

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 640-84-85, эл. почта: info@arbis1.ru.



Риски развития нарушений мозгового кровообращения при использовании комбинированных гормональных контрацептивов

М.Г. Новосартян

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Для контактов: Маргарита Геннадиевна Новосартян, e-mail: novosartyan89@mail.ru

Резюме

Введение. Нарушения мозгового кровообращения (НМК) занимают третье место в структуре осложнений приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК). В этиопатогенезе данного осложнения немаловажную роль играет скрытая предрасположенность к тромботическим состояниям – тромбофилия, которая реализуется в условиях применения гормональных контрацептивов.

Цель исследования: установить частоту выявления генетических тромбофилических дефектов системы гемостаза, врожденного и приобретенного дефицита ADAMTS-13, антифосфолипидных антител (АФА), антител к кофакторам фосфолипидов и гипергомоцистеинемии у пациенток с НМК на фоне приема КОК.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ 89 случаев применения КОК среди женщин репродуктивного возраста. Из них для исследования были отобраны 60 случаев, удовлетворяющих применяемым критериям включения и исключения. Группу I составили 30 пациенток, у которых на фоне приема КОК имели место различные варианты НМК, группу II – 30 пациенток, применявших КОК в течение не менее 1 года без тромботических осложнений.

Результаты. Наибольший риск НМК на фоне приема КОК представляют первые 2 мес от начала применения. Соматические заболевания мало различались у пациенток групп I и II. В группе I у 5 из 12 (41,7 %) пациенток с венозным тромбозом не было классической тромбофилии, однако у 4 (33,3 %) женщин были выявлены антитела к ADAMTS-13 в сочетании с повышением фактора фон Виллебранда (vWF). У пациенток с артериальным тромбозом и преходящими НМК (ПНМК) генетическая тромбофилия выявлялась реже: 1 (5,5 %) случай мутации фактора V Leiden в сравнении с пациентками, имевшими нарушения венозного кровотока ($p < 0,05$). У этой категории пациенток чаще выявлялись критерияльные АФА (61,1 %), причем у 5 (27,8 %) пациенток было определено более одного вида критерияльных АФА. В 4 (22,2 %) случаях это были пациентки с ишемическим инсультом, у 3 (37,5 %) из которых обнаружено сочетание трех критерияльных АФА (triple positivity) и у 1 (12,5 %) – двух АФА (double positivity); процент выявления критерияльных АФА среди них составил 50,0 %. Одна пациентка (double positivity) была с ПНМК.

Заключение. Во-первых, у пациенток с НМК при применении КОК в высоком проценте присутствуют генетические и приобретенные факторы, способствующие коагулопатии (86,7 %); во-вторых, при венозных тромбозах на фоне КОК преобладает генетическая тромбофилия (58,3 %), при артериальных тромбозах – циркуляция АФА (50,0 %); в-третьих, этиопатогенетическая роль циркуляции АФА в нарушении мозгового кровотока зависит от вида антител (критерияльные АФА) и их титра; в четвертых, предрасполагающая гиперкоагуляция, ведущая к НМК при использовании КОК, может быть связана с присутствием нескольких тромбофилических дефектов, не относящихся к классической тромбофилии.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, КОК, нарушения мозгового кровообращения, НМК, генетическая тромбофилия, тромботические осложнения, антикоагулянтная терапия, нарушения системы гемостаза

Для цитирования: Новосартян М.Г. Риски развития нарушений мозгового кровообращения при использовании комбинированных гормональных контрацептивов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):143–155. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.202>.

Risks of cerebrovascular disorders associated with combined hormonal contraceptives

Margarita G. Novosartyan

Kuban State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia

Corresponding author: Margarita G. Novosartyan, e-mail: novosartyan89@mail.ru

Abstract

Introduction. Cerebral circulation disorders (CCD) hold the third place in the structure of complications coupled to combined oral contraceptives (COCs). Acute disturbance of the cerebral blood supply is the main etiological factor for such complication; and hidden predisposition to thrombotic conditions such as thrombophilia plays a pivotal role in its pathogenesis, which is manifested due to administered hormonal contraceptives.

Aim: to assess rate of detected genetic thrombophilic hemostatic defects, congenital and acquired ADAMTS-13 deficiency, antiphospholipid antibodies (APA), antibodies to phospholipid cofactors, hyperhomocysteinemia in patients with CCD administered with COCs.

Materials and Methods. A prospective analysis of 89 COCs use cases in women of reproductive age was carried out, among which 60 cases were selected for this study satisfying to the inclusion and exclusion criteria. Group I consisted of 30 patients manifested with various CCD types due to COCs use, group II – 30 women taking COCs for at least 1 year lacking any thrombotic complications.

Results. Women administered with COCs are at the peak CCD risk within the first 2 months after the onset. Somatic diseases differed little in patients from groups I and II. In group I, 5 (41.7 %) patients with venous thrombosis did not have classical thrombophilia, but 4 (33.3 %) women had anti-ADAMTS-13 antibodies combined with elevated von Willebrand factor (vWF) level. Inherited thrombophilia was less prevalent in patients with arterial thrombosis and transient ischemic attack (TIA): 1 (5.5 %) case of Leiden factor V mutation compared to patients with venous blood flow disorders ($p < 0.05$). Such patients more frequently had criterial APA (61.1 %), so that 5 (27.8 %) patients were found to have more than one type of criterial APA. In 4 (22.2 %) cases these were patients with ischemic stroke, 3 (37.5 %) of which had combination of three criterial APA (triple positivity) and 1 (12.5 %) had two criterial APA (double positivity); among them detection rate of criterial APA was 50.0 %. One patient (double positivity) was with TIA.

Conclusion. It was found that: i) genetic and acquired factors were identified at high rate in patients with CCD administered with COCs, contributing to coagulopathy (86.7 %); ii) in case of venous thrombotic CCD coupled to administered COCs, inherited thrombophilia (58.3 %) prevails, in arterial thrombosis – APA circulation (50.0 %); iii) etiopathogenetic role of APA circulation in impaired cerebral blood flow depends on antibody type (criterial APA) and titer; iv) preexisting hypercoagulability leading to CCD coupled to COCs may be linked to several thrombophilic defects unrelated to classical thrombophilia.

Keywords: combined oral contraceptives, COCs, cerebral circulation disorders, CCD, genetic thrombophilia, thrombotic complications, anticoagulant therapy, hemostasis disorders

For citation: Novosartyan M.G. Risks of cerebrovascular disorders associated with combined hormonal contraceptives. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):143–155. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.202>.

Введение / Introduction

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) занимают третье место в структуре осложнений приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК). В этиопатогенезе данного осложнения немаловажную роль играет скрытая предрасположенность к тромботическим состояниям – тромбофилия, которая реализуется в условиях применения гормональной контрацепции. Применение КОК в такой ситуации сопровождается нарастающими изменениями в системе гемостаза и, как результат, нарушением кровоснабжения [1–4]. Сочетание с другими патогенетическими факторами нередко приводит к инвалидизации и обуславливает сложность применения КОК в гинекологической практике.

Первые публикации о побочных эффектах и тромботических осложнениях, включая инсульты, связанных с применением контрацептивов, появились вскоре после их внедрения в клиническую практику. Развитие тромбозов и НМК объясняли высоким содержанием этинилэстрадиола (до 150 мкг) в КОК первого поколения. На сегодняшний день уже нет препаратов КОК, в которых доза этинилэстрадиола превышала бы 50 мкг, в основном применяются препараты с содержанием этинилэстрадиола 20–35 мкг. Изменился и гестагенный компонент современных КОК. Появились трансдермальные и вагинальные формы КОК, инъекционные формы, а также гормональные контрацептивы только с гестагенным компонентом. Разнообразие

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) увеличивают риск развития инсульта у женщин репродуктивного возраста, который связан в большей степени с эстрогенным компонентом КОК, зависит от дозы этинилэстрадиола и, вероятно, от длительности применения КОК.
- ▶ Гестагенный компонент в составе КОК играет роль в модификации рисков. Современные КОК с минимальным содержанием эстрогена минимизируют риск инсульта. И большее значение приобретают такие факторы, как соматическая патология, вредные привычки (курение) или скрытая предрасположенность к развитию тромбозов, т. е. тромбофилическое состояние.

Что нового дает статья?

- ▶ Установлена роль генетической тромбофилии, а также особых форм тромбофилии, обусловленных циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА), антител к кофакторам фосфолипидов, к кардиолипинам (аКЛ), врожденным и приобретенным дефицитом ADAMTS-13, гипергомоцистеинемией (ГГЦ), в патогенезе нарушений мозгового кровообращения (НМК) на фоне приема КОК.
- ▶ Полученные результаты позволили сформировать новые представления о механизмах развития НМК на фоне приема КОК, обосновать необходимость своевременной диагностики этих форм тромбофилии и разработать принципы формирования групп повышенного риска.
- ▶ Выявление генетической и приобретенной тромбофилии (АФА, аКЛ, антитела к β_2 -гликопротеину 1, дефицит ADAMTS-13, ГГЦ) позволяет выделить пациенток группы риска развития тромботических осложнений, включая НМК, на фоне приема КОК.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Полученные результаты позволят расширить современные представления о механизмах НМК у женщин, использующих КОК, и совершенствовать подбор методов контрацепции в группах риска развития этих осложнений.
- ▶ Для выявления среди женщин репродуктивного возраста групп риска развития НМК на фоне приема КОК будут значительно совершенствованы принципы формирования этих групп и возможности терапии в зависимости от формы тромбофилии.
- ▶ Для выявления пациенток групп высокого риска развития НМК на фоне приема КОК следует проводить диагностику дефицита ADAMTS-13, АФА, аКЛ, антител к β_2 -гликопротеину 1, гипергомоцистеинемии, генетической тромбофилии.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Combined oral contraceptives (COCs) increase the risk of stroke in women of reproductive age mainly associated to estrogenic COCs component and depends on ethinylestradiol dose and perhaps on the duration of COCs use.
- ▶ Progestagen COCs component plays a role in risk modification. Modern COCs with the minimum estrogen level minimize the risk of stroke. And great importance is gained by the factors such as somatic pathology, bad habits (smoking) and a latent predisposition to development of thrombosis, i. e., a thrombophilic condition.

What are the new findings?

- ▶ We found out the role of inherited thrombophilia as well as certain forms of thrombophilia due to circulation of aniphospholipid antibodies (APA), antibodies to phospholipid cofactors and cardiolipins (aCL), congenital or acquired ADAMTS-13 deficiency, hyperhomocysteinemia (HHC), in the pathogenesis of cerebral circulatory disorders (CCD) coupled to COCs use.
- ▶ The data obtained allowed to provide new insights into mechanisms of developing CCD in patients administered with COCs and justify the necessity of timely diagnostics of such forms of thrombophilia and develop principles for formation of high risk groups.
- ▶ Revealing inherited and acquired thrombophilia (APA, aCL, antibodies to β_2 -glycoprotein 1, ADAMTS-13 deficiency, HHC) allows to identify patients at risk of developing thrombotic complications, including CCD coupled to COCs intake.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The data obtained will extend our current understanding of CCD mechanisms among women receiving COCs and advance selection of contraception methods in groups at risk of developing such complications.
- ▶ To identify among women of reproductive age the risk group of CCD developing coupled to COCs use, it will be important to improve principles of forming risk groups and potential of therapy depending on the form of thrombophilia.
- ▶ To reveal patients at high risk of developing CCD coupled to COCs use, it is necessary to diagnose ADAMTS-13 deficiency, APA, aCL, antibodies to β_2 -glycoprotein 1, HHC, genetic thrombophilia.

форм КОК (не менее 20 наиболее широко используемых лекарственных препаратов) затрудняет оценку риска развития НМК и ишемических инсультов (ИИ) у женщин, получающих КОК [5–9].

Вероятно, помимо состава КОК и дозы этинилэстрадиола крайне важным фактором является наличие тромбофилического состояния – скрытой предрасположенности к развитию тромбозов. Если роль генетической тромбофилии и антифосфоли-

пидного синдрома (АФС) в патогенезе ятрогенных осложнений КОК – венозных тромбозов достаточно хорошо известна, то роль этих факторов в патогенезе НМК изучена недостаточно. Факторы риска развития НМК у женщин на фоне приема КОК включают все общеизвестные факторы риска инсультов, такие как артериальная гипертензия, атеросклероз, курение, заболевания клапанов сердца и состояния после их протезирования, наличие мигрени с аурой и проч.,

при наличии которых гормональная контрацепция не показана [10–14].

Патогенез НМК может быть связан с наследственным или приобретенным дефицитом ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif, member 13), что приводит к гиперкоагуляции. ADAMTS-13 является металлопротеиназой (дизинтегрин и металлопротеаза с последовательностями тромбоспондина 1 типа), которая расщепляет макромолекулярные комплексы фактора Виллебранда (vWF).

В ситуации дефицита ADAMTS-13 данного расщепления не происходит, следовательно сосуды обтурируются гигантскими молекулами vWF, на которых оседает большое количество тромбоцитов, что проявляется повышенной склонностью к тромбообразованию [1, 2, 8, 11, 12, 15]. Сегодня известно более 70 вариантов полиморфизма гена ADAMTS-13, они могут быть причиной недостаточного протеолиза мультимеров vWF. Циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) также снижает активность ADAMTS-13 [16]. Дефицит ADAMTS-13 – одна из этиологических причин микроангиопатии, микроциркуляторного тромбоза, который характерен для такой патологии, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Обсуждается возможность участия ADAMTS-13.

Таким образом, по-прежнему актуальным остается вопрос выделения групп риска развития НМК и их предикторов при использовании КОК.

Цель исследования: установить частоту выявления генетических тромбофилических дефектов гемостаза, врожденного и приобретенного дефицита ADAMTS-13, АФА, антител к кофакторам фосфолипидов и гипергомоцистеинемии у пациенток с НМК на фоне приема КОК.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study desing

Проведен проспективный анализ 89 случаев применения КОК среди женщин репродуктивного возраста, проходивших амбулаторное лечение в условиях женской консультации КПЦ ГБУЗ ДККБ (Краснодар), ООО «Современные диагностические технологии» (Краснодар), консультативно-диагностического центра родильного дома № 4 (Москва) и «Медицинского женского центра» (Москва). Из них для исследования были отобраны 60 случаев, удовлетворяющих применяемым критериям включения и исключения.

Группу I составили 30 пациенток, у которых на фоне приема гормональных контрацептивов имели место различные варианты НМК, группу II – 30 пациенток, применявших гормональные контрацептивы в течение не менее 1 года без тромботических осложнений.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: пациентки репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет), использующие КОК для предохранения от нежелательной беременности; пациентки, у которых на фоне приема КОК имели место различные варианты НМК; пациентки, использующие КОК в течение не менее 1 года, без признаков тромботических осложнений; добровольное согласие на участие в исследовании; подписание формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: НМК в анамнезе; миома матки больших размеров; злокачественные заболевания в анамнезе; противопоказания к назначению гормональных контрацептивов.

Методы обследования / Study methods

У каждой пациентки был собран семейный, наследственный анамнез по тромбозной нагрузке, информация об образовании, профессиональной деятельности, перенесенных заболеваниях, акушерский и гинекологический анамнезы.

Особое внимание в исследовании уделялось тщательному анализу тромботического семейного анамнеза пациенток.

Критерии отягощения семейного тромботического анамнеза: наличие в анамнезе среди родственников 2, 3 и 4 поколений, особенно в возрасте до 50 лет, нарушений мозговой гемодинамики и инсультов, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, тромбозов сосудов нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии.

Всем обследованным женщинам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза, выполненное на ультразвуковом сканере Siemens Acuson S 2000 (Siemens, Германия).

Наблюдение за пациентками осуществлялось совместно с терапевтом, кардиологом, неврологом, сосудистым хирургом, нейрохирургом и другими специалистами по показаниям.

Лабораторные исследования включали динамическую оценку общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, бактериоскопическое и бактериологическое исследование цервикального канала и исследование системы гемостаза, в которое входили стандартная коагулограмма, тромбоэластография, оценка функции тромбоцитов, определение глобальной функции протеина С, измерение содержания Д-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), гомоцистеина, АФА и их кофакторов, определение генетических форм тромбофилии, генетических полиморфизмов компонентов системы гемостаза. Проведена оценка коагулометрических показателей, таких как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), уровень антитром-

бина III (AT-III); определение количества тромбоцитов в периферической крови (автоматический счетчик «Trombocounter», Франция) и показателей гемостазиограммы: R+K (хронометрический показатель), та (максимальная амплитуда), индекс тромбодинамического потенциала (ИТП) на тромбоэластографе Hellige (Hellige, Германия). Агрегационную активность тромбоцитов изучали с помощью индукторов агрегации – раствора аденозиндифосфата (АДФ, 1×10^{-3} М), адреналина (1×10^{-4} М) и ристомидина (1,5 г/л) по методу Born на агрегометре Solar (Белоруссия); уровень Д-димера исследовали полуколичественным методом «latex enhanced immunoassay» (TechnoELISAD-Dimer Latex), уровень гомоцистеина в крови – иммуноферментным методом с использованием реактивов Axis® (Axis-Shield AS, Норвегия) на приборе ANTOS 2020 (США). Определение функции протеина С проведено коагулометрическим методом с использованием коммерческих наборов «Парус-тест» (Технология-Стандарт, Россия) на приборе «START 4» (Stago, Франция). Выявление АФА, которое осуществлялось согласно рекомендациям Международного общества по тромбозам и гемостазу, включало в первую очередь определение клинически значимых (критериальных) АФА: волчаночный антикоагулянт (ВА), изотипы IgG и/или IgM; антитела к β_2 -гликопротеину 1 (β_2 -ГП1), изотипы IgG, IgM; антитела к кардиолипину (аКЛ), изотипы IgG, IgM. Содержание АФА (IgG, IgM), аКЛ определяли иммуноферментным твердофазовым методом ELISA (Asserachrom APA, Stago, Франция), антител к β_2 -ГП1, к протромбину и к аннексину V – иммуноферментным методом (Orgenteg APA).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 58 от 11.12.2017. Всеми женщинами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы IBM® SPSS® Statistics, версия 19 (IBM, США) с использованием следующих критериев: средние величины и стандартные отклонения, двусторонний критерий Стьюдента для сравнения количественных признаков, критерий χ^2 для сравнения качественных признаков в 2 и более группах, точный критерий Фишера для сравнения качественных признаков между двумя группами при $n < 30$, критерий Колмогорова–Смирнова для проверки нормальности распределения, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для сравнения количественных признаков более чем в 2 группах, post-hoc анализ для выявления попарных различий между несколькими группами. Различия между величинами считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных / Clinical and anamnestic characteristics of patients examined

Возраст всех пациенток составил от 18 до 45 лет, из них в группе I до 25 лет было 11 (36,7 %) женщин, от 25 до 35 лет – 14 (46,7 %), старше 35 лет – 5 (16,7 %). В группе II распределение пациенток по возрасту было следующим: 12 (40,0 %), 15 (50,0 %) и 3 (10,0 %) соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Распределение обследованных женщин по возрасту.

Table 1. Age-related women distribution.

Возраст / Age	Группа I / Group I (n = 30)	Группа II / Group II (n = 30)
18–25 лет, n (%) 18–25 years, n (%)	11 (36,7)	12 (40,0)
25–35 лет, n (%) 25–35 years, n (%)	14 (46,7)	15 (50,0)
35–45 лет, n (%) 35–45 years, n (%)	5 (16,7)	3 (10,0)

НМК у пациенток группы I включали венозные тромбозы сосудов головного мозга у 12 (40,0 %), артериальные – у 8 (26,7 %) и преходящие НМК (ПНМК) – у 10 (33,3 %) женщин (рис. 1). Наиболее часто тромботические осложнения на фоне приема КОК развивались в течение первых 2 мес приема контрацептивного препарата у 17 (56,0 %) пациенток.

Таким образом, наибольший риск НМК на фоне приема КОК представляют собой первые 2 мес от начала применения препарата.

Соматические заболевания мало различались у пациенток групп I и II; они были представлены заболеваниями почек у 3 (10,0 %) и 2 (6,7 %) женщин, сердечно-сосудистой системы – у 6 (20,0 %) и 3 (10,0 %), хроническим тонзиллитом – у 2 (6,7 %) и 2 (6,7 %), остеохондрозом шейного отдела позвоночника – у 2 (6,7 %) и 1 (3,3 %) пациентки групп I и II, соответственно. Кроме того, 4 (13,3 %) пациентки в группе I отмечали мигрени, у 1 (3,3 %) была бронхиальная астма, у 1 (3,3 %) – системная склеродермия; в группе II у 1 (3,3 %) из пациенток был хронический холецистит.

Семейный и акушерский анамнез / Familial and obstetric history

Отягощенным семейным анамнезом по тромбозам и НМК оказался у 16 (53,3 %) пациенток в группе I и у 5 (16,7 %) в группе II.

Изучение акушерского анамнеза показало, что беременность (от 1 до 4) в анамнезе имели 13 (43,3 %) женщин группы I и 10 (33,3 %) группы II, роды в анамнезе были у 10 (33,3 %) и 8 (26,7 %) соответ-

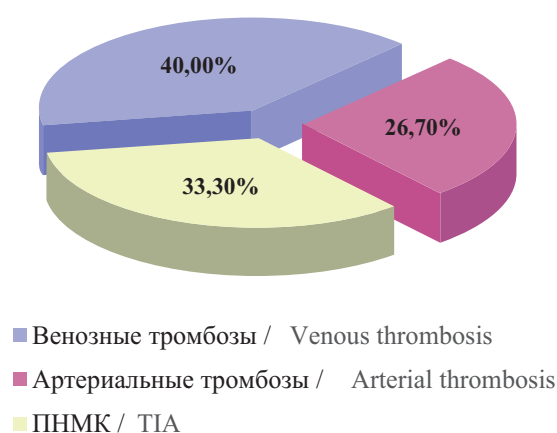


Рисунок 1. Варианты нарушений мозгового кровообращения в группе I.

Примечание: ПНМК – переходящие нарушения мозгового кровообращения.

Figure 1. Variants of cerebral circulation disorders in group I.
Note: TIA – transient ischaemic attack.

ственно. Анализ акушерского анамнеза показал большую частоту акушерских осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток группы I; однако в связи с относительно небольшим количеством таких пациенток эти данные не могут считаться репрезентативными.

При проведении анализа гинекологического анамнеза были выявлены следующие данные: самыми частыми из гинекологической патологии у пациенток в группе I были инфекционные заболевания мочеполовой системы – у 7 (23,3 %) и эндометриоз – у 6 (20,0 %). У 5 (16,7 %) женщин в анамнезе были варианты патологии шейки матки: преимущественно эрозии – у 4 (13,3 %), у 1 (3,3 %) – внематочная беременность. У 13 (43,3 %) женщин гинекологический анамнез был не отягощен. В группе II гинекологические заболевания в анамнезе не имели 13 (43,3 %) пациенток, у 6 (20,0 %) были инфекционные и воспалительные заболевания, эндометриоз – у 4 (13,3 %), эрозия шейки матки – у 5 (16,7 %).

Анализ факторов риска нарушений мозгового кровообращения / Analysis of risk factors for cerebral circulation disorders

При анализе факторов риска НМК учитывали все возможные факторы, повышающие риск артериального и венозного тромбоза и нарушения кровоснабжения головного мозга и/или инсульта и которые могли быть провоцирующими. Как известно, к таким факторам относят возраст, артериальную гипертензию, избыточную массу тела/ожирение, атеросклероз, нарушение углеводного обмена (сахарный диабет), курение, психоэмоциональные стрессы, заболевания клапанов сердца, протезированные клапаны сердца,

нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий), мигрень, системные заболевания соединительной ткани (красная волчанка, системные васкулиты, др.), варикозную болезнь, инфекционные осложнения, иммобилизацию, отягощенный личный или семейный тромботический анамнез и др. [11, 12, 17, 18].

Сравнение факторов риска НМК показало большую их частоту в группе I, что, однако, не являлось статистически значимым; в некоторых случаях имело место сочетание 2 и более провоцирующих факторов. Достоверно более высокой была частота сообщений от пациенток об отягощенном наследственном анамнезе по артериальным и венозным тромбозам и инсультам у близких родственников, причем при анализе учитывались только осложнения, произошедшие в возрасте до 45 лет (53,3 % по сравнению с 16,7 % в группе II; $p < 0,001$). Это позволило предполагать наличие генетически обусловленной предрасположенности к тромбозам у обследованных больных. Данные представлены в **таблице 2**.

У всех пациенток при первичном обследовании и далее в динамике проводился анализ параметров гемостазиограммы.

В группе I результаты общеоценочных тестов, включая определение АЧТВ, ПВ, ТВ, содержания фибриногена и АТ-III при первичном обследовании были в целом в пределах допустимых значений и статистически значимо не различались. При этом в острую фазу НМК на фоне применения КОК (острая фаза венозного или артериального тромбоза) у всех пациенток группы I были отмечены повышенные значения Д-димера (от 1 до 6 мкг/мл при норме $< 0,5$ мкг/мл), что свидетельствовало о выраженной активации коагуляции. Уровни Д-димера, а также показатели функции тромбоцитов и тромбоэластограммы, свидетельствующие о гиперкоагуляции, были статистически значимо более высокими в группе пациенток с НМК на фоне приема КОК в сравнении с пациентками без НМК (**табл. 3**).

Анализ соматического, акушерского, а также тромботического семейного анамнеза и результаты гемостазиограммы позволили подтвердить предположение о повышенной склонности к тромботическим осложнениям у пациенток с НМК, применявших препараты КОК, – тромбофилию. Тромбофилия могла иметь наследственный характер, предположительно в тех случаях, где был выявлен отягощенный семейный анамнез по тромбозам и НМК, или приобретенный в остальных случаях. С этой целью пациентки были обследованы на предмет обнаружения наиболее тромбогенных из известных форм тромбофилии.

Анализ генетических полиморфизмов / Analysis of genetic polymorphisms

Генетический полиморфизм фактора V Leiden выявлен у 6 (10,0 %) из всех обследованных женщин. В группе I на фоне приема гормональных контра-

Таблица 2. Факторы риска нарушений мозгового кровообращения у обследованных женщин.**Table 2.** Risk factors for cerebral circulation disorders in women examined.

Возраст / Age	Группа I Group I (n = 30)	Группа II Group II (n = 30)
Возраст, лет, $M \pm \sigma$ Age, years, $M \pm \sigma$	29,4 $\pm$ 4,5	33,8 $\pm$ 3,9
Возраст старше 35 лет на момент развития нарушения мозгового кровообращения, n (%) Aged > 35 years at the onset of cerebral circulation disorder, n (%)	5 (16,7)	3 (10,0)
Отягощенный наследственный анамнез по тромбозам, инсультам, n (%) Burdened hereditary thrombosis and stroke-related history, n (%)	16 (53,3)*	5 (16,7)
Индекс массы тела > 25 кг/м ² , n (%) Body mass index > 25 kg/m ² , n (%)	6 (20,0)	4 (13,3)
Курение, n (%) Smoking, n (%)	7 (23,3)	3 (10,0)
Системные заболевания, n (%) Systemic disorders, n (%)	1 (3,3)	0
Клинически значимые нарушения сердечного ритма, n (%) Clinically significant heart rhythm disorders, n (%)	1 (3,3)	0
Вегетососудистая дистония, n (%) Vegetovascular dystonia, n (%)	5 (16,7)	3 (10,0)
Аномалии строения сосудов вертебро-базиллярного бассейна, n (%) Aberrant structure of vertebrobasilar vessels, n (%)	2 (6,7)	1 (3,3)
Мигрени, n (%) Migraine, n (%)	4 (13,3)	0
Инфекционные состояния, n (%) Infectious conditions, n (%)	2 (6,7)	2 (6,7)
Варикозное расширение вен, n (%) Varicose veins, n (%)	1 (3,3)	1 (3,3)
Отсутствие факторов риска, n (%) No risk factors, n (%)	17 (56,7)	19 (63,3)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой II.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared to group II.

цептивов мутация фактора V Leiden была обнаружена у 5 (16,7 %); в 4 (13,3 %) случаях генетический дефект имел гетерозиготный характер, у 1 (3,3 %) пациентки был гомозиготным. Один из гетерозиготных вариантов мутации фактора V Leiden был у пациентки, имеющей также гетерозиготный вариант полиморфизма гена протромбина G20210A, во втором случае (3,3 %) – у пациентки с гомозиготным вариантом полиморфизма гена PAI-1 -675 4G/4G, у 1 (3,3 %) – в сочетании с дефицитом протеина S, у 1 (3,3 %) выявлялась с циркуляцией АФА. В группе II гетерозиготный вариант мутации обнаружен у 1 (3,3 %) пациентки (табл. 4).

У 2 (6,7 %) пациенток группы I был генетически обусловленный дефицит АТ-III, у 2 (6,7 %) – полиморфизм гена протромбина G20210A, в 1 (3,3 %) случае гомозиготный. Полиморфизм гена протромбина G20210A имела также 1 (3,3 %) пациентка группы II.

Полиморфизм гена PAI-1 обнаружен в группе I у 7 (23,3 %) женщин, из них у 3 (10,0 %) был гомозиготный вариант, у 4 (13,3 %) – гетерозиготный. Отметим, что гомозиготный вариант был обнаружен только у пациенток с НМК. У 1 (3,3 %) пациентки гомозиготный вариант полиморфизма был в сочетании с гетерозиготным вариантом мутации фактора V Leiden (па-

циентка с венозным тромбозом). У 3 (10,0 %) пациенток с инсультами полиморфизм гена PAI-1 выявлен вместе с антителами к ADAMTS-13 и снижением активности ADAMTS-13. В 3 (10,0 %) случаях гетерозиготный вариант полиморфизма определен у пациенток с циркуляцией АФА. В группе II полиморфизм был выявлен у 6 (20,0 %) пациенток, во всех случаях в гетерозиготной форме.

Частота тромбофилических генетических полиморфизмов, также как АФА, содержание ADAMTS-13, гомоцистеина, протеинов С и S, АТ-III, определяемые у пациенток в группе I, анализировались также с учетом варианта НМК. Так, у пациенток с тромбозом венозных сосудов (n = 12) отмечена более высокая частота присутствия генетических тромбофилических дефектов в сравнении с имевшими ишемический характер НМК ($p < 0,05$). Тромбофилия, вызванная высоко тромбогенными генетическими полиморфизмами (гена протромбина G20210A, фактора V Leiden, а также гена PAI-1 -675 4G/4G) и нарушениями в системе естественных антикоагулянтов (АТ-III, нарушение активности протеинов С и S), была обнаружена у 7 (58,3 %) из 12 женщин с нарушениями венозного кровотока, в 5 (41,7 %) случаях тромбофилия была

Таблица 3. Результаты оценки системы гемостаза у обследованных женщин.

Table 3. Hemostasis system assessed in women examined.

Показатель Parameter	Группа I Острая фаза НМК Group I CCD acute phase (n = 30)	Группа II Group II (n = 30)
Активированное частичное тромбопластиновое время, с, $M \pm \sigma$ Activated partial thromboplastin time, s, $M \pm \sigma$	26,4 $\pm$ 4,7	27,4 $\pm$ 0,6
Протромбиновое время, с, $M \pm \sigma$ Prothrombin time, s, $M \pm \sigma$	104,2 $\pm$ 14,3	101,4 $\pm$ 12,3
Тромбиновое время, с, $M \pm \sigma$ Thrombin time, s, $M \pm \sigma$	16,4 $\pm$ 3,2	17,3 $\pm$ 2,2
Фибриноген, г/л, $M \pm \sigma$ Fibrinogen, g/L, $M \pm \sigma$	4,8 $\pm$ 1,7*	3,5 $\pm$ 0,2
Антитромбин III, %, $M \pm \sigma$ Antithrombin III, %, $M \pm \sigma$	108,3 $\pm$ 20,3	115,2 $\pm$ 19,8
Тромбоэластограмма / Thromboelastogram:		
Время R+K, с, $M \pm \sigma$ Time R+K, s, $M \pm \sigma$	14,6 $\pm$ 7,3*	20,7 $\pm$ 0,3
Максимальная амплитуда, мм, $M \pm \sigma$ Maximum amplitude, mm, $M \pm \sigma$	52,3 $\pm$ 3,5*	48,0 $\pm$ 3,0
Индекс тромбодинамического потенциала, у. е., $M \pm \sigma$ Thrombodynamic potential index, a. u., $M \pm \sigma$	36,7 $\pm$ 6,3*	28,2 $\pm$ 1,8
Агрегация тромбоцитов с АДФ 1×10^{-3} М, %, $M \pm \sigma$ ADP-induced platelet aggregation, 1×10^{-3} M, %, $M \pm \sigma$	50,8 $\pm$ 4,3*	39,4 $\pm$ 1,7
Агрегация тромбоцитов с ристомисином 1×10^{-3} М, %, $M \pm \sigma$ Ristomycin-induced platelet aggregation, 1×10^{-3} M, %, $M \pm \sigma$	49,7 $\pm$ 3,1*	41,5 $\pm$ 1,9
Резистентность к активированному протеину С, «Парус-тест», n (%) Resistance to activated protein C, Parus-test, n (%)	4 (17,4)*	1 (3,3)
Д-димер, мкг/мл, $M \pm \sigma$ D-dimer, μ g/ml, $M \pm \sigma$	3,5 $\pm$ 0,7*	0,6 $\pm$ 0,5

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой II; НМК – нарушение мозгового кровообращения;

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared to group II; CCD – cerebral circulation disorders.

мультигенной. Генетически обусловленный дефицит АТ-III, обнаруженный у 2 (16,7 %) пациенток с НМК, был в этой группе. Активность АТ-III у этих женщин на фоне приема препаратов КОК была снижена до 25 и 30 % соответственно. Стоит отметить, что активность АТ-III у этих пациенток не была высокой и без применения гормональных контрацептивов, составляя 45–50 %. Случаев низкой активности АТ-III у пациенток с другими вариантами НМК на фоне применения КОК не было.

Мутацию фактора V Leiden имели 4 (33,3 %) из 12 пациенток: в трех (25,0 %) случаях дефект был гетерозиготный, в одном (8,3 %) – гомозиготный. У одной (8,3 %) из пациенток с гетерозиготным вариантом полиморфизма фактора V Leiden присутствовал также гомозиготный вариант полиморфизма гена PAI-1 -675 4G/4G, у второй (8,3 %) – гетерозиготный полиморфизм гена протромбина G20210A, у третьей (8,3 %) было сочетание с дефицитом протеина S (табл. 5).

Полиморфизм гена протромбина G20210A был выявлен у 2 (16,7 %) пациенток, в одном (8,3 %) случае гомозиготный, в другом (8,3 %) – гетерозиготный. Гетерозиготный вариант полиморфизма был у пациент-

ки с гетерозиготным вариантом полиморфизма гена фактора V (мутация Leiden).

Результатом имевших место генетических полиморфизмов (гена протромбина G20210A, дефицита АТ-III) могло стать повышение уровня протромбина, приводящее к увеличению концентрации тромбина и чрезмерному росту сгустков фибрина, ассоциированному с возрастанием риска развития тромбозов.

У пациенток с ишемическим характером нарушения мозгового кровотока – с инсультами и ПНМК ($n = 18$) генетическая тромбофилия выявлялась реже: 1 (5,5 %) случай мутации фактора V Leiden. У 3 (37,5 %) пациенток с ИИ был полиморфизм гена PAI-1 -675 4G/4G: у 1 (12,5 %) из них в сочетании с циркуляцией АФА, у 2 (25,0 %) – с дефицитом ADAMTS-13.

Исследование ADAMTS-13 / ADAMTS-13 study

Металлопротеаза ADAMTS-13 образуется в печени и клетках внутренней поверхности сосудов (эндотелия), закодирована на длинном плече 9-й хромосомы (9q34). Биологическая роль протеиназ, к которым относится ADAMTS-13, – расщепление экстрацеллюлярного домена трансмембранных белков [1, 3, 14, 15, 19–21].

Таблица 4. Структура тромбофилии у обследованных женщин.**Table 4.** Pattern of thrombophilia in women examined.

Показатель Parameter		Группа I Group I (n = 30)	Группа II Group II (n = 30)
Дефицит антитромбина III, n (%) Antitrombin III deficiency, n (%)		2 (6,7)*	0
Дефицит протеина С, n (%) Protein C deficiency, n (%)		5 (16,7)*	0
Дефицит протеина S, n (%) Protein S deficiency, n (%)		2 (6,7)*	0
Фактор V Leiden, n (%) Factor V Leiden, n (%)	(+/-)	1 (3,3)*	0
	(+/-)	4 (13,3)*	1 (3,3)
Протромбин G20210A, n (%) Prothrombin G20210A, n (%)	(+/-)	1 (3,3)*	0
	(+/-)	1 (3,3)	1 (3,3)
PAI-1 -675 4G/4G, n (%)	(+/-)	3 (10,0)*	0
	(+/-)	4 (13,3)	6 (20,0)
Гипергомоцистеинемия, n (%) Hyperhomocysteinemia, n (%)		11 (36,7)*	3 (10,0)
↑Фактор фон Виллебранда, n (%) ↑von Willebrand factor, n (%)		12 (40,0)*	5 (16,7)
↓ADAMTS-13, n (%)		7 (23,3)*	0
Антитела к ADAMTS-13, n (%) Anti-ADAMTS-13 antibodies, n (%)		9 (30,0)*	3 (10,0)
Критериальные антифосфолипидные антитела, n (%) Criterial antiphospholipid antibodies, n (%)		11 (36,7)*	1 (3,3)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой II; (+/-) – гомозиготная форма; (+/-) – гетерозиготная форма; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared to group II; (+/-) – homozygous form; (+/-) – heterozygous form; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1.

Сложный каскад реакций, запускаемый повреждением стенки сосуда и направленный на остановку кровотечения и формирование тромба, включает высвобождение vWF, который активирует прилипание тромбоцитов непосредственно к сосуду и обеспечивает их склеивание между собой. Одной из основных функций ADAMTS-13 является ограничение агрегации тромбоцитов: разрушение (расщепление) vWF в положении между тирозином (в положении 1605) и метионином (положение 1606) [Tur1605–Met1606]. Таким образом образуется множество фрагментов vWF с низкой молекулярной массой и замедляется избыточное образование кровяного сгустка [2, 6, 7, 9, 13, 22].

Недостаток активности/дефицит ADAMTS-13 может быть результатом мутации в гене либо действия аутоантител (IgG), которые называют ингибиторами ADAMTS-13. Ингибитор снижает активность металлопротеазы и отсюда возникает функциональный дефект этого фермента, что приводит к присутствию высокомолекулярных форм vWF (нерасщепленного фактора фон Виллебранда) в плазме и таким образом к повышенной агрегации тромбоцитов, в основном в капиллярах [15, 16, 23–27].

Дефицит ADAMTS-13 обнаружен у 7 (23,3 %) пациенток, все они были из группы I, у 5 (16,7 %) из них

определялись антитела к ADAMTS-13, т. е. дефицит был приобретенным. У 2 (6,7 %) титр антител к ADAMTS-13 не был повышен. В 3 (10,0 %) случаях снижение активности ADAMTS-13 и антитела к нему были у пациенток с генетическим полиморфизмом гена PAI-1. У 2 (6,7 %) пациенток с дефицитом ADAMTS-13 выявлялись АФА. У 4 (13,3 %) пациенток в группе I и у 3 (10,0 %) женщин группы II определялись антитела к ADAMTS-13 без снижения его активности.

У 4 пациенток со сниженной активностью ADAMTS-13 (25–30 %) был ишемический вариант НМК (50,0 %). У одной из них снижение активности ADAMTS-13 выявлено в отсутствие антител/ингибитора; у 2 (25,0 %), кроме снижения активности ADAMTS-13, присутствовал полиморфизм гена PAI-1 -675 4G/4G, гетеро- и гомозиготный соответственно.

Анализ антифосфолипидных антител / Analysis of antiphospholipid antibodies

Циркуляция АФА была установлена у 12 (20,0 %) обследованных. В 11 (18,3 %) случаях это были пациентки группы I, что составило 36,7 %, и в 1 (1,7 %) случае в группе II ($p < 0,05$).

Антитела к кардиолипину выявлены у 8 (13,3 %) женщин, из которых 1 (3,3 %) была из группы II

Таблица 5. Структура тромбофилии у обследованных женщин с учетом варианта нарушения мозгового кровообращения.

Table 5. Pattern of thrombophilia in women examined based on type of cerebral circulation disorder.

Показатель Parameter	Группа I / Group I			Группа II Group II (n = 30)
	Венозный тромбоз Venous thrombosis (n = 12)	Артериальный тромбоз Arterial thrombosis (n = 8)	ПНМК TIA (n = 10)	
Дефицит антитромбина III, n (%) Antitrombin III deficiency, n (%)	2 (16,7)*	0	0	0
Дефицит протеина С, n (%) Protein C deficiency, n (%)	3 (25,0)*	2 (25,0)*	0	0
Дефицит протеина S, n (%) Protein S deficiency, n (%)	1 (8,3)	1 (12,5)*	0	0
Фактор V Leiden, n (%) Factor V Leiden, n (%)	(+/-)	1 (8,3)	0	0
	(+/-)	3 (25,0)*	1 (12,5)*	1 (3,3)
Протромбин G20210A, n (%) Prothrombin G20210A, n (%)	(+/-)	1 (8,3)	0	0
	(+/-)	1 (8,3)	0	1 (3,3)
PAI-1 675 -4G/4G, n (%)	(+/-)	1 (8,3)	2 (25,0)*	0
	(+/-)	0	1 (12,5)	3 (30,0)*
↑Фактор фон Виллебранда, n (%) ↑von Willebrand factor, n (%)	4 (33,3)*	4 (50,0)*	4 (40,0)*	5 (16,7)
↓ADAMTS-13, n (%)	0	4 (50,0)*	3 (30,0)*	0
Антитела к ADAMTS-13, n (%) Anti-ADAMTS-13 antibodies, n (%)	4 (33,3)*	3 (37,5)*	2 (20,0)*	3 (10,0)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой II; (+/-) – гомозиготная форма; (+/-) – гетерозиготная форма; ПНМК – переходящие нарушения мозгового кровообращения; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared to group II; (+/-) – homozygous form; (+/-) – heterozygous form; TIA – transient ischemic attack; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1.

и 7 (23,3 %) из группы с НМК и инсультом. Циркуляция ВА обнаружена у 6 (10,0 %) женщин, все они были из группы I, что составило 20,0 % по группе пациенток с НМК. Антитела к β_2 -ГП1 обнаружены у 5 (8,3 %), также только у пациенток группы I, что составило 16,7 % (табл. 6).

У 3 (5,0 %) женщин выявлены все 3 типа критерияльных АФА (аКЛ, ВА, β_2 -ГП1), у 1 (1,7 %) женщины АФА были представлены двумя видами (ВА и аКЛ), у 1 (1,7 %) – ВА и β_2 -ГП1, у 6 (10,0 %) выявлялись АФА одного типа (чаще аКЛ или β_2 -ГП1). Сочетание трех (triple positivity) и двух (double positivity) типов АФА имели пациентки только группы I, что составило 10,0 % и 6,7 % соответственно. В 1 (12,5 %) случае критерияльные (double positivity) АФА присутствовали у пациентки с мутацией фактора V Leiden и НМК на фоне приема КОК. Один тип из критерияльных АФА (аКЛ) изолированно определен у 1 (3,3 %) женщины группы II. У 7 (23,3 %) пациенток группы I была выявлена циркуляция одного вида АФА, но при этом имелись полиморфизм гена PAI-1 – гетерозиготный вариант у 3 (10,0 %) пациенток, генетический или приобретенный дефицит ADAMTS-13 – у 2 (6,7 %) пациенток и гипергомоцистеинемия – у 1 (3,3 %) женщины.

Критерияльные АФА чаще выявлялись у пациенток с ишемическим характером нарушения мозгового

кровоотока: с инсультами и ПНМК (61,1 %), причем у 5 (27,8 %) пациенток было выявлено более одного вида критерияльных АФА. В 4 случаях (22,2 %) это были пациентки с ИИ, у 3 (37,5 %) из которых было сочетание трех критерияльных АФА (triple positivity) и у 1 (12,5 %) – двух (double positivity); процент выявления критерияльных АФА среди них составил 50,0 %.

У пациенток с ПНМК АФА присутствовали изолированно, в 6 (60,0 %) случаях были критерияльными, но титр антител был сравнительно более низкий в сравнении с пациентками, имевших ИИ.

Анализ частоты выявления гипергомоцистеинемии / Analysis of hyperhomocysteinemia rate

Повышенный уровень гомоцистеина имели 14 (23,3 %) обследованных: 11 (36,7 %) в группе I и 3 (10,0 %) в группе II ($p < 0,05$). Гипергомоцистеинемия легкой степени была у 8 (13,3 %) женщин: 5 (16,7 %) в группе I и 3 (10,0 %) в группе II; средней тяжести и тяжелая – только у пациенток группы I: у 5 (16,7 %) и 1 (3,3 %) соответственно.

Повышенные значения гомоцистеина имели 2 (16,7 %) женщины с нарушениями венозного кровотока, 3 (37,5 %) с ИИ и 6 (60,0 %) с ПНМК. Тяжелой (35 ммоль/л) гипергомоцистеинемия была только у пациентки с ИИ и диагностированным выраженным стено-

Таблица 6. Спектр антифосфолипидных антител у обследованных женщин.**Table 6.** Spectrum of antiphospholipid antibodies in women examined.

Показатель Parameter	Группа I Group I (n = 30)	Группа II Group II (n = 30)
Волчаночный антикоагулянт, n (%) Lupus anticoagulant, n (%)	6 (20,0)*	0
Антифосфолипидные антитела классов IgM и IgG (норма до 10 Ед/мл), n (%) IgM and IgG antiphospholipid antibodies (normal range up to 10 U/ml), n (%)	11 (36,7)*	1 (3,3)
Антитела к β_2 -гликопротеину 1 классов IgM и IgG (норма до 5 Ед/мл), n (%) IgM and IgG anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies (normal range up to 5 U/ml), n (%)	5 (16,7)*	0
Антитела к кардиолипину классов IgM (норма до 7 ммоль/л) и IgG (норма до 10 ммоль/л), n (%) IgM (normal range up to 7 mmol/L) and IgG (normal range up to 10 mmol/L) anti-cardiolipin antibodies, n (%)	7 (23,3)*	1 (3,3)
Антитела к аннексину V классов IgM и IgG (норма до 5 Ед/мл), n (%) IgM and IgG anti-annexin V antibodies (normal range up to 5 U/ml), n (%)	1 (3,3)	0
Антитела к протромбину классов IgM и IgG (норма до 10 Ед/мл), n (%) IgM and IgG anti-prothrombin antibodies (normal range up to 10 U/ml), n (%)	1 (3,3)	0

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой II.

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared to group II.

зом брахиоцефальных артерий. Эта женщина отмечала сильные головные боли в анамнезе (мигрени).

Протеин С, протеин S, фактор фон Виллебранда у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения / Protein C, protein S, von Willebrand factor in patients with cerebral circulation disorders

Дефицит протеина С выявлен у 5 (8,3 %) обследованных женщин, все они были из группы I (16,7 %), дефицит протеина S – у 2 (3,3 %), также в группе пациенток с НМК (6,7 %). В группе II дефицита протеина С и протеина S выявлено не было.

В 3 (25,0 %) случаях дефицит протеина С имели пациентки с нарушением венозного кровотока в сосудах головного мозга, в 2 (25,0 %) – с ишемическим характером НМК. В 1 (12,5 %) случае дефицит протеина С был легкой степени (68 % активности), наблюдался у пациентки на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Дефицит протеина S был обнаружен у 1 (8,3 %) женщины с венозным тромбозом – он не был изолированным, пациентка имела гетерозиготный вариант полиморфизма гена фактора V (мутация Leiden), и у 1 (12,5 %) пациентки с артериальным тромбозом (женщина была с отягощенным семейным анамнезом и высоким уровнем липопротеина а).

У 17 (28,3 %) женщин – у 12 (40,0 %) из группы I и у 5 (16,7 %) из группы II был повышен vWF; в их числе были 9 (30,0 %) пациенток группы I и 3 (10,0 %) женщины группы II с антителами к металлопротеиназе ADAMTS-13 ($p < 0,05$). Высокий процент повышенного уровня vWF и снижение активности ADAMTS-13 у обследованных женщин мог быть результатом действия

антител (ингибитора), а также потребления фактора на фоне применения гормональных препаратов (КОК).

У 5 из 12 (41,7 %) пациенток группы I с венозным тромбозом не было классической тромбофилии, однако у 4 (33,3 %) женщин был повышен vWF в сочетании с антителами к ADAMTS-13 (табл. 5).

Заключение / Conclusion

Анализ структуры генетических и приобретенных тромбофилических дефектов у пациенток с НМК при применении КОК позволяет заключить: во-первых, у пациенток с НМК при применении КОК в высоком проценте присутствуют генетические и приобретенные факторы, способствующие коагулопатии (86,7 %); во-вторых, в случаях венозных тромботических НМК при использовании КОК преобладает генетическая тромбофилия (58,3 %), при артериальных тромбозах – циркуляция АФА (50,0 %); в-третьих, этиопатогенетическая роль циркуляции АФА в нарушении мозгового кровотока зависит от вида антител (критериальные АФА) и их титра; в четвертых, предрасполагающая гиперкоагуляция, ведущая к нарушениям церебрального кровообращения при использовании КОК, может быть связана с присутствием нескольких тромбофилических дефектов, не относящихся к классической тромбофилии.

Вышесказанное доказывает важность скрининга на тромбофилические дефекты (наследственные и приобретенные) у женщин, планирующих применять метод гормональной контрацепции, для своевременного выявления пациенток высокого риска тромботических осложнений, которым применение этого вида контрацепции следует считать противопоказанным.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 12.01.2021. В доработанном виде: 02.03.2021.	Received: 12.01.2021. Revision received: 02.03.2021.
Принята к печати: 03.03.2021. Опубликована онлайн: 05.03.2021.	Accepted: 03.03.2021. Published online: 05.03.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Автор лично занимался сбором, анализом и интерпретацией данных, написанием текста, а также оформлением финальной версии статьи.	The author was personally involved in data collection, analysis and interpretation, text writing as well as design of the final manuscript version.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.	The author declares no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Исследование не имело спонсорской поддержки.	The study was not sponsored.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 58 от 11.12.2017.	The study was approved by the Local Ethics Committee of Kuban State Medical University, protocol № 58 dated of 11.12.2017.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Протокол исследования, все данные об отдельных участниках, собранные в ходе исследования, после деидентификации будут доступны спустя 9 мес и до 3 лет после публикации статьи исследователям, которые предоставят методологически обоснованное предложение. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик novosartyan89@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, all individual participant data collected during the trial, after deidentification will be available beginning 9 months and ending 36 months following article publication to researchers who provide a methodologically sound proposal. Proposals should be directed to novosartyan89@mail.ru. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 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. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.
- Champaloux S.W., Tepper N.K., Monsour M. et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;16(5):489.e1–489.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.019>.
- Denorme F., Kraft P., Pareyn I. et al. Reduced ADAMTS13 levels in patients with acute and chronic cerebrovascular disease. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179258>.
- Dhont M. History of oral hormonal contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15(Suppl 2):S12–8. <https://doi.org/10.3109/13625187.2010.513071>.
- Hugon-Rodin J., Horellou M., Conard J. et al. Combined hormonal contraceptives and first venous thrombosis in young french women: impact of thrombotic family history. *J Endocr Soc*. 2017;1(6):762–71. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00090>.
- Isadinso I., Wenger NK. Do we need a different approach to assess cardiovascular risk in women? *US Cardiol Rev*. 2017;11:5–9. <https://doi.org/10.15420/usc.2016.8:2>.
- Lidegaard Ø., Edström B., Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002;65(3):187–96. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(98\)00033-x](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(98)00033-x).
- Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Дифференцированное применение комбинированных пероральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология*. 2006;(6):51–4.
- Макацария А.Д., Дадак К., Бицадзе В.О. и др. Клинические особенности у пациенток с гормонально-зависимыми состояниями и дефицитом магния. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2017;(5):124–31. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.5.124-131>.
- Trenor C.C., Chung R.J., Michelson A.D. et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2011;127(2):347–57. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2221>.
- Карахалис Л.Ю. Персонализированный выбор гормональной контрацепции. *Гинекология*. 2018;20(4):52–4. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.52-54.
- Карахалис Л.Ю., Папова Н.С., Майорова А.В. Лечение генитального эндометриоза гормональными контрацептивами. *Медицинский совет*. 2016;(2):6–11. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-6-11>.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. *М.: МИА*, 2007. 1064 с.
- Baart S.J., Dam V., Scheres L.J.J. et al.; CREW consortium. Cardiovascular risk prediction models for women in the general population: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210329>.
- Lloyd-Jones D.M., Hong Y., Labarthe D. et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's Strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586–61. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>.
- Carlton C., Banks M., Sundararajan S. Oral contraceptives and ischemic stroke risk. *Stroke*. 2018;49(4):e157–e159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020084>.
- Блинов Д.В., Ушакова Т.И., Макацария А.Д. и др. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2017;11(1):36–48. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048>.
- Gourdy P., Bachelot A., Catteau-Jonard S. et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(5):469–87. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.09.001>.
- Belbasis L., Savvidou M.D., Kanu C. et al. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med*. 2016;14(1):147. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0692-5>.
- Timmis A., Townsend N., Gale C.P. et al.; European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12–85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz859>.
- Суконцева Т.А., Каплина О.Ю. К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2018;12(3):72–8. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078>.
- Макацария А.Д., Саидова Р.А. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния. *М.: Трида-Х*, 2004. 240 с.
- Rott H. Birth control pills and thrombotic risks: differences of contraception methods with and without estrogen. *Hamostaseologie*.

- 2019;39(1):42–8. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677806>.
24. Proia K.K., Thota A.B., Njie G.J. et al. Team-based care and improved blood pressure control: a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2014;47:86–99. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.03.004>.
25. Хамани Н.М., Саидова Р.А., Хамани И.В. и др. Ретроспективный анализ факторов риска тромботических осложнений при приеме комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство и гинеко-*

- логия*. 2019;(6):108–14. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.108-114>.
26. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е изд. *Женева: ВОЗ*, 2015. 192 с. Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/348116/MEC-merged.pdf.
27. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макарация. М.: ММА, 2011. 1050 с.

References:

- Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 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. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.
- Champaloux S.W., Tepper N.K., Monsour M. et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;16(5):489.e1–489.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.019>.
- Denorme F., Kraft P., Pareyn I. et al. Reduced ADAMTS13 levels in patients with acute and chronic cerebrovascular disease. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179258>.
- Dhont M. History of oral hormonal contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15(Suppl 2):S12–8. <https://doi.org/10.3109/13625187.2010.513071>.
- Hugon-Rodin J., Horellou M., Conard J. et al. Combined hormonal contraceptives and first venous thrombosis in young french women: impact of thrombotic family history. *J Endocr Soc*. 2017;1(6):762–71. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00090>.
- Isadienso I, Wenger NK. Do we need a different approach to assess cardiovascular risk in women? *US Cardiol Rev*. 2017;11:5–9. <https://doi.org/10.15420/usc.2016.8:2>.
- Lidegaard Ø., Edström B., Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*. 2002;65(3):187–96. [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(98\)00033-X](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(98)00033-X).
- Karakhalis L.Yu., Fedorovich O.K. Differential use of combined oral contraceptives. [Differencirovanoe primeneniye kombinirovannyh peroral'nyh kontraceptivov]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006;(6):51–4. (In Russ.).
- Makatsariya A.D., Dadak K., Bitsadze V.O. et al. Clinical features in patients with hormone-dependent conditions and magnesium deficiency. [Klinicheskie osobennosti u pacientok s gormonal'no-zavisimymi sostoyaniyami i deficitom magniya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(5):124–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2017.5.124-131>.
- Trenor C.C., Chung R.J., Michelson A.D. et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2011;127(2):347–57. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2221>.
- Karakhalis L.Yu. Personified choice of hormonal contraception. [Personificirovannyi vybor gormonal'noj kontracepcii]. *Ginekologiya*. 2018;20(4):52–4. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.52-54.
- Karakhalis L.Yu., Papova N.S., Mayorova A.V. Treating endometriosis with hormonal contraceptives. [Lechenie genital'nogo endometrioza gormonal'nymi kontraceptivami]. *Meditsinskij sovet*. 2016;(2):6–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-6-11>.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Thrombosis and thromboembolism in the obstetric-gynecological clinic. [Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoy klinike]. *Moscow: MIA*, 2007. 1064 p. (In Russ.).
- Baart S.J., Dam V., Scheres L.J.J. et al.; CREW consortium. Cardiovascular risk prediction models for women in the general population: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210329>.
- Lloyd-Jones D.M., Hong Y., Labarthe D. et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's Strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586–61. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>.
- Carlton C., Banks M., Sundararajan S. Oral contraceptives and ischemic stroke risk. *Stroke*. 2018;49(4):e157–e159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020084>.
- Blinov D.V., Ushakova T.I., Makatsariya N.A. et al. Hormonal confusion and magnesium deficiency: a subanalysis of the MAGYN study. [Gormonal'naya kontracepciya i deficit magniya: rezul'taty subanaliza issledovaniya MAGYN]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija*. 2017;11(1):36–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048>.
- Gourdy P., Bachelot A., Catteau-Jonard S. et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(5):469–87. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.09.001>.
- Belbasis L., Savvidou M.D., Kanu C. et al. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med*. 2016;14(1):147. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0692-5>.
- Timmis A., Townsend N., Gale C.P. et al.; European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12–85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz859>.
- Sukontseva T.A., Kaplina O.Yu. On the pathogenesis of thromboses in antiphospholipid syndrome. [K voprosu o patogeneze tpombozov ppi antifosfolipidnom sindrome]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija*. 2018;12(3):72–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078>.
- Makatsariya A.D., Saidova R.A. Hormonal contraception and thrombophilic conditions. [Gormonal'naya kontracepciya i trombofilicheskie sostoyaniya]. *Moscow: Triada-X*, 2004. 240 p. (In Russ.).
- Rott H. Birth control pills and thrombotic risks: differences of contraception methods with and without estrogen. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):42–8. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677806>.
- Proia K.K., Thota A.B., Njie G.J. et al. Team-based care and improved blood pressure control: a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2014;47:86–99. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.03.004>.
- Khamani N.M., Saidova R.A., Khamani I.V. et al. Retrospective analysis of risk factors for thrombotic events due to the use of combined oral contraceptives. [Retrospektivnyy analiz faktorov riska tromboticheskikh oslozhnenij pri prieme kombinirovannyh oral'nyh kontraceptivov]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(6):108–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.108-114>.
- Medical Acceptance Criteria for Methods of Contraception. 5th ed. Translated from English by the Europe WHO Regional Office. [Medicinskie kritepii priemlemosti dlya ispol'zovaniya metodov kontracepcii. 5-e izd. Perevod s anglijskogo osushchestvlen Evropejskim regional'nym byuro VOZ]. *Zheneva: VOZ*, 2015. 192 p. (In Russ.). Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/348116/MEC-merged.pdf.
- Thrombohemorrhagic complications in obstetric and gynecological practice: a guideline for doctors. [Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike. Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. A.D. Makatsariya]. *Moscow: MIA*, 2011. 1050 p. (In Russ.).

Сведения об авторе:

Новосартян Маргарита Геннадиевна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия. E-mail: novosartyan89@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0590-8483>.

About the author:

Margarita G. Novosartyan – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: novosartyan89@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0590-8483>.