

ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ЖЕНЩИН

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: <http://dx.doi.org/10.183370/2309-4117.2018.41.12-24>

Т.Н. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., научный сотрудник
отделения эндокринной
гинекологии ГУ «Институт
педиатрии, акушерства и
гинекологии им. Е.М. Лукьяновой
НАМН Украины»
ORCID: 0000-0002-3003-3650

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-
корреспондент НАМН Украины,
заместитель директора по научной
работе, заведующая отделением
эндокринной гинекологии ГУ
«Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии им. Е.М. Лукьяновой
НАМН Украины»
ORCID: 0000-0002-5498-4143

И.А. РОДИОНОВА

к. мед. н., доцент кафедры терапии
инфекционных заболеваний и
дерматовенерологии Института
последипломного образования
НМУ им. А.А. Богомольца

С.И. РЕГЕДА

к. мед. н., ст. науч. сотрудник
ГНУ «Центр инновационных
медицинских технологий
НАН Украины»
ORCID: 0000-0002-4960-7175

Контакты:

Татарчук Татьяна Феофановна
ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой
НАМН Украины»,
отделение эндокринной
гинекологии
04050, Киев, П. Майбороды, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87;
+38 (044) 272 10 72
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) – наличие тромба в глубокой вене, который может вызвать ее окклюзию.

Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) – попадание в артерии малого круга кровообращения тромбов – эмболов, которые мигрировали из вен большого круга.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) – распространенная мультифакториальная патология, несущая высокий риск летального исхода и нарушающая качество жизни людей, ее переживших, в связи с посттромботической болезнью и риском рецидива.

Посттромботическая болезнь – хроническое заболевание, обусловленное органическим поражением глубоких вен вследствие перенесенного тромбоза, проявляется нарушением венозного оттока из пораженной конечности.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Актуальность проблемы венозных тромбозов и тромбоэмболий в практическом здравоохранении обусловлена их значимостью как осложнения, которое может стать непосредственной причиной смерти. В здоровом организме при активации свертывающей системы крови одновременно активируется антикоагулянтная и фибринолитическая системы, что препятствует закупорке сосуда кровяными сгустками. При дисбалансе в системе гемостаза и снижении активности фибринолитической активности образующийся в кровяном русле фибрин не лизируется, что приводит к росту кровяного сгустка, образованию тромба, нарушению кровообращения.

Цель статьи – ознакомить практических врачей с новыми теоретическими положениями, помогающими осмыслить причины возникновения венозных тромбозов в акушерстве и у гинекологических больных, находящихся под амбулаторным наблюдением или получающих лечение в стационаре.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВТЭ И ФАКТОРЫ РИСКА

ТГВ и ТЭЛА встречаются с частотой 1–2 случая на 1000 в год. Существует сильная зависимость частоты ВТЭ от возраста: среди детей частота составляет 1:100 000, среди лиц

репродуктивного возраста – 1:10 000, среди лиц старшего возраста – 1:1000 и 1:100 у пожилых людей. Также есть данные о том, что после 40 лет риск ВТЭ удваивается с каждым десятилетием [1, 2].

ВТЭ является причиной более полумиллиона смертей за год в Европе и 300 тысяч в США [3].

Смертность от ВТЭ в течение года составляет 20%, а при исключении случаев, произошедших на фоне рака – 10% [4].

Вместе с тем, несмотря на вышеприведенные статистические данные, как показывают результаты социологических исследований, информированность общественности в отношении венозных тромбозов намного ниже, чем в отношении артериальных [3].

Спектр факторов, предрасполагающих к ВТЭ, чрезвычайно широк. Помимо таких известных факторов, провоцирующих тромбообразование, как иммобилизация и онкопатология, существует множество менее известных, но тем не менее способных сыграть критическую роль влияний (например, различные негормональные медикаментозные средства), воздействующих на развитие ВТЭ не всегда полностью понятным образом [5].

В 47% случаев ВТЭ не удается обнаружить какие-либо предрасполагающие факторы, что указывает на необходимость дальнейшего изучения проблемы патогенеза этого заболевания за пределами триады Вирхова, а также поиск новых генетических факторов, приводящих к нарушению коагуляционного гемостаза [6].

Абсолютный риск рецидива ВТЭ среди пациентов, у которых не было обнаружено каких-либо факторов риска ВТЭ (unprovoked VTE), значительно выше, чем у пациентов с явными факторами риска: при отсутствии продолжительной антикоагулянтной терапии риск рецидива в течение последующих после первичного тромбоза пяти лет приближается к 30% [7, 8].

Вопросы связи приема различных эстрогеносодержащих препаратов с риском ВТЭ, а также места исследования тромбогенных мутаций в клинической практике все еще являются актуальными темами научных поисков в связи с противоречивыми результатами существующих исследований (в подробностях рассматривается ниже).

Факторы риска ВТЭ у женщин

Научные работы последних лет наглядно продемонстрировали важность рассмотрения различных клинических задач с позиции гендерного подхода, поскольку патогенез заболеваний и метаболизм медикаментозных препаратов во многом отличается у женщин и мужчин [9, 10].

У женщин частота ВТЭ в репродуктивном возрасте превышает показатели у мужчин, у них также выше частота впервые произошедших тромбозов, а у мужчин – рецидивов [6]. Эти факты рассматриваются многими специалистами как обоснование связи ВТЭ с экзогенными и эндогенными половыми гормонами. Однако, как будет показано ниже, эта связь не является линейной и, скорее всего, зависит от сложного сочетания множества сопутствующих факторов.

Для удобства рассмотрения факторы риска ВТЭ у женщин будут разделены на следующие группы:

1. Поведенческие (малоподвижный образ жизни, интенсивные физические нагрузки в пожилом возрасте, курение, длительные перелеты/переезды).

2. Возраст, физиологические особенности, состояния, семейный анамнез (группа крови, беременность, послеродовой период, ВТЭ у родственников первой линии).

3. Факторы, связанные с состоянием здоровья, в том числе перенесенные заболевания (заболевания, приводящие к иммобилизации, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, сепсис, острая инфекция, злокачественные опухоли и лейкозы, артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), ожирение, гипертиреоз, гиперкортицизм, нефротический синдром, атеросклеротические заболевания, ревматические заболевания, варикозное расширение вен, тяжелые заболевания легких, воспалительные заболевания толстого кишечника, инсульт в анамнезе, миелопролиферативные заболевания, серповидно-клеточная анемия).

4. Факторы, связанные с медицинскими вмешательствами (катетер в центральной вене, стимуляция овуляции в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), постельный режим (более 3 суток), длительное положение сидя, гепарин-индуцированная тромбоцитопения).

5. Факторы, связанные с анатомическими особенностями (синдром Педжета-Шреттера, синдром компрессии подвздошной вены, аномалии строения нижней полой вены).

6. Факторы, связанные с приемом медикаментозных препаратов (комбинированные гормональные контрацептивы, заместительная менопаузальная терапия, другие гормональные и негормональные препараты).

7. Генетически детерминированные факторы (мутации генов коагуляционных факторов (II, V, VIII); дефект генов антикоагулянтной системы (ATIII, кофактора гепарина II, протеина С и S); дефект генов фибринолитической системы (ТАП и PAI-1); дефект генов GP тромбоцитарных рецепторов; вторичные нарушения функционирования системы гемостаза вследствие иных генетических поломок, в том числе генов ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина).

Следует признать, что связь различных факторов риска с ВТЭ основывается на доказательствах различного качества. Основываясь на доказательствах высокого качества, были выделены группы факторов с наиболее и менее высоким риском ВТЭ (табл. 1).

Таблица 1. Вероятность развития ВТЭ при различных предрасполагающих факторах [11]

<p>Вероятность ВТЭ повышена более чем в 10 раз:</p> <ul style="list-style-type: none"> – перелом нижней конечности – госпитализация с сердечной недостаточностью или фибрилляцией/трепетанием предсердий в предшествующие 3 месяца – протезирование тазобедренного или коленного сустава <ul style="list-style-type: none"> – крупная травма – инфаркт миокарда (достаточно обширный) в предшествующие 3 месяца <ul style="list-style-type: none"> – ВТЭ в анамнезе – повреждение спинного мозга
<p>Вероятность ВТЭ повышена в 2–9 раз:</p> <ul style="list-style-type: none"> – артроскопическая операция на коленном суставе <ul style="list-style-type: none"> – аутоиммунные заболевания <ul style="list-style-type: none"> – переливание крови – катетер в центральной вене <ul style="list-style-type: none"> – химиотерапия – застойная сердечная или дыхательная недостаточность <ul style="list-style-type: none"> – использование стимуляторов эритропоэза – заместительная гормональная терапия (ЗГТ) (риск зависит от препарата) <ul style="list-style-type: none"> – использование пероральных контрацептивов – искусственное оплодотворение – инфекция (в частности, пневмония, инфекция мочевых путей, СПИД) <ul style="list-style-type: none"> – воспалительные заболевания толстого кишечника – злокачественное новообразование (наибольший риск при наличии метастазов) <ul style="list-style-type: none"> – инсульт с параличом – послеродовой период – тромбоз поверхностных вен <ul style="list-style-type: none"> – тромбофилия
<p>Вероятность ВТЭ повышена менее чем в 2 раза:</p> <ul style="list-style-type: none"> – постельный режим более 3 суток <ul style="list-style-type: none"> – сахарный диабет – артериальная гипертензия – длительное положение сидя (например, при вождении автомобиля, авиaperелетах) <ul style="list-style-type: none"> – лапароскопические операции (в частности, холецистэктомия) <ul style="list-style-type: none"> – ожирение – беременность – варикозное расширение вен нижних конечностей

Далее будут рассмотрены данные исследований последних лет в отношении факторов риска ВТЭ, а также перспективные направления в этой сфере.

Семейный анамнез в оценке рисков ВТЭ

ВТЭ у родственников первой линии (сиблинги, родители) связана с 2–3-кратным увеличением риска этой патологии у оцениваемого пациента. В то же время риск, обусловленный семейным анамнезом, зависит от количества родственников, у которых была ВТЭ, а также связи ВТЭ с другими факторами риска (provoked/unprovoked). Особенно высоки риски при наличии ВТЭ у двух и более родственников. При этом риск рецидива почти не проявил зависимости от семейного анамнеза [12].

Недавно проведенные полногеномные исследования связи врожденных тромбофилий с ВТЭ в различных клинических ситуациях (прием комбинированных гормональных контрацептивов, беременность) показали, что в большом количестве генетически детерминированных ВТЭ отягощенный семейный анамнез по этому заболеванию отсутствовал [13–15].

Несмотря на это, до введения в широкую клиническую практику генетического тестирования на врожденные тромбофилии семейный анамнез все еще считается важным и информативным инструментом оценки рисков ВТЭ.

Группа крови и риск ВТЭ

Исследования последних лет показали, что групповая принадлежность крови по системе АВО оказывает значительное влияние на гемостаз. Это объясняется тесной связью антигенов системы АВО с фактором Виллебранда и, таким образом, плазменными уровнями фактора VIII (FVIII) [16–18].

У индивидов с O (I) группой крови наблюдается в среднем на 25% более низкое содержание в плазме крови фактора Виллебранда по сравнению с другими группами [19, 20].

Самый высокий уровень фактора Виллебранда наблюдается у индивидов с АВ (IV) группой, далее следуют группы В (III) и А (II) [19].

Первое наблюдение о связи системы АВО и ВТЭ было зафиксировано Dick и др. в 1963 г.: среди 461 пациента с ВТЭ чаще встречалась группа А [21].

На сегодняшний день данные отдельных исследований и крупных мета-анализов четко демонстрируют умеренную связь «ненулевой» группы крови с риском ВТЭ (относительный риск (ОР) повышен приблизительно вдвое). В мета-анализе 21 исследования, включающих 4709 случаев ВТЭ, общий ОР для групп крови А, В, АВ составил 1,79 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,56–2,05), в позднее проведенном мета-анализе 38 исследований с 10 305 случаев ВТЭ риски были сходными [22, 23].

Частота групп крови А, В, АВ среди пациентов с ВТЭ была значительно выше по сравнению с группой контроля, ОР – 2,08 (95% ДИ 1,83–2,37; $p < 0,00001$). Зарегистрирован также аддитивный эффект сочетания групп крови А, В, АВ с Лейденской мутацией (ОР 7,60; 95% ДИ 3,21–17,99) [22].

В исследовании большой популяции доноров крови принадлежность к группам крови А, В, АВ объясняла 30% случаев ВТЭ [24].

В исследовании Guimaraes и др. у постменопаузальных женщин с группами крови А, В, АВ наблюдались более выраженные прокоагуляционные изменения крови на фоне ЗГТ по сравнению с группой контроля [25].

Авиаперелеты – фактор риска ВТЭ

Длительные авиаперелеты являются фактором риска ВТЭ в связи с комбинацией иммобилизации, положения с опущенными и согнутыми ногами, гипоксии и дегидратации [26].

В исследовании MEGA [27] ОР ВТЭ при авиаперелете составил 2,1 (95% ДИ 1,5–3,0), также было подсчитано, что для женщин, принимающих комбинированные гормональные контрацептивы, этот риск может возрасти до 20 раз. В исследовании по типу случай-контроль Martinelli и др. ОР ВТЭ при длительном авиаперелете также составил 2,1 (95% ДИ 1,1–4,0), а для женщин, принимающих комбинированные гормональные контрацептивы – 13,9 (95% ДИ 1,7–117,5) [28].

Уровни эндогенных половых стероидов и риск ВТЭ

Исследования связи уровней эндогенных половых стероидов с ВТЭ остаются немногочисленными [29], а популяционных исследований такого рода до недавнего времени не было.

Исследовательская группа Holmegard провела крупное исследование, целью которого было получить ответ на вопрос, влияют ли уровни эндогенного эстрадиола и тестостерона на риск ВТЭ у женщин и мужчин в общей популяции [30]. Наблюдение за 4658 женщинами, не получающими какие-либо препараты эстрадиола, и за 4673 мужчинами из общей популяции датчан проводилось на протяжении 21 года. В исследуемой популяции определяли связь ТГВ и ТЭЛА с уровнями эстрадиола и общего тестостерона в плазме с учетом известных факторов риска (возраст, индекс массы тела, курение, физическая активность, рак, сахарный диабет). Для пре- и постменопаузальных женщин риски оценивались отдельно.

Результаты этого проспективного исследования показали, что уровни эндогенного эстрадиола и общего тестостерона не имели связи с риском ВТЭ у женщин и мужчин.

В работе Harrington изучалась связь эндогенных стероидов (эстрадиола (E2), эстрогена (E1), тестостерона (T), дигидроэпиандростендиона сульфата (ДГЭА-С), андростендиона, а также глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) с показателями гемостаза (генерации тромбина (ТГ), нормализованной чувствительности активированного протеина С (nAPCsr), активностью фактора VII (FVIIc), активностью антитромбина (АТс), общим антигеном к протеину S (PSAg) в группе из 131 постменопаузальной женщины [31]. Результаты показали статистически значимую связь лишь между повышенными уровнями E1 и снижением общего антигена к протеину S, а также повышением уровня ДГЭА-С с более низким уровнем ТГ.

Опираясь на ранее проведенные исследования, специалисты считают, что эстрогены, андрогены и надпочечниковые стероиды могут взаимодействовать со своими рецепторами в стенках сосудов, оказывая при этом вариабельное действие на гемостаз [32, 33].

В свою очередь, активированные эндотелиальные клетки могут экспрессировать тканевый фактор, который совместно с активированным FVIIc инициирует внешний путь коагуляционного каскада.

Таким образом, на основании имеющихся данных не представляется возможным составить окончательное суждение о влиянии эндогенных стероидов на гемостаз. В этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И РИСК ВТЭ

Эстрогеносодержащие гормональные контрацептивы

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) приобрели статус наиболее популярного метода обратимой контрацепции благодаря высокой эффективности, разнообразию форм (пероральные, трансдермальные, импланты, вагинальные) и режимов использования, а также большому числу непротивопоказательных преимуществ (длительный протективный эффект от рака эндометрия и яичников, уменьшение менструальной кровопотери, болей и др.) [34].

Гормональные контрацептивы являются одной из наиболее всесторонне изученных групп медикаментозных средств, их побочные эффекты предсказуемы и доступны точному прогнозированию, на основании чего разработаны четкие критерии возможности их применения и противопоказаний к таковому для различных групп населения. Четкая регламентация применения всех контрацептивных средств, в том числе эстроген-гестагенных, представлена в виде постоянно обновляющихся критериев приемлемости ВОЗ, лежащих в основе локальных нормативных документов по вопросам планирования семьи во всем мире [35].

Однако, несмотря на значительную эволюцию КГК, вопрос связи с ними повышенного риска тромбозов остается актуальным ввиду серьезности этого состояния. И хотя даже при 2–3-разовом повышении ОР абсолютный риск тромбозов, обусловленных приемом КГК, является крайне низким (1–3 случая на 10 000 женщин-лет), эта проблема продолжает быть в фокусе внимания практикующих врачей, организаторов здравоохранения, пациенток, и является предметом многочисленных исследований.

История изучения тромботических осложнений КГК начинается с 1961 г., когда были опубликованы первые сообщения о ВТЭ у женщин, применяющих комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [36, 37]. В то время доза эстрогенного компонента рассматривалась как основная и единственная причина развития тромбозов, что стимулировало создание все более и более низкодозированных препаратов в последующие десятилетия. В поиске дополнительных непротивопоказательных преимуществ и улучшения переносимости были созданы новые поколения низкодозированных препаратов с различными прогестагенными компонентами. Дальнейшие наблюдения показали, что риск ВТЭ зависит не только от эстрогенного компонента КОК, но и от прогестагенной составляющей препарата.

Вопросу рисков ВТЭ на фоне применения различных поколений и форм гормональных контрацептивов в последние десятилетия было посвящено множество исследований, результаты которых неоднократно анализировались в систематических обзорах и обзорах литературы [38, 39].

В 2016 г. в журнале *Fertility and Sterility* были опубликованы рекомендации Американского общества репродуктивной медицины, посвященные проблеме рисков ВТЭ на фоне приема КГК, представляющие собой квинтэссенцию доказательных данных по этому вопросу и основанные на них рекомендации экспертов относительно клинической практики [40]. Основные положения этого документа следующие:

Влияние дозы эстрогена на риск ВТЭ

Существуют достаточные доказательства считать, что высокодозированные КОК (более 50 мг этинилэстрадиола (ЭЭ)) в большей мере повышают риск ВТЭ, чем низкодозированные (**уровень доказательности В**). При этом данные о роли гестагенного компонента все еще противоречивы.

Существуют достаточные доказательства считать, что риск ВТЭ при приеме КОК с дозой ЭЭ менее 35 мг не отличается от препаратов, содержащих 35 мг ЭЭ. (**В**)

Влияние типа прогестагена

Существуют достаточные доказательства считать, что все существующие КГК повышают риск ВТЭ у принимающих их женщин по сравнению с популяцией небеременных женщин.

Существуют достаточные доказательства считать, что риск ВТЭ немного выше на фоне приема КОК с дроспиреноном или прогестинами третьего поколения по сравнению с КОК, содержащими норэтиндрон или левоноргестрел. (**В**) Однако эти данные могут быть связаны с клиническими характеристиками женщин, которым они назначались.

Путь введения (момент, в отношении которого клиницисты очень часто делают опасную ошибку – прим. авт.)

Нет данных о том, что риск ВТЭ при использовании контрацептивного кольца или пластыря ниже, чем при использовании КОК. (**С**)

Курение, ожирение и врожденные тромбофилии

Существуют достаточные доказательства считать, что курение, возраст (старше 35 лет), ожирение и наличие врожденных тромбофилий (включая Лейденскую мутацию, мутацию протромбина G20210A, протеинов С и S, а также дефицит антитромбина) повышают риск ВТЭ при использовании КГК. (**В**)

В 2013 году в *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* было опубликовано положение ведущих экспертов во главе с президентом Европейского общества контрацепции Johannes Bitzer о проблеме профилактики ВТЭ на фоне приема КГК. Ниже представлены его основные тезисы [41]:

1. Данные эпидемиологических исследований о повышенных рисках тромбозов на фоне КГК не являются поводом для отказа от использования этой группы медицинских препаратов в целом, поскольку польза от их приема значительно превышает риски.

2. Несмотря на повышенный ОР тромбозов на фоне КГК по сравнению с отсутствием их использования абсолютный риск для женщин репродуктивного возраста низок (1–3 случая на 10 000 женщин-лет). Даже на фоне приема КОК 3-го и 4-го поколений абсолютный риск ВТЭ составляет 4–6 случаев на 10 000 женщин в год [24–27]. На фоне беременности и в послеродовом периоде абсолютный риск ВТЭ значительно выше: 29–30 случаев на 10 000 женщин [42]. Кроме того, по данным исследований, риск летальных исходов вследствие ВТЭ на фоне приема КГК также низок: при ОР = 2 вероятность смерти от ВТЭ увеличивается на 1 случай на 100 000 женщин, что намного меньше, чем вероятность смерти от других причин [43].

3. Риск ВТЭ на фоне приема КГК уменьшается с увеличением длительности использования, максимальный риск наблюдается в течение первых 6–12 месяцев приема. В свете этих данных перерывы, или так называемый «отдых» от приема КОК, несут в себе потенциальное повышение риска ВТЭ [42–45].

4. На сегодняшний день единственным путем, позволяющим избежать повышения риска тромбозов, обусловленных приемом КГК, является тщательное изучение факторов риска пациенток. Нередки случаи безосновательного приписывания более высокого профиля безопасности тем

или иным препаратам (КОК новых поколений, неоральные формы КГК) и, как результат, назначение их пациенткам с относительными или даже абсолютными противопоказаниями. Возможно, именно это явление было одной из причин повышенной частоты ВТЭ на фоне приема КГК в ряде исследований.

Чисто прогестероновые контрацептивы

К чисто прогестероновым контрацептивам относятся внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), чисто прогестероновые оральные контрацептивы (ЧПОК), инъекционные прогестероновые контрацептивы, импланты.

ЧПОК и ЛНГ-ВМС в доступных на сегодняшний день исследованиях не продемонстрировали связи с повышением риска ВТЭ [47, 48]. Так, в мета-анализе Mantha и др. [47] скорректированный ОР ВТЭ при применении этих препаратов составил 1,03 (95% ДИ 0,76–1,39), а в мета-анализе Bergendal и соавт. [48] – 1,45 (95% ДИ 0,92–2,26). Данные о влиянии Депо-медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) являются противоречивыми: в исследовании WHI Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception [49] скорректированный ОР составил 2,19 (95% ДИ 0,66–7,26), а в исследовании случай-контроль van Hylckama Vlieg и др. [46] – 3,0 (95% ДИ 1,2–7,5). Авторы, анализирувшие эти данные в дальнейшем в мета-анализах, связывают такие показатели с тем, что ДМПА назначали именно женщинам, имеющим противопоказания к приему эстрогено-содержащих контрацептивов, а значит, с повышенными рисками ВТЭ [46–48].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

По совокупным данным различных исследований, применение МГТ связано с троекратным возрастанием риска тромботических осложнений. В этом случае увеличивается значение возрастного фактора, груза соматической патологии.

Несколько крупных исследований, проведенных на протяжении последних 15 лет, таких как Women's Health Initiative (WHI), 2002 [49, 50], Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM) [51], продемонстрировали значительное возрастание риска ВТЭ при приеме комбинированных оральных форм МГТ. Следует отметить, что большая часть женщин в этих исследованиях получала конъюгированные эквин-эстрогены (прием которых показал самую сильную связь с ВТЭ) и медроксипрогестерона ацетат.

Риск ВТЭ на фоне МГТ повышался с возрастом, при ожирении и лишнем весе [52]. Максимальный риск наблюдался на первом году приема МГТ, затем постепенно снижался, но оставался более высоким по сравнению с таковым у женщин, не принимающих МГТ [53, 54]. Через 6 недель после прекращения МГТ риск ВТЭ уже не отличался от контрольной группы [55].

Риск рецидива ВТЭ у женщин, прекративших прием МГТ, был ниже, чем у продолжающих, что подтверждает установленную связь [56]. Трансдермальный путь введения эстрогенов не был связан с повышенными рисками ВТЭ [57–61].

Международное общество по менопаузе декларирует следующие ключевые позиции по проблеме ВТЭ на фоне приема МГТ [62]:

- Терапия пероральными эстрогенами противопоказана женщинам с ВТЭ в анамнезе.
- Для женщин с ожирением, страдающих от симптомов менопаузы, первой линией МГТ являются трансдермальные эстрогены. (В)
- Риск ВТЭ возрастает с возрастом и при наличии других факторов риска, включая врожденные тромбофилии.
- Перед назначением МГТ необходимо тщательно изучить семейный анамнез в отношении ВТЭ.
- ОР ВТЭ на фоне пероральных форм МГТ выше, однако абсолютный риск в возрасте до 60 лет невысок.
- Наблюдательные исследования демонстрируют более низкий риск ВТЭ на фоне низкодозированной трансдермальной терапии с прогестероном и благоприятные биологические эффекты этой формы МГТ.
- Некоторые прогестагены, такие как медроксипрогестерона ацетат, нонпрегнанные производные и непрерывные комбинированные режимы, возможно, связаны с большим риском ВТЭ. (С)
- Среди азиатских женщин риск ВТЭ ниже. (С)
- Популяционный скрининг на врожденные тромбофилии не показан перед назначением МГТ. (С)
- Селективный скрининг на врожденные тромбофилии показан на основании данных семейного анамнеза. (D)

Глюкокортикоиды

Первые наблюдения о потенциальной роли кортизона в патогенезе тромбоза были сделаны в клинике больных с синдромом Кушинга [63–65]. Спорадические случаи ВТЭ, связанные с терапией кортизоном, были зарегистрированы у больных, длительно принимающих препараты этого гормона (ревматоидный артрит, язвенный колит). В основе патогенеза этой связи, вероятно, лежит повышение уровня фактора VIII и фактора Виллебранда (vWF). В дальнейшем динамический состав vWF также меняется под действием высокомолекулярных димеров [65]. Также было установлено снижение фибринолиза за счет повышения уровня ингибитора активации плазминогена (PAI) [64]. У пациентов с синдромом Кушинга или находящихся на длительной терапии глюкокортикоидами наблюдается состояние гиперкоагуляции, а антикоагулянтная терапия способствовала снижению частоты тромбозов [65, 66].

Стимуляция овуляции при ВРТ

Существуют единичные сообщения о ВТЭ на фоне стимуляции овуляции при ВРТ, однако этот риск выше по сравнению с риском при приеме гормональных контрацептивов или МГТ [67, 68].

Предполагаются различные механизмы повышения риска тромбообразования при стимуляции овуляции: высокие уровни эстрадиола, сниженный фибринолиз, сниженный антитромбин, гемоконцентрация [69].

Препараты андрогенов

Андрогены входят в состав биологически активных добавок и спортивного питания, которые без назначения врача нере-

дко принимают и женщины. Препараты андрогенов обладают двойным эффектом на коагуляцию: с одной стороны они повышают образование PAI и, таким образом, ингибируют фибринолиз; с другой стороны за счет активации тромбоцитов они могут оказывать протромботический эффект [70].

ДРУГИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И РИСК ВТЭ

В обзоре Girolami и соавт. собраны данные исследований о влиянии различных препаратов на риск артериальных и венозных тромбозов [5]. Авторы обращают внимание на то, что перечень препаратов, оказывающих влияние на гемостаз, не исчерпывается гормонодержащими средствами, роль в этой проблеме негормональных препаратов и широко используемых химических веществ часто недооценивается или вообще не принимается во внимание.

Антифибринолитики

Существует две основные группы антифибринолитиков: обладающие антиплазминовой активностью и активностью в отношении активатора плазмина. Последние (аминокапроновая и транексамовая кислота) более распространены и нередко применяются в сочетании с другими антигеморрагическими препаратами [71, 72].

Повышение частоты ВТЭ продемонстрировано несколькими клиническими случаями и систематическими исследованиями [73–77].

Тамоксифен

Тамоксифен часто используется для профилактики рецидивов рака молочной железы в течение 5 лет после радикального лечения. Сообщается о связи артериальных и венозных тромбозов с приемом тамоксифена [78–81], а также реализации генетической предрасположенности [78]. Механизм этого явления до конца не ясен, предполагается снижение антитромбина и протеина С наряду с активацией тромбоцитов [81]. Возможно, также имеет место уменьшение ингибитора пути тканевого фактора (TFPI, англ. Tissue factor pathway inhibitor) [79].

Эритропоэтины

Рекомбинантные эритропоэтины сделали возможным лечение тяжелых анемий на фоне почечной недостаточности, онкопатологии и гематологических заболеваний. Однако есть сообщения о случаях артериальных и венозных тромбозов на фоне применения этих препаратов [82–84].

Среди предполагаемых патогенетических механизмов – повышение вязкости крови, повышение количества активных тромбоцитов, воздействие на эндотелий, приводящее к повышению фактора VIII и фактора Виллебранда [82].

Иммуноглобулины

Внутривенное введение препаратов иммуноглобулинов, особенно пролонгированное, оказалось связанным с повышением вероятности как венозного, так и артериального тромбоза [85, 86].

Этот эффект особенно выражен у больных с иммунной тромбоцитопенической пурпурой. Предполагаемые причины – повышение вязкости крови, контаминация пре-

паратов фактором свертывания крови XI (плазменный предшественник тромбопластина), повышение количества тромбоцитов. На риск тромбозов также оказывали влияние использование глюкокортикоидов в прошлом или в текущее время.

Гепарин

Как ни парадоксально видеть этот препарат в данном перечне, результаты наблюдений свидетельствуют о том, что обусловленное иммунной реакцией против PF4 (тромбоцитарный фактор 4) гепаринового комплекса явление гепарин-индуцированной тромбоцитопении может являться причиной артериальных и венозных тромбозов на фоне терапии нефракционированными гепаринами. Особенно это касается больных, находящихся на гемодиализе [87–91].

Нестероидные

противовоспалительные препараты (НПВП)

Ранее была установлена связь ингибиторов циклооксигеназы 2 типа с повышенным риском артериальных тромбозов, в особенности инфаркта миокарда и инсульта [92–96].

Это явление объясняли дисбалансом простаглицина и тромбоксана в пользу последнего, результатом чего являлось снижение активности простаглицина и фибринолиза.

Общенациональное исследование Thrombo Embolism Hormone Study, проведенное в Швеции в 2003–2009 гг., включало 1433 случая первичной ВТЭ у женщин в возрасте от 18 до 64 лет и группу контроля из 1402 женщин аналогичного возраста и оценивало связь приема НПВП с риском ВТЭ. Результаты показали, что в целом использование НПВП не было связано с повышенным риском ВТЭ (ОР 0,98, 95% ДИ 0,80–1,19). Однако для коксибов (ингибиторов циклооксигеназы-2, COX-2) ОР составил 1,76 (95% ДИ 0,73–4,27), наблюдалось возрастание риска с увеличением дозы [97].

Антидепрессанты

Parkin и др. было проведено большое проспективное исследование (734 092 британских женщин, средний возраст 59,9 лет, более 7 лет наблюдения), которое показало, что у женщин, принимающих антидепрессанты, риск ВТЭ был повышен (ОР 1,39; 95% ДИ 1,23–1,56) по сравнению с женщинами без депрессии или с депрессией, но не принимающими антидепрессанты [98]. Для подтверждения полученных данных необходимо их воспроизведение в последующих исследованиях.

РИСК ВТЭ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Исследование MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis) показало, что риск ВТЭ во время беременности повышен в 5 раз (ОР 4,6; 95% ДИ 2,7–7,8), и в 60 раз – в течение первых трех месяцев после родов по сравнению с таковым вне беременности (ОР 60,1; 95% ДИ 26,5–135,9) [99]. Иными словами, на 10 000 женщин 29 случаев ВТЭ произойдут во время беременности, и 300 – в послеродовом периоде [100].

Эта проблема становится все более актуальной в связи с возрастанием количества беременностей в позднем репродуктивном возрасте и наступивших с помощью ВРТ.

Согласно современным рекомендациям, основанным на доказательствах, например, клиническим рекомендациям Королевского колледжа акушерства и гинекологии Великобритании [101], профилактика ВТЭ, ассоциированной с беременностью, основывается на тщательной оценке рисков у каждой отдельно взятой женщины и применении низкомолекулярных гепаринов. Также обширная практическая информация представлена в руководстве Bates и др. (2016) [102].

РИСКИ РАЗВИТИЯ ВТЭ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ожирение и риск ВТЭ

Ожирение связано с повышенным риском ВТЭ. Согласно Tsai и др., ОР при индексе массы тела (ИМТ) свыше 30, 35 и 40 с учетом возраста, пола и расы составляет 2,23 (95% ДИ 1,5–3,11), 1,52 (95% ДИ 0,78–2,96) и 2,71 (95% ДИ 1,26–5,84) соответственно. Аналогичные результаты были получены в Copenhagen City Heart Study: ОР ВТЭ при ИМТ > 30 (по сравнению с ИМТ < 20) составил 2,10 (95% ДИ 1,39–3,16) [103, 104].

СПКЯ как фактор риска ВТЭ

Помимо склонности к избыточной массе тела и абдоминальному ожирению, женщины с СПКЯ, как показывают исследования последних лет, имеют множество, вероятней всего, генетически детерминированных особенностей, предрасполагающих к развитию ВТЭ [105, 106].

Среди женщин с СПКЯ в возрасте 18–24 лет скорректированный ОР ВТЭ составил 3,26 (95% ДИ 2,61–4,08) [107]. Другое популяционное когортное исследование, посвященное изучению рисков ВТЭ у женщин с СПКЯ, показало ОР 1,55 (95% ДИ 1,10–2,19) [108]. Этот предсуществующий риск ВТЭ может быть увеличен на фоне приема КГК, являющихся первой линией терапии проявлений СПКЯ [108, 109].

Данные о влиянии фенотипических форм СПКЯ на риск ВТЭ пока отсутствуют.

Интерес представляет недавно опубликованное исследование с использованием базы данных Truven Health Analytics MarketScan® Commercial databases за 2004–2011 гг., которое показало, что у женщин с СПКЯ ВТЭ предшествовала дальнейшему развитию ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда [110].

Метаболический синдром как фактор риска ВТЭ

Метаболический синдром представляет собой кластер кардиоваскулярных рисков, включающих висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность и дислипидемию с повышением триглицеридов и низкими уровнями липопротеидов высокой плотности [111].

Множеством исследований продемонстрирована связь метаболического синдрома с ишемической болезнью сердца и ишемическим инсультом, обоснован патогенез этого явления [112].

Результаты ряда недавних исследований позволяют предположить наличие связи метаболического синдрома и ВТЭ [113–119], однако данные этих же исследований формируют и ряд вопросов: в частности, обусловлена ли эта связь всем симптомокомплексом метаболического синдрома или только абдоминальным ожирением, также недостаточно иссле-

дованными остаются гендер-специфические особенности. В 2014 году Ageno и др. был проведен мета-анализ, целью которого и было получение ответа на эти вопросы [120]. Результаты мета-анализа показали, что связь ВТЭ с метаболическим синдромом прослеживалась лишь в исследованиях случай-контроль, но не в лонгитюдных исследованиях. Мета-анализ исследований по типу случай-контроль и лонгитюдных исследований позволил установить связь ВТЭ только с абдоминальным ожирением. Авторы объясняют полученные результаты изменчивой природой метаболического синдрома, связанной с высокой степенью зависимости от образа жизни. Также на результаты могли повлиять особенности дизайна исследований и отличия в использованных диагностических критериях. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований роли метаболического синдрома и отдельных его компонентов как факторов риска ВТЭ у женщин и мужчин [120].

Риски ВТЭ при онкологических заболеваниях

Частота ВТЭ, а также связанные с ней морбидность и смертность особенно повышены у пациентов с онкологической патологией. Расчетный риск развития ВТЭ при онкопатологии в среднем увеличен в 4–6,5 раз по сравнению с таковым у людей без онкопатологии [121, 122].

Среди онкологических пациентов ВТЭ – одна из ведущих причин смерти [123]. В целом около 18% всех случаев ВТЭ связаны с раком (95% ДИ 13,4–22,6) [124]. По данным госпитализаций по причине ВТЭ, частота последней составила 8 случаев на 1000 пациенто-лет [125]. Аналогичным образом в большом проспективном наблюдательном исследовании Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) кумулятивная частота ВТЭ среди всех пациентов с раком за 19 месяцев наблюдения составила 7,4% [126]. В обзоре Ау и др. за 2017 г. [127] выделяют следующие 4 группы причин развития ВТЭ у пациентов с раком: связанные с опухолью, связанные с пациентом, связанные с лечением, биомаркеры (табл. 2).

Таблица 2. Группы причин развития ВТЭ у пациентов с раком [127]

Связанные с опухолью	Локализация рака (очень высокий риск – желудок, поджелудочная железа, высокий риск – легкие, гематологические раки, гинекологические, почки, мочевого пузыря) Гистологический тип опухоли (Grade) Стадия рака Время, прошедшее с момента постановки диагноза
Связанные с пациентом	Сопутствующие заболевания Наличие варикозных вен ВТЭ в анамнезе Врожденные тромбофилии
Связанные с лечением рака	Химиотерапия на основе солей платины Препараты, обеспечивающие антиангиогенез Хирургическое лечение Радиотерапия Гемотрансфузии Центральные венозные катетеры Иммобилизация и госпитализация
Биомаркеры	Гематологические (тромбоциты, гемоглобин, лейкоциты) Д-димер Р-селектин Фрагмент протромбина 1 Потенциал генерации тромбина С-реактивный белок

К ракам, сопровождающимся наибольшими рисками ВТЭ, относят: рак поджелудочной железы, лимфому, злокачественные опухоли мозга, рак печени, лейкемию, колоректальный рак и другие раки пищеварительных органов. Из раков женских репродуктивных органов наибольшими рисками ВТЭ сопровождаются рак яичников и молочной железы [127].

Детальные рекомендации по профилактике ВТЭ у пациентов с онкологической патологией разработаны ведущими профессиональными сообществами: American College of Chest Physicians, American Society of Clinical Oncology (ASCO), British Committee for Standards in Haematology (BCSH), European Society of Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The International Clinical Practice Guidelines [128–133]. Согласно каждому из этих документов, центральное место в профилактике ВТЭ при раке занимают низкомолекулярные гепарины.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РОЛЬ ТРОМБОФИЛИЙ В ОЦЕНКЕ РИСКОВ ВТЭ

Роль различных генетических факторов, приводящих к повышению рисков тромбообразования, изучается уже много лет, однако данные в отношении связи тех или иных мутаций с клиническими рисками ВТЭ все еще противоречивы. Неоднозначными остаются и суждения о клинических ситуациях, в которых целесообразно генетическое тестирование на тромбогенные мутации, объем и интерпретация этого тестирования.

В руководстве по диагностике и лечению наследственных и приобретенных тромбофилий, опубликованном в журнале *Thromb Thrombolysis* [134], представлены обновленные данные о связи самых распространенных и клинически значимых тромбогенных мутаций с риском ВТЭ (табл. 3).

Согласно упомянутому руководству [134], генетическое тестирование не показано в большинстве случаев, поскольку

ку не может повлиять на тактику профилактики ВТЭ. В то же время несколько исследовательских групп работают над совершенствованием методик прогнозирования ВТЭ на основании совокупности факторов риска, включая данные генетического тестирования на тромбогенные мутации.

Прогнозирование риска ВТЭ на фоне гормональной контрацепции на основании сочетания факторов риска, включая тестирование на тромбогенные мутации

Сочетание врожденных тромбофилий с другими факторами риска ВТЭ (АВО-группы крови, прием эстрогено-содержащих препаратов, беременность) значительно повышает вероятность их клинической реализации.

По мнению большинства экспертов, существующая распространенность ВТЭ на уровне 1‰ в год среди женщин, использующих КГК, не является приемлемой и требует поиска более эффективных путей прогнозирования и профилактики заболевания [14, 15, 145].

Стандартная практика оценки риска ВТЭ перед назначением КГК, заключающаяся в выяснении семейного анамнеза (слабый предиктор врожденных тромбофилий), факта курения, возраста, ожирения и сопутствующих заболеваний, по мнению этих же авторов, является недостаточной.

Так, работа Suchon и др., являющаяся частью исследования PILGRIM (PIL Genetic Risk Monitoring), на основании обследования женщин, перенесших ВТЭ на фоне приема КГК (n = 766) и женщин без ВТЭ, принимающих КГК (n = 464) показала, что сочетание полиморфизма в локусе гена тромбоцитарного гликопротеина F11 rs2289252-A с группами крови А, В или АВ (но не О) приводило к 4-кратному увеличению риска ВТЭ [145]. В следующей работе этой группы была разработана еще более эффективная модель прогнозирования ВТЭ на основании совокупности факторов риска, включая генетические [14].

Таблица 3. Распространенность и связь с риском ВТЭ некоторых тромбофилий [134]

Тромбофилия	Распространенность	ОР (абс. риск) первого случая ВТЭ ^а	ОР рецидива ВТЭ	ОР (абс. риск) ВТЭ при приеме КОК ^{а,б}	ОР (абс. риск) ВТЭ при приеме МГТ ^{а,б,в}	ОР (абс. риск) ВТЭ при беременности ^в
Лейденская мутация, гетерозиготность	2–7%	3,48–5,51 (0,05–0,2%)	1,1–1,8	2,47–15,04 (0,1–0,6%)	1,4–13,16 (1,6–5,97%)	8,3 (0,8–4,6%)
Лейденская мутация, гомозиготность	0,06–0,25%	6,79–19,29 (0,8%)	1,8	Недостаточно данных	Недостаточно данных	34,4 (1,4–25,8%)
Мутация гена протромбина G20210A, гетерозиготность	1–2%	2,25–3,48 (0,13%)	0,7–2,3	3,60–8,63	(2,85%)	6,8 (0,3–5,6%)
Мутация гена протромбина G20210A, гомозиготность	Редко	2,19–20,72	Недостаточно данных	Недостаточно данных	Недостаточно данных	26 (0,2–78,3%)
Комбинация Лейденской мутации и мутации гена протромбина G20210A, гетерозиготность	0,1%	1,13–5,04 (0,42%)	2,7	3,79–76,47 (0,17%)	Недостаточно данных	(4%)
Дефицит протеина С	0,2–0,5%	10 (0,4–2,3%)	1,8	1,7–23,9 (1,7–7,1%)	(2,96%)	4,8 (0,4–8,9%)
Дефицит протеина S	0,1–0,7%	9,6 (0,7–3,2%)	1,0	1,4–17,1 (1,3–2,4%)	(2,3%)	3,2 (0,2–14,7%)
Дефицит антитромбина	0,02%	10–30 (1,2–4,4%)	2,6	1,4–115,8 (2,5–5,1%)	(5,73%)	4,7 (0,08–15,8%)
Антифосфолипидный синдром	2%	7	1,5–6,8	0,3–3,1	(1,05–2,63%)	15,8

^а данные из нескольких источников; абсолютные различия могут отличаться от расчетов, основанных на распространенности и ОР [135–144];

^б ОР в сравнении с женщинами, не использующими терапию и без тромбофилии;

^в за исключением гетерозиготности Лейденской мутации, расчеты основываются на моделировании, а не на данных эпидемиологических исследований

НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ ВТЭ

Исследования последних лет заставили специалистов обратить внимание на некоторую общность венозных и артериальных тромбозов.

В частности, в мета-анализе Higgins отмечается, что риск сердечно-сосудистых осложнений значительно выше после ВТЭ без явных предрасполагающих факторов (unprovoked VTE) [146]. В работе Rinde и др. было обнаружено, что инфаркт миокарда, возможно, является независимым от других факторов риска предиктором ВТЭ [147]. Кроме того, недавно с помощью полногеномных исследований были обнаружены неизвестные ранее тромбогенные мутации, связанные не только с ВТЭ, но и с артериальными тромбозами [148, 149]. В свою очередь, исследования Sumner и др. показали, что травма и посттравматический синдром связаны с инфарктом миокарда, инсультом, а также двукратным увеличением риска ВТЭ [150].

Возможно, одним из связующих звеньев ВТЭ и артериальных тромбозов являются особенности морфологии и функции тромбоцитов. Размеры этих клеток крови варьируют в значительном диапазоне. Крупные тромбоциты более реактивны, имеют больший протромботический потенциал и более резистентны к ингибированию аспирином и клопидогрелем. Крупные тромбоциты считаются незрелыми, и их число возрастает в различных неблагоприятных ситуациях [151].

Недавние исследования показали, что увеличение среднего объема тромбоцита (MPV) связано с повышенным риском ВТЭ (особенно при отсутствии явных факторов риска) и инфаркта [152, 153].

Также появляются сходные данные из различных источников, свидетельствующие о том, что инфекционные патогены могут оказывать влияние на риск ВТЭ и артериальных тромбозов [154–156]. Это объясняется тем, что повреждение тканей сопровождается скоординированной интраваскулярной коагуляцией, в отношении которой в последнее время используется термин иммунотромбоз [157]. Считается, что этот механизм позволяет иммунным клеткам и тромбоцитам сформировать некий барьер для ограничения распространения патогенов. В то же время тромбоциты несут на себе транскрипты для всех патогенов, которые

могут быть связаны с toll-подобными рецепторами [158]. При бактериальных инфекциях тромбоциты способны секретировать цитокины, хемокины и антимикробные пептиды, что приводит к секвестрации и разрушению бактерий. Тромбоциты также способны поглощать некоторые вирусы (ВИЧ, гепатит С), взаимодействовать с бактериями (*Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus pneumoniae*).

Дальнейшие исследования в этом направлении с большой долей вероятности позволят выделить неизвестные до сих пор факторы риска ВТЭ и разработать методы профилактики.

Вместе с тем до сих пор неразгаданным остается так называемый парадокс Лейденской мутации, который заключается в том, что на ее фоне повышается частота ТГВ, но не ТЭЛА, что привело к формированию теории о различном патогенезе этих состояний [159].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы произошла переоценка некоторых факторов риска ВТЭ, значительно расширились представления о наследственных и приобретенных формах тромбофилии, которые могут быть причиной осложнений беременности или течения гинекологического заболевания.

Факторы риска ВТЭ у женщин имеют свои особенности, ставящие ряд нетривиальных задач как перед акушерами-гинекологами, так и перед другими специалистами.

ВТЭ является междисциплинарной проблемой, в связи с чем знание и внимание к факторам риска этого опасного состояния является обязательным для врачей всех специальностей. Важно уметь предугадать развитие ВТЭ, то есть прогнозировать протромботические тенденции системы гемостаза.

Тщательная всесторонняя оценка сочетания факторов риска ВТЭ у женщин в таких клинических ситуациях, как консультирование по вопросам планирования семьи, планирование и ведение беременности, планирование оперативного лечения и госпитализации, назначение менопаузальной заместительной терапии, глюкокортикоидов, а также ряда негормональных препаратов позволяет предупредить развитие этой опасной патологии путем коррекции плана ведения и применения современных антикоагулянтов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wendelboe, A.M., McCumber, M., Hylek, E.M., et al; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. "Global public awareness of venous thromboembolism." *J Thromb Haemost* 13 (2015): 1365–71.
2. Goldhaber, S.Z. "Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem." *Best Pract Res Clin Haematol* 25 (2012): 235–42.
3. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. "Thrombosis: a major contributor to the global disease burden." *J Thromb Haemost* 12 (2014): 1580–9.
4. Naess, I.A., Christiansen, S.C., Romundstad, P., et al. "Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study." *J Thromb Haemost* 5 (2007): 692–9.
5. Girolami, A., et al. "Drug-induced thrombophilic or prothrombotic states: an underestimated clinical problem that involves both legal and illegal compounds." *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 23.7 (2017): 775–85.
6. Silverstein, M.D., Heit, J.A., Mohr, D.N., et al. "Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population based study." *Arch Intern Med* 158 (1998): 585–93.

7. Kearon, C., Akl, E.A., Comerota, A.J., et al. "Antithrombotic therapy for VTE disease." *Chest* 141 (2012): e419S–e494S.
8. Boutitie, F., Pinede, L., Schulman, S., et al. "Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials." *BMJ* 342 (2011): d3036.
9. Regitz-Zagrosek, V., Kararigas, G. "Gender differences in pathways of sex differences in cardiovascular disease." *Physiological reviews* 97.1 (2016): 1–37.
10. Anderson, G.D. "Gender differences in pharmacological response." *International review of neurobiology* 83 (2008): 1–10.
11. Андрияшкин, А.В. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / А.В. Андрияшкин и др. // Флебология. – 2015. – № 4 (9), Т. 2. – С. 1.
12. Андріяшкін, А.В., et al. "Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC)." *Phlebology* 4.9 Vol. 2 (2015): 1.
13. Zoller, B., et al. "Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool." *Thrombosis and haemostasis* 114.05 (2015): 890–900.

13. Gerhardt, A., et al. "Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium." *Blood* 128.19 (2016): 2343–9.
14. Suchon, P., et al. "Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive." *Thrombosis and haemostasis* 115.1 (2016).
15. McDaid, A., Logette, E., Buchillier, V., et al. "Risk prediction of developing venous thrombosis in combined oral contraceptive users." *PLoS ONE* 12.7 (2017): e0182041.
16. Preston, A.E., Barr, A. "The plasma concentration of factor VIII in the normal population." *Br J Haematol* 10 (1964): 238–45.
17. Moeller, A., et al. "Influence of ABO blood groups on primary hemostasis." *Transfusion* 41 (2001): 56–60.
18. O'Donnell, J.S., Lasfian, M.A. "The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor." *Transfus Med* 11 (2001): 343–51.
19. Gill, J.C., et al. "The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease." *Blood* 69 (1987): 1691–5.

20. Jenkins, P.V., O'Donnell, J.S. "ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all?" *Transfusion* 46 (2006): 1836–44.
21. Dick, W., et al. "Interrelations of thrombo-embolic diseases and blood group distribution." *Thromb Diath Haemorrh* 9 (1963): 472–4.
22. Wu, O., et al. "ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis." *J Thromb Haemost* 6 (2008): 62–9.
23. Dentali, F., et al. "Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: results from a meta-analysis of the literature." *Semin Thromb Hemost* 38 (2012): 535–48.
24. Vasan, S.K., et al. "ABO blood group and risk of thromboembolic and arterial disease: a study of 1.5 million blood donors." *Circulation* (2016): CIRCULATIONAHA-115.
25. Guimaraes, D.A., dos Santos, M.S., Gomes, K.B., et al. "Interaction between Oral Estrogen plus Progestogen Therapy and ABO Blood Groups on Coagulation Activation in Postmenopausal Women." *Menopause* 19 (2012): 339–45. DOI: 10.1097/gme.0b013e31822b721f
26. Gavish, I., Brenner, B. "Air Travel and Risk of Thromboembolism." *Internal and Emergency Medicine* 6 (2011): 113–6. DOI: 10.1007/s11739-010-0474-6
27. Cannegieter, S.C., Doggen, C.J.M., van Houwelingen, H.C., Rosendaal, F.R. "Travel-Related Venous Thrombosis: Results from a Large Population-Based Case Control Study (MEGA Study)." *PLoS Medicine* 3 (2006): e307. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030307
28. Martinelli, I., Taioli, E., Battaglioli, T., et al. "Risk of Venous Thromboembolism after Air Travel: Interaction with Thrombophilia and Oral Contraceptives." *Archives of Internal Medicine* 163 (2003): 2771–4. DOI: 10.1001/archinte.163.22.2771
29. Svartberg, J., Braekkan, S.K., Laughlin, G.A., Hansen, J.-B. "Endogenous sex hormone levels in men are not associated with risk of venous thromboembolism: the Tromsø study." *Eur J Endocrinol* 160 (2009): 833–8.
30. Holmegard, H.N., et al. "Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 12.3 (2014): 297–305.
31. Harrington, L.B., et al. "Cross-sectional association of endogenous steroid hormone, sex hormone-binding globulin, and precursor steroid levels with hemostatic factor levels in postmenopausal women." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 15.1 (2017): 80–90.
32. Nheu, L., Nazareth, L., Xu, G.Y., et al. "Physiological effects of androgens on human vascular endothelial and smooth muscle cells in culture." *Steroids* 76 (2011): 1590–6.
33. Gavin, K.M., Seals, D.R., Silver, A.E., Moreau, K.L. "Vascular endothelial estrogen receptor alpha is modulated by estrogen status and related to endothelial function and endothelial nitric oxide synthase in healthy women." *J Clin Endocrinol Metab* 94 (2009): 3513–20.
34. Bahamondes, L., Bahamondes, M.V., Shulman, L.P. "Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods." *Human reproduction update* 21.5 (2015): 640–51.
35. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 4th edition. Geneva. WHO (2009). Available from: [http://www.who.int/reproductive_health/publications/mec/family_planning/9789241563888/en/index.html].
36. Stegeman, B.H., et al. "Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis." *BMJ* (2013).
37. Goodyear-Smith, A., Arroll, B. "Termination of pregnancy following panic-stopping of oral contraceptives." *Contraception* 66 (2002): 163–7.
38. Baratloo, A., et al. "The Risk of Venous Thromboembolism with Different Generation of Oral Contraceptives; a Systematic Review and Meta-Analysis." *Emergency* 2 (2014).
39. Martínez, F., et al. "Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis." *Eur J Contracept Reprod Health Care* 17.1 (2012): 7–29.
40. Pfeifer, S., et al. "Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline." *Fertility and sterility* 107.1 (2017): 43–51.
41. Bitzer, J., et al. "Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism." *J Fam Plann Reprod Health Care* 39.3 (2013): 156–9.
42. Reid, R.L., Westhoff, C., Mansour, D., et al. "Oral contraceptives and venous thromboembolism – Consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009." *J Fam Plann Reprod Health Care* 36 (2010): 117–22.
43. Jensen, J.T., Trussell, J. "Communicating risk: does scientific debate compromise safety?" *Contraception* 86 (2012): 327–9.
44. Heinemann, K., Heinemann, L.A. "Comparative risks of venous thromboembolism among users of oral contraceptives containing drospirenone and levonorgestrel." *J Fam Plann Reprod Health Care* 37 (2011): 132–5.
45. Dinger, J., Shapiro, S. "Combined oral contraceptives, venous thromboembolism, and the problem of interpreting large but incomplete datasets." *J Fam Plann Reprod Health Care* 38 (2012): 2–6.
46. Van Hylckama Vlieg, A., Helmerhorst, F., Rosendaal, F. "The Risk of Deep Venous Thrombosis Associated with Injectable Depot-Medroxyprogesterone Acetate Contraceptives or a Levonorgestrel Intrauterine Device." *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 30 (2010): 2297–300. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.211482
47. Mantha, S., Karp, R., Raghavan, V., et al. "Assessing the Risk of Venous Thromboembolic Events in Women Taking Progestin-Only Contraception: A Meta-Analysis." *BMJ* 345 (2012): e4944. DOI: 10.1136/bmj.e4944
48. Bergendal, A., Odland, V., Persson, I., Kieler, H. "Limited Knowledge on Progestogen-Only Contraception and Risk of Venous Thromboembolism." *Acta Obstetrica et Gynecologica* 88 (2009): 261–6. DOI: 10.1080/00016340902730375
49. Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial." *JAMA* 288.3 (2002): 321–33.
50. Anderson, G.L., Limacher, M., Assaf, A.R., et al; Women's Health Initiative Steering Committee. "Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial." *JAMA* 291.14 (2004): 1701–12.
51. Vickers, M.R., MacLennan, A.H., Lawton, B., et al; WISDOM group. "Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women." *BMJ* 335.7613 (2007): 239.
52. Cushman, M., Kuller, L.H., Prentice, R., et al; Women's Health Initiative Investigators. "Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis." *JAMA* 292.13 (2004): 1573–80.
53. Pérez Gutthann, S., García Rodríguez, L.A., Castellsague, J., Duque Oliart, A. "Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study." *BMJ* 314.7083 (1997): 796–800.
54. Høibraten, E., Øvigsstad, E., Arnesen, H., et al. "Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy – results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET)." *Thromb Haemost* 84.6 (2000): 961–7.
55. Canonico, M., Fournier, A., Carcaillon, L., et al. "Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30.2 (2010): 340–5.
56. Eischer, L., Eichinger, S., Kyrle, P.A. "The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study." *J Thromb Haemost* 12.5 (2014): 635–40.
57. Scarabin, P.Y., Oger, E., Plu-Bureau, G.; Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. "Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk." *Lancet* 362.9382 (2003): 428–32.
58. Roach, R.E., Lijfering, W.M., Helmerhorst, F.M., et al. "The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy." *J Thromb Haemost* 11.1 (2013): 124–31.
59. Renoux, C., Dell'Aniello, S., Suissa, S. "Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study." *J Thromb Haemost* 8.5 (2010): 979–86.
60. Laliberté, F., Dea, K., Duh, M.S., et al. "Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy." *Menopause* 18.10 (2011): 1052–9.
61. Hemelaar, M., Rosing, J., Kenemans, P., et al. "Less effect of intranasal than oral hormone therapy on factors associated with venous thrombosis risk in healthy postmenopausal women." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26.7 (2006): 1660–6.
62. Baber, R.J., Panay, N., Fenton, A. "2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy." *Climacteric* 19.2 (2016): 109–50.
63. Patrassi, G.M., Sartori, M.T., Viero, M.L., et al. "The fibrinolytic potential in patients with Cushing's disease: a clue to their hypercoagulable state." *Blood Coagul Fibrinolysis* 3.6 (1992): 789–93.
64. Dal Bo Zanon, R., Fornasiero, L., et al. "Clotting changes in Cushing's syndrome: elevated factor VIII activity." *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 110.2 (1983): 268–77.
65. Casonato, A., Pontara, E., Boscaro, M., et al. "Abnormalities of von Willebrand factor are also part of the prothrombotic state of Cushing's syndrome." *Blood Coagul Fibrinolysis* 10.3 (1999): 145–51.
66. Boscaro, M., Sonino, N., Scarda, A., et al. "Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 87.8 (2002): 3662–6.
67. Mor, Y.S., Schenker, J.G. "Ovarian hyperstimulation syndrome and thrombotic events." *Am J Reprod Immunol* 72.6 (2014): 541–8.
68. Girolami, A., Scandellari, R., Tezza, F., et al. "Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature." *J Thromb Thrombolysis* 24.2 (2007): 169–74.
69. Westerlund, E., Henriksson, P., Wallen, H., et al. "Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis." *Thromb Res* 130.4 (2012): 649–53.
70. Ramot, Y., Nyska, A., Spectre, G. "Drug-induced thrombosis: an update." *Drug Saf* 36.8 (2013): 585–603.
71. Klockung, H.P. "Generation of thrombophilic states by drugs." *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 111.4 (1984): 441–9.
72. Ramot, Y., Nyska, A. "Drug-induced thrombosis – experimental, clinical, and mechanistic considerations." *Toxicol Pathol* 35.2 (2007): 208–25.
73. Tappin, M., Cordingley, F.T., Leahy, M.F. "Pulmonary embolism associated with tranexamic acid in severe acquired haemophilia." *Eur J Haematol* 68.5 (2002): 307–9.
74. Mihalache, R.M., Ames, P.R. "Deep vein thrombosis, tranexamic acid, and a negative d-Dimer." *Clin Appl Thromb Hemost* 18.6 (2012): 666–7.
75. Sundstrom, A., Seaman, H., Kieler, H., Alfredsson, L. "The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database." *BJOG* 116.1 (2009): 91–7.
76. Woo, K.S., Tse, L.K., Woo, J.L., Vallance-Owen, J. "Massive pulmonary thromboembolism after tranexamic acid antifibrinolytic therapy." *Br J Clin Pract* 43.12 (1989): 465–6.
77. Endo, Y., Nishimura, S., Miura, A. "Deep-vein thrombosis induced by tranexamic acid in idiopathic thrombocytopenic purpura." *JAMA* 259.24 (1988): 3561–2.
78. Cuzick, J. "Tamoxifen and the factor V Leiden mutation." *J Natl Cancer Inst* 102.13 (2010): 918–9.
79. Erman, M., Abali, H., Oran, B., et al. "Tamoxifen-induced tissue factor pathway inhibitor reduction: a clue for an acquired thrombophilic state." *Ann Oncol* 15.11 (2004): 1622–6.
80. Hutchison, R.L., Rayan, G.M. "Thrombosis of digital arteries associated with tamoxifen use: case report." *J Reconstr Microsurg* 28.2 (2012): 145–8.
81. Shah, V.P., Cegini, H.A., Vishneski, S.R., et al. "Tamoxifen promotes superoxide production in platelets by activation of PI3-kinase and NADPH oxidase pathways." *Thromb Res* 129.1 (2012): 36–42.
82. Dicato, M. "Venous thromboembolic events and erythropoiesis stimulating agents: an update." *Oncologist* 13 Suppl. 3 (2008): 11–5.
83. Karabinos, I.K., Koulouris, S., Kranidis, A., et al. "Spontaneous thrombus formation in a normal left ventricle following administration of large doses of epoetin." *Hellenic J Cardiol* 48.1 (2007): 44–6.
84. Lippi, G., Franchini, M., Favaloro, E.J. "Thrombotic complications of erythropoiesis-stimulating agents." *Semin Thromb Hemost* 36.5 (2010): 537.
85. Darnige, L., Lillo-Le Louet, A. "Treatments with immunoglobulin and thrombotic adverse events." *Rev Med Interne* 35.1 (2014): 39–44. [Article in French]
86. Lorenzana, A., Armin, S., Sharma, A., et al. "Cerebral infarctions after intravenous immunoglobulin therapy for ITP in a child." *Pediatr Neurol* 50.2 (2014): 188–91.
87. Amiral, J., Bridey, F., Dreyfus, M., et al. "Platelet factor 4 complexed to heparinisthe target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia." *Thromb Haemost* 68.1 (1992): 95–6.
88. Warkentin, T.E., Greinacher, A. "Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy." *Chest* 126 Suppl. 3 (2004): 311–37.
89. Girolami, B., Girolami, A. "Heparin-induced thrombocytopenia: a review." *Semin Thromb Hemost* 32.8 (2006): 803–9.
90. Warkentin, T.E., Sheppard, J.A., Manheim, J.C. "HIT complicating fondaparinux prophylaxis: fondaparinux-dependent platelet activation as a marker for fondaparinux-induced HIT." *Thromb Haemost* 112.6 (2014): 1319–22.
91. Solak, Y., Demircioglu, S., Polat, I., et al. "Heparin-induced thrombocytopenia in a hemodialysis patient treated with fondaparinux: nephrologists between two fires." *Hemodial Int* 17.2 (2013): 320–3.
92. Marwali, M.R., Mehta, J.L. "COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. Inferences based on biology and clinical studies." *Thromb Haemost* 96.4 (2006): 401–6.

93. Nissen, S.E. "Adverse cardiovascular effects of rofecoxib." *N Engl J Med* 355.2 (2006): 203–4.
94. Weir, M.R., Sperling, R.S., Reicin, A., Gertz, B.J. "Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: a review of the rofecoxib development program." *Am Heart J* 146.4 (2003): 591–604.
95. Krotz, F., Struthmann, L. "A review on the risk of myocardial infarction associated with the NSAID diclofenac." *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 10.1 (2010): 53–6.
96. Chen, L.C., Ashcroft, D.M. "Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16.7 (2007): 762–72.
97. Bergendal, A., et al. "Non-steroidal anti-inflammatory drugs and venous thromboembolism in women." *Pharmacoepidemiology and drug safety* 22.6 (2013): 658–66.
98. Parkin, L., et al. "Antidepressants, depression, and venous thromboembolism risk: large prospective study of UK women." *Journal of the American Heart Association* 6.5 (2017): e005316.
99. Pomp, E., Lenselink, A., Rosendaal, F., Doggen, C. "Pregnancy, the Postpartum Period and Prothrombotic Defects: Risk of Venous Thrombosis in the MEGA Study." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 6 (2008): 632–7.
100. Reid, R.L., Westhoff, C., Mansour, D., et al. "Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism Consensus Opinion from an International Workshop held in Berlin, Germany in December 2009." *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 36 (2010): 117–22.
101. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 37b (2015). Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37b/>.
102. Bates, S.M., et al. "Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism." *Journal of thrombosis and thrombolysis* 41.1 (2016): 92–128.
103. Tsai, A., Cushman, M., Rosamond, W., et al. "Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism Incidence: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology." *Archives of Internal Medicine* 162 (2002): 1182–9. DOI: 10.1001/archinte.162.10.1182
104. Hoist, A., Jensen, G., Prescott, E. "Risk Factors for Venous Thromboembolism: A. Waddington et al. Results from the Copenhagen City Heart Study." *Circulation* 121 (2010): 1896–1903. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921460
105. Hart, R., Doherty, D.A. "The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100.3 (2015): 911–19.
106. Boumsoleh, J.M., et al. "Metabolic Concomitants of Obese and Nonobese Women With Features of Polycystic Ovarian Syndrome." *Journal of the Endocrine Society* 1.12 (2017): 1417–27.
107. Okoroh, E., Hooper, W., Atrash, H., et al. "Is Polycystic Ovary Syndrome another Risk Factor for Venous Thromboembolism? United States, 2003–2008." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 207 (2012): 377.e1–377.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.08.007
108. Bird, S.T., Hartzema, A.G., Brophy, J.M., et al. "Risk of Venous Thromboembolism in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Population-Based Matched Cohort Analysis." *CMAJ* 185 (2013): E115–E120. DOI: 10.1503/cmaj.120677
109. Seaman, H.E., de Vries, C.S., Farmer, R.D.T. "The Risk of Venous Thromboembolism in Women Prescribed Cyproterone Acetate in Combination with Ethinyl Estradiol: A Nested Cohort Analysis and Case Control Study." *Human Reproduction* 18 (2003): 522–6. DOI: 10.1093/humrep/deg120
110. Okoroh, E.M., et al. "Assessing the intersection of cardiovascular disease, venous thromboembolism, and polycystic ovary syndrome." *Thrombosis research* 136.6 (2015): 1165–8.
111. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. "Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)." *JAMA* 285 (2001): 2486–96.
112. Gami, A.S., Witt, B.J., Howard, D.E., et al. "Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies." *J Am Coll Cardiol* 49 (2007): 403–14.
113. Ageno, W., Prandoni, P., Romualdi, E., et al. "The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study." *J Thromb Haemost* 4 (2006): 1914–18.
114. Ambrosetti, M., Ageno, W., Salerno, M., et al. "Metabolic syndrome as a risk factor for deep vein thrombosis after acute cardiac conditions." *Thromb Res* 120 (2007): 815–18.
115. Ay, C., Tengler, T., Vormittag, R., et al. "Venous thromboembolism – a manifestation of the metabolic syndrome." *Haematologica* 92 (2007): 374–80.
116. Jang, M.J., Choi, W.I., Bang, S.M., et al. "Metabolic syndrome is associated with venous thromboembolism in the Korean population." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29 (2009): 311–5.
117. Borch, K.H., Braekkan, S.K., Mathiesen, E.B., et al. "Abdominal obesity is essential for the risk of venous thromboembolism in the metabolic syndrome: the Tromsø study." *J Thromb Haemost* 7 (2009): 739–45.
118. Steffen, L.M., Cushman, M., Peacock, J.M., et al. "Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology." *J Thromb Haemost* 7 (2009): 746–51.
119. Vayá, A., Martínez-Triguero, M.L., España, F., et al. "The metabolic syndrome and its individual components: its association with venous thromboembolism in a Mediterranean population." *Metab Syndr Relat Disord* 9 (2011): 197–201.
120. Ageno, W., et al. "Association between the metabolic syndrome, its individual components, and unprovoked venous thromboembolism: results of a patient-level meta-analysis." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* (2014): ATVBAHA-114.
121. Walker, A.J., et al. "Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases." *Eur J Cancer* 49 (2013): 1404–13.
122. Heit, J.A., et al. "Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study." *Arch Intern Med* 160 (2000): 809–15.
123. Khorana, A.A., et al. "Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy." *J Thromb Haemost* 5 (2007): 632–4.
124. Heit, J.A., et al. "Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study." *Arch Intern Med* 162 (2002): 1245–8.
125. Cronin-Fenton, D.P., et al. "Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006." *Br J Cancer* 103 (2010): 947–53.
126. Riedl, J., et al. "Association of mean platelet volume with risk of venous thromboembolism and mortality in patients with cancer. Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS)." *Thromb Haemost* 111 (2014): 670–8.
127. Ay, C., Pabinger, I., Cohen, A.T. "Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management." *Thrombosis and haemostasis* 117.02 (2017): 219–30.
128. Kearon, C., et al. "Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report." *Chest* 149 (2016): 315–52.
129. Mandal, M., et al. "Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO clinical recommendations for prevention and management." *Thromb Res* 125 Suppl. 2 (2010): S117–119.
130. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology. Cancer-associated venous thromboembolic disease version 1.2014. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
131. Farge, D., et al. "International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer." *J Thromb Haemost* 11 (2013): 56–70.
132. Lyman, G.H., et al. "Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update." *J Clin Oncol* 31 (2013): 2189–204.
133. Watson, H.G., et al. "Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis." *Br J Haematol* 170 (2015): 640–8.
134. Stevens, S.M., et al. "Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia." *Journal of thrombosis and thrombolysis* 41.1 (2016): 154–64.
135. Christiansen, S.C., Cannegieter, S.C., Koster, T., et al. "Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events." *JAMA* 293 (2005): 2352–61.
136. Simone, B., De Stefano, V., Leoncini, E., et al. "Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of factor V Leiden, prothrombin 20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls." *Eur J Epidemiol* 28 (2013): 621–47.
137. Mahmoodi, B.K., Brouwer, J.L., Ten Kate, M.K., et al. "A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin." *J Thromb Haemost* 8 (2010): 1193–200.
138. Pernod, G., Biron-Andreani, C., Morange, P.E., et al. "Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline." *J Mal Vasc* 34 (2009): 156–203.
139. Merriman, L., Greaves, M. "Testing for thrombophilia: an evidence-based approach." *Postgrad Med J* 82 (2006): 699–704.
140. Wu, O., Robertson, L., Twaddle, S., et al. "Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis." *Br J Haematol* 131 (2005): 80–90.
141. Bates, S.M., Greer, I.A., Middeldorp, S., et al. "VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy." *Chest* 141 (2012): e691S–e736S.
142. Cohen, W., Castelli, C., Suchon, P., et al. "Risk assessment of venous thrombosis in families with known hereditary thrombophilia: the MARSelles-Nîmes prediction model." *J Thromb Haemost* 12 (2014): 138–46.
143. Davis, S.M., Branch, D.W. "Thromboprophylaxis in pregnancy: who and how?" *Obstet Gynecol Clin North Am* 37 (2010): 333–43.
144. Wu, O., Robertson, L., Langhorne, P., et al. "Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The thrombosis: risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study." *Thromb Haemost* 94 (2005): 17–25.
145. Suchon, P., et al. "Genetic risk factors for venous thrombosis in women using combined oral contraceptives: update of the PILGRIM study." *Clinical genetics* 91.1 (2017): 131–6.
146. Higgins, J.P., Thompson, S.G., Deeks, J.J., Altman, D.G. "Measuring inconsistency in meta-analyses." *BMJ* 327 (2003): 557–60.
147. Rinde, L.B., Lind, C., Smabrekke, B., et al. "Impact of incident myocardial infarction on risk of venous thromboembolism: the Tromsø study." *J Thromb Haemost* 14 (2016): 1183–91.
148. Hosseini, S., Kalantar, E., Hosseini, M.S., et al. "Genetic risk factors in patients with deep venous thrombosis, a retrospective case control study on Iranian population." *Thromb J* 13 (2015): 35.
149. Margaglione, M., Cappucci, G., Colaizzo, D., et al. "The PAI-1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 (1998): 152–6.
150. Sumner, J.A., Kubzansky, L.D., Elkind, M.S., et al. "Trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms predict onset of cardiovascular events in women." *Circulation* 132 (2015): 251–9.
151. Koupenova, M., et al. "Thrombosis and platelets: an update." *European heart journal* 38.11 (2016): 785–91.
152. Chu, S.G., Becker, R.C., Berger, P.B., et al. "Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis." *J Thromb Haemost* 8 (2010): 148–56.
153. Braekkan, S.K., Mathiesen, E.B., Njolstad, I., et al. "Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway." *J Thromb Haemost* 8 (2010): 157–62.
154. Tichelaar, Y.I., Kluin-Nelemans, H.J., Meijer, K. "Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review." *Thromb Haemost* 107 (2012): 827–37.
155. Bunce, P.E., High, S.M., Nadjafi, M., et al. "Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis." *Clin Infect Dis* 52 (2011): e14–e17.
156. Campbell, L.A., Rosenfeld, M.E. "Infection and atherosclerosis development." *Arch Med Res* 46 (2015): 339–50.
157. Engelmann, B., Massberg, S. "Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity." *Nat Rev Immunol* 13 (2013): 34–45.
158. Koupenova, M., Mick, E., Mikhalev, E., et al. "Sex differences in platelet toll-like receptors and their association with cardiovascular risk factors." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35 (2015): 1030–7.
159. Bounameaux, H. "Factor V. Leiden paradox: risk of deep-vein thrombosis but not of pulmonary embolism." *Lancet* 356 (2000): 182–3.

КЛЕКСАН®

еноксапарин

- Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями¹
- Наявність мультидозового флакона²
- Шприц-доза з захисною системою голки³



Доведений та передбачуваний захист¹

Інформація про препарат: Клексан®, розчин для ін'єкцій. КЛЕКСАН®300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №1716 від 22.12.2017. КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл, по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №837 від 15.08.2016. КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/1 мл, № 2: по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №1049 від 04.09.2017. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. **Код АТХ:** B01A B05. **Показання:** Клексан® 300, Клексан® 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, 4000 анти-Ха МО/0,4 мл. Профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним і високим тромбоемболовним ризиком; профілактика тромбоемболії в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу; Клексан® 4000 анти-Ха МО/0,4 мл. Профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які знаходяться на постільному режимі і зв'язку з гострими терапевтичними захворюваннями; сверблючою недостатністю (III або IV клас за класифікацією NYHA), гострою дихальною недостатністю, гострим інфекційним або ревматичним захворюванням, за наявності принаймні ще одного фактора ризику венозної тромбоемболії; Клексан® 300, Клексан® 8000 анти-Ха МО/0,8 мл. Лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, що супроводжується тромбоемболією легеневої артерії або без неї та не має тяжких клінічних симптомів, за винятком тромбоемболії легеневої артерії, яка вимагає лікування тромболітичним засобом або хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зупинки Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевациєю сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також без неї. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину, гепарину або його похідних, в тому числі інших НМГ. Наявність в анамнезі тяжкої гепариніндукованої тромбосцитопенії (ТІТ) типу II, що була спричинена нефракціонованим гепарином або НМГ. Через відсутність відповідних даних препарат не застосовують у хворих з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну, розрахований за формулою Кокрофта, 30 мл/хв), за винятком пацієнтів, що перебувають на діалізі. **Побічні реакції:** геморагічні прояви, тромбосцитопенія, безсимптомне та оборотне підвищення рівня тромбосцитів, алергічних реакцій, остеопороз, тимчасове підвищення рівнів трансаміназ, гіперкаліємія. **Категорія відпуску.** За рецептом.

* Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. SAUA. ENO.18.02.0087

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Клексан® 300, РП UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №1716 від 22.12.2017. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Клексан® 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, РП UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України № 1049 від 04.09.2017; Клексан® 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, 4000 анти-Ха МО/0,4 мл, 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №837 від 15.08.2016.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»

Україна, 01033, Київ, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua



ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ У ЖІНЦИН

Обзор литературы

Т.Н. Тутченко, к. мед. н., науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, зам. директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

І.А. Родіонова, к. мед. н., доцент кафедри терапії інфекційних захворювань і дерматовенерології Інституту післядипломного образования НМУ ім. А.А.Богомольця

С.І. Регада, к. мед. н., ст. науч. сотрудник ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины»

Научные работы последних лет наглядно продемонстрировали важность рассмотрения различных клинических задач с позиции гендерного подхода, поскольку патогенез заболеваний и метаболизм медикаментозных препаратов во многом отличается у женщин и мужчин. В данной статье представлен обзор современной научной литературы, посвященной этиологии и факторам, предрасполагающим к развитию венозной тромбоземболии у женщин. Спектр этих факторов чрезвычайно широк – помимо таких известных, провоцирующих тромбообразование факторов как иммобилизация, онкопатология, прием эстрогеносодержащих препаратов, существует множество менее известных, но тем не менее способных сыграть критическую роль влияний, в частности прием определенных негормональных лекарственных средств. Особое внимание уделено данным последним исследованиям и ключевым позициям консенсусных документов ведущих профессиональных сообществ по вопросам профилактики венозной тромбоземболии на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии, а также связи с венозной тромбоземболией таких распространенных патологий, как метаболический синдром и синдром поликистозных яичников.

За последние годы произошла переоценка некоторых факторов риска венозной тромбоземболии, значительно расширились представления о наследственных и приобретенных формах тромбофилии, которые могут быть причиной осложненной беременности и влиять на менеджмент гинекологической патологии.

У женщин в таких клинических ситуациях, как консультирование по вопросам планирования семьи и беременности, ведение беременности, планирование оперативного лечения и госпитализации, назначение менопаузальной заместительной терапии, глюкокортикоидов, а также ряда негормональных препаратов тщательная всесторонняя оценка сочетания факторов риска венозной тромбоземболии позволяет предупредить развитие этой опасной патологии путем коррекции плана ведения и применения современных антикоагулянтов.

Цель статьи – ознакомить врачей с новыми теоретическими положениями, помогающими осмыслить причины возникновения венозных тромбозов, провести оценку рисков в акушерстве и у гинекологических больных, находящихся под амбулаторным наблюдением или получающих лечение в стационаре.

Ключевые слова: венозная тромбоземболия, факторы риска, тромбогенные мутации, гормональная контрацепция, менопаузальная гормональная терапия, СПКЯ, метаболический синдром.

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВЕНОЗНОЇ ТРОМБОЕМБОЛІЇ В ЖІНОК

Огляд літератури

Т.М. Тутченко, к. мед. н., наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

І.О. Родіонова, к. мед. н., доцент кафедри терапії інфекційних захворювань і дерматовенерології Інституту післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця

С.І. Регада, к. мед. н., ст. науч. співробітник ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»

Наукові роботи останніх років наче продемонстрували важливість розгляду різних клінічних завдань з позиції гендерного підходу, оскільки патогенез захворювань і метаболізм медикаментозних препаратів відрізняється в жінок і чоловіків. У даній статті представлений огляд сучасної наукової літератури, присвяченої етіології та факторам ризику венозної тромбоемболії в жінок. Спектр факторів, що призводять до венозної тромбоемболії, надзвичайно широкий – крім таких відомих провокуючих тромбоутворення факторів, як імобілізація, онкопатологія, прийом естрогеносодержащих препаратів, існує безліч менш відомих, але натомість здатних відіграти критичну роль впливів, таких як прийом певних негормональних лікарських засобів. Особливу увагу приділено даним останнім дослідженням і ключовим позиціям консенсусних документів провідних професійних спільнот з питань профілактики венозної тромбоемболії на тлі прийому комбінованих гормональних контрацептивів і менопаузальної гормональної терапії, а також зв'язку з венозною тромбоемболією таких поширених патологій, як метаболічний синдром і синдром полікістозних яєчників.

За останні роки відбулася переоцінка деяких факторів ризику венозної тромбоемболії, значно розширилися уявлення про спадкові і набуті форми тромбофілії, які можуть бути причиною ускладнень вагітності або впливати на менеджмент гінекологічних захворювань.

У жінок в таких клінічних ситуаціях, як консультивання з питань планування сім'ї і вагітності, ведення вагітності, планування оперативного лікування і госпіталізації, призначення менопаузальної замісної терапії, глюкокортикоїдів, а також низки негормональних препаратів ретельна всебічна оцінка поєднання чинників ризику венозної тромбоемболії дозволяє попередити розвиток цієї небезпечної патології шляхом корекції плану ведення і застосування сучасних антикоагулянтів.

Мета статті – ознайомити лікарів із новими теоретичними положеннями, що допомагають осмислити причини виникнення венозних тромбозів та провести оцінку їхніх ризиків в акушерстві та в гінекологічних хворих, які перебувають під амбулаторним наглядом або отримують лікування в стаціонарі.

Ключові слова: венозна тромбоемболия, фактори ризику, тромбогенні мутації, гормональна контрацепція, менопаузальна гормональна терапія, СПКЯ, метаболічний синдром.

RISK FACTORS FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM IN WOMEN

Literature review

T.M. Tutchenko, PhD, researcher of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, chief of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

I.O. Rodionova, PhD, associate professor at the Department of Infectious Diseases Therapy and Dermatovenereology, Institute of Postgraduate Education of Bogomolets National Medical University

S.I. Regeda, PhD, senior researcher at the SRI "Center of innovative medical technologies of the NAS of Ukraine"

The scientific works of recent years have clearly demonstrated the importance of considering various clinical problems from the perspective of the gender approach, since the pathogenesis of diseases and the metabolism of medications are much different in women and men. This article provides an overview of current scientific literature on etiology and factors predisposing to the development of venous thromboembolism (VTE) in women. The spectrum of factors predisposing to VTE is extremely wide – besides such well known factors as immobilization, oncopathology, estrogen-containing medications, there are many less known influences, but nevertheless capable of playing a critical role for VTE such as the intake of certain non-hormonal drugs. Particular attention is paid to the latest research and key positions of the consensus documents of leading professional societies on the prevention of VTE in users of combined hormonal contraceptives and menopausal hormone therapy, as well as the association of such widespread pathologies as metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome with VTE.

In recent years, there has been a reassessment of certain risk factors for VTE, the role of hereditary and acquired forms of thrombophilia as the cause of complications of pregnancy or factor influencing management of gynecological disorders significantly increased.

In women in such clinical situations as family planning counseling, preconception counselling, planning of operative treatment and hospitalization, menopausal replacement therapy, glucocorticoids and certain non-hormonal drugs prescription comprehensive assessment of the combination of VTE risk factors helps prevent the development of this dangerous pathology by correcting the management plan and applying modern anticoagulants.

The purpose of the article is to present new theoretical positions that help physicians understand the causes of venous thrombosis and evaluate the risks of gynecological patients in office and in hospital settings.

Keywords: venous thromboembolism, risk factors, thrombogenic mutations, hormonal contraception, menopausal hormone therapy, PCOS, metabolic syndrome.