



Оригинальная статья

Лабораторная оценка влияния гормональных препаратов на систему плазменного гемостаза у женщин репродуктивного возраста

Старцева О.Н.¹ • Зыбина Н.Н.^{1,2} • Жарова Е.Я.³ • Вавилова Т.В.^{1,2}

Старцева Ольга Николаевна – канд. биол. наук, биолог лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3524-3603>
✉ 197374, г. Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54, Российская Федерация. E-mail: startceva@mail.ru

Зыбина Наталья Николаевна – д-р биол. наук, профессор, заведующая отделом лабораторной диагностики¹; доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования²;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>.
E-mail: zybina@inbox.ru

Жарова Елена Яковлевна – врач акушер-гинеколог, заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением Центра профилактики и лечения невынашивания беременности³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2553-0944>. E-mail: elena-yakovlevna@bk.ru

Вавилова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>.
E-mail: vtv.lab.spb@mail.ru

Актуальность. По мере эволюции гормональной контрацепции – внедрения в практику низкодозированных препаратов, новых режимов и путей введения контрацептивов – риск тромботических осложнений хотя и уменьшается, но все еще сохраняется. Остается актуальным поиск доступного теста оценки состояния гемостаза, позволяющего прогнозировать тромботические осложнения у пациентов с высоким риском их развития. Глобальные тесты оценки системы гемостаза, такие как тест генерации тромбина и тест тромбоэластиномедии, привлекают внимание специалистов возможностью получения быстрой интегральной оценки состояния плазменного гемостаза, особенно в процессе подбора оптимального варианта гормональной терапии.

Цель – оценить значимость интегрального метода тромбоэластиномедии в комплексной оценке состояния системы гемостаза у женщин репродуктивного возраста, принимающих гормональные контрацептивы, с использованием локальных тестов.

Материал и методы. В наблюдательное проспективное сравнительное исследование включены 408 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, наблюдавшихся в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России и Центре профилактики и лечения невынашивания беременности при СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1» г. Санкт-Петербурга в период с 2018 по 2022 гг. Из них 208 женщин (средний возраст $38,0 \pm 7,0$ года) принимали гормональную контрацепцию (группа ГК+), 200 женщин (средний возраст $37,5 \pm 9,2$ года) составили группу сравнения (ГК-). В группе ГК+ 163 женщины принимали комбинированные оральные контрацептивы, 24 – внутриматочную рилизинг-систему с левоноргестрелом, 8 – вагинальное кольцо, 13 – чисто прогестинные оральные контрацептивы. Комплексное клинико-лабораторное обследование включало сбор анамнестических данных и определение показателей свертывающей, противосвертывающей систем крови, фибринолиза и маркеров функции эндотелия на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 (“Instrumentation Laboratory”, США). Интегральную оценку системы гемостаза проводили на приборе «Регистратор Тромбодинамики Т-2» («Гемакор», Россия).

Результаты. Группы обследованных женщин не различались по возрасту, наличию хронической

венозной недостаточности и курению. В группе ГК+ статистически значимо чаще выявлялись сердечно-сосудистые заболевания ($p = 0,0037$), ожирение ($p = 0,0004$) и головная боль ($p < 0,0001$), чем в группе ГК-. В тесте тромбоэластиномедии была определена существенно большая скорость образования роста сгустка у женщин, принимающих гормональную контрацепцию, по сравнению с пациентками из группы ГК- ($36,2 [30,1; 43,6]$ и $30,3 [28,0; 33,6]$ мкм/мин соответственно, $p < 0,001$). Развитие гиперкоагуляционного состояния по данным теста тромбоэластиномедии сочеталось с замедлением XIIa-зависимого фибринолиза ($6 [5; 8]$ мин в группе ГК- и $12,8 [8; 16]$ мин в группе ГК+, $p < 0,001$) и возрастанием уровня маркеров дисфункции сосудистого эндотелия (соответственно: FVIII – $113 [85; 156]$ и $150 [107; 180]\%$, $p = 0,015$, и vWF – $98 [85; 133]$ и $146 [95; 168]\%$, $p = 0,003$). Анализ параметров оценки состояния плазменного гемостаза в зависимости от наличия факторов риска тромбоэмболических осложнений показал, что увеличение количества факторов риска сопровождается повышением скоростных параметров теста тромбоэластиномедии в области хронометрической гиперкоагуляции.

Заключение. Интегральный тест оценки состояния системы гемостаза тромбоэластиномедии позволяет выявить нарушения функционального состояния системы гемостаза у женщин, принимающих гормональную контрацепцию. В целях предупреждения рисков развития венозно-тромбоэмболических осложнений целесообразно проводить исследование свертывающей системы крови до назначения гормональной терапии.

Ключевые слова: гормональная терапия, комбинированная контрацепция, тромбоэластиномедия, система гемостаза, тромботические осложнения

Для цитирования: Старцева ОН, Зыбина НН, Жарова ЕЯ, Вавилова ТВ. Лабораторная оценка влияния гормональных препаратов на систему плазменного гемостаза у женщин репродуктивного возраста. Альманах клинической медицины. 2023;51. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-036.

Поступила 08.08.2023; доработана 10.11.2023; принята к публикации 14.11.2023; опубликована онлайн 11.11.2023

¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация

³ СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1»; 199178, г. Санкт-Петербург, Большой пр-т Васильевского острова, 49–51, Российская Федерация

Гормональные контрацептивы (ГК) – не только самый надежный метод предохранения от беременности, но и важный компонент лечения гинекологических заболеваний. С момента выхода на рынок первой контрацептивной таблетки прошло более 60 лет. На протяжении этого времени велись исследования по изучению влияния гормональной терапии (ГТ) на систему гемостаза. Первый случай тромботического осложнения при применении оральных контрацептивов был описан в 1961 г., когда они содержали высокие дозы синтетических стероидов. Последующие годы были ознаменованы появлением нового поколения препаратов гормональной контрацепции в виде микро- и низкодозированных форм, максимально приближенных к эндогенным гормонам. Кроме того, были разработаны новые режимы и пути введения контрацептивов. Все это способствовало снижению риска возникновения тромботических осложнений.

Однако проблема повышенного риска венозотромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у женщин, принимающих ГК, сохраняется и в настоящее время [1, 2], а тромботические осложнения, связанные с приемом этих препаратов, остаются на первом месте в списке побочных эффектов [3]. Так, в крупном популяционном исследовании на фоне приема ГК риск развития ВТЭО возрастал в 5 раз, варьируя в зависимости от дозы эстрогена и типа прогестина [4]. В целом риск развития ВТЭО у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), в сравнении с женщинами, не принимающими КОК, увеличивается в 2–9 раз [5]. Показано также, что использование КОК может быть сопряжено с повышенным риском нарушения мозгового кровообращения, что диктует необходимость своевременной диагностики тромбофилий [6].

В отечественной литературе, рассматривающей влияние ГТ на здоровье женщин, как правило, система гемостаза оценивается на основе скрининговых тестов, которыми невозможно уловить прокоагулянтные тенденции на начальной стадии [7, 8]. Некоторые авторы вообще не рекомендуют исследовать систему гемостаза при приеме ГТ [9]. Информация о влиянии ГТ на такие высокочувствительные параметры, как фактор VIII (FVIII), фактор Виллебранда (vWF), антитромбин (АТ), XIIa-зависимый фибринолиз и гомоцистеин, крайне ограничена и противоречива, а при использовании влагалищного кольца, пластыря, спирали и других форм введения гормонального препарата практически отсутствует. В последнее время появились работы, в которых показана необходимость выявления высокого риска ВТЭО у женщин с противопоказаниями к гормональной контрацепции,

но планирующих, по разным причинам, прием ГК [10]. В частности, в работе [11] описаны трудности своевременной диагностики такого грозного осложнения, как тромбоэмболия легочной артерии, развившегося на фоне приема КОК. В действующих национальных медицинских критериях приемлемости методов контрацепции нет рекомендаций для проведения рутинного скрининга на выявление протромботических мутаций и исследование системы гемостаза перед назначением ГК [12].

В оценке риска тромботических осложнений важная роль принадлежит лабораторной диагностике. В качестве маркеров тромботической готовности выступают оценка функции тромбоцитов, FVIII, фибриноген, tPA, PAI-1, vWF, D-димеры, растворимые фибрин-мономеры. Каждый из этих показателей в той или иной мере свидетельствует о развитии гиперкоагуляционного синдрома. Однако все эти маркеры активации гемостаза обладают способностью демонстрировать следы уже произошедшего или идущего процесса свертывания, но не свидетельствуют о тромбогенном потенциале коагуляционного гемостаза [13]. Выполнение комплекса всех необходимых параметров оценки системы гемостаза и оценка их гемостатического потенциала при ГТ затруднительны в силу методических, организационных и экономических причин.

Актуальной проблемой остается поиск доступного для реальной клинической практики теста оценки состояния гемостаза, позволяющего прогнозировать ВТЭО у пациентов с высоким риском их развития и определять эффективность проводимой фармакопрофилактики [14]. Глобальные тесты оценки системы гемостаза – тест генерации тромбина и тест тромбодинамики – привлекают внимание специалистов возможностью получения быстрой интегральной оценки состояния плазменного гемостаза, особенно в процессе подбора оптимального варианта ГТ [15]. Интегральные методы показывают не уровень отдельного фактора в крови безотносительно всего остального, а оценивают цельную картину, они обладают чувствительностью к большей части прокоагулянтных и антикоагулянтных препаратов и позволяют наиболее точно диагностировать состояние пациента и эффективно контролировать терапию [16].

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования стала оценка значимости интегрального метода тромбодинамики в определении состояния системы гемостаза у женщин репродуктивного возраста, принимающих комбинированные оральные, внутриматочные и вагинальные контрацептивы, с использованием локальных тестов.



Материал и методы

В рамках проспективного наблюдательного сравнительного клиничко-лабораторного исследования обследованы 408 женщин в возрасте от 18 до 49 лет. Пациентки наблюдались в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России и Центре профилактики и лечения невынашивания беременности при СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1» г. Санкт-Петербурга в период с 2018 по 2022 гг. по направлениям от гинекологов, кардиологов, гематологов, терапевтов, сосудистых хирургов и врачей других специальностей. В исследование были включены 208 женщин (средний возраст $38,0 \pm 7,0$ года), принимающих гормональную контрацепцию (группа ГК+), и 200 женщин (средний возраст $37,5 \pm 9,2$ года), не принимающих гормональных контрацептивов (группа ГК-). Все пациентки подписали информированное согласие на обработку персональных и медицинских данных. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (протокол № 3/23 от 18.05.2023).

В группе ГК+ 163 женщины принимали КОК, 24 использовали внутриматочную рилизинг-систему с левоноргестрелом, 8 – вагинальное кольцо, 13 женщин получали чисто прогестиновые оральные контрацептивы (ЧПК).

Группы обследованных не различались по возрасту, наличию хронической венозной недостаточности, тромботическим событиям в анамнезе и курению. При этом в группе ГК+ статистически значимо чаще выявляли сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и головную боль (табл. 1).

ГК с контрацептивной целью применяли 83 (40%) женщины, для нормализации менструального цикла и лечения ряда гинекологических заболеваний – 125 (60%).

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

Показатели свертывающей, противосвертывающей систем крови, фибринолиза и маркеров функции эндотелия определяли на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 (“Instrumentation Laboratory”, США) с использованием реагентов производителя оборудования: D-димер, FVIII, vWF, антитромбин (АТ), плазминоген (Plg). Фибринолитическую активность плазмы определяли с помощью набора реагентов компании «Ренам» (ХПа-зависимый фибринолиз).

Интегральную оценку системы гемостаза проводили на приборе «Регистратор Тромбодинамики Т-2» («Гемакор», Россия) с использованием оригинальных диагностических наборов. По результатам теста регистрировали следующие параметры: V (мкм/мин) – скорость роста сгустка, Tlag (мин) – время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором, Vi (мкм/мин) – начальная скорость роста сгустка, Tsp (мин) – время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующей со вставкой-активатором, CS (мкм) – размер фибринового сгустка, D (усл. ед.) – плотность сгустка.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA v.10 (лицензия АХА009К287210FAACD-B). Проверка на соответствие переменных нормальному

Таблица 1. Клиничко-анамнестическая характеристика пациенток, абс. (%)

Показатель	Группа ГК- (n = 200)	Группа ГК+ (n = 208)	Значение p
Ожирение (ИМТ > 30)	1 (0,5)	15 (7,2)	0,0004
Сердечно-сосудистые заболевания (ГБ, ИБС, АГ)	17 (8,5)	39 (18,8)	0,0037
Тромботические события в анамнезе (ТЭЛА, ОНМК, ТГВНК)	7 (3,5)	10 (4,8)	0,6228
Хроническая венозная недостаточность	17 (8,5)	23 (11)	0,4094
Головная боль (мигрень с аурой, без ауры)	10 (5)	66 (31,7)	< 0,0001
Курение (> 10 сигарет/сутки)	8 (4)	14 (6,7)	0,2750

АГ – артериальная гипертензия, ГБ – гипертоническая болезнь, ГК – гормональная контрацепция, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТГВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии

Таблица 2. Зависимость интегральных и локальных методов оценки системы плазменного гемостаза от факторов риска развития венозных тромбозомболических осложнений (многомерный многофакторный ковариационный анализ)

Фактор риска ВТЭО	Интегральный тест		Локальные скрининговые тесты	
	влияние фактора, p	степень влияния, η^2	влияние фактора, p	степень влияния, η^2
Возраст	0,231	5,3%	0,580	3,8%
Ожирение	0,060	6,6%	0,563	4,1%
Курение	0,096	7%	0,242	6%
Головная боль	0,020	9,6%	0,132	7,3%
ТС в анамнезе	0,135	6,4%	< 0,001	25,6%
ХВН	0,472	3,7%	0,195	6,5%
ССЗ	0,138	6,3%	0,066	8,6%

ВТЭО – венозные тромбозомболические осложнения, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТС – тромботические события, ХВН – хроническая венозная недостаточность

распределению выполнялась с помощью W -теста Шапиро – Уилка. Количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Не соответствующие нормальному распределению переменные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q25–Q75]. Для сопоставления групп по количественным признакам использовали критерий Манна – Уитни. Сравнительный анализ качественных данных в двух независимых выборках проводили посредством заполнения таблиц сопряженности и расчета точного критерия Фишера (двусторонний тест), для определения влияния и степени вклада категориальных и количественных факторов в изменчивость зависимых переменных использован многофакторный многомерный ковариационный анализ с использованием лямбды Уилкса. Степень вклада факторов оценивалась по частичному коэффициенту «эта-квадрат» (η^2). Для определения структуры зависимости переменных от различных факторов риска выполняли одномерный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки и Даннетта. Для сопоставления двух выборок по количественным признакам использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе проведена оценка влияния и степени вклада факторов риска ВТЭО в структуру изменчивости интегрального теста тромбодинамики (V , $Tlag$, V_i , CS , D , Tsp) и локальных скрининговых тестов (ХIIа-зависимый фибринолиз, Plg , vWF , D -димер, AT , $FVIII$) с помощью многомерного многофакторного анализа (табл. 2). Установлено, что головная боль оказывала независимое влияние только на показатели интегрального теста

и не влияла на локальные скрининговые тесты. Тромботические события в анамнезе, напротив, оказывали влияние исключительно на локальные скрининговые тесты, не затрагивая интегральный тест. Такие факторы, как возраст, ожирение, курение, хроническая венозная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, в многофакторной оценке не показали статистически значимого независимого влияния на результаты интегрального и локальных скрининговых тестов.

По результатам одномерного многофакторного ковариационного анализа мы выделили следующие основные параметры интегрального теста тромбодинамики: скорость роста сгустка (V , $\mu\text{км}/\text{мин}$), размер сгустка (CS , $\mu\text{км}$) и время образования спонтанных сгустков (Tsp , мин) (табл. 3). Из локальных скрининговых тестов выделены такие показатели, как vWF , $FVIII$, ХIIа-зависимый фибринолиз и D -димер (табл. 4). Последующий анализ проводили с использованием этих параметров.

Результаты оценки параметров плазменного гемостаза в группах обследованных обобщены в табл. 5. В тесте тромбодинамики получена существенно большая скорость образования сгустка у женщин с ГК по сравнению с группой не принимающих ГК ($p < 0,001$). Формирование спонтанных сгустков в интервале от 0 до 30 минут было отмечено у 50% женщин в группе ГК+ и только у 11% из группы ГК- ($p < 0,001$). Развитие гиперкоагуляционного синдрома по данным теста тромбодинамики сопровождалось замедлением ХIIа-зависимого фибринолиза. Активность $FVIII$ превышала верхний предел референтного интервала у 100 пациенток из 208, принимающих ГК.

Сравнительный анализ в зависимости от вида ГТ показал, что самую высокую скорость роста сгустка ($41,4 \pm 7,4 \mu\text{км}/\text{мин}$) и замедленный ХIIа-зависимый фибринолиз ($13,5 \pm 3,1 \text{ мин}$)



Таблица 3. Зависимость интегрального метода оценки системы плазменного гемостаза от факторов риска развития венозных тромбозмболических осложнений (одномерный многофакторный ковариационный анализ)

Фактор	V, мкм/мин (20–29)		Плг, мин (0,7–1,5)		Vi, мкм/мин (38–56)		CS, мкм (800–1200)		D, у.е. (15000–32000)		Tsp, мин	
	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %
Возраст	0,510	0,1	0,661	0,1	0,636	0,1	0,424	0,2	0,018	3	0,485	0,2
Ожирение	0,112	1,5	0,006	5,9	0,205	1,4	0,059	1,9	0,843	0,2	0,351	0,8
Курение	0,531	0,1	0,090	1,6	0,507	0,2	0,410	0,2	0,249	0,7	0,101	1
Головная боль	< 0,001	4,3	0,475	0,3	0,049	1,7	< 0,001	4,1	0,532	0,2	0,003	3,6
ТС в анамнезе	0,144	0,7	0,777	0	0,018	2,5	0,075	1,1	0,105	1,4	0,151	0,8
ХВН	0,091	1	0,902	0	0,431	0,3	0,039	1,4	0,515	0,2	0,120	0,9
ССЗ	0,008	2,5	0,690	0,1	0,083	1,3	0,002	3,2	0,618	0,1	0,036	1,7

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТС – тромботические события, ХВН – хроническая венозная недостаточность

Таблица 4. Зависимость локальных методов оценки системы плазменного гемостаза от факторов риска развития венозных тромбозмболических осложнений (одномерный многофакторный ковариационный анализ)

Фактор	XIIa-фибринолиз, 5–12 мин		Plg, 80–120%		vWF, 50–150%		D-димер, 0–250 нг/мл		AT, 75–120%		FVIII, 70–150%	
	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %
Возраст	0,909	0	0,207	0,9	0,048	2	0,399	0,3	0,809	0	0,106	1,4
Ожирение	0,734	0,3	0,939	0,1	0,813	0,2	0,361	0,8	0,724	0,4	0,288	1,4
Курение	0,054	1,6	0,845	0	0,584	0,2	0,015	2,5	0,459	0,4	0,889	0
Головная боль	0,025	2,1	0,618	0,1	0,649	0,1	0,011	2,7	0,739	0,1	0,332	0,5
ТС в анамнезе	0,019	2,3	0,555	0,2	0,008	3,7	0,001	17,8	0,605	0,2	0,002	5,3
ХВН	0,069	1,4	0,735	0,1	0,625	0,1	0,459	0,2	0,041	2,7	0,619	0,1
ССЗ	0,298	0,5	0,113	0,7	0,982	0	0,103	1,1	0,516	0,3	0,948	0

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТС – тромботические события, ХВН – хроническая венозная недостаточность

Таблица 5. Сравнительная характеристика параметров плазменного гемостаза в группах женщин, принимающих и не принимающих гормональную терапию

Параметры, ед. (референтный интервал)	Группа ГТ- (n = 200)	Группа ГТ+ (n = 208)	Значение p
V, мкм/мин (20–29)	30,3 [28,0; 33,6]	36,2 [30,1; 43,6]	< 0,001
Размер сгустка, мкм (800–1200)	1176 [1110; 1272]	1318 [1178; 1500]	< 0,001
Tsp > 30 мин	173 (89%)	104 (50%)	< 0,001
XIIa-зависимый фибринолиз, мин (5–12)	6,0 [5,0; 8,0]	12,8 [8,0; 16,0]	< 0,001
vWF, % (40–158)	98 [85; 133]	146 [95; 168]	0,003
FVIII, % (50–150)	113 [89; 156]	150 [107; 180]	0,015
D-димер, нг/мл (0–255)	81 [56; 120]	176 [59; 172]	0,031

Tsp > 30 мин – спонтанное тромбообразование отсутствует (для параметра Tsp приведены значения n), ГТ – гормональная терапия

Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]

**Таблица 6.** Параметры системы гемостаза в зависимости от наличия индивидуальных факторов риска в группе женщин с гормональной контрацепцией

Параметры, ед. (референтный интервал)	1 ФР (n = 88)	2 ФР (n = 70)	3 ФР (n = 25)	> 3 ФР (n = 25)	Значение p
V, мкм/мин (20–29)	34,5 [29,4; 42,9]	37,7 [32,0; 44,3]	38,4 [35,7; 44,7]	45,6 [37,4; 48,7]	0,047*
Размер сгустка, мкм (800–1200)	1315 [1178; 1500]	1334 [1231; 1546]	1372 [1300; 1500]	1500 [1342; 1600]	
XIIa-зависимый фибринолиз, мин (5–12)	10 [7; 16]	10 [8; 16]	11 [8; 16]	17 [13; 19]	0,011*
vWF, % (40–158)	115 [95; 145]	120 [96; 156]	131 [114; 192]	180 [156; 214]	0,002* 0,016** 0,003†
FVIII, % (50–150)	128 [100; 159]	135 [113; 172]	147 [112; 198]	175 [162; 198]	0,007* 0,017†
D-димер, нг/мл (0–255)	99 [56; 162]	91 [66; 157]	70 [54; 310]	120 [86; 360]	

ФР – фактор риска

Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]

* Различия в группах с 1 и > 3 ФР

** Различия в группах с 1 и 3 ФР

† Различия в группах с 2 и > 3 ФР

регистривали в группе с вагинальным кольцом, самую низкую скорость ($34,0 \pm 9,2$ мкм/мин) и XIIa-зависимый фибринолиз в пределах референтного интервала ($8,2 \pm 1,7$ мин) – в группе с ЧПК ($p < 0,05$). Исследуемые параметры не имели статистически значимых различий при сравнении группы приема КОК с группой с вагинальным кольцом, а также группы приема ЧПК с группой внутриматочной рилизинг-системы с левоноргестрелом ($p > 0,05$).

В основе эффективной профилактики ВТЭО лежит стратификация риска. Наиболее удобной и проверенной моделью индивидуального прогнозирования вероятности развития тромбоза признана шкала профессора Каприни, в которой

прием оральных контрацептивов и гормонзаместительной терапии имеет 1 балл [17]. Мы провели оценку параметров системы плазменного гемостаза в зависимости от наличия и количества индивидуальных факторов риска у обследуемых женщин (табл. 6, 7).

С ростом количества индивидуальных факторов риска у обследуемых женщин было зарегистрировано увеличение параметров теста тромбодинамики в области гиперкоагуляции, замедление XIIa-зависимого фибринолиза, увеличение концентрации vWF и FVIII. В группе ГК- все параметры, кроме скорости роста сгустка, были в области референтных значений, тогда как в группе ГК+ все

Таблица 7. Параметры системы гемостаза в зависимости от наличия индивидуальных факторов риска в группе женщин без гормональной контрацепции

Параметры, ед. (референтный интервал)	0 ФР (n = 95)	1 ФР (n = 63)	2 ФР (n = 22)	> 2 ФР (n = 20)	Значение p
V, мкм/мин (20–29)	29,8 [27,5; 31,7]	28,9 [26,7; 32,9]	33,6 [28,0; 35,0]	32,1 [28,4; 35,0]	0,007*
Размер сгустка, мкм (800–1200)	1188 [1100; 1227]	1136 [1068; 1200]	1235 [1164; 1289]	1164 [1156; 1295]	0,026**
XIIa-зависимый фибринолиз, мин (5–12)	6 [5; 6]	6 [5; 6]	6,5 [6; 9]	10 [8; 11]	0,016**
vWF, % (40–158)	89 [83; 108]	89 [80; 104]	120 [90; 155]	127 [115; 150]	0,009* 0,035**
FVIII, % (50–150)	96 [85; 120]	95 [87; 115]	113 [101; 178]	140 [110; 154]	0,002*
D-димер, нг/мл (0–255)	68 [52; 92]	56 [50; 101]	69 [56; 117]	100 [59; 112]	

ФР – фактор риска

Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]

* Различия в группах с 0 и 2 ФР

** Различия в группах с 0 и > 2 ФР

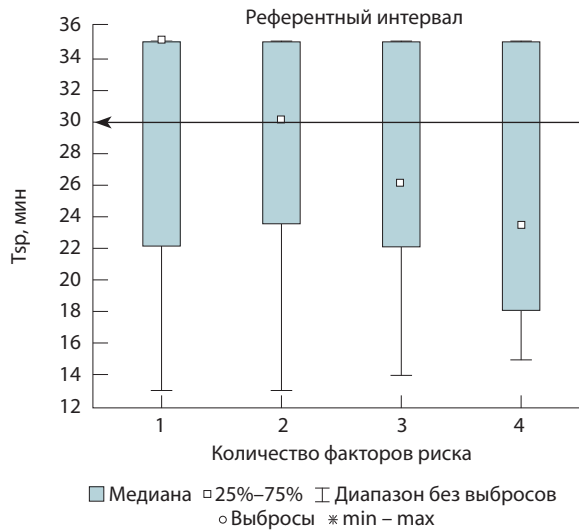


Рис. 1. Параметр теста тромбодинамики Tsp в группе женщин, принимающих гормональную контрацепцию, в зависимости от количества факторов риска венозных тромбозмболических осложнений

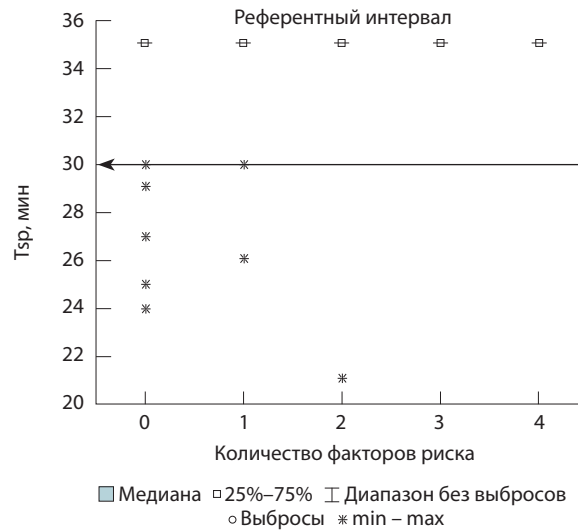


Рис. 2. Параметр теста тромбодинамики Tsp в группе женщин, не принимающих гормональную контрацепцию, в зависимости от количества факторов риска венозных тромбозмболических осложнений

перечисленные показатели оказались в области гиперкоагуляции. Медиана концентрации D-димера в обеих группах не выходила за пределы референтного интервала.

В группе женщин ГК+ в зависимости от увеличения количества факторов риска наблюдали сокращение времени фиксации спонтанного тромбообразования (рис. 1). В группе женщин, не принимающих ГК, регистрировали лишь единичные случаи спонтанного тромбообразования, при этом медиана данного параметра не выходила за пределы референтного интервала (рис. 2).

Среди женщин, не принимающих гормональную контрацепцию, без факторов риска ВТЭО 49 пациенткам гинекологом была назначена

гормональная терапия КОК. Через три месяца после начала терапии эти пациентки прошли повторное клиничко-лабораторное обследование. Анализ показал, что после использования КОК в течение трех месяцев параметры теста тромбодинамики были значительно смещены в область гиперкоагуляции, также мы наблюдали увеличение концентрации факторов свертывания и замедленный фибринолиз (табл. 8).

Обсуждение

Проблемы, связанные с подбором адекватной терапии нарушений свертывания, обусловлены сложностью и многоплановостью организации системы свертывания крови [18]. Накопленные

Таблица 8. Параметры системы гемостаза до и через 3 месяца после приема комбинированных оральных контрацептивов

Параметры, ед. (референтный интервал)	До приема КОК (n = 49)	Через 3 месяца терапии (n = 49)	Значение p (критерий Вилкоксона)
V, мкм/мин (20–29)	28,5 [26,30; 33,0]	39,0 [32,5; 45,8]	0,001
Размер сгустка, мкм (800–1200)	1142 [1093; 1200]	1392 [12528; 150]	0,001
Tsp > 30 мин	47 (96%)	21 (43%)	0,003
XIIa-фибринолиз, мин (5–12)	8,0 [6,0; 10,0]	12,0 [8,0; 16,0]	0,001
vWF, % (40–158)	100 [89; 120]	132 [110; 162]	0,001
FVIII, % (50–150)	110 [92; 123]	143 [114; 168]	0,005
D-димер, нг/мл (0–255)	59 [50; 100]	82 [59; 115]	0,145

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]

Tsp > 30 мин – спонтанное тромбообразование отсутствует (для параметра Tsp приведены значения n)

к настоящему моменту данные свидетельствуют о том, что степень риска развития ВТЭО на фоне приема КОК в значительной мере зависит от типа препарата, в частности от гестагенного компонента, входящего в его состав. Так, прием прогестagens нового поколения увеличивает риск развития тромботических осложнений в 1,4–2,2 раза по сравнению с приемом левоноргестрела [19].

Среди наиболее часто встречающихся осложнений приема КОК третье место занимают нарушения мозгового кровообращения. Согласно современным представлениям, важную роль в возникновении этих осложнений играет наличие у пациента неких тромбофилических дефектов, которые не всегда проявляются как классическая тромбофилия, однако на фоне приема ГК могут реализоваться в виде тромботических событий [11, 20].

Комбинированные гормональные контрацептивы, в состав которых входит синтетический этинилэстрадиол, эфиры эстрадиола и прогестины, имеют большее влияние на систему гемостаза, чем ГК с прогестинами в монофазном режиме. Прием данных препаратов значительно увеличивает риск развития тромботических осложнений, а генетическая предрасположенность и наличие в анамнезе таких факторов тромботического риска, как соматическая патология, транзиторные состояния и курение, еще более усугубляют ситуацию [3].

Многообразие препаратов для гормональной контрацепции и невысокая частота встречаемости инсульта среди женщин репродуктивного возраста затрудняют оценку влияния данных препаратов на риск развития цереброваскулярных событий. Отсутствует единое мнение о том, с каким вариантом нарушения мозгового кровообращения ассоциирован прием КОК [21]. Согласно данным, полученным Н.К. Вереиной и соавт., в большинстве случаев причиной возникновения тромбозов у женщин в возрасте 18–44 лет служит прием КОК в сочетании с другими факторами риска. Лишь 17,2% венозных и артериальных тромбозов в этой группе пациентов были неспровоцированными [22].

Международные многоцентровые ретроспективные исследования, в которое включены данные 2145 женщин, показали значительную частоту рецидивов ВТЭО во время беременности и послеродового периода у женщин с предшествующим ВТЭО на фоне КОК, несмотря на профилактику гепаринами [2].

Все вышеописанные нами данные показательны с точки зрения лабораторной оценки риска развития тромботических событий при применении ГТ. Полученные в нашем исследовании результаты демонстрируют активацию параметров системы

гемостаза, снижение активности системы фибринолиза, а также повышение маркеров эндотелиальной дисфункции у женщин, принимающих гормональную контрацепцию. У женщин, начавших принимать гормональную контрацепцию, по сравнению с данными до начала приема препаратов, наблюдается сокращение времени появления спонтанного тромбообразования. Глобальная оценка свертывающей системы крови позволяет определить гиперкоагуляционные состояния, что в будущем может найти свое место в изучении состояния тромботической готовности. Аналогичные нашим сведения получили P. de Kruijf и соавт. в исследовании прокоагулянтного потенциала у женщин до и после приема различных комбинаций КОК методом тромбодинамики [15]. Е.В. Киракосян и Е.А. Соснова [23] полагают, что прием КОК оказывает определенное влияние на отдельные звенья системы свертывания крови и способен смещать равновесие в сторону гиперкоагуляции даже у практически здоровых женщин. В связи с этим, по мнению авторов, необходимо контролировать состояние системы гемостаза как перед назначением КОК, так и в процессе терапии [23].

В нашей предыдущей работе [24] мы изучали систему гемостаза у женщин, у которых развились тромботические осложнения на фоне ГТ. Полученные результаты свидетельствовали о недооценке индивидуальных факторов риска развития тромботических событий. Мы показали, что лабораторные исследования системы гемостаза, в том числе интегральный метод тромбодинамики, – инструменты, дающие возможность выявить высокий риск тромботических осложнений на фоне приема гормональных препаратов. Так, например, повышение параметра скорости роста сгустка более 37,5 мкм/мин при проведении теста тромбодинамики было важной информацией, позволяющей отнести пациентку к группе с повышенной тромботической готовностью и наибольшим риском развития тромбоэмболических осложнений. И, что особенно важно, данная информация должна быть доступна еще до назначения ГТ [24].

С этой точки зрения весьма полезным представляется интегральный метод оценки параметров системы гемостаза. С его помощью можно выявлять пациенток с высоким гемостатическим потенциалом, которые могут иметь наибольший риск развития ВТЭО при использовании ГК.

Заключение

Нарушения свертывания крови служат прямой или косвенной причиной смерти и инвалидности, поэтому проблема их эффективной диагностики остается крайне острой. Учитывая



распространенность применения ГТ, для предупреждения рисков развития ВТЭО целесообразно проводить исследование свертывающей системы крови до начала приема гормональных препаратов. Особого внимания в этом отношении заслуживают пациентки с неопределенностью в принятии решения об инициации терапии. На основании настоящего исследования, выполненного на большом клиническом материале, можно с уверенностью сказать, что полезным лабораторным тестом в этом отношении является интегральный метод тромбодинамики, XIIa-зависимый фибринолиз

и определение концентрации FVIII и vWF как маркеров воспаления сосудистой стенки.

Интегральный метод оценки системы гемостаза – тест тромбодинамики – позволяет своевременно выявить нарушения функционального состояния системы гемостаза на этапе принятия клинического решения о назначении ГК с той или иной целью. Подобный подход позволит определить группу женщин, которым антитромботическая (антиагрегантная и антикоагулянтная) терапия потенциально принесет пользу при настоятельной необходимости приема ГТ. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

О.Н. Старцева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, выполнение лабораторных исследований, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста; Н.Н. Зыбина – обсуждение концепции и дизайна исследования, анализ

полученных данных, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.Я. Жарова – проведение обследования пациенток, назначение и коррекция терапии, анализ полученных клинических данных, утверждение итогового варианта текста рукописи; Т.В. Вавилова – обсуждение дизайна исследования, анализ клинической части полученных результатов, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Meaidi A, Mascolo A, Sessa M, Toft-Petersen AP, Skals R, Gerds TA, Wessel Skovlund C, Morch LS, Rossi F, Capuano A, Lidegaard O, Torp-Pedersen C. Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. *BMJ*. 2023;382:e074450. doi: 10.1136/bmj-2022-074450.
- Gris JC, Bourguignon C, Bouvier S, Nouvellon É, Laurent J, Perez-Martin A, Mousty É, Nikolaeva MG, Khizroeva J, Bitsadze V, Makatsariya A. Combined oral contraceptive-associated venous thromboembolism revealing an antiphospholipid syndrome: International retrospective study of outcomes. *Thromb Res*. 2022;219:102–108. doi: 10.1016/j.thromres.2022.09.013.
- Хамани НМ, Саидова РА, Хамани ИВ, Машкова ТЯ, Егорова ЕС, Калашникова ИС. Ретроспективный анализ факторов риска тромботических осложнений при приеме комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология*. 2019;(6):108–114. doi: 10.18565/aig.2019.6.108-114. [Khamani NM, Saidova RA, Khamani IV, Mashkova TYa, Egorova ES, Kalashnikova IS. [Retrospective analysis of risk factors for thrombotic events due to the use of combined oral contraceptives]. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(6):108–114. Russian. doi: 10.18565/aig.2019.6.108-114.]
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921. doi: 10.1136/bmj.b2921.
- LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, Samuelson Bannow B, Shatzel J, DeLoughery TG. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(6):e12763. doi: 10.1002/rth2.12763.
- Андреева МД, Новосартян МГ, Самбурова ИВ, Хамани ИВ. Нарушения мозгового кровообращения у женщин при использовании комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):173–181. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.205. [Andreeva MD, Novosartyan MG, Samburova NV, Khamani IV. [Cerebral circulation disorders in women using combined oral contraceptives]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):173–181. Russian. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.205.]
- Мишарина ЕВ, Хачатурян АР, Яролинская МИ, Абашова ЕИ. Эффективность и безопасность комбинированного контрацептива с хлормадинона ацетатом у женщин среднего репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(1):33–40. doi: 10.20953/1726-1678-2018-1-33-40. [Misharina EV, Khachaturyan AR, Yarmolinskaya MI, Abashova EI. [Efficacy and safety of a combined contraceptive with chlormadinone acetate in women of middle reproductive age]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(1):33–40. Russian. doi: 10.20953/1726-1678-2018-1-33-40.]
- Пруд ВА. Изменение показателей системы гемостаза у пациенток, применяющих гормональные контрацептивы. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016;(4):27–30. [Prud VA. [Homeostasis indexes' changes in patients receiving hormonal contraceptives]. *The Far Eastern Medical Journal*. 2016;(4):27–30. Russian.]
- Олина АА, Метелева ТА. Гормональная контрацепция: алгоритм выбора. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2019;2(2):76–82. doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-76-82. [Olina AA, Meteleva TA. [Hormonal contraception: choice algorithm]. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(2):76–82. Russian. doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-76-82.]
- Новосартян МГ. Риски развития нарушений мозгового кровообращения при использовании комбинированных гормональных контрацептивов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):143–155. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.202. [Novosartyan MG. [Risks of cerebrovascular disorders associated with combined hormonal contraceptives]. *Obstetrics, Gynecology and*



- Reproduction. 2021;15(2):143–155. Russian. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.202.]
11. Габелова КА, Шабанова НА, Беженарь ВФ, Звартуау ЭЭ, Акишина ЮА. Риски венозных тромбозных осложнений при использовании комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(6):777–787. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.207. [Gabelova KA, Shabanova NA, Bezhenar VF, Zvartau EE, Akishina YuA. [Risks of venous thromboembolic complications in related to combined oral contraceptives]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(6):777–787. Russian. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.207.]
 12. ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Российское общество акушеров-гинекологов, Российское общество по контрацепции. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции: адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е издание, 2015» [Интернет]. Изд. перераб. и дополн. М., 2023. 272 с. Доступно на: <https://drive.google.com/file/d/1eO4kz5jjSNxJzHvAkIVN3CdPwOW8ZH10/view>. [National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, Russian Society for Contraception. [National medical eligibility criteria for contraception use: WHO medical criteria for eligibility of contraception use (adapted). 5th ed. 2015] [Internet]. Upd. and revis. Moscow; 2023. 272 p. Russian. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1eO4kz5jjSNxJzHvAkIVN3CdPwOW8ZH10/view>.]
 13. Липец ЕН, Атауллаханов ФИ, Пантелеев МА. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. Часть I. Патопфизиология гиперкоагуляции и тромбоза. *Онкогематология*. 2015;10(3):73–77. doi: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-10-25. [Lipets EN, Ataulkhanov FI, Panteleev MA. [Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment]. Part I. The pathophysiology of thrombosis and hypercoagulation. *Oncohematology*. 2015;10(3):73–77. Russian. doi: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-10-25.]
 14. Деметьева ГИ, Лобастов КВ, Скопинцев ВБ, Лаберко ЛА. Возможность глобальных тестов оценки системы гемостаза в прогнозировании венозных тромбозных осложнений в хирургической практике. *Хирург*. 2017;(4):27–37. [Dementeva GI, Lobastov KV, Skopintsev VB, Laberko LA. [The possibility of global assessment tests of the hemostatic system in the prediction of venous thromboembolism in surgical practice]. *Surgeon*. 2017;(4):27–37. Russian.]
 15. de Kruijff P, Naji S, Krijnen C, Jespersen J, Klufft C. A New Pharmacodynamic Test to Evaluate Effects of Oral Contraceptives on Coagulation [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5 (Suppl 2). Accessed 2023 Nov 20. Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/a-new-pharmacodynamic-test-to-evaluate-effects-of-oral-contraceptives-on-coagulation/>.
 16. Шибекко АМ, Баландина АН, Пантелеев МА. Новые направления в терапии и диагностике нарушений свертывания. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(4):243–250. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-243-250. [Shibekko AM, Balandina AN, Panteleev MA. [New approaches to the diagnosis and treatment of coagulation disorders]. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(4):243–250. Russian. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-243-250.]
 17. Лобастов КВ, Баринов ВЕ, Шастливцев ИВ, Лаберко ЛА. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбозов в группе высокого риска. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;(12):16–23. [Lobastov KV, Barinov VE, Shastlivtsev IV, Laberko LA. [Caprini score as individual risk assessment model of postoperative venous thromboembolism in patients with high surgical risk]. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2014;(12):16–23. Russian.]
 18. Подолепова НА, Сулимов ВБ, Тащилова АС, Ильин ИС, Пантелеев МА, Леденева ИВ, Шихалиев ХС. Свертывание крови в XXI веке: новые знания, методы и перспективы для терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(1):139–157. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-139-157. [Podoplelova NA, Sulimov VB, Ilin IS, Tashilova AS, Panteleev MA, Ledeneva IV, Shikhaliev KS. [Blood coagulation in the 21st century: existing knowledge, current strategies for treatment and perspective]. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(1):139–157. Russian. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-139-157.]
 19. Маринкин ИО, Соколова ТМ, Мишенина СВ, Эмедова ТА, Мадонов ПГ, Мазарчук НЕ, Байкалов ГИ. Управление рисками развития сосудистых и тромботических осложнений при применении гормональной контрацепции. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017;37(5):21–25. [Marinkin IO, Sokolova TM, Mishenina SV, Emedova TA, Madonov PG, Mazarchuk NE, Baykalov GI. [Management of risks of vascular and thrombotic complications development under the use of hormonal contraception]. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2017;37(5):21–25. Russian.]
 20. Новосартян МГ, Самбурова НВ, Аничкова ЕВ, Баяндурян ЭА, Андреева МД, Бицадзе ВО. Комбинированные гормональные контрацептивы как фактор риска нарушений мозгового кровообращения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(1):69–79. doi: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.69-79. [Novosartyan MG, Samburova NV, Anichkova EV, Bayanduryan EA, Andreeva MD, Bitsadze VO. [Combined hormonal contraceptives as a risk factor for cerebrovascular accident]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):69–79. Russian. doi: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.69-79.]
 21. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
 22. Вереина НК, Мовчан ТВ, Чулков ВС. Факторы риска венозных и артериальных тромбозов у молодых женщин вне беременности. *Атеротромбоз*. 2020;(1):18–32. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-18-32. [Vereina NK, Movchan TV, Chulkov VS. [Risk factors venous and arterial thrombosis in young women out of pregnancy]. *Atherothrombosis*. 2020;(1):18–32. Russian. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-18-32.]
 23. Киракосян ЕВ, Соснова ЕА. Влияние комбинированных оральных контрацептивов и гормональной терапии при реализации вспомогательных репродуктивных технологий на функцию системы гемостаза у небеременных и беременных женщин. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2020;7(1):10–18. doi: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-10-18. [Kirakosyan EV, Sosnova EA. [The effect of combined oral contraceptives and hormone therapy during assisted reproductive technologies on the function of the hemostatic system in non-pregnant and pregnant women]. *V.F.Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2020;7(1):10–18. doi: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-10-18.]
 24. Старцева ОН, Вавилова ТВ, Зыбина НН. Гормональная терапия у женщин, тромбозных осложнений 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. [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. Russian. doi: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-52-58.]



Laboratory evaluation of the hormonal agents effects on the plasma hemostasis system in women of reproductive age

O.N. Startseva¹ • N.N. Zybina^{1,2} • E.Ya. Zharova³ • T.V. Vavilova^{1,2}

Background: With the evolution of hormonal contraception, such as implementation of low dose agents, new regimens and administration routes of contraceptives, the risk of thrombotic complications persists, although is decreasing. The search for an available test for hemostasis assessment, which would allow for the prediction of thrombotic complications in high risk patients, remains relevant. Global tests for hemostasis assessment, such as thrombin generation test and thrombodynamics test, are attracting the specialists' attention due to the possibility of a quick integrative assessment of plasma hemostasis, especially during choice and tailoring of an optimal version of hormonal therapy.

Aim: To assess the value of the integral thrombodynamics test in the multifactorial assessment of hemostasis system in women of reproductive age using hormonal contraceptives.

Materials and methods: This observational prospective comparative study included 408 women aged 18 to 49 years followed from 2018 to 2022 in The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine and Centre of Miscarriage Prevention and Treatment of the Maternity Hospital No. 1, St. Petersburg. From these, 208 women (mean age, 38.0 ± 7.0 years) were taking hormonal contraceptives (HC+ group), and 200 women (mean age, 37.5 ± 9.2 years) were in the control group (HC-). In the HC+ group, 163 women were taking combination oral contraceptives, 24 had an intrauterine levonorgestrel-releasing system, 8 used vaginal rings, and 13 were using progestin only oral contraceptives. Multifactorial clinical and laboratory assessment included taking past history, measurement of pro- and anticoagulation blood parameters, fibrinolysis, and endothelial function parameters (automatic coagulometer ACL TOP 500, Instrumentation Laboratory, USA). The integral assessment of the hemostasis system was performed with Thrombodynamics Registrator T-2 (Hemacor, Russia). **Results:** The groups were similar as per their age, chronic venous insufficiency and smoking. The

HC+ group had significantly higher proportion of women with cardiovascular disorders ($p = 0.0037$), obesity ($p = 0.0004$), and headache ($p < 0.0001$), compared to the HC- group. The thrombodynamics test showed a significantly higher rate of clot formation in the women taking hormonal contraception, compared to that in the HC- group ($36.2 [30.1; 43.6]$ and $30.3 [28.0; 33.6]$ mcm/min, respectively, $p < 0.001$). Hypercoagulation identified by the thrombodynamics test was associated with slowing down of Xlla-dependent fibrinolysis ($6 [5; 8]$ min in the HC- and $12.8 [8; 16]$ min in the HC+ group, $p < 0.001$) and higher levels of endothelial dysfunction markers (FVIII, $113 [85; 156]$ and $150 [107; 180]\%$, $p = 0.015$; vFW, $98 [85; 133]$ and $146 [95; 168]\%$, respectively, $p = 0.003$). The analysis of plasma hemostasis parameters depending on the presence of thromboembolic risk factors has shown that higher number of the risk factors is associated with higher velocity parameters in the thrombodynamics test in the range of chronometric hypercoagulation.

Conclusion: The integral thrombodynamics test for the assessment of plasma hemostasis allows for identification of hemostasis dysfunction in women taking hormonal contraceptives. To prevent the risk of thromboembolic complications, it is desirable to assess blood coagulation system parameters before administration of hormonal agents.

Key words: hormonal therapy, combined contraception, thrombodynamics, hemostasis system, thrombotic complications

For citation: Startseva ON, Zybina NN, Zharova EYa, Vavilova TV. Laboratory evaluation of the hormonal agents effects on the plasma hemostasis system in women of reproductive age. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-036.

Received 8 August 2023; revised 10 November 2023; accepted 14 November 2023; published online xx November 2023

Olga N. Startseva – PhD (in Biol.), Biologist, Laboratory of Clinical Chemistry, Department of Laboratory Diagnostics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3524-3603>
✉ Ul. Optikov 54, Saint Petersburg, 197374, Russian Federation. E-mail: startseva@mail.ru

Natalia N. Zybina – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of Department of Laboratory Diagnostics¹; Associate Professor, Chair of Laboratory Medicine with Clinic, Faculty of General Medicine, Institute of Medical Education²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>. E-mail: zybinan@inbox.ru

Elena Ya. Zharova – Obstetrician-Gynaecologist, Head of Outpatient-Polyclinic Department, Centre of Miscarriage Prevention and Treatment³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2553-0944>. E-mail: elena-yakovlevna@bk.ru

Tatiana V. Vavilova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Laboratory Diagnostics and Genetics^{1,2}; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>. E-mail: tv.vavilova@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contributions

O.N. Startseva, the study concept and design, data collection and management, laboratory studies, data analysis, statistical analysis, text writing; N.N. Zybina, discussion of the study concept and design, data analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; E.Ya. Zharova, patient examination, treatment administration and modification, clinical data analysis, approval of the final version of the manuscript; T.V. Vavilova, discussion of the study design, clinical data analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; ul. Akademika Lebedeva 4/2, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre; ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

³ Maternity Hospital No. 1; Bol'shoy pr-t Vasil'evskogo ostrova 49/51, Saint Petersburg, 199178, Russian Federation

Table 1. Clinical and anamnestic patient characteristics, N (%)

Parameter	HC- group (n = 200)	HC+ group (n = 208)	P value
Obesity (BMI > 30)	1 (0.5)	15 (7.2)	0.0004
Cardiovascular disorders (EH, CHD, AH)	17 (8.5)	39 (18.8)	0.0037
Past thrombotic events (PE, stroke, DVT)	7 (3.5)	10 (4.8)	0.6228
Chronic venous insufficiency	17 (8.5)	23 (11)	0.4094
Headache (migraine with and without aura)	10 (5)	66 (31.7)	< 0.0001
Smoking (> 10 cigarettes/daily)	8 (4)	14 (6.7)	0.2750

AH, arterial hypertension; BMI, body mass index; CHD, coronary heart disease; DVT, deep vein thrombosis of the lower extremities; EH, essential hypertension; HC, hormonal contraception; PE, pulmonary embolism

Table 2. Association of the integral and local tests for assessment of plasma hemostasis with the risk factors for venous thromboembolic complications (multifactorial covariance analysis)

VTE risk factor	Integral test		Local screening tests	
	Factor impact, p	Degree of the impact, η^2	Factor impact, p	Degree of the impact, η^2
Age	0.231	5.3%	0.580	3.8%
Obesity	0.060	6.6%	0.563	4.1%
Smoking	0.096	7%	0.242	6%
Headache	0.020	9.6%	0.132	7.3%
Past TE	0.135	6.4%	< 0.001	25.6%
CVI	0.472	3.7%	0.195	6.5%
CVD	0.138	6.3%	0.066	8.6%

CVD, cardiovascular disorders; CVI, chronic venous insufficiency; TE, thrombotic events; VTE, venous thromboembolism

Table 3. Association of the integral test for the assessment of plasma hemostasis and the risk factors for venous thromboembolic complications (univariate multivariable ANCOVA)

Factor	V, mcm/min (20–29)		Tlag, min (0.7–1.5)		Vi, mcm/min (38–56)		CS, mcm (800–1200)		D, units (15000–32000)		Tsp, min	
	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %
Age	0.510	0.1	0.661	0.1	0.636	0.1	0.424	0.2	0.018	3	0.485	0.2
Obesity	0.112	1.5	0.006	5.9	0.205	1.4	0.059	1.9	0.843	0.2	0.351	0.8
Smoking	0.531	0.1	0.090	1.6	0.507	0.2	0.410	0.2	0.249	0.7	0.101	1
Headache	< 0.001	4.3	0.475	0.3	0.049	1.7	< 0.001	4.1	0.532	0.2	0.003	3.6
Past TE	0.144	0.7	0.777	0	0.018	2.5	0.075	1.1	0.105	1.4	0.151	0.8
CVI	0.091	1	0.902	0	0.431	0.3	0.039	1.4	0.515	0.2	0.120	0.9
CVD	0.008	2.5	0.690	0.1	0.083	1.3	0.002	3.2	0.618	0.1	0.036	1.7

CVD, cardiovascular disorders; CVI, chronic venous insufficiency; TE, thrombotic events

Table 4. Association of the local tests for the assessment of plasma hemostasis and the risk factors for venous thromboembolic complications (univariate multivariable ANCOVA)

Factor	XIIa-fibrinolysis, 5–12 min		Plg, 80–120%		vWF, 50–150%		D dimer, 0–250 ng/mL		AT, 75–120%		FVIII, 70–150%	
	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %
Age	0.909	0	0.207	0.9	0.048	2	0.399	0.3	0.809	0	0.106	1.4
Obesity	0.734	0.3	0.939	0.1	0.813	0.2	0.361	0.8	0.724	0.4	0.288	1.4
Smoking	0.054	1.6	0.845	0	0.584	0.2	0.015	2.5	0.459	0.4	0.889	0
Headache	0.025	2.1	0.618	0.1	0.649	0.1	0.011	2.7	0.739	0.1	0.332	0.5
Past TE	0.019	2.3	0.555	0.2	0.008	3.7	0.001	17.8	0.605	0.2	0.002	5.3
CVI	0.069	1.4	0.735	0.1	0.625	0.1	0.459	0.2	0.041	2.7	0.619	0.1
CVD	0.298	0.5	0.113	0.7	0.982	0	0.103	1.1	0.516	0.3	0.948	0

CVD, cardiovascular disorders; CVI, chronic venous insufficiency; TE, thrombotic events

Table 5. Comparative characteristics of the plasma hemostasis parameters in the hormonal contraception users and non-users

Parameters, units (reference range)	HC- group (n = 200)	HC+ group (n = 208)	P value
V, mcm/min (20–29)	30.3 [28.0; 33.6]	36.2 [30.1; 43.6]	< 0.001
Clot size, mcm (800–1200)	1176 [1110; 1272]	1318 [1178; 1500]	< 0.001
Tsp > 30 min	173 (89%)	104 (50%)	< 0.001
XIIa-dependent fibrinolysis, min (5–12)	6.0 [5.0; 8.0]	12.8 [8.0; 16.0]	< 0.001
vWF, % (40–158)	98 [85; 133]	146 [95; 168]	0.003
FVIII, % (50–150)	113 [89; 156]	150 [107; 180]	0.015
D dimer, ng/mL (0–255)	81 [56; 120]	176 [59; 172]	0.031

Tsp > 30 min, no spontaneous clotting (n values are given for Tsp); HT, hormonal therapy

The values are given as medians (Me) and quartiles [Q25; Q75]

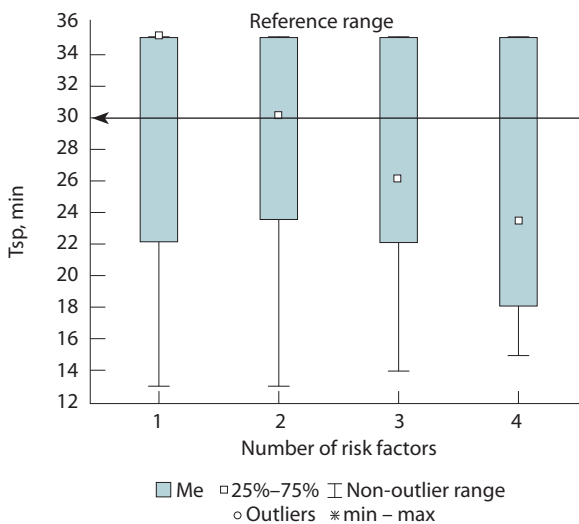


Fig. 1. The Tsp parameter of the thrombodynamics test in the hormonal contraception users depending on the number of risk factors for venous thromboembolic complications

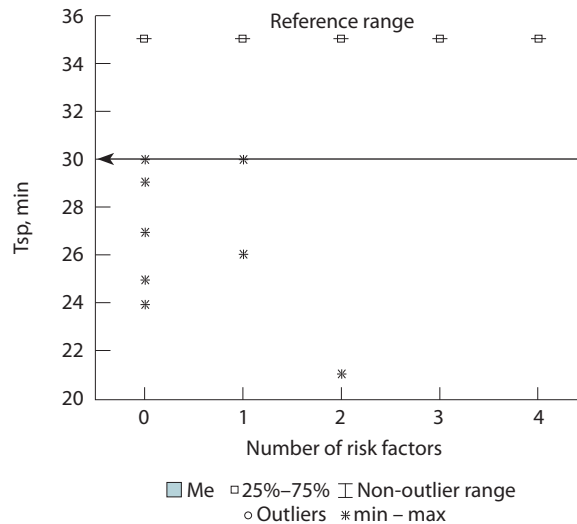


Fig. 2. The Tsp parameter of the thrombodynamics test in the hormonal contraception non-users depending on the number of risk factors for venous thromboembolic complications

Table 6. The hemostasis system parameters depending on the presence of individual risk factors in the group of hormonal contraception users

Parameters, units (reference range)	1 RF (n = 88)	2 RF (n = 70)	3 RF (n = 25)	> 3 RF (n = 25)	P value
V, mcm/min (20–29)	34.5 [29.4; 42.9]	37.7 [32.0; 44.3]	38.4 [35.7; 44.7]	45.6 [37.4; 48.7]	0.047*
Clot size, mcm (800–1200)	1315 [1178; 1500]	1334 [1231; 1546]	1372 [1300; 1500]	1500 [1342; 1600]	
XIIa-dependent fibrinolysis, min (5–12)	10 [7; 16]	10 [8; 16]	11 [8; 16]	17 [13; 19]	0.011*
vWF, % (40–158)	115 [95; 145]	120 [96; 156]	131 [114; 192]	180 [156; 214]	0.002* 0.016** 0.003†
FVIII, % (50–150)	128 [100; 159]	135 [113; 172]	147 [112; 198]	175 [162; 198]	0.007* 0.017†
D dimer, ng/mL (0–255)	99 [56; 162]	91 [66; 157]	70 [54; 310]	120 [86; 360]	

RF, risk factor

The values are given as medians (Me) and quartiles [Q25; Q75]

*The difference between the groups with 1 and > 3 RF

**The difference between the groups with 1 and 3 RF

†The difference between the groups with 2 and > 3 RF

Table 7. The hemostasis system parameters depending on the presence of individual risk factors in the group of hormonal contraception non-users

Parameters, units (reference range)	0 RF (n = 95)	1 RF (n = 63)	2 RF (n = 22)	> 2 RF (n = 20)	P value
V, mcm/min (20–29)	29.8 [27.5; 31.7]	28.9 [26.7; 32.9]	33.6 [28.0; 35.0]	32.1 [28.4; 35.0]	0.007*
Clot size, mcm (800–1200)	1188 [1100; 1227]	1136 [1068; 1200]	1235 [1164; 1289]	1164 [1156; 1295]	0.026**
XIIa-dependent fibrinolysis, min (5–12)	6 [5; 6]	6 [5; 6]	6.5 [6; 9]	10 [8; 11]	0.016**
vWF, % (40–158)	89 [83; 108]	89 [80; 104]	120 [90; 155]	127 [115; 150]	0.009* 0.035**
FVIII, % (50–150)	96 [85; 120]	95 [87; 115]	113 [101; 178]	140 [110; 154]	0.002*
D dimer, ng/mL (0–255)	68 [52; 92]	56 [50; 101]	69 [56; 117]	100 [59; 112]	

RF, risk factor

The values are given as medians (Me) and quartiles [Q25; Q75]

*The difference between the groups with 0 and 2 RF

**The difference between the groups with 0 and > 2 RF

Table 8. The hemostasis system parameters at baseline and at 3 months after administration of combination oral contraceptives

Parameters, units (reference range)	Before COC (n = 49)	At 3 months of therapy (n = 49)	P value (Wilcoxon test)
V, mcm/min (20–29)	28.5 [26.30; 33.0]	39.0 [32.5; 45.8]	0.001
Clot size, mcm (800–1200)	1142 [1093; 1200]	1392 [12528; 150]	0.001
Tsp > 30 min	47 (96%)	21 (43%)	0.003
XIIa-fibrinolysis, min (5–12)	8.0 [6.0; 10.0]	12.0 [8.0; 16.0]	0.001
vWF, % (40–158)	100 [89; 120]	132 [110; 162]	0.001
FVIII, % (50–150)	110 [92; 123]	143 [114; 168]	0.005
D dimer, ng/mL (0–255)	59 [50; 100]	82 [59; 115]	0.145

COC, combination oral contraceptives

The values are given as medians (Me) and quartiles [Q25; Q75]

Tsp > 30 min, no spontaneous clotting (n values are given for Tsp)