена оценка рисков тромбообразования на фоне приема КОК в зависимости от типа прогестгена [19—21].

С учетом данных литературы, мы провели сравнительную характеристику КОК с целью выявления наиболее опасных комбинаций по риску развития тромботических осложнений. В настоящее время представлено множество препаратов, различных по комбинациям дозы эстрогена, типа гестагена, а также схемы приема. Еще одну категорию составляют трехфазные препараты, которые были созданы для имитации секреции эстрогенов и гестагенов в нормальном менструальном цикле. Если у монофазных препаратов уровень гормонов в таблетках остается неизменным в течение одного цикла, то трехфазные препараты содержат три комбинации гормонов, которые меняются в течение менструального цикла. Поэтому при сравнении препаратов мы учитывали не только дозы гормонов, содержащихся в одной таблетке, но также схему приема каждого конкретного препарата и суммарную дозу гормонов, которую получает женщина в течение одного цикла приема.

По нашим данным, наибольшая концентрация эстрогенов поступает в организм женщины при

приеме препаратов, содержащих ципротерон ацетат 2 мг/этинилэстрадиол 35 мкг и норгестимат/этинилэстрадиол 35 мкг, а также трехфазных препаратов с левоноргестрелом /этинилэстрадиолом в различных комбинациях. Что касается дозы гестагенного компонента, наиболее высокие суммарные дозы имеют препараты, содержащие дроспиренон/этинилэстрадиол 30 мкг (этинилэстрадиол — 630 мкг, дроспиренон — 63 мг), дроспиренон/этинилэстрадиол 20 мкг (этинилэстрадиол — 480 мкг, дроспиренон — 72 мг), номегэстрола ацетат/этинилэстрадиол 15 мкг и норгестимат/этинилэстрадиол 35 мкг.

Заключение

Не вызывает сомнений высокое значение гормональной контрацепции, как метода планирования семьи, так и метода терапии многих гинекологических заболеваний. Но при наличии генетической или приобретенной форм тромбофилии, не выявленной заранее, прием гормональных контрацептивов может повлечь за собой серьезные осложнения. В нашем исследовании в 2/3 случаев при приеме КОК ретроспективно была выявлена скрытая тромбофилия, в 80 % из этих случаев был обнаружен отягощенный семейный тромбофитический анамнез. Поэтому исследование системы гемостаза перед назначением КОК позволяет своевременно идентифицировать женщин группы высокого риска тромбофитических осложнений и предотвратить их появление; также исследование системы гемостаза является абсолютно необходимым при наличии отягощенного семейного тромбофитического анамнеза.

Также, можно сделать вывод о том, что большинство генетических мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза могут не проявлять себя самостоятельно в течение всей жизни. Зачастую, именно сочетание нескольких видов мутаций или дополнительные факторы риска тромбофитических осложнений (прием КОК, беременность, оперативные вмешательства, травма, длительная иммобилизация, курение, инфекционные и онкологические заболевания и т.д.) могут спровоцировать манифестацию того или иного дефекта гена свертывающей системы крови. Поэтому при назначении КОК пациентка должна быть проинформирована о побочных эффектах и рисках, связанных с приемом данных препаратов. Также следует отдать предпочтение препаратам, оказывающим наименьшее влияние на систему гемостаза и проводить постоянный контроль параметров системы гемостаза, как перед назначением КОК, так и в процессе их приема.

Литература/References

1. Trenor C.C. 3rd, Chung R.J., Michelson A.D., Neufeld E.J., Gordon C.M., Laufer M.R., Emans S.J. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multi-disciplinary approach. *Pediatrics*. 2011; 127(2): 347-57.
2. Dhont M. History of hormonal contraception. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2010; 15(Suppl. 2): 12-8.
3. Макарица А.Д., Саидова Р.А. Гормональная контрацепция и тромбофитические состояния. М.: Триада-Х; 2004. 240с. [Makatsariya A.D., ed. Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice. A guide for physicians. M.: MIA; 2011. 1050s. (in Russian)]
4. Chen M., Culwell K. Contraception for women with medical problems. *Glob. Libr. Women's Med*. 2015. <https://doi.org/10.3843/GLOWM.10382>.
5. Lidegaard O., Edström B., Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002; 65(3): 187-96.
6. Suchon P., Al Frouh F., Henneuse A., Ibrahim M., Brunet D., Barthet M.C. et al. Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive. *Thromb. Haemost.* 2016; 115(1): 135-142.
7. Hugon-Rodin J., Horellou M., Conard J., Gompel A., Plu-Bureau G. Combined hormonal contraceptives and first venous thrombosis in young french women: impact of thrombotic family history. *J. Endocr. Soc.* 2017; 1(6): 762-71. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00090>.
8. Макарица А.Д., ред. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей. М.: МИА; 2011. 1050с. [Makatsariya A. D., ed. Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice. A guide for physicians. M.: MIA; 2011. 1050s. (in Russian)]
9. Gourdy P., Bachelot A., Cateau-Jonard S., Christin-Maître S., Conard J., Fredenrich A. et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: Guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2012; 73(5): 469-87.
10. Rott H. Birth control pills and thrombotic risks: differences of contraception methods with and without estrogen. *Hamostaseologie*. 2019; 39(1): 42-8. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677806>.
11. Tans G., Vlieg H.A., Thomassen M.C., Curvers J., Bertina R.M., Rosing J. et al. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. *Br. J. Haematol.* 2003; 122(3): 465-70.
12. Хамани Н.М. Особенности ведения беременности и родов у женщины с гомозиготной мутацией протромбина (Pт Thr165Met) и рецидивирующей ТЭЛА в анамнезе на фоне приема гормональной контрацепции. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12(1): 99-104. [Hamani N.M. Features of pregnancy and delivery in women with homozygous mutation of the prothrombin (Pт Thr165Met) and a history of recurrent pulmonary embolism receiving hormonal contraception. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2018; 12(1): 99-104. (in Russian)]
13. Макарица А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. М.: МИА; 2007. 1064с. [Makatsariya A.D., Bitsadze V. O., Akinshina S. V. Thrombosis and thromboembolism in obstetric and gynecological clinic. M.: MIA; 2007. 1064 с. (in Russian)]
14. Wiegatz I., Lee J.H., Kutschera E., Winkler U.H., Kuhl H. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception*. 2004; 70(2): 97-106.
15. Bergendal A., Persson I., Odeberg J., Sundström A., Holmström M., Schulman S. et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet. Gynecol.* 2014; 124(3): 600-9.
16. Макарица А.Д., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Беременность и гомозиготные и сочетанные формы тромбофилии у пациенток с тромбофитическим и акушерским отягощенным анамнезом. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016; Приложение 3: 269-70. [Makatsariya A.D., Khizroeva D. H., Bitsadze V. O., Akinshina S. V. Pregnancy and homozygous and combined forms of thrombophilia in patients with a complicated thrombotic and obstetric history. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2016; Annex 3: 269-70. (in Russian)]
17. Grimes D.A., Stuart G.S., Levi E.E. Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias? *Obstet. Gynecol.* 2012; 120(4): 889-95.
18. Jick H., Jick S.S., Gurewich V., Myers M.W., Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995; 346(8990): 1589-93.
19. Vlieg H.A., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P., Doggen C.J.M., 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, 10.1136/bmj.b2921.

German case-control study. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*. 2010; 36(3): 123-9.

20. *Lidegaard Ø, Nielsen L.H., Skovlund C.W., Skjeldestad F.E., Løkkegaard E.* (2011) Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study 2001-9. *BMJ*. 2011; 343: d6423.

21. *Dinger J., Assmann A., Mohner S.* Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a

Поступила 08.04.2019

Принята в печать 19.04.2019

Received 08.04.2019

Accepted 19.04.2019

Сведения об авторах:

Хамани Надин Моктаровна – к.м.н., научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ.

Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)788-58-40. E-mail: nadinka@list.ru.

Саидова Равзат Абдулатиповна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ.

Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)788-58-40. E-mail: saidova.ra@gmail.com

Хамани Инесса Васильевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ.

Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)788-58-40. E-mail: dr.hamani@list.ru.

Машкова Тамара Якововна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ.

Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(985)721-98-98. E-mail: iza.62@mail.ru

Егорова Елена Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(910)412-06-43. E-mail: eesdoctor@mail.ru

Антонova Александра Сергеевна – соискатель кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ.

Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(916)767-26-16. E-mail: antonova.snk@inbox.ru

About the authors:

Khamani Nadina Mokhtarovna – Researcher, Department of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov FMSU (Sechenov University).

Address: Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(495)788-58-40. E-mail: nadinka@list.ru.

Saidova Ravzat Abdulatipovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov FMSU (Sechenov University).

Address: Trubetskaya str. 8, bl. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7 (499) 788-58-40. E-mail: saidova.ra@gmail.com

Khamani Inessa Vasilievna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov FMSU (Sechenov University).

Address: Trubetskaya str. 8, bl. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7 (499) 788-58-40. E-mail: dr.hamani@list.ru.

Mashkova Tamara Yakobovna – Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov FMSU (Sechenov University).

Address: Trubetskaya str. 8, bl. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(985)721-98-98. E-mail: iza.62@mail.ru

Egorova Elena Sergeevna – Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov FMSU (Sechenov University).

Address: Trubetskaya str. 8, bl. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(910)412-06-43. E-mail: eesdoctor@mail.ru

Antonova Alexandra Sergeevna – Researcher, Department of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov FMSU (Sechenov University).

Address: Trubetskaya str. 8, bl. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(916)767-26-16. E-mail: antonova.snk@inbox.ru