

Конфаундинг-факторы первичных венозных тромбозов и эмболий, ассоциированных с репродуктивным поведением женщин

Т.Е.Белокриницкая^{✉1}, Н.И.Фролова¹, Е.В.Галыгин², Д.Б.Нардин², Е.Ю.Морозов³

¹ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России.

672090, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а;

²ГУЗ Краевая клиническая больница. 672038, Россия, Чита, ул. Коханского, д. 7а;

³ГУЗ Городская клиническая больница №1. 672039, Россия, Чита, ул. Ленина, д. 8

Цель исследования – выявить основные конфаундинг-факторы первичных венозных тромбозов и эмболий, ассоциированных с репродуктивным поведением женщин.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ факторов риска венозных тромбозов и эмболий (ВТЭО) у 53 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет), не имеющих тяжелой соматической патологии и тромбозов в анамнезе.

Результаты. У 67,9% пациенток основными триггерами первичных ВТЭО явились прием комбинированных оральных контрацептивов – КОК (43,4%) и беременность/послеродовый период (24,5%). Наиболее распространенными кофакторами риска были варикозное расширение вен нижних конечностей (79,2%), возраст старше 35 лет (62,4%), малоподвижный образ жизни (60,4%), курение и ожирение (по 33,9%), отягощенный семейный анамнез по тромбозам/генетически подтвержденная тромбофилия (20,8%). Среднее число фоновых факторов риска у пользовательниц КОК составило $3,4 \pm 0,1$, у беременных – $3,7 \pm 0,2$, у родильниц – $5,0 \pm 0,1$.

Заключение. При назначении КОК, при планировании и ведении беременности/послеродового периода необходимо помнить о повышенном риске ВТЭО, тщательно оценивать уже имеющиеся факторы риска и принимать все меры по их предупреждению.

Ключевые слова: конфаундинг-факторы, венозные тромбозы, беременность, гормональная контрацепция.

✉tanbell24@mail.ru

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Галыгин Е.В. и др. Конфаундинг-факторы первичных венозных тромбозов и эмболий, ассоциированных с репродуктивным поведением женщин. Гинекология. 2016; 18 (2): 67–70.

Confounding factors of primary venous thromboses and embolisms associated with reproductive behavior of women

T.E.Belokrinskaya^{✉1}, N.I.Frolova¹, E.V.Galygin², D.B.Nardin², E.Yu.Morozov³

¹Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 672090, Russian Federation, Chita, ul. Gor'kogo, d. 39a;

²Regional Clinical Hospital. 672038, Russian Federation, Chita, ul. Kokhanskogo, d. 7a;

³City Clinical Hospital №1. 672039, Russian Federation, Chita, ul. Lenina, d. 8

Objective. To identify the major confounding factors of primary venous thromboses and embolisms associated with reproductive behavior of women.

Subjects and methods. Retrospective analysis of risk factors for venous thromboembolic events (VTEEs) was made in 53 reproductive-aged (18–45-year-old) women with no history of severe somatic diseases and thromboses.

Results. In 67.9% of the patients, the major triggers of primary VTEEs were the use of combined oral contraceptive (COC) pills (43.4%) and pregnancy/postpartum (24.5%). The most common cofactors were lower extremity varices (79.2%), over 35 years of age (62.4%), a sedentary lifestyle (60.4%), smoking (33.9%), obesity (33.9%), and positive family history of thromboses/genetically verified thrombophilia (20.8%). The mean number of background risk factors was 3.4 ± 0.1 in COC users, 3.7 ± 0.2 in pregnant women, and 5.0 ± 0.1 in puerperas.

Conclusion. When prescribing COC pills, planning, and managing pregnancy/postpartum, it is necessary to keep in mind that the risk of VTEEs is increased, to thoroughly assess the already existing risk factors, and to take every measure for their prevention.

Key words: confounding factors, venous thromboses, pregnancy, hormonal contraception.

✉tanbell24@mail.ru

For citation: Belokrinskaya T.E., Frolova N.I., Galygin E.V. et al. Confounding factors of primary venous thromboses and embolisms associated with reproductive behavior of women. Gynecology. 2016; 18 (2): 67–70.

Венозные тромбозы, в том числе осложненные тромбозом легочной артерии, являются одной из основных причин тяжелой заболеваемости, инвалидизации и летальности женщин репродуктивного возраста, а также одной из ведущих причин материнской смертности в мире [1, 2]. Венозные тромбозы и эмболии (ВТЭО) представляют собой многофакторные заболевания, частота которых увеличивается с возрастом и составляет около 50 случаев на 100 тыс. в возрастной группе 25 лет и 120 на 100 тыс. в возрасте 50 лет. В Российской Федерации частота венозных тромбозов ежегодно увеличивается на 90–100 тыс. случаев [3].

Согласно современным метаанализам, отечественным и международным руководствам к значимым факторам риска тромбозов относятся: возраст старше 35 лет, антифосфолипидный синдром и наследственные тромбофилии, курение, хирургические манипуляции, малоподвижный образ жизни (в том числе иммобилизация, связанная с госпитализацией), ожирение, беременность и послеродовый период, применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и менопаузальной гормонотерапии [1, 3–6].

Цель исследования – выявить основные конфаундинг-факторы первичных венозных тромбозов и эмболий, ассоциированных с репродуктивным поведением женщин.

Материал и методы

Данное исследование было одобрено этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол №64 от 23 июня 2014 г.). Для достижения поставленной цели выполнено ретроспективное когортное исследование, в которое вошли 53 женщины репродуктивного возраста, госпитализированные в лечебные учреждения Читы по поводу впервые возникших венозных тромбозов и эмболий, отобранные сплошным методом в рамках одного календарного года. Основные критерии включения в исследование: возраст пациенток 18–45 лет; первый в жизни эпизод венозного тромбоза; отсутствие тяжелой соматической патологии. Во всех случаях дополнительно к специфической картине заболевания и повышенному уровню D-димера диагноз тромбоза был подтвержден ультразвуковым дуплексным ангиосканированием, тромбоэмболии легочной артерии – электро- и эхокардиографией, рентгенографией органов грудной клетки [3].

Статистическая обработка результатов произведена методом описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, среднеквадратического отклонения (s), расчета абсолютных (n) и относительных (%) величин. Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t). Значения считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

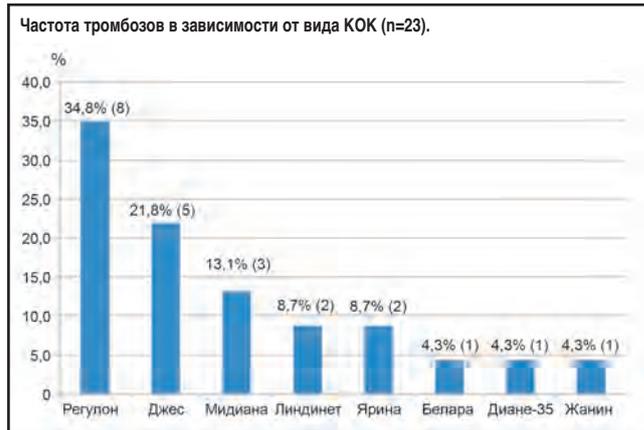
Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин составил $31,3 \pm 7,9$ года и варьировал от 18 до 45 лет.

Наиболее распространенными из факторов риска ВТЭО в исследуемой когорте были варикозное расширение вен нижних конечностей, которое диагностировано у 79,2% (42/53) пациенток, возраст старше 35 лет – 62,4% (33/53), малоподвижный образ жизни – 60,4% (32/53), использование КОК – 43,4% (23/53), курение и ожирение – по 33,9% (по 18/53), отягощенный семейный анамнез по тромбозам/генетически подтвержденная тромбофилия – 20,8% (11/53), беременность – 17,0% (9/53), послеродовой период – 7,5% (4/53).

К факторам риска венозных тромбозов, ассоциированных с репродуктивным поведением, у женщин относят беременность, послеродовой период и гормональную контрацепцию [1].

В исследуемой когорте пациенток удельный вес ВТЭО, непосредственно связанных с беременностью или использованием КОК, существенно превышал другие причины и составил 67,9% (36/53). При этом у 63,9% (23/36) пациенток репродуктивного периода основным триггером разви-



тия первичных ВТЭО явился прием КОК, у 36,1% (13/36) – беременность и послеродовой период.

Частота венозных тромбозов в зависимости от вида гормонального орального контрацептива, на фоне которого возникли ВТЭО, представлена на рисунке. В анализируемой когорте наибольшее число женщин принимали Регулон – 34,8% (8/23), Джес – 21,8% (5/23), Мидиану – 13,1% (3/23), Линдинет 30 и Ярину – по 8,7% (по 2/23), Белару, Диане-35, Жанин – по 4,3% (по 1/23).

Тромбозы на фоне КОК развились у всех пациенток в первые 4 мес приема препарата, что согласуется с данными других авторов о повышенной тромбоопасности КОК в

Таблица 1. Кофакторы риска ВТЭО у пациенток, принимавших КОК

| Фактор риска | Регулон (n=8) | Джес (n=5) | Мидиана (n=3) | Линдинет (n=2) | Ярина (n=2) | Белара (n=1) | Диане-35 (n=1) | Жанин (n=1) | Всего | |
|------------------------------------------------------------------|---------------|------------|---------------|----------------|-------------|--------------|----------------|-------------|-------|------|
| | | | | | | | | | абс. | % |
| Возраст ≥ 35 лет | 4 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 | – | – | 14 | 60,9 |
| Варикозная болезнь вен нижних конечностей | 4 | 2 | – | 1 | 2 | – | – | – | 9 | 39,1 |
| Курение | 2 | 2 | 1 | – | 1 | 1 | – | – | 7 | 30,4 |
| Малоподвижный образ жизни | 1 | 3 | – | 1 | 1 | – | 1 | 1 | 8 | 34,8 |
| Наследственные тромбофилии | 1 | – | – | – | – | – | – | 1 | 2 | 8,7 |
| Семейный анамнез по тромбозам (у ближайших родственников) | 1 | – | 1 | – | – | – | – | 1 | 3 | 13,0 |
| Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²) | 2 | 1 | – | 1 | – | – | 1 | 1 | 6 | 26,1 |
| Прием КОК в течение первого года после родов | 3 | – | – | – | – | – | – | – | 3 | 13,0 |
| Заболевания органов эндокринной системы | | | | | | | | | 3 | 13,0 |
| • щитовидной железы с нарушением функции | 1 | – | – | – | – | 1 | – | – | 2 | |
| • пролактинома | | – | – | – | – | – | – | 1 | 1 | |
| Итого факторов риска | 19 | 11 | 5 | 4 | 6 | 3 | 2 | 5 | 55 | |
| Среднее число факторов риска на 1 пациентку (кроме КОК) | 2,4 | 2,2 | 2,5 | 2 | 3 | 3 | 2 | 5 | 2,4 | |
| Общее среднее число факторов риска на 1 пациентку (вместе с КОК) | 3,4 | 3,2 | 3,5 | 3 | 4 | 4 | 3 | 6 | 3,4 | |

Таблица 2. Кофакторы риска ВТЭО у пациенток в зависимости от вида прогестагена, содержащегося в КОК

| Фактор риска | I поколение | | II поколение | III поколение | | IV поколение | Всего | |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------------|-------|------|
| | Хлормадинон а ацетат (n=1) | Ципротерона ацетат (n=1) | Диеногест (n=1) | Гестоден (n=2) | Дезогестрел (n=8) | Дроспиренон (n=10) | абс. | % |
| Возраст ≥ 5 лет | 1 | – | – | 1 | 4 | 8 | 14 | 60,9 |
| Варикозная болезнь вен нижних конечностей | – | – | – | 1 | 4 | 4 | 9 | 39,1 |
| Курение | 1 | – | – | – | 2 | 4 | 7 | 30,4 |
| Малоподвижный образ жизни | – | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 8 | 34,8 |
| Наследственные тромбофилии | – | – | 1 | – | 1 | – | 2 | 8,7 |
| Семейный анамнез по тромбозам (у ближайших родственников) | – | – | 1 | – | 1 | 1 | 3 | 13,0 |
| Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²) | – | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 6 | 26,1 |
| Послеродовой период | – | – | – | – | 3 | 1 | 3 | 13,0 |
| Заболевания органов эндокринной системы | | | | | | 1 | 3 | 13,0 |
| - щитовидной железы с нарушением функции | 1 | – | – | – | 1 | 1 | 2 | |
| - пролактинома | – | – | 1 | – | – | 1 | 1 | |
| Итого факторов риска | 3 | 2 | 5 | 4 | 19 | 22 | 55 | |
| Среднее число факторов риска на 1 пациентку (кроме КОК) | 3 | 2 | 5 | 2 | 2,4 | 2,2 | 2,4 | |
| Общее среднее число факторов риска на 1 пациентку (вместе с КОК) | 4 | 3 | 6 | 3 | 3,4 | 3,2 | 3,4 | |

| Таблица 3. Кофакторы риска ВТЭО при беременности и в послеродовом периоде | | Итого кофакторов риска/вместе с беременностью или послеродовым периодом | Среднее число кофакторов риска на 1 пациентку (без учета беременности или послеродового периода) | Общее среднее число факторов риска на 1 пациентку (вместе с беременностью или послеродовым периодом) |
|---------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Фактор риска | | | | |
| Беременность, n=9 (%) | | 3 (33,3%) | 2,7 | 3,7 |
| Послеродовый период, n=4, (%) | | 2 (50%) | 4,0 | 5,0 |
| Всего, n=13 (%) | | 5 (38,5%) | 3,1 | 4,1 |
| Возраст ≥ 35 лет | | 2 (15,4%) | | |
| Варикозная болезнь вен нижних конечностей | | 3 (23,1%) | | |
| Курение | | 4 (30,8%) | | |
| Малоподвижный образ жизни | | 2 (15,4%) | | |
| Наследственные тромбофилии | | 2 (15,4%) | | |
| Семейный анамнез тромбозам (у ближайших родственников) | | 4 (30,8%) | | |
| Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²) | | 6 (46,2%) | | |
| Заболевания органов эндокринной системы | | 1 (7,7%) | | |
| Преэклампсия | | 2 (15,4%) | | |
| Кесарево сечение | | 3 (23,1%) | | |
| Анемия | | 5 (38,5%) | | |

течение первых 3–6 мес их использования [7, 8].

Следует особо отметить, что 22 из 23 пациенток (95,7%) с ВТЭО, возникшими при приеме КОК, имели сопутствующие факторы риска тромбозов (табл. 1). Наиболее распространенным фоновым фактором риска ВТЭО был возраст 35 лет и старше – 60,9%. Далее в порядке ранжирования распределены варикозная болезнь вен нижних конечностей – 39,1%, малоподвижный образ жизни – 34,8%, курение – 30,4%, ожирение (индекс массы тела – ИМТ ≥ 30 кг/м²) – 26,1%, наследственные тромбофилии и/илиотягощенный семейный анамнез по тромбозам (у ближайших родственников) – 21,7%.

Согласно современным сведениям применение КОК в течение первого года после родов существенно повышает риск ВТЭО [9]. В исследуемой нами группе 13% женщин начали прием КОК через 3–6 мес после родов.

В последние годы получено большое количество доказательств того, что эндокринопатии модулируют нарушения гемостатического баланса, при этом нарушения коагуляции и фибринолиза варьируют от легких лабораторных изменений до клинически серьезных тромботических событий [10, 11]. Обнаружена взаимосвязь между увеличением уровня пролактина, агрегационной активностью тромбоцитов и повышением фактора VIII и фактора фон Виллебранда [12]. Выявлен дозозависимый эффект уровня пролактина и риска ВТЭО: при величине содержания пролактина 8 г/л относительный риск тромбозов составил 1,7 (95% доверительный интервал 1,0–2,7), при 16 г/л – повысился до 4,7 (95% доверительный интервал 1,8–11,8) по сравнению с концентрацией до 6 г/л (ниже 50-го перцентиля) [13].

В когорте обследованных нами женщин с первичными тромбозами, индуцированными приемом КОК, у 13,0% имелись эндокринные заболевания (болезни щитовидной железы с нарушением функции – 8,7%, микропролактинома – 4,3%).

В среднем на 1 пациентку с ВТЭО, использующую гормональную контрацепцию, пришлось 3,4 \pm 0,1 фактора риска тромбоза. У 21,7% (5/23) женщин этой группы тромбоз илеофemorальных и подвздошных вен осложнился тромбозом болевой легочной артерии. Их средний возраст составил 35,0 \pm 7,8 года (от 25 до 45 лет), все они имели от 3 до 7 факторов риска (в среднем 4,8 \pm 0,4).

Многочисленные источники литературы свидетельствуют о повышенном риске ВТЭО при использовании КОК, содержащих ципротерона ацетат, а также прогестагены III (гестоден, дезогестрел) и IV (дроспиренон) поколения по сравнению с I и II (хлормадион, левоноргестрел) [1, 12–16].

Европейское медицинское агентство в своей резолюции от 29 мая 2013 г. особо подчеркнуло, что польза назначения препаратов, содержащих этинилэстрадиол/ципротерона ацетат, перевешивает риски при условии принятия мер по снижению рисков тромбозомболии. Эти лекарственные средства должны использоваться исключительно при лечении умеренных и

тяжелых акне, связанных с гиперандрогенией, или при гирсутизме у женщин репродуктивного возраста. Ципротерона ацетат используют также для лечения угрей, когда альтернативные методы лечения (местная терапия и оральная антибиотикотерапия) оказались неэффективными [17].

Нами не выявлено повышенной частоты ВТЭО у пользовательниц КОК, в состав которых входят прогестагены III и IV поколения, а также ципротерона ацетат (см. рисунок, табл. 2). При этом отмечено, что женщины, принимающие КОК с прогестагенами I и II поколения, имели большее число факторов риска тромбозов, чем использующие КОК с прогестагенами III и IV поколения: в среднем у 1 пациентки выявлено 5,0 \pm 0,3 фактора риска против 3,2 \pm 0,2 соответственно ($p < 0,05$). Так, на 1 пациентку, использующую хлормадиносодержащий КОК, пришлось 4,0 фактора риска ВТЭО, диенгест – 6,0 \pm 0,3, гестоден – 3,0 \pm 0,2, дезогестрел – 3,4 \pm 0,1, дроспиренон – 3,2 \pm 0,2, ципротерона ацетат – 3,0 \pm 0,2. Полученные факты совпадают с мнением других исследователей и позволяют сделать заключение о многофакторности причин тромбозов у пользовательниц КОК [1, 3, 15].

С целью уменьшения риска ВТЭО назначать КОК должен медицинский специалист с учетом критериев их приемлемости, при этом должны быть приняты во внимание и обсуждены с женщинами различные свойства и побочные эффекты препаратов [8, 14, 17, 18].

Беременность и послеродовый период явились основным триггером развития первичных ВТЭО у 24,5% (13/53) пациенток, что составило 36,1% (13/36) в структуре «репродуктивных» причин тромбозов.

Абсолютно все пациентки этой когорты имели описанные выше сопутствующие факторы риска, а у 61,5% женщин дополнительно выявлены от 1 до 3 акушерских факторов – преэклампсия, кесарево сечение, анемия [6, 19, 20]. На 1 беременную в среднем пришлось 2,7 \pm 0,1, на родильницу – 4,0 \pm 0,2 кофактора риска тромбоза, а общее число факторов риска на 1 женщину этих групп составило 3,7 \pm 0,2 и 5,0 \pm 0,1 соответственно (табл. 3).

Наиболее распространенными фоновыми факторами риска тромбозов у беременных были курение и ожирение – по 44,4%. Второе по частоте встречаемости место заняли варикозная болезнь вен нижних конечностей, анемия средней степени тяжести, малоподвижный образ жизни, отягощенный семейный анамнез (тромбозы у близких родственников) – по 33,3%. Наследственные тромбофилии находились на третьем ранговом месте – их удельный вес составил 22,2%. С наименьшей частотой зарегистрированы преэклампсия и заболевания органов эндокринной системы (диффузный зоб с нарушением функции) – по 11,1%.

Основными кофакторами риска тромбозов у родильниц были кесарево сечение и варикозная болезнь вен нижних конечностей – по 75,0%. Половина этих женщин (50%) находились в возрасте старше 35 лет (средний возраст 37,8 \pm 2,5 года), вели малоподвижный образ жизни, особенно при беременности, страдали ожирением и ане-

мией. Отягощенный семейный анамнез по тромбозам отметили 25% пациенток этой группы.

Суммируя полученные сведения, следует заключить, что 52,5% (21/40) кофакторов риска ВТЭО у беременных и рожениц были управляемыми (курение, ожирение, малоподвижный образ жизни, дисфункция щитовидной железы, анемия), а 15,0% (6/40) – условно управляемыми (варикозная болезнь вен нижних конечностей), т.е. они должны быть устранены на этапе прекоцепционной подготовки, в гестационном и пuerпериальном периоде. В этом аспекте особое значение приобретают прегравидарная коррекция массы тела и имеющихся соматических нарушений, отказ от вредных привычек, физическая активность. Данная концепция поведения должна быть продолжена при беременности и в послеродовом периоде и дополнена лечебно-профилактическими мероприятиями, регламентированными соответствующими федеральными клиническими рекомендациями [6, 19].

Заключение

КОК, беременность и послеродовый период являются триггерными факторами тромбозов у 67,9% пациенток репродуктивного периода. У 95,7% женщин с ВТЭО прием КОК сочетался с дополнительными факторами риска, основными из которых были возраст старше 35 лет, курение, ожирение, тромбофилия/отягощенный семейный анамнез по тромбозам. Беременные и роженицы с тромбозами имели от 2 до 5 сопутствующих факторов риска, из которых 67,5% были управляемыми и условно управляемыми. Таким образом, резервы снижения риска тромбозов у пользовательниц КОК: сбор анамнеза (семейный анамнез, тромбозы в анамнезе, акушерские факторы – синдром потери плода, курение и др.), соблюдение критериев приемлемости и рецептурный отпуск контрацептивов, обратная связь врача и пациентки, междисциплинарный подход у пациенток группы риска по ВТЭО. У женщин, планирующих беременность, следует оценить риски тромбозов на прегравидарном этапе, далее – при беременности и в послеродовом периоде, проинформировать о рисках пациенток и предпринять меры по их устранению или минимизации.

Литература/References

1. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod Update* 2013; 19 (5): 471–82.
2. Say L, Chou D, Gemmill A et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Global Health* 2014; 2 (6): 323–33.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология*. 2010; 4 (2). / *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozheniy*. *Flebologiya*. 2010; 4 (2). [in Russian]
4. Gourbil M, Grandvuillemin A, Beyens MN et al. Thromboembolic events in women exposed to hormonal contraception or cyproterone acetate in 2012: a cross-sectional observational study in 30 French public hospitals. *Drug Saf* 2014; 37 (4): 269–82.
5. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12 (8): 464–74.
6. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 27 мая 2014 года №15-4/102-3792. М., 2014. / *Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozheniy v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii (protokol) utv. MZ RF 27 maya 2014 goda №15-4/102-3792. M., 2014. [in Russian]*
7. Dinger J, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years. *Contraception* 2007; 75 (5): 344–54.
8. Hormonal Contraception and Risk of Venous Thromboembolism (VTE). Position statement. SOGC. 19 February 2013. <https://docviewer.yandex.ru/r.xml?sk=56f543ccbba21f958ba121e8a866e60c&url=http%3A%2F%2Fsovc.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2013%2F04%2FmedHormonalContraceptionVTE1302192.pdf>
9. Petersen JF, Bergbom T, Nielsen AK et al. Combined hormonal contraception and risk of venous thromboembolism within the first year following pregnancy. Danish nationwide historical cohort 1995–2009. *Thromb Haemost* 2014; 112 (1): 73–8.
10. Squizzato A, Van Zaane B, Gerdes VE, Büller HR. The influence of pituitary, adrenal, and parathyroid hormones on hemostasis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37 (1): 41–8.
11. Kyriakakis N, Lynch J, Ajjan R, Murray RD. The effects of pituitary and thyroid disorders on haemostasis: potential clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84 (4): 473–84.
12. Wahlberg J, Tillmar L, Ekman B et al. Effects of prolactin on platelet activation and blood clotting. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73 (3): 221–8.
13. Van Zaane B, Squizzato A, Reuwer AQ et al. Prolactin and Venous Thrombosis Indications for a Novel Risk Factor? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 672–7.
14. Bitzer J. Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013; 18: 143–7.
15. Bergendal A, Persson I, Odeberg J et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol* 2014; 124 (3): 600–9.
16. Evans G, Sutton EL. Oral contraception. *Med Clin North Am* 2015; 99 (3): 479–503.
17. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referals_document/cyproterone_etbinylestradiol_107i/European_Commission_final_decision/WC500147176.pdf
18. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 4 издание, 2009». М., 2012. / *Meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratsptsii RF. Adaptirovannyi dokument «Meditsinskie kriterii priemlemosti ispolzovaniya metodov kontratsptsii VOZ, 4 izdanie, 2009». M., 2012. [in Russian]*
19. Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 27 мая 2014 года №15-4/102-3185. М., 2014. / *Kesarevo sechenie. Pokazaniya, metody obezbolivaniya, khirurgicheskaya tekhnika, antibiotikoprofilaktika, vedenie posleoperatsionnogo perioda. Klinicheskie rekomendatsii (protokol) utv. MZ RF 27 maya 2014 goda №15-4/102-3185. M., 2014. [in Russian]*
20. Jensen TB, Gerds TA, Grøn R et al. Risk factors for venous thromboembolism during pregnancy. *Pharmacoevidiol Drug Saf* 2013; 22 (12): 1283–91.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ГБОУ ВПО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru

Фролова Наталья Ивановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ГБОУ ВПО ЧГМА. E-mail: taasyaa@mail.ru

Галыгин Евгений Владимирович – зав. отд.-нием оперативной гинекологии ГУЗ ККБ. E-mail: tanbell24@mail.ru

Нардин Дмитрий Борисович – зав. кардиохирургическим отд.-нием ГУЗ ККБ по акушерству и гинекологии. E-mail: tanbell24@mail.ru

Морозов Евгений Юрьевич – врач-ангиохирург хирургического отд.-ния №2 ГУЗ ККБ №1. E-mail: tanbell24@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источников финансирования работы и публикации нет.