

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 615.357-055.2:616-005.1

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН, ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ РЕШЕНИЙ

Старцева О. Н.¹, Вавилова Т. В.^{1,2}, Зыбина Н. Н.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Старцева Ольга Николаевна,
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной
и радиационной медицины имени
А. М. Никифорова» МЧС России,
ул. Академика Лебедева, д. 4/2, Санкт-
Петербург, Россия, 194044.
E-mail: startceva@mail.ru

Статья поступила в редакцию 30.05.2023
и принята к печати 19.06.2023.

РЕЗЮМЕ

Применение гормональных препаратов с целью контрацепции, заместительной менопаузальной терапии широко распространено во всем мире. Однако применение данных препаратов связано с повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). В настоящее время установлено, что важнейшей причиной ТЭО являются исходные, порой скрытые нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам. Своевременное их выявление помогает персонализировать применение необходимой гормональной терапии.

Ключевые слова: гемостаз, гиперкоагуляция, гормональная терапия, тромбодинамика, тромбоэмболические осложнения, факторы риска.

Для цитирования: Старцева О.Н., Вавилова Т.В., Зыбина Н.Н. Гормональная терапия у женщин, тромбоэмболические осложнения и лабораторная характеристика системы гемостаза для персонализированных решений. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(4):52-58. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-52-58.

HORMONAL THERAPY IN WOMEN, THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM FOR PERSONALIZED SOLUTIONS

Startseva O. N.¹, Vavilova T. V.^{1, 2}, Zybina N. N.^{1, 2}

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Startseva Olga N.,
Nikiforov Russian Center of Emergency and
Radiation Medicine,
Academica Lebedeva str., 4/2, Saint
Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: startseva@mail.ru

Received 30 May 2023; accepted 19 June 2023.

ABSTRACT

The use of hormonal drugs for contraception and menopausal replacement therapy is widespread throughout the world. However, the use of these drugs is associated with an increased risk of thromboembolic complications (TEO). At present, it has been established that the most important cause of feasibility study is the initial, sometimes hidden, violations of the hemostasis system, predisposing to increased blood clotting and thrombosis. Their timely identification helps to personalize the use of the necessary hormonal therapy.

Key words: hemostasis, hormonal therapy, hypercoagulability, thrombodynamics, thromboembolic complications, risk factors.

For citation: Startseva ON, Vavilova TV, Zybina NN. Hormonal therapy in women, thromboembolic complications and laboratory characteristics of the hemostasis system for personalized solutions. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(4):52-58. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-52-58.

Список сокращений: ГБ — головная боль, ГТ — гормональная терапия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМТ — индекс массы тела, КОК — комбинированные оральные контрацептивы, КП — кардиальная патология, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТД — тромбодинамика, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТС — тромботические события, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ХВН — хроническая венозная недостаточность, ЭГ — эстрадиола гемигидрат, ЭВ — эстрадиола валерат, ЭЭ — этинилэстрадиол.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на интенсивное изучение влияния гормональной терапии (ГТ) на состояние системы плазменного гемостаза и ее роли в генезе ятрогенных осложнений, проблема рисков тромбоэмболических осложнений (ТЭО) остается актуальной. ГТ можно считать самой массовой фармакологической технологией в гинекологической практике [1]. Однако у данных препаратов есть ряд класс-специфических осложнений, обусловленных как воздействием на сосудистую стенку, так и нарушением в системе гемостаза. В связи с этим врачу очень важно оценить риск ТЭО перед назначением ГТ или ее изменением. В настоящее время установлено, что важнейшей причиной ТЭО являются исходные, порой скрытые нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и препараты менопаузальной гормональной терапии (МГТ) даже с низким содержанием эстрогенового компонента могут представлять опасность в условиях генетической или приобретенной тромбофилии, циркуляции антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии, гипертонической болезни, ожирения, мигреноподобной головной боли, сахарного диабета, курения, возраста старше 35 лет [2]. К сожалению, эти важнейшие факторы риска не всегда учитываются при назначении методов контрацепции и МГТ. Среди других факторов, способствующих дисгормональной флебопатии и формированию тромба, следует отметить нарушение структуры и функции сосудистой стенки, которая претерпевает ряд изменений, таких как гипертрофия интимы и меди, дегенерации коллагеновых и эластиновых волокон.

ЦЕЛЬ

Оценить факторы риска развития ТЭО и состояние плазменного гемостаза у женщин с тромботи-

ческими событиями, полученными на фоне гормональной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все исследования были выполнены на базе ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никитина МЧС России, забор и анализ биоматериала проводили в лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики ВЦЭРМ. Образцы цитратной крови использовали для исследования параметров плазменного гемостаза непосредственно после поступления в лабораторию и пробоподготовки биоматериала.

В исследование были включены 50 пациенток, перенесших тромботические события на фоне приема ГТ: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — 10 женщин (20 %), синус-тромбоз — 4 (8 %), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — 20 (40 %), тромбоз глубоких вен (ТГВ) — 10 (20 %), геморроидальный тромбоз — 2 (4 %) и транзиторная ишемическая атака (ТИА) — 4 (8 %). Возраст обследованных $41,5 \pm 8,9$ года.

Показатели свертывающей, противосвертывающей систем крови, фибринолиза и маркеров функции эндотелия определяли на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 (США) с использованием реагентов компании Instrumentation Laboratory (Италия). Интегральную оценку системы гемостаза проводили на отечественном приборе «Регистратор Тромбодинамики Т-2» с помощью диагностических наборов компании «Гемакор», Россия [3].

Для построения ROC-кривых, демонстрирующих влияние ГТ на систему функционального состояния гемостаза и реализацию ТЭО, была сформирована основная группа участниц в возрасте от 18 до 60 лет в количестве 535 женщин, обследованных по аналогичной программе.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 версия (лицензия AXA009K287210FAACD-B). В качестве основной описательной статистики использовали непараметрические параметры: медиану (Me) и интерквартильный размах (q25 и q75). Нулевую гипотезу отвергали при статистическом уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена. Для определения клинической информативности теста использовали индекс Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестическая характеристика группы женщин с тромботическими событиями

на фоне приема гормональной терапии представлена в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, несмотря на известные факторы риска и относительные противопоказания к назначению ГТ, многие пациентки из основной группы все же принимали гормональные препараты.

При анализе гормональных препаратов, на фоне которых произошло ТЭО, мы выявили тот факт, что в 63 % случаев это были комбинированные препараты с синтетическим этинилэстрадиолом, в 17 % — с эстрадиола гемигидратом, в 4 % — с эстрадиола валератом и в 16 % — с прогестинами в монофаз-

ном режиме, которые рекомендуется использовать женщинам с тромбофилией и с тромбозами.

Сопоставление лабораторных показателей в основной группе женщин ($n = 553$) и группе с реализовавшимся тромбозом ($n = 16$) выявило статистически значимые различия по параметрам скорости роста сгустка (V мкм\мин), концентрации D-димера и факторов FVIII и Виллебранда ($p < 0,001$). Данные представлены на рисунке 1.

Для нахождения порогового значения мы построили ROC-кривые, представленные на рисунке 2 и демонстрирующие соотношение чувствительности и специфичности лабораторных показате-

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика группы женщин с тромботическими событиями на фоне приема гормональной терапии ($n = 50$)

Параметр	Группа женщин с ТС, $n = 50$
Возраст	$41,5 \pm 8,9$
ИМТ	44 % норма, 44 % избыточный вес, 12 % ожирение
Курение	15 %
Сахарный диабет	2 %
ХВН	25 %
Головная боль	100 %
Кардиальная патология	38 %
Отягощенная наследственность	34 %
Гипергомоцистеинемия	48 %
Генетическая предрасположенность FVL FII	16 % 10 %

Примечание: FVL — мутация фактора V (Лейденская мутация); FII — мутация фактора II G20210A.

Таблица 2. Данные ROC-анализа определяемых параметров в основной группе женщин ($n = 553$)

Параметр (референтный интервал)	AUC	Cut-off*	Качество модели
V , мкм\мин (20–29)	0,85	37,5	Очень хорошее (AUC 0,8–0,9)
D-димер, нг/мл (0–250)	0,80	91	Хорошее (AUC 0,7–0,8)
FVIII, % (75–150)	0,76	144	Хорошее (AUC 0,7–0,8)
FW, % (60–150)	0,76	134	Хорошее (AUC 0,7–0,8)

лей. Кривые демонстрируют эффективность диагностики при всех возможных диагностических порогах. Данные представлены в таблице 2.

Исследуемые параметры скорости роста сгустка (V), D-димера, фактора FVIII и фактора Виллебранда являются хорошими классификаторами для оценки вероятности наступления тромбоза. Наилучшей прогностической силой обладает параметр скорости роста сгустка (V) (AUC — 0,85). Важным преимуществом параметра скорости роста сгустка (V) перед D-димером является то, что cut-off для параметра (V) находится далеко за пределами диапазона референтного интервала, в то время как cut-off для D-димера лежит внутри такого диапазона, что делает его мало пригодным для практического применения.

При выборе порогового значения (cut-off) параметра скорости роста сгустка (V), соответствующего индексу Юдена, равного 37,5 мкм/мин, получили относительный риск тромбоза равный

(RR) = 20,6. Относительный риск тромбоза для параметров D-димера составил (RR)=17, фактора VIII (RR)=11 и фактора Виллебранда (RR)=7. Высокие аналитические характеристики теста «Тромбодинамика» отмечают и другие исследователи [3, 6].

Клинический пример: пациентка Л., 55 лет. С 52 лет начала прием МГТ в виде комбинированного препарата дидрогестерон + эстрадиола гемигидрат. Через 1 месяц приема наблюдается увеличение скоростных параметров теста ТД и смещение размера сгустка в область гиперкоагуляции, на 23 минуте регистрируется спонтанное тромбообразование. Пациентка начала прием венотоников + антиагреганты. Произошла нормализация скоростных параметров, антиагреганты принимала в течение 6 месяцев, далее препарат отменен. Через год после начала МГТ произошло тромботическое осложнение в виде ТИА. Пациентка была переведена на трансдермальную форму МГТ. Протокол иссле-

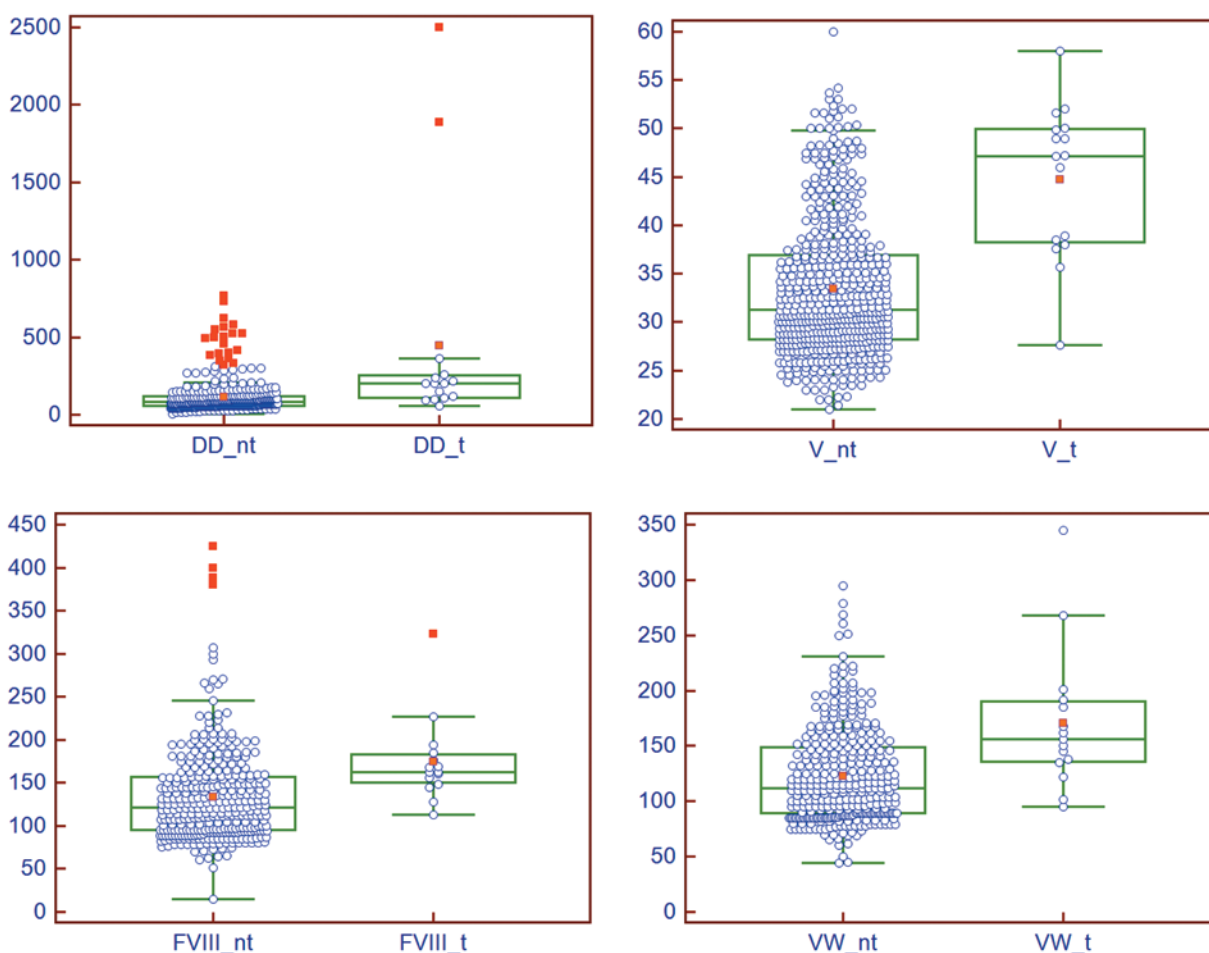


Рис. 1. Параметры системы гемостаза в группе женщин с тромбозами и без тромботических событий

Примечание: V — скорость роста сгустка; D — D-димер; FVIII — фактор VIII; VW — фактор Виллебранда; nt — нет тромбоза; t — тромбоз.

дования в тесте «Тромбодинамика» представлен на рисунке 3.

Значительный риск ТЭО может наблюдаться при наличии у женщин тромбофилического состояния. Проведенные исследования свидетельствуют об усилении тромбоцитической готовности при приеме ГТ на фоне наследственного или приобретенного дефекта в системе гемостаза [4]. В нашем случае тромбофилии умеренного риска (мутация фактора V (Лейденская мутация); мутация фактора II

G20210A) встретились у 26 % женщин, имевших ТЭО на фоне ГТ.

Длительность применения препарата в сочетании с другими факторами также связана с риском развития тромбоза. По данным некоторых авторов, в группе женщин моложе 30 лет наиболее высокий риск тромбоза наблюдался в течение первого года применения ГТ, с последующим его снижением [5]. В группе женщин старше 30 лет, а также у пациентов с тромбофилией снижения риска при длитель-

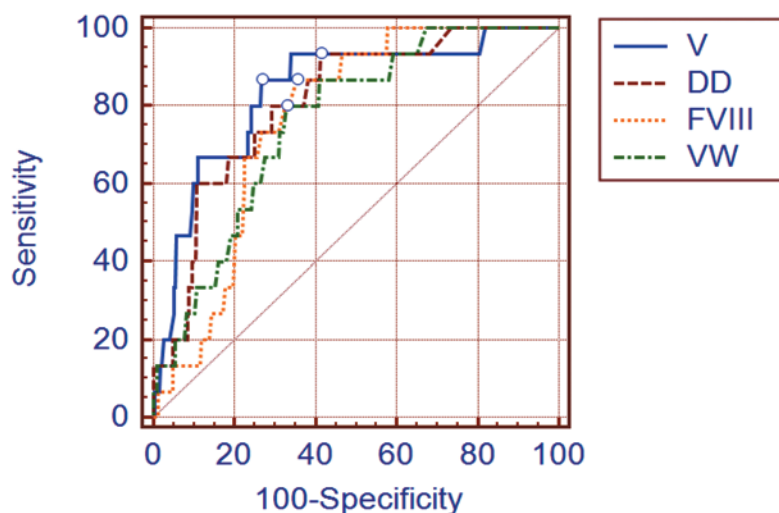


Рис. 2. Сравнение ROC-кривых определяемых параметров

Примечание: Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность; V — скорость роста сгустка в тесте «Тромбодинамика»; D — D-димер; FVIII — фактор VIII; VW — фактор Виллебранда.

	Дидрогестерон + эстрадиол	Дидрогестерон+ эстрадиол + венотоник	Дидрогестерон+ эстрадиол + антиагрегант	Дидрогестерон + эстрадиол ТИА	Эстрадиол трансдермально
Дата	13.04.17	20.04.17	25.05.2017	07.06.2018	03.04.2019
V мкм/мин (20.0 - 29.0)	45,4	38,8	35,1	47,4	26.2
CS мкм (800 - 1200)	1537	1457	1303	1577	1110
Тр	23 минута	29 минута	отсутствуют	24 минута	отсутствуют

Рис. 3. Результаты выполнения теста «Тромбодинамика» у пациентки Л., 55 лет

ном применении не наблюдается. Аналогичные данные были получены в нашей группе женщин с ТС на фоне ГТ: большинство тромботических событий произошло в первый год приема препарата — у 30 (62 %) женщин и у 18 (38 %) женщин с длительностью приема больше года. Средний возраст пациенток с ТЭО на фоне ГТ, произошедшими в первый год приема препарата, составил $38,0 \pm 9,0$ лет, в группе с длительностью приема больше года $45,3 \pm 6,8$ года.

В структуре тромбозов, развившихся у женщин, принимающих ГТ, преобладали венозные тромбозы — 76 %, артериальные тромбозы были представлены в 16 % случаев ишемическим инсультом и в 8 % — ТИА, что отражает эпидемиологическую ситуацию в популяции и полностью согласуется с данными литературы [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные демонстрируют недооценку факторов риска ТЭО при назначении ГТ, что приводит к увеличению частоты тромботических событий. При этом лабораторные исследования могут давать дополнительную информацию, подтверждающую гемостазиологическую «опасность» при применении ГП. Таким образом, очень важно правильно оценить не только общий соматический, но и гемостатический статус женщины, прежде чем назначить ей ГТ.

Интегральный метод «Тромбодинамика» позволяет выявлять пациенток с повышенной тромботической готовностью, у которых впоследствии можно ожидать наибольший риск развития ТЭО при повышении параметра скорости роста сгустка выше 37,5 мкм/мин.

Прогнозирование и целенаправленная профилактика ТЭО при приеме ГТ должны стать неотъемлемой частью тактики ведения гинекологических пациенток.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Сотникова Л.С. Возможности терапии и профилактики тромбозов на фоне гормональной терапии в гинекологии / Л. С. Сотникова, Е. В. Голубятникова // Гинекология. Эндокринология. 2017. № 9. С. 27–32.
2. Вереина Н.К. Факторы риска венозных и артериальных тромбозов у молодых женщин вне бере-

менности/ Н. К. Вереина, Т. В. Мовчан, В. С. Чулков // Атеротромбоз. 2020. № 1. С. 18– 32.

3. Баландина А.Н. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза / А. Н. Баландина, Е. Н. Кольцова, А. М. Шибко и др. // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018; 17 (4). С. 114–126.

4. Хамани Н.М. Ретроспективный анализ факторов риска тромботических осложнений при приеме комбинированных оральных контрацептивов / Н. М. Хамани, Р. А. Саидова, И. В. Хамани и др. // Акушерство и гинекология. 2019. № 6. С. 108–113.

5. Chen M. Contraception for women with medical problems / Chen M., Culwell K. // Glob. libr. women's med., 2015 (ISSN:1756-2228) 2015. DOI10.3843/GLOWM.10382.

6. Kruijf P De. A New Pharmacodynamic test to Evaluate effects of oral contraceptives on coagulation [abstract] / de Kruijf P, Naji S, Krijnen C, Jespersen J, Kluit C. A [abstract]. // Res Pract Thromb Haemost. 2021; 5 (Suppl 2). <https://abstracts.isth.org/abstract/a-new-pharmacodynamic-test-to-evaluate-effects-of-oral-contraceptives-on-coagulation/>

7. Lidegaard O. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a live-year national case-control study / Lidegaard O., Edstrom B., Kreiner S. // Contraception. 2002; 65(3):187–96.

Информация об авторах:

Старцева Ольга Николаевна, к.б.н., биолог лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зыбина Наталья Николаевна, д.б.н., профессор, заведующий отделом лабораторной диагностики, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России.

Authors information:

Startseva Olga N., PhD (in Biol.), Biologist, Laboratory of Clinical Chemistry of the Department of Laboratory Diagnostics The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine;

Vavilova Tatiana V., Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Laboratory and Genetic Education Department, Almazov National Medical Research Centre;

Zybina Natalia N., Dr. Sc. (in Biol.), Head of Department of clinical laboratory diagnostics The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine.