

Риски венозных тромбозных осложнений при использовании комбинированных оральных контрацептивов

*Габелова К.А., Шабанова Н.А., Беженарь В.Ф.,
Звартау Е.Е., Акишина Ю.А.*

Введение

Гормональная контрацепция – самый популярный и наиболее эффективный обратимый метод предотвращения нежелательной беременности, который используется во всем мире [1, 2]. В настоящее время доступны как разные лекарственные формы гормональных контрацептивов (таблетированные препараты, влагалищные кольца, импланты, пластыри, внутриматочные гормональные спирали), так и различные по составу препараты (этинилэстрадиол, натуральные эстрогены, прогестагены всех классов), а также разные режимы приема контрацептивов, что позволяет врачу совместно с пациенткой определить максимально оптимальный выбор метода контрацепции.

Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) не ограничивается предупреждением незапланированной беременности, существуют доказательства многочисленных лечебных и профилактических эффектов приема КОК [3–5].

Контрацептивные и неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов

Контрацептивный эффект КОК заключается в подавлении секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом, в результате чего ингибируется выработка гипофизом гонадотропинов – фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов и блокируется овуляторная функция яичников [3]. Кроме того, КОК изменяют состояние цервикальной слизи и эндометрия. Под влиянием прогестагенного компонента происходит увеличение вязкости цервикальной слизи, препятствующее продвижению сперматозоидов, и подавление пролиферации эндометрия, ухудшающее условия для имплантации оплодотворенной яйцеклетки [1, 3].

Кроме контрацептивного эффекта, прогестагены, входящие в состав КОК, обладают и гестагенным, андрогенным или антиандрогенным, антиминералкортикоидными эффектами. Андрогенное действие прогестинов опосредовано активацией рецепторов андрогенов и вытеснением тестостерона

из связи с транспортным белком и может проявляться андрогензависимыми симптомами, такими как увеличение веса, угревая сыпь, жирная себорея, смещение баланса в спектре липопротеидов в сторону увеличения фракций, обладающих очень низкой и низкой плотностью, снижение толерантности к глюкозе. По выраженности андрогенных свойств выделяют 3 группы прогестинов: прогестины с высокой андрогенной активностью (норэтистерон, линестренол, этинодиола ацетат), прогестины с умеренной андрогенной активностью (норгестрел, левоноргестрел) и прогестины с минимальной андрогенной активностью (гестоден, дезогестрел, норгестимат, медроксипрогестерона ацетат) [6]. Антиандрогенный эффект прогестинов объясняется уменьшением секреции ЛГ гипофизом, выборочным подавлением функций рецепторов андрогенов и прямым подавлением ферментов, вырабатываемых в процессе биосинтеза андрогенов, блокадой любых изменений тестостерона за счет ингибирования 5α -редуктазы. Исследования показывают, что наиболее активно выраженным антиандрогенным действием обладают ципротерона ацетат (Диане-35, Хлоэ), диеногест (Жанин, Силуэт), дроспиренон (Ярина/Мидиана, Джес/Димиа) [3]. Антиминералкортикоидный эффект присущ дроспиренону – производному 17α -спиронолактона. За счет конкурентного ингибирования рецепторов альдостерона и препятствия активации ренин-ангиотензиновой системы препарат нивелирует эстрогензависимую задержку жидкости и увеличение веса, предотвращая такие нежелательные эффекты, как нагрубание молочных желез, повышение артериального давления [7].

Среди благоприятных неконтрацептивных эффектов комбинированных гормональных контрацептивов такие, как снижение риска развития рака яичников (на 50 %), рака эндометрия (на 67 % после 8 лет использования и на 72 % после 12 лет), доброкачественных заболеваний молочных желез, миомы матки (на 17 % за каждые 5 лет приема), эндометриоза, ретенционных образований яичников (до 90 %), воспалительных заболеваний органов малого таза [1, 2, 4, 5]. На сегодняшний день в практике клинических специалистов препараты эстроген-гестагенного действия получили широкое распространение в комплексной медикаментозной терапии, которая назначается женщинам, в рамках прегравидарной подготовки при синдроме привычной потери плода, при терапии некоторых форм ановуляторного бесплодия, а также в составе лечения нарушений менструального цикла, тяжелых форм предменструального и овуляторного синдромов, для предотвращения развития гиперплазии эндометрия, терапии, назначаемой при поликистозных яичниках, а также в составе комплексного лечения большого числа негинекологических заболеваний (ревматоидный артрит, анемия и т. д.) [4, 5, 8].

Прием комбинированных оральных контрацептивов и риски развития тромбозов

Основным нежелательным эффектом применения КОК является влияние на систему гемостаза и повышение риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [1, 8–15]. Женщины, использующие КОК, подвержены развитию венозных тромбозов чаще (7–11 случаев ВТЭО на 10 тыс.), чем женщины репродуктивного возраста, не принимающие эстроген-гестагенные препараты (2 случая на 10 тыс.) [16]. Первый таблетированный препарат для перорального применения – эновид, содержащий 150 мкг местранола (метилированный этинилэстрадиол) и 9,85 мг норэтинодрела, начал применяться в 1960 г. [17], и уже в 1961 г. был описан первый случай тромбоэмболии на фоне использования КОК [11]. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – эта одна из наиболее актуальных и пока еще сложно разрешимых проблем современной медицины. Данная патология представляет собой достаточно редкое, но чрезвычайно опасное осложнение, возникающее у больных с тромбозами, которое может привести к фатальному исходу. В условиях многопрофильного стационара заболевание наблюдается у 15–20 на 1000 лечившихся пациентов, и у 3–5 из них оно является причиной гибели [11, 18].

Многочисленные исследования показывают, что главной причиной развития у больных такой патологии, как тромбоз, является нарушение оптимального баланса между тромбогенными факторами и защитными реакциями организма. В числе тромбогенных факторов следует особенно отметить замедление кровотока в сосудистой системе, повреждение стенки сосуда, активацию коагуляции и стимуляцию агрегации тромбоцитов. Защитными реакциями организма являются: атромбогенные свойства, присущие интактному эндотелию; прерывание агрегации тромбоцитов кровотоком; вымывание активных коагуляционных факторов или же их подавление естественными ингибиторами; функция, реализуемая системой фибринолиза; инактивация печенью уже активированных коагуляционных факторов [19].

Наиболее значимые факторы риска развития тромбозов можно условно разделить на 2 большие группы: приобретенные и наследственные (обусловленные генетически). К наследственным факторам риска относятся различные генетические мутации, аномалии и дефекты факторов свертывания крови: мутация фактора V Лейден, дефициты антитромбина III, протеинов C и S, мутации гена протромбина и др. О существовании данных мутаций и дефектов ученым удалось узнать только в последние несколько десятилетий, при этом их наличие увеличивает риск развития тромбозов и ВТЭО в десятки раз [11, 19]. Опасность приобретенных факторов в первую очередь заключается в их широком распространении. В их числе можно отметить случаи тромбоза в анамнезе больного или семейном анамнезе; старший возраст; беременность или прием КОК; ожирение; варикозную болезнь, длительные госпитализации или иммобилизации; оперативные вмешательства; злокачественные опухоли и химиотерапию; некоторые экстрагенитальные патологии, при которых

проявляется ДВС-синдром (артериальная гипертензия, операции на сердце и сосудах, искусственные сердечные клапаны, застойная сердечная недостаточность, заболевания почек и воспалительные заболевания кишечника, травмы, гнойно-септические осложнения и т. д.). Но более чем в половине случаев даже самый тщательный и скрупулезный анализ наследственных и приобретенных факторов не позволяет со стопроцентной уверенностью установить причину развития тромбозов. В этом случае они относятся к категории идиопатических тромбозов [11].

Антифосфолипидный синдром (АФС) – основная причина развития приобретенной тромбофилии иммунного генеза, спровоцированной аутоиммунными реакциями организма к фосфолипидам, имеющим отрицательный заряд и встречающимся на мембранах практически всех клеток организма (клетки нервной ткани, тромбоцитов, эндотелиоцитов и др.). Как правило, при АФС происходит формирование тромбозов в артериях и венах, приводящих к всевозможным тромбоэмболическим осложнениям [11].

К ВТЭО следует относить тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных (подкожных) вен (ТПВ) и ТЭЛА. Локализация поражений венозных магистралей отличается выраженным многообразием. Порядка 25 % различных форм флеботромбозов происходят в системе верхней полых вен (ВПВ), при этом в нижней полых венах (НПВ) они встречаются чаще как минимум в 3 раза. Причем, если исключить все случаи, связанные с проявлением ятрогенного тромбоза в кубитальных и подключичных венах, вызванного некорректной инфузионно-трансфузионной терапией, процент тромбов, развивающихся в НПВ, вырастет как минимум до 90 % от общего числа всех форм и видов тромбозов [20]. В то же время, если взять статистику частоты развития ВТЭО в зависимости от места первичной локализации тромба, в этом случае роль ВПВ будет сведена практически до нуля. Тем не менее в литературе встречаются единичные публикации о развитии ТЭЛА при тромбозе вен верхних конечностей на фоне приема КОК [21]. Тромбозы же вен нижних конечностей и таза в отношении прогноза развития ВТЭО, напротив, чрезвычайно опасны [20].

ТЭЛА представляет собой критическое состояние, вызванное обструкцией легочной артерии и ее ветвей тромбами – эмболами, поступившими из большого круга кровообращения. Состояние характеризуется развитием дыхательной недостаточности и нарушением деятельности сердца. Анализ статистики заболеваемости и случаев летальности от ТЭЛА можно выполнять лишь относительно, так как большая часть случаев развития острой легочной эмболии остается недиагностированной в связи с тем, что ее симптомы и клинические проявления схожи с симптоматикой ряда других, не менее опасных для жизни человека заболеваний, что чрезвычайно затрудняет дифференциальную диагностику. Источник эмболии в 10–15 % случаев остается неустановленным [11, 22]. Бессимптомное же течение заболевания, по

различным данным, достигает 40–60 %. В случае с нелеченой ТЭЛА летальность составляет 20–30 %, тогда как своевременная постановка диагноза и своевременное начало адекватной терапии позволяет уменьшить эту цифру до 5–8 % [11, 18, 20, 23]. Порядка в 65–70 % случаев тромбоэмболии подвергаются сразу обе легочные артерии, при этом изолированно чаще всего страдает правое легкое. Верхние доли поражаются в 4 раза реже, чем нижние [22]. Симптоматика и тяжесть течения болезни напрямую зависят от калибра пораженных сосудов, что в свою очередь определяет тяжесть нарушений и расстройств гемодинамики. В случае массивной тромбоэмболии (поражение ствола и крупных ветвей легочной артерии) пациенты погибают в 60–70 % случаев, при этом смерть наступает в течение нескольких часов с момента развития ТЭЛА. При тромбоэмболии долевых и сегментарных ветвей легочной артерии летальный исход наступает примерно в 7 % случаев, тогда как закупорка мелких ветвей крайне редко заканчивается летальным исходом. Но в большинстве случаев даже легкие формы ТЭЛА заканчиваются серьезными осложнениями, способными существенно подорвать здоровье пациента [20].

Наиболее опасными с точки зрения развития ВТЭО считается тромбоз общей подвздошной вены, восходящий из поверхностной бедренной вены, а также тромбоз подколенной вены, восходящий из глубоких вен голени. В этих случаях диаметр просвета вены больше диаметра проксимальной части тромба, что и создает условия для отрыва тромба, превращения его в эмбол и миграции в малый круг кровообращения [18]. После выявления ТГВ в первый месяц от ТЭЛА погибают до 6 % больных [20]. Рецидивирующие восходящие тромбофлебиты системы большой подкожной вены также являются неблагоприятными в отношении ВТЭО, особенно если элементы «хвоста» тромба уже пролабируют в просвет центрального сегмента [24, 25]. Но даже благополучное течение острого периода заболевания не исключает формирования в дальнейшем такого грозного осложнения, как посттромботическая болезнь с высокой вероятностью развития трофических язв на нижних конечностях [20].

Острота и актуальность проблемы ТЭЛА в первую очередь связаны с тяжестью течения данного заболевания, большим процентом летальных исходов, а также с существованием значительных сложностей диагностики этой патологии. Клинические симптомы при легочной эмболии неспецифичны [20], во многом схожи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и легких, что часто приводит к установлению ошибочного диагноза [11], так как не существует ни одного клинического симптома или синдрома, которые абсолютно точно позволяли бы диагностировать ТЭЛА.

Диагностика тромбоэмболии легочной артерии

Вероятность постановки диагноза при помощи инструментальных методов уменьшается по мере уменьшения диаметра обтурированной артерии, и только

ангиопульмонография в 98 % случаев способна диагностировать ТЭЛА. Этот метод может рассматриваться в качестве своеобразного «золотого стандарта». Сегодня он широко используется для диагностики тромбоэмболий, позволяя оперативно и с высокой точностью определять локализацию и масштабы тромботического поражения, дать оценку тяжести и опасности гемодинамических расстройств [20]. Но из-за существования определенного риска при проведении процедуры, а также сложности интерпретации полученных результатов ангиопульмонография постепенно вытесняется иными диагностическими методами: мультidetекторной спиральной компьютерной томографией с контрастированием легочной артерии, вентиляционно-перфузионной сцинтиграфией легких, дуплексным ультразвуковым ангиосканированием, эхокардиографией плюс лабораторным определением маркеров тромбообразования [20].

Гормональная контрацепция и гемостаз

Известно, что при применении гормональной терапии наблюдается увеличение уровня фибриногена в крови, повышение активности факторов VII, VIII, IX, X, снижение уровня активатора плазминогена, снижение функции антитромбина III и протеинов C и S, ингибция эндогенного фибринолиза [11, 13, 18]. Все это способствует усилению тромбогенного потенциала крови. Прием оральных контрацептивов при наличии приобретенного или генетически обусловленного дефекта гемостаза односторонне влияет на свертывающую систему крови, взаимно потенцируя свое действие. Вследствие этого гормональные препараты, которые принимаются при уже имеющихся в организме нарушениях баланса прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов, могут выступать в качестве пускового сигнала и приводить к значительному увеличению риска развития тромбозов [11].

Ранее считалось, что влияние на систему коагуляционного гемостаза преимущественно оказывают эстрогены, входящие в состав КОК. В связи с этим производители лекарственных средств пошли по пути снижения содержания этинилэстрадиола, начиная со 100 мкг, а затем 50 мкг (первое и второе поколение КОК) и до 35–20 мкг (третье-четвертое поколение), что стало причиной уменьшения влияния КОК на свертывающую систему крови, снижения числа случаев возникновения ВТЭО и, как следствие, повышения безопасности применения гормональной контрацепции [11, 13, 15, 17, 18, 26]. Но появление третьего поколения гестагенов (гестодена, дезогестрела, норгестимата и т. д.) увеличило риск возникновения венозной тромбоэмболии в сравнении с приемом левоноргестрела [8, 11, 12, 14, 18]. При этом ряд исследователей отмечают, что данные препараты оказывают дозозависимое влияние на развитие тромботических осложнений. В частности, прием более высоких доз

гормонов ассоциирован с более высоким риском развития ВТЭО [8, 11, 13, 14, 26].

Эстрогенный компонент, содержащийся в гормональных контрацептивах, способен оказывать воздействие по геномному или негеномному механизму [26]. Так, в частности, активация геномного механизма предусматривает связывание эстрогенов с рецепторами ER α и ER β . Геномный механизм инициируется связыванием эстрогенов с рецепторами ER α и ER β . Образовавшийся комплекс лиганд–рецептор претерпевает биохимическую модификацию и конформационные изменения, после чего транслоцируется в ядро, где посредством мобилизации регуляторных компонентов вызывает активацию или инактивацию транскрипции эстрогензависимых генов. Это приводит к изменению активности трансляции, т. е. синтеза белков-мишеней, оказывающих прямое или опосредованное действие на организм. В частности, такими мишенями являются факторы свертывания крови, ингибиторы системы свертывания крови и компоненты фибринолиза. Эстрогензависимыми оказались факторы свертывания крови II, V, VII, IX, X, XI и XII, протеин S и кофактор II гепарина [26]. В результате приема этинилэстрадиола в составе КОК в плазме увеличиваются уровни прокоагулянтных факторов – VII, VIII, X и фибриногена, при этом снижается активность всех трех механизмов защиты от избыточного тромбообразования: ингибитора пути тканевого фактора (англ. tissue factor pathway inhibitor, TFPI), антикоагулянтной системы протеина C и антитромбина III. В результате подобного дисбаланса в системах природных про- и антикоагулянтов на фоне приема гормональной контрацепции и повышается риск развития ВТЭО.

Более чем за 50-летнюю историю практического применения пероральных контрацептивов фармацевтическими компаниями было создано несколько поколений прогестагенов, входящих в состав КОК. Существуют различные гестагены: производные прогестерона, тестостерона, спиронолактона. Эффект прогестагенов выражается в их взаимодействии с рецепторами прогестеронового, андрогенного, минералокортикоидного, глюкокортикоидного и других спектров, оказывая на них агонистический или антагонистический эффект [13, 26]. Самый андрогенный из прогестинов – левоноргестрел, первый полностью синтетический пероральный гестаген, синтезированный в 1963 г. (второе поколение КОК). В конце 80-х годов прошлого столетия в клиническую практику были внедрены гестагены, обладающие небольшой андрогенной активностью (гестоден, дезогестрел и норгестимат). Комбинацию таких препаратов с этинилэстрадиолом официально обозначили, как КОК третьего поколения [13, 17]. Спустя некоторое время учеными были созданы прогестины, в основе которых лежит 19-норпрогестерон и спиронолактон – четвертое поколение КОК. Эти препараты отличаются минимальным влиянием на любые другие стероидные рецепторы, проявляя при этом более высокую

специфичность к рецепторам прогестерона, и их прием не вызывает андрогенных нежелательных эффектов [13, 26].

Существуют закономерности между повышенной тромбогенностью и поколением гестагенов. Изначально, при разработке препаратов третьего поколения ученые планировали уменьшить риск развития смертельно опасных сердечно-сосудистых заболеваний, проявляющихся из-за андрогенного эффекта прогестагенов, оказывающих отрицательное влияние на метаболизм глюкозы, инсулина и липидов [11, 13, 17, 21]. Однако после внедрения в клиническую практику препаратов третьего и четвертого поколения оказалось, что они способны провоцировать развитие ВТЭО сильнее, чем левоноргестрел, так как они оказывают более значительное влияние на процессы коагуляции [8, 11, 12, 14, 16, 27, 28]. Вместе с тем сам прогестерон и его производное – дидрогестерон, по мнению ряда исследователей, являются наиболее безопасными в отношении тромботического риска [29]. Однако существуют работы, где гестагены рассматриваются как независимые факторы риска развития венозных тромбозов наряду с эстрогенами и комбинированными препаратами [30].

Первые сведения о более высоком риске развития ВТЭО при применении КОК с дроспериноном по сравнению с КОК, содержащими левоноргестрел, были опубликованы в 2009 г. В Дании после того, как пациентки были переведены на контрацепцию с использованием КОК второго поколения вместо препаратов с гестагенами третьего и четвертого поколений, исследователям удалось существенно уменьшить количество случаев ВТЭО, развившихся у женщин репродуктивного возраста [31]. Схожие результаты были получены во Франции [26]. Современные доказательства говорят о том, что КОК на основе норгестимата, норэтистерона и левоноргестрела являются более безопасными в плане развития ВТЭО [16, 32]. Тем не менее абсолютные различия крайне малы [10, 11, 13].

Согласно рекомендациям ВОЗ (Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции, 2015) применение КОК недопустимо женщинами с острым ТГВ и ТЭЛА; имеющими ТГВ и ТЭЛА в анамнезе; находящимися на антикоагулянтной терапии; женщинам, которым показано большое хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией; пациенткам с ишемической болезнью сердца и инсультами в анамнезе; также женщинам, у которых установлено наличие тромбогенных мутаций (мутация фактора V Лейден и мутации в гене протромбина), дефицита протеинов S, C и антипротромбина III, так как при наличии данных состояний риск тромбозов в случае приема КОК увеличивается в 2–20 раз [10]. Кроме того, недопустимо применение гормональной контрацепции пациенткам с наличием антифосфолипидных антител. Применение КОК у пациентов с отягощенным семейным тромботическим анамнезом (у ближайших родственников), при

большом хирургическом вмешательстве без длительной иммобилизации, при тромбозе поверхностных вен относят к категории 2 (состояние, при котором преимущества использования метода в целом превалируют над теоретическими или доказанными рисками). Причем в течение первого года приема гормональных контрацептивов риск развития тромботических осложнений максимальный (абсолютный риск: 12 случаев на 10 тыс. женщин в год при применении КОК II поколения) [14]; в дальнейшем он постепенно снижается при длительном использовании препаратов [11].

Хотя число тромботических осложнений на фоне приёма КОК в настоящее время невелико в связи с пройденным данными препаратами эволюционным путем, несмотря на это, проблема возникновения тромбозов и ВТЭО остается крайне актуальной: она «молодеет», что подтверждается приведенным ниже собственным клиническим наблюдением развития тромбоза НПВ, осложнившимся ТЭЛА, которые возникли на фоне приема КОК у пациентки 19 лет, находившейся под наблюдением в клинике акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Клинический случай

Больная А. в связи с нарушением менструального цикла (вторичная аменорея) принимала дидрогестерон в циклическом режиме в течение 6 мес, затем КОК (дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг) в течение 5 мес. С 11.04.2020 впервые появились боли в левом плечевом суставе, усиливающиеся при дыхании, не купируемые нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП – нимесулид). С 12.04.2020 возникли постоянные боли в левой половине грудной клетки в области пятого межреберья. 15.04.2020 боли усилились, появилась слабость, озноб, кровохарканье, подъем температуры тела до 37,8 °С. Амбулаторно была назначена антибактериальная терапия амоксициллином. 16.04.2020 выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, по данным которой выявлена картина левосторонней нижнедолевой плевропневмонии. Пациентка была госпитализирована в стационар, где была продолжена антибактериальная (амоксиклав, левофлоксацин) и начата противовирусная (умифеновир) терапия, продолжен прием НПВП (ибупрофен). Прием КОК не отменен. Д-димер составил 2,03 мкг/мл. 20.04.2020 в связи с продолжающимся кровохарканьем выполнено МСКТ с контрастированием: картина левосторонней нижнедолевой пневмонии, убедительных данных за ТЭЛА нет. При описании исследования обращает внимание локальное снижение контрастирования в нижней базальной вене слева. В отделении проводилась терапия моксифлоксацином, фраксипарином. Д-димер в динамике – 1,84 мкг/мл. При триплексном сканировании вен нижних конечностей и таза тромбов не обнаружено. 24.04.2020 выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание.

С 01.05.2020 пациентка вновь отмечала субфебрильную температуру на протяжении двух недель – 37,1–37,7 °С. Кровохарканье продолжалось. С 10.05.2020 кровохарканье купировано, дважды зафиксирован эпизод одышки во время прогулки. 14.05.2020 самостоятельно обратилась в приемное отделение больницы скорой медицинской помощи в связи с эпизодами одышки. При поступлении: состояние удовлетворительное. При обследовании: клинический анализ крови без изменений, С-реактивный белок – 26,2 мг/л, Д-димер – 2,5 мкг/мл. По данным электрокардиограммы (ЭКГ): низковольтная ЭКГ в стандартных отведениях, выявлена синусовая аритмия, частота сердечных сокращений – 81–67–59 в минуту, укорочение зубца Р. Очаговые изменения (фиброз?) в передне-перегородочной области левого желудочка. Нагрузка на правый желудочек. При эхокардиографии (Эхо-КГ) легочная гипертензия не выявлена.

Выполнено МСКТ с контрастированием: картина двусторонней ТЭЛА – тромб диаметром 8 мм в нижнедолевой ветви легочной артерии (ЛА) слева, тромб диаметром 4 мм в среднедолевой ветви ЛА справа, поствоспалительные изменения нижней доли левого легкого (рис. 1).

При пересмотре МСКТ грудной клетки от 20.04.2020 выявлен дефект контрастирования в вышеуказанных ветвях ЛА меньших размеров. В ходе обследования выявлен тромбоз НПВ (поперечный размер тромба: минимальный 4×6 мм, максимальный 12×14 мм; верхняя граница тромботических масс находится на уровне устья правой почечной вены, нижняя граница – на уровне правой общей подвздошной вены, без признаков флотации) (рис. 2).



Рисунок 1. Больная А., 19 лет. Тромботические массы в легком (указано стрелками).

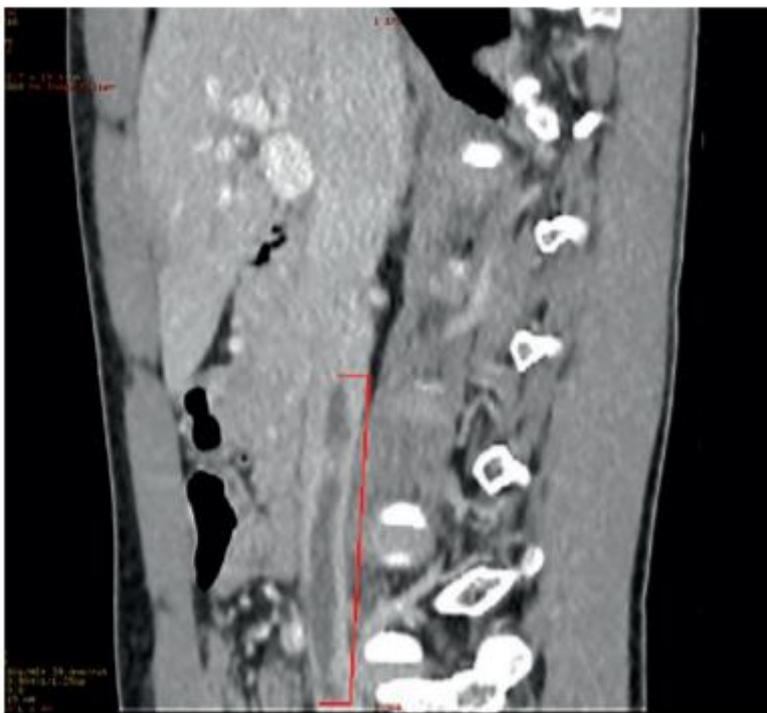


Рисунок 2. Больная А., 19 лет. Тромботические массы в нижней полой вене (указано красным).

Пациентка переведена на терапию низкомолекулярными гепаринами в лечебной дозировке, затем новыми оральными антикоагулянтами (НОАК). Прием КОК отменен (более чем через 1 мес от начала заболевания). Пациентка переведена

в кардиохирургическое отделение, где было проведено комплексное обследование: выполнены ультразвуковые исследования органов брюшной полости и малого таза, Эхо-КГ, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, магнитно-резонансная венография, спиральная компьютерная томография органов брюшной полости, малого таза – патологии на момент исследования не обнаружено. Проведено обследование на наследственные тромбофилии. Выявлены минорные мутации факторов VII, XIII, PAI-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа) генов фолатного обмена. Антитела к кардиолипинам класса М и G, волчаночный антикоагулянт, антитела к двуспиральной ДНК, ревматоидный фактор – в пределах нормы, критериев АФС нет. Очевидно, эпизод атипичного тромбоза был спровоцирован приемом КОК.

Пациентка выписана 04.06.2020 в удовлетворительном состоянии с положительной динамикой на амбулаторное лечение. Рекомендовано продолжить прием НОАК (ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес), дообследование уровней протеинов С и S, гомоцистеина, антитромбина III. Исследования проведены через 1 мес после отмены ривароксабана. Вышеперечисленные показатели в пределах нормы. Повторно проведено исследование на антитела к кардиолипинам – патологии не выявлено, скрининговый тест на волчаночный антикоагулянт отрицательный.

Заключение

В рутинной клинической практике важно помнить о риске развития ВТЭО на фоне приема КОК даже у женщин молодого возраста и оценивать индивидуальный риск развития тромботических осложнений при гормональной контрацепции персонафицировано для каждой пациентки. Несмотря на то что абсолютный риск ВТЭО при приёме КОК (с дозой этинилэстрадиола 20–35 мкг) очень мал – ниже, чем при беременности, наличие хотя бы одного фактора риска развития тромбозов служит относительным противопоказанием к приёму гормональных контрацептивов. Сочетание двух и более факторов риска исключает применение КОК и способствует выбору альтернативных методов контрацепции.

Так как тромбозы и тромбоземболии на фоне приема КОК могут быть проявлениями скрытых генетических форм тромбофилии, перед назначением гормональных препаратов следует проводить специальное исследование гемостаза (на наличие тромбогенных мутаций и антифосфолипидных антител). Наличие явного фактора риска развития ВТЭО может отсутствовать, что дает возможность предположить в этиологии возникновения тромбоза совокупность незначительных, однако нескольких совместно действующих факторов, триггером к которым послужит применение гормональной контрацепции. Отсутствие факторов риска не исключает необходимости обследования

показателей свертывающей системы крови перед назначением КОК и на фоне их приема.

Достаточно часто венозный тромбоз протекает бессимптомно, и ТЭЛА становится первым клиническим проявлением тромбоза вен нижних конечностей, таза или нижней полой вены, что существенно затрудняет клиническую диагностику данной патологии. Кроме того, нередко встречаются случаи, когда тромбоэмболия периферических ветвей легочной артерии не вызывает никаких гемодинамических и дыхательных расстройств, при этом становясь причиной инфаркта легочной ткани и вторичной инфарктной пневмонии.

Источник: Журнал "Акушерство, гинекология и репродукция". 2021;15(6):777-787.