

# Контрацепция при антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке (по рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов, EULAR/ACR)

Т.М. Решетняк<sup>1,2</sup>, С.Б. Керчелаева<sup>3</sup>, Н.М. Кошелева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1  
<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1  
<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1



**Решетняк Т.М.** – д.м.н., профессор, зав. лабораторией тромбовоспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



**Керчелаева С.Б.** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова



**Кошелева Н.М.** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Одной из первостепенных задач общества является сохранение и укрепление здоровья нации. Недостаточное понимание важности вопросов контрацепции медицинским сообществом и ее применения социумом может привести к нарушению репродуктивного здоровья населения. Базовые знания об эффективных и безопасных методах контрацепции важны для каждого ревматолога, поскольку репродуктивное здоровье влияет как на общее состояние больных, так и на течение основного ревматического заболевания (РЗ). Это особенно касается больных, позитивных по антифосфолипидным антителам (аФЛ), пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) и системной красной волчанкой (СКВ). Наличие аФЛ/АФС, как и активность СКВ, является наиболее важным фактором, определяющим выбор метода контрацепции и риск применения гормональных контрацептивов при РЗ. Между тем, использование адекватной (высокоэффективной и безопасной) контрацепции у данной категории пациентов позволяет не только планировать рождение ребенка, но и избежать нежелательной беременности в активной фазе болезни, приема эмбриотоксических и тератогенных препаратов, а также проводить оптимальное лечение сопутствующей патологии, о чем должен быть хорошо осведомлен курирующий врач-ревматолог. Рассмотрению основных вопросов контрацепции у наиболее «ранимой» категории больных РЗ, имеющих аФЛ, АФС и СКВ, посвящена данная публикация.

**Ключевые слова:** контрацепция, методы контрацепции, гормональные контрацептивы, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка

**Для цитирования:** Решетняк ТМ, Керчелаева СБ, Кошелева НМ. Контрацепция при антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке (по рекомендациям Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов, EULAR/ACR). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):13–23.

CONTRACEPTION FOR ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (ACCORDING TO THE RECOMMENDATIONS OF THE EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY/AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, EULAR/ACR)

Tatiana M. Reshetnyak<sup>1,2</sup>, Svetlana B. Kertchelaeva<sup>3</sup>, Nadezhda M. Kosheleva<sup>1</sup>

Maintaining and strengthening the health of the population is one of the primary functions of society. Inadequate understanding of the importance of contraception by the medical community and its application by society can lead to the population's reproductive health becoming compromised. Basic knowledge of effective and safe contraceptive methods is important for every rheumatologist, as reproductive health affects both the general condition of patients and the course of the main rheumatic diseases (RH). This is particularly true for patients with antiphospholipid antibody (aPL) positivity, antiphospholipid syndrome (APS) and systemic lupus erythematosus (SLE). The presence of aPL/APS,

**Контакты:**

Решетняк Татьяна  
Магомедалиевна,  
**t\_reshetnyak@yahoo.com**  
**Contacts:**  
Tatiana Reshetnyak,  
**t\_reshetnyak@yahoo.com**

Поступила 18.12.2023

Принята 12.01.2024

as well as the activity of SLE, are the main factors determining the choice of contraceptive method and the risk of hormonal contraception in patients with RH. Meanwhile, the use of appropriate (highly effective and safe) contraceptive therapy in this category of patients allows not only to plan the birth of a child, but also to avoid unwanted pregnancy in cases of disease activity, the use of embryotoxic and teratogenic drugs, as well as to carry out optimal treatment of concomitant pathology, which the supervising rheumatologist should be well aware of. This publication is devoted to the consideration of the main issues of contraception in the most "vulnerable" category of patients with RH – with positive aPL, APS and SLE.

**Key words:** contraception, contraceptive methods, hormonal contraceptives, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus

**For citation:** Reshetnyak TM, Kertchelaeva SB, Kosheleva NM. Contraception for antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus (according to the recommendations of the European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology, EULAR/ACR). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):13–23 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-13-23

## Введение

Одной из первостепенных задач общества является сохранение и укрепление здоровья нации. Недостаточное понимание важности вопросов контрацепции медицинским сообществом и ее применения социумом может привести к нарушению репродуктивного здоровья населения.

Базовые знания об эффективных и безопасных методах контрацепции важны для каждого ревматолога, поскольку репродуктивное здоровье влияет как на общее состояние больных, так и на течение основного ревматического заболевания (РЗ).

Это особенно касается больных, позитивных по антифосфолипидным антителам (аФЛ), пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) и системной красной волчанкой (СКВ). Наличие аФЛ/АФС, как и активность СКВ, является наиболее важным фактором, определяющим выбор метода контрацепции и риск применения гормональных контрацептивов у больных РЗ. Между тем, применение адекватной (высокоэффективной и безопасной) контрацепции у данной категории пациентов позволяет не только планировать рождение ребенка, но и избежать нежелательной беременности в активную фазу болезни, приема эмбриотоксических и тератогенных препаратов, а также проводить оптимальное лечение сопутствующей патологии, о чем должен быть хорошо осведомлен курирующий врач-ревматолог.

Рассмотрению основных вопросов контрацепции у наиболее «ранимой» категории больных РЗ, имеющих аФЛ/АФС и СКВ, посвящена данная публикация.

Контрацепция (от новолатинского «contraceptio» – исключение) – это предупреждение нежелательной беременности путем использования методов и средств, влияющих на яйцеклетку, сперматозоид или гамету и предотвращающих оплодотворение и имплантацию. Контрацепция является составной частью системы планирования семьи, направленной на регуляцию рождаемости, а также на сохранение здоровья женщины и профилактику аборт.

## Основные методы контрацепции

Методы контрацепции принято классифицировать по разным показателям [1, 2, 3, 4].

**По механизму воздействия на репродуктивную систему** выделяют естественные методы планирования семьи (ЕМПС), основанные на знаниях физиологии созревания половых клеток и их оплодотворения, медикаментозные и инвазивные.

**По длительности воздействия** – экстренные, временные, длительные, постоянные методы.

**По способу воздействия на репродуктивную систему** – барьерные, медикаментозные, хирургические, комбинированные методы.

**По гендерным различиям** – мужскую, женскую и сочетанную контрацепцию.

Выбор методов контрацепции должен основываться на их эффективности и безопасности применения.

Для определения степени эффективности (надежности) методов контрацепции введен индекс Перля (количество незапланированных беременностей у 100 женщин, применяющих данный метод в течение года). Считается, что чем ниже этот показатель, тем более надежен метод. Без контрацепции при незащищенном половом акте индекс Перля составляет 80–85 [2, 4].

**Естественные методы контрацепции** (календарный, температурный, прерванный половой акт и др.) являются наименее эффективными и не рекомендуются.

**Барьерные методы контрацепции**, предотвращающие встречу яйцеклетки со сперматозоидом и включающие презерватив для мужчин и фемидом (женский презерватив), диафрагму и маточный колпачок для женщин, также имеют меньшую реальную эффективность, чем внутриматочные спирали (ВМС) или гормональные методы [2, 5]. Преимуществами применения презерватива и фемидома являются легкая доступность и защита от заболеваний, передающихся половым путем. Эффективность методов барьерной контрацепции повышается, если они используются совместно со спермцидом (химическим методом контрацепции),

и это сочетание должно быть стандартной рекомендацией для пациентов, которые используют барьерную контрацепцию [3, 6].

**Внутриматочные средства** — распространенная форма контрацепции среди женщин репродуктивного возраста; они представлены ВМС и в основном комбинируют механический эффект с длительным химическим или гормональным действием: медь- и левоноргестрел (ЛНГ)-содержащие ВМС.

ВМС относятся к высокоэффективным средствам контрацепции.

**Гормональная контрацепция** обеспечивает подавление овуляции, изменение вязкости цервикальной и внутриматочной слизи за счет использования женских половых гормонов (эстрогенов и/или прогестерона и их синтетических аналогов) [1, 7].

Известно четыре естественных эстрогена: эстрадиол (образуется в фолликулах яичников); эстриол (гормон плаценты), эстрон (синтезируется в коре надпочечников); эстетрол (синтезируется только в период беременности в печени плода).

Современные контрацептивные препараты содержат эстрадиол, а также синтетические аналоги эстрогена — этинилэстрадиол и эстрадиола валерат.

Прогестерон — естественный стероидный гормон, синтезируется в желтом теле яичников и плаценте (гормон беременности), а также в яичках и в коре надпочечников. Он является предшественником половых гормонов и глюкокортикоидов. Синтетические производные прогестерона называются прогестагенами или прогестинами; они играют ключевую роль в гормональной контрацепции и назначаются самостоятельно или в сочетании с эстрогеном.

В контрацептивных средствах из гестагенов чаще всего используют ЛНГ — прогестаген второго поколения (левовращающаяся форма норгестрела), а также прогестины третьего поколения — норгестрелат, дезогестрел и гестоден.

Небольшое количество женских половых гормонов вырабатывается в организме мужчин так же, как незначительное количество андрогенов синтезируется у женщин в яичниках. Эстрогены влияют на фолликулостимулирующий гормон гипофиза, который определяет созревание фолликулов, а гестагены — на лютеинизирующий гормон (последний обеспечивает созревание доминирующего фолликула и его овуляцию, стимулирует секрецию половых гормонов), определяя нормальное функционирование репродуктивной системы [3, 4].

В зависимости от состава и способа использования современные гормональные контрацептивы подразделяются на две группы:

— **комбинированные** (эстроген-гестагенные): оральные контрацептивы (**КОК**) монофазные или многофазные и **парентеральные** (инъекции, влагалищные кольца и пластыри);

— **чисто прогестагенные** (**Пр**) контрацептивы: *оральные* (мини-пили) и *парентеральные* (импланты, инъекции, внутриматочная гормональная система, влагалищные кольца с прогестагеном).

Монофазные КОК содержат постоянную дозу эстрогена и гестагена в каждой таблетке, а многофазные КОК — их переменную дозировку, имитирующую колебания гормонов в нормальном менструальном цикле. Современные эстроген-прогестиновые таблетки (КОК) содержат

20–50 мкг синтетического эстрогена (этинилэстрадиола или местранола) и прогестин, один из препаратов 17- $\alpha$ -этинала, аналога 19-нортестостерона. В качестве таких аналогов наиболее часто используются норэтиндрон и ЛНГ. Механизм их действия основан преимущественно на местном изменении вязкости шейной и внутриматочной слизи.

Пр с норэтиндроном реже вызывают нежелательные явления (НЯ), чем пероральные КОК, но их эффективность зависит от приверженности схеме приема: препарат следует принимать в одно и то же время каждый день для обеспечения стабильного уровня в сыворотке крови [4, 5, 8, 9].

Несмотря на появление ряда новых низко- и микродозированных КОК, содержащих высокоселективные прогестагены, позволяющих практически исключить осложнения и резко снизить частоту НЯ, существует ряд недостатков, присущих всем КОК: необходимость ежедневного приема (как и пероральных Пр); колебание уровня гормонов на протяжении суток; эффект первичного прохождения через печень и т. д. [10].

Это и стало предпосылкой к созданию **продолгованных методов гормональной контрацепции**, лишенных перечисленных недостатков оральных гормональных контрацептивов. К ним относятся средства для парентерального введения (*подкожного или внутриматочного*), что позволяет проводить однократное их введение, которое осуществляется медицинским персоналом. Также были разработаны трансдермальные (пластыри) и влагалищные (кольца) системы, которыми можно пользоваться без участия медицинского персонала. Большим преимуществом указанных средств является отсутствие эффекта первичного прохождения через печень, что снижает вероятность системного действия и развития НЯ [7, 11].

Парентеральные Пр-контрацептивы также обеспечивают стабильный уровень прогестерона в сыворотке крови. Депо-медоксипрогестерона ацетат (ДМПА) вводится внутримышечно или подкожно 1 раз в 3 месяца. В отличие от гестагенов, которые вводятся с использованием других путей, ДМПА подавляет овуляцию.

В настоящее время доступен одностержневой подкожный прогестиновый имплантат, который высвобождает этоноргестрел (прогестаген, производный 19-нортестостерона, который связывается с высоким сродством с рецепторами прогестерона в органах-мишенях) в течение 3 лет и обладает высокой эффективностью [3, 5, 7, 11, 12].

Еще один Пр четвертого поколения, недавно одобренный Федеральным управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA, Food and Drug Administration), содержит дроспиренон, но на сегодняшний день он мало изучен и, как ожидается, будет отличаться по эффективности, НЯ и риску осложнений.

Второе поколение внутриматочных контрацептивов — ВМС — имеют в составе металлы: медь, серебро или золото, которые предупреждают воспалительные процессы, благотворно действуя на местный иммунитет. Гормональные ВМС содержат ЛНГ с высвобождением 14 или 20 мкг препарата за 24 часа [7, 11].

Известно, что эстрогены и прогестины оказывают глубокое воздействие на иммунную систему и могут модулировать восприимчивость к аутоиммунным заболеваниям [4, 8], определяя повышенный риск обострения СКВ

у пациенток с уже имеющимися признаками активности болезни.

Барьерные методы, ВМС и гормональные контрацептивы относятся к средствам обратимой контрацепции.

**Неотложная (посткоитальная) контрацепция** — экстренная контрацепция, которая проводится после совершения незащищенного полового акта, при неэффективном применении методов постоянной контрацепции (разрыв или сползание презерватива, пропуск двух и более таблеток КОК, ошибка календарного метода и др.), а также в случаях сексуального насилия. Суть экстренной контрацепции заключается в приеме лекарственных препаратов, специально для этого разработанных, в установленный срок (не позднее 72 часов после незащищенного полового акта) либо в установке ВМС не позднее 120 часов после незащищенного полового акта. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, экстренная контрацепция не должна быть регулярным методом контрацепции [1, 2, 13].

На сегодняшний день возможности экстренной контрацепции включают различные виды таблетированных препаратов (пероральный ЛНГ, отпускаемый без рецепта; рецептурные пероральные селективные модуляторы прогестероновых рецепторов — мифепристон), а также медьсодержащие ВМС.

Сердечно-сосудистые заболевания и тромбофилия не считаются противопоказаниями к применению средств экстренной контрацепции [2, 13], и последние могут использоваться пациентами с аФЛ/АФС и СКВ.

Таким образом, **современные методы контрацепции включают** [2, 7, 11]:

**1. ВМС:**

- инертные;
- медьсодержащие;
- гормонсодержащие.

**2. Гормональные контрацептивы:**

- А) Оральные:
  - комбинированные (КОК);
  - прогестиновые (мини-пили);
  - посткоитальные.
- Б) Неоральные/парентеральные:
  - импланты;
  - инъекционные;
  - вагинальные;
  - пластыри.

**3. Хирургическую стерилизацию:**

- женщин (трубная окклюзия);
- мужчин (вазэктомия).

**Сравнительная эффективность методов контрацепции**

Эффективность различных обратимых методов контрацепции и некоторые особенности их применения приведены в таблице 1 [2, 5].

Эффективность контрацепции зависит не только от выбранного метода, но и от правильности его использования; при этом некоторые методы требуют от пациентов самодисциплины и отрегулированного распорядка дня.

«Идеальное» применение контрацептива предполагает строгое соблюдение рекомендаций по его использованию, а «типичное» — их реальное использование. Показатели эффективности идеального и типичного применения контрацептива наиболее близки для методов, не связанных непосредственно с половым актом, и практически высокоэффективны для обратимых контрацептивов длительного действия (ОКДД), которые не требуют никаких усилий со стороны пациента [14]. ОКДД включают ВМС и подкожные имплантаты. Частота контрацептивных неудач при их применении составляет 0,27 против

Таблица 1. Эффективность распространенных обратимых методов контрацепции

Методы контрацепции	Эффективность метода (индекс Перля)	Детали использования	Комментарии
Медная ВМС	<1	Длительность применения 3–5 лет	Более длительные менструации
ЛНГ-ВМС	<1	Длительность применения до 10 лет	Более скудные менструации с достижением полной аменореи
Имплантат с прогестином	<1	Длительность применения 3–5 лет	Нерегулярные менструации
ДМПА	6	Внутримышечные инъекции каждые 3 месяца Длительность применения 3 года	Повышенный риск развития остеопороза и тромбоза*
КОК	9	Ежедневный прием таблеток	Повышенный риск развития тромбоза*
Трансдермальный пластырь	9	Один пластырь в неделю в течение 3 из 4 недель	Повышенный риск развития тромбоза* и обострения СКВ
Вагинальное кольцо	9	Длительность применения 3 из 4 недель	Повышенный риск развития тромбоза* и нарастание активности СКВ
Прогестиновые мини-пили	9	Таблетка, которую следует принимать ежедневно в одно и то же время	Часто прорывные маточные кровотечения
Диафрагма	12	Использовать со спермицидом при каждом половом акте	–
Мужской презерватив	18	Использовать при каждом половом акте	Защита от ЗППП
Спермицид	28	Использовать при каждом половом акте	Используются только вместе с презервативом или диафрагмой для увеличения эффективности

**Примечание:** ВМС – внутриматочная спираль; ЛНГ – левоноргестрел; ДМПА – депо-медроксипрогестерона ацетат; КОК – комбинированные оральные контрацептивы (эстроген + прогестин); СКВ – системная красная волчанка; ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем; \* – не рекомендуется пациентам, позитивным по антифосфолипидным антителам/пациентам с антифосфолипидным синдромом



4,55 для оральных, пластырных и вагинальных кольцевых контрацептивов [15].

ЛНГ-ВМС обладает высокой эффективностью и рекомендована для использования даже у подростков; она сохраняет действие в течение 3–5 лет и уменьшает дисменорею и менструальные кровотечения с полной аменореей у 50% пациенток к 24 месяцам применения [9, 11].

Медная ВМС после ее установки может использоваться в течение 5 лет, но ассоциируется с более обильной менструацией и дисменореей в первые месяцы применения.

Однако наиболее распространенным методом обртимой контрацепции, используемым женщинами в США, все же является КОК в таблетках; частота использования ОКДД в 2016 г. увеличилась, но остается невысокой – 18% [16].

Эффективность барьерных методов, включающих презерватив и диафрагму, ниже, чем у гормональных контрацептивов или ВМС. Так, 18 из 100 женщин, использующих презервативы, беременеют в течение 1 года использования [5].

Как уже было отмечено ранее, естественные методы контрацепции, основанные на учете «опасных» дней менструального цикла женщины, являются наименее эффективными, особенно у пациенток с нерегулярным циклом (индекс Перля – 24).

#### **Контрацепция при позитивности по антифосфолипидным антителам и антифосфолипидном синдроме**

Признание важности репродуктивного здоровья для пациентов с РЗ побудило Американскую коллегию ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) разработать рекомендации по этой проблеме [17]. В дополнение к общим рекомендациям для всех пациентов с РЗ, руководство, основанное на использовании метода оценки достоверности доказательств GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations), содержит специальные предписания для больных, имеющих аФЛ, АФС и СКВ. Наиболее значимыми НЯ при использовании контрацепции у данной категории больных являются тромбозы, тромбэмболические осложнения и обострение РЗ.

Классическими серологическими маркерами АФС являются волчаночный антикоагулянт (ВА), IgG и IgM антитела к кардиолипину (аКЛ) с уровнем позитивности более 40 единиц, IgG- и IgM-антитела к  $\beta 2$ -гликопротеину I (анти- $\beta 2$ ГП I) с показателем более 99-го перцентиля [18–20]. Верификация самого АФС основана на современных классификационных критериях данного синдрома [18, 20]. Ведение лиц с низкими уровнями или неклассическими аФЛ не рассматривается из-за недостатка данных. Принятие решений в отношении подобных пациентов требует оценки лабораторных и клинических признаков АФС, а также других сопутствующих протромботических факторов, сопоставления риска и пользы выбранного метода контрацепции и обсуждения его с пациентами.

Эффективные методы контрацепции (гормональные и ВМС), как правило, недостаточно используются пациентками с РЗ [21, 22], а использование контрацепции у пациентов с АФС анализируется редко. Неадекватное применение эстроген-содержащих контрацептивов

у некоторых позитивных по аФЛ пациентов обусловлено наличием противопоказаний для их использования, связанных как с основным заболеванием, так и с сопутствующей патологией [23, 24].

Когортные исследования свидетельствуют о непоследовательном использовании контрацепции у 50% больных СКВ; кроме того, женщины, принимающие терагенные препараты, не чаще, чем другие больные, применяют эффективные средства контрацепции [21, 22]. Анализ баз данных свидетельствует о снижении использования эффективной контрацепции женщинами с хроническими заболеваниями, включая СКВ [25, 26]. В одном крупном исследовании только 33,5% женщин с хроническими заболеваниями получали рецептурные контрацептивы в течение 3 лет (по сравнению с 41,1% здорового населения;  $p < 0,001$ ). Частота назначения контрацептивов в группе СКВ была очень низкой – 21,7% [25].

Отмечено неадекватное использование контрацептивов. М. Birgu Talabi и соавт. [27] в единой учрежденческой базе данных изучили контрацепцию, назначавшуюся пациентам с РЗ. 32% из 2455 женщин использовали рецептурные контрацептивы, и только 7,9% применяли высокоэффективные методы (ВМС, имплантаты и хирургическую стерилизацию). Число позитивных по аФЛ пациенток было небольшим: 35 (4,2%) пациенток при кодировании в базе данных имели аФЛ или АФС, 23 (65%) из них имели рецепты на эстроген-содержащие контрацептивы. Анализ использования контрацептивов в когорте Международного сотрудничества центров по СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Centers) также обнаружил эту проблему: более половины случаев применения контрацептивов (55% из 512 посещений) приходилось на эстроген-содержащие препараты, при этом у пациенток регистрировалось как минимум одно противопоказание для их применения. Наиболее частым противопоказанием была позитивность по аФЛ (52%), за ней следовали гипертония (34%) и мигрень с аурой (22%) [24]. Данные об уровне аФЛ в исследовании отсутствуют.

Наиболее значимым фактором риска тромбоза при РЗ являются аФЛ, и риск повышается у пациентов с профилем высокого риска (при наличии ВА или высокого уровня IgG аКЛ/анти- $\beta 2$ ГП I и тройной позитивности по аФЛ). Дополнительные протромботические факторы риска тромбоза, включая генетические тромбофилии, сопутствующие заболевания (нефротический синдром) или экзогенные факторы (постельный режим, курение), еще больше увеличивают риск тромбоза и его рецидива [28–30].

Применение КОК пациентами с аФЛ/АФС категорически не рекомендуется в связи с ожидаемым увеличением риска артериальных и венозных тромбозов. В многочисленных сообщениях описаны случаи, когда у позитивных по аФЛ пациентов развивался тромбоз, который предположительно был спровоцирован приемом КОК [31, 32]. Повышенный риск развития инсульта при использовании КОК у больных с аФЛ был продемонстрирован в исследовании типа «случай-контроль» RATIO (Risk of Arterial Thrombosis in relation to Oral contraceptive; Риск артериальных тромбозов в связи с приемом КОК), в котором оценивалась частота инсульта и инфаркта миокарда у женщин моложе 50 лет. Отношение шансов (ОШ) для инсульта при наличии ВА составило 43,1 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 12,2–152,0) и увеличивалось до 201,1 (95% ДИ: 14,5–523,0) на фоне использования КОК [33].

Не известно, влияют ли эстроген-содержащие контрацептивы на нетромботические аФЛ-ассоциированные проявления. По результатам некоторых исследований, развитие хорееформных гиперкинезов ассоциировалось как с аФЛ, так и с СКВ, и риск их возникновения увеличился на фоне применения КОК [34, 35].

Использование Пр (за исключением ДМПА) является общепризнанным предпочтительным методом контрацепции с более низким риском тромбоза для пациенток с аФЛ/АФС. Преимущество Пр заключается в уменьшении менструальных кровопотерь у пациенток, принимающих антикоагулянты. В нескольких сообщениях описывается опасный для жизни геморрагический разрыв кисты яичника у пациенток с АФС, получавших антикоагулянты, потребовавший хирургического вмешательства. Отмечено, что послеоперационное лечение Пр оказалось эффективным средством защиты от меноррагий [36, 37].

Руководство Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists) по использованию контрацептивов у женщин с хроническими заболеваниями рекомендует Пр как безопасную альтернативу КОК для женщин, страдающих СКВ с аФЛ, активным нефритом и сосудистыми заболеваниями [38]. Предпочтение отдается ОКДД, однако лишь в немногих публикациях сообщается об их использовании у пациенток с РЗ. Так, 23 пациенткам с аФЛ/АФС, получавшим антикоагулянты, были установлены ВМС с целью лечения меноррагии: 58,8% женщин отметили уменьшение кровотечения и отсутствие тромбов [39]. В другой работе [40] анализировалась частота тромботических осложнений у 46 женщин с СКВ и ЛНГ-ВМС (18 — с АФС, 28 — без АФС). У 2 женщин с СКВ/АФС за 4 года наблюдения зарегистрированы три тромботических артериальных события. В группе СКВ/АФС 2/3 трети женщин имели предшествующие венозные тромбозы (ВТЭ), 1/3 — предшествующую тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), 1/3 — предшествующий инсульт или другой артериальный тромбоз. Связь риска тромбоза с использованием ЛНГ-ВМС авторы сочли маловероятной: артериальные события произошли после первого года применения ЛНГ-ВМС (когда уровень гормонов был бы самым высоким); все пациенты имели множественные тромботические события до введения ВМС. Для изучения связи между тромбозами и наличием ЛНГ-ВМС не было контрольной группы пациенток с СКВ/АФС без ЛНГ-ВМС.

При использовании любого контрацептива важно сопоставить риск тромбоза на фоне его приема и тромбоза, связанного с беременностью. Частота развития ВТЭ при нормальной беременности и в послеродовом периоде значительно выше, чем при использовании любого гормонального контрацептива, включая КОК. Исходная частота ВТЭ у здоровых молодых женщин составляет 1/10000, и она нарастает при использовании современных оральных контрацептивов до 5/10000. Риск ВТЭ при беременности для здоровых молодых женщин составляет 73/10000; для женщин с одним полиморфизмом в генах свертывания крови (генетической тромбофилией) он увеличивается до 197/10000, а для тех, кто имеет комбинированные протромботические дефекты (генетические и другие факторы риска тромбоза) — до 776/10000 [41].

Общие рекомендации по контрацепции у женщин с аФЛ/АФС, адаптированные из руководства ACR по репродуктивному здоровью [17], приведены в таблице 2.

**Таблица 2. Рекомендации по контрацепции для женщин с антифосфолипидными антителами и антифосфолипидным синдромом**

Избегать назначения комбинированных гормональных (эстроген-прогестиновых) контрацептивов в любой форме (таблетки, трансдермальный пластырь или вагинальное кольцо).

Рекомендуется использовать ОКДД в качестве первого варианта (ВМС или имплантат). Приемлемо для подростков (доступна уменьшенная версия ЛНГ-ВМС). Приемлемо для применения у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Если пациентка не хочет или не может использовать ОКДД, рассмотреть возможность использования норэтистерона, который является прогестиновым препаратом.

Необходимо предупредить пациентку относительно необходимости принимать таблетки ежедневно в одно и то же время.

Избегать назначения ДМПА из-за повышенного риска протромботических осложнений

Если пациентка не хочет или не может применять рецептурные контрацептивы, необходимо использование барьерных методов при каждом половом акте; рекомендуется сочетать барьерную контрацепцию со спермицидом, например: презерватив и спермицид

**Примечание:** ОКДД — обратимая контрацепция длительного действия; ВМС — внутриматочная спираль; ЛНГ-ВМС — левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль; имплантат — подкожный имплантат этоноргестрела; ДМПА — депо-медоксипрогестерон

Эти рекомендации не отвечают на все вопросы для пациенток с аФЛ/АФС. Часто задаваемый вопрос касается степени тромботического риска, связанного с применением КОК у пациентов с АФС, постоянно принимающих антикоагулянты [42]. Использование КОК в этой популяции не рекомендуется из-за отсутствия данных для таких больных [17]. Имеющиеся немногочисленные исследования у пациентов без АФС свидетельствуют о низком риске. В одном из исследований, включавшем женщин с текущей ВТЭ, использовавших гормональную контрацепцию и получавших краткосрочное лечение антикоагулянтами (прямые оральные антикоагулянты или антагонисты витамина К), не выявлено повышенного риска рецидива ВТЭ при продолжении контрацепции. Не выявлено различий риска ВТЭ у женщин, использующих Пр, пероральные КОК или не применяющих контрацепцию [43]. Было отмечено, что эстроген-содержащие контрацептивы или терапия только Пр не ассоциируются с повышенным риском повторных ВТЭ у женщин, принимающих антикоагулянты. Аномальные маточные кровотечения на фоне применения ривароксабана возникали чаще, чем при использовании эноксапарина или антагонистов витамина К [43]. Аналогичным образом *post-hoc* (от латинского *post-hoc* — «после этого») анализ исследования RE-COVER (дабигатран против варфарина при остром венозном тромбозе) показал отсутствие связи между использованием гормональной контрацепции и рецидивом ВТЭ во время активной антикоагулянтной терапии у 270 пациентов (ОШ=0,59; 95% ДИ: 0,20–1,1), но подробной информации о типе контрацепции не было [42].

Нет рекомендаций относительно тромботического риска при использовании КОК у пациентов с низким уровнем аФЛ или неклассическими аФЛ из-за отсутствия исследований. Решения принимаются в каждом конкретном случае с учетом серологических и клинических данных, а также дополнительных значимых факторов тромботического риска.

### Применение контрацептивной терапии у больных с аФЛ/АФС и сопутствующей патологией

#### Медикаментозная заместительная гормональная терапия

Медикаментозная гормональная терапия (МГТ) предназначена для лечения тяжелых вазомоторных симптомов, возникающих на фоне менопаузы; она может значительно улучшить качество жизни пациенток [44].

Профессиональные организации предлагают ограничить применение МГТ и использовать ее в минимальных дозах в течение времени, необходимого сразу после наступления менопаузы [45, 46]. Исследования показывают, что длительная терапия сопряжена со значительным риском, включая инсульт и рак молочной железы [47]. К МГТ следует прибегать только в случаях тяжелой формы вазомоторной или генитальной патологии [47], не поддающейся эффективному лечению другими методами [45, 48].

При использовании МГТ у больных с аФЛ/АФС риск ВТЭ повышается. В исследовании Women's Health Initiative (Инициатива по охране здоровья женщин) частота ВТЭ увеличилась в 2 раза в группе КОК по сравнению с плацебо (относительный риск (ОР) — 2,06; 95% ДИ: 1,6–2,7) [49]; это было подтверждено последующим метаанализом [50]. Факторы, влияющие на риск ВТЭ, включают тип пероральных эстрогенов, тип прогестина и способ приема. Конъюгированные, но не эстерифицированные (растительного происхождения) эстрогены, как было показано, повышают риск ВТЭ [51]. ОР ВТЭ у женщин, принимающих пероральные эстроген-прогестинные препараты, выше, чем у тех, кто получает эстрогены (соответственно 2,1 и 1,4) [52].

Несколько работ подтверждают высокий риск ВТЭ у женщин с протромботическими мутациями (клинически значимыми мутациями в генах свертывания крови), получающих пероральную МГТ [53, 54]. Ни в одном исследовании не проводилась специальная оценка риска тромбоза у позитивных по аФЛ женщин. Сочетание мутации фактора V (Leiden) или протромбина G20210A с пероральной МГТ повышает риск ВТЭ в 25 раз по сравнению с отсутствием мутаций (95% ДИ: 6,9–95,0) [54].

Трансдермальные эстрогены оказывают незначительное влияние на гемостаз и не увеличивают риск ВТЭ [55, 56, 57]. В одном из последних метаанализов не было отмечено повышения риска ВТЭ у женщин, применяющих трансдермальные эстрогены (ОШ=1,2; 95% ДИ: 0,1–1,7), даже у тех, кто имел протромботические мутации или высокий индекс массы тела [58]. Риск ВТЭ у женщин с протромботическими мутациями при использовании трансдермальных эстрогенов в другом исследовании был аналогичен риску у женщин с мутацией, не использующих эстрогены (ОШ=4,4; 95% ДИ: 2,0–9,9 и ОШ=4,1; 95% ДИ: 2,3–7,4 соответственно) [53]. Однако на сегодняшний день нет данных о риске тромбоза при использовании трансдермальных эстрогенов у женщин с аФЛ.

Поскольку не известно, защищает ли постоянный прием антикоагулянтов от тромботического риска при использовании эстрогенов, МГТ в этой группе пациенток обычно не рекомендуется. При тяжелых инвалидизирующих проявлениях, не поддающихся другой терапии, тран-

сдермальная МГТ в минимальной дозе, вероятно, будет представлять наименьший риск, но степень риска ВТЭ остается неизвестной [57]. Решения о назначении МГТ у пациентов с низким уровнем аФЛ, неклассическими аФЛ или с ранее положительными и отрицательными уровнями аФЛ принимается с учетом других факторов риска ВТЭ.

Возможно применение альтернативных методов лечения. Они менее эффективны, чем системные эстрогены, но все же приносят определенную пользу женщинам с аФЛ/АФС с тяжелым менопаузальным синдромом. К нефармакологическим методам лечения с подтвержденными данными эффективности относятся когнитивно-поведенческая терапия и клинический гипноз [58]. Фитоэстрогеновые добавки могут быть эффективными, но не известно их влияние на риск тромбоза у женщин с климактерическим синдромом при аФЛ/АФС, поэтому их применение не рекомендуется. К негормональным препаратам относится одобренный FDA пароксетин (антидепрессант с сильным противотревожным действием, селективный ингибитор обратного захвата серотонина) в дозе 7,5 мг. К другим эффективным антидепрессантам относятся венлафаксин и дезвенлафаксин (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и слабые ингибиторы обратного захвата допамина, а также циталопрам и эсциталопрам (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина). Считается, что флуоксетин и сертралин менее эффективны. Габапентин и прегабалин могут быть полезны. Клонидин более эффективен, чем плацебо, но менее эффективен, чем габапентин [59, 60]. Все вышеперечисленные препараты назначаются психиатром.

При сухости влагалища и других мочеполовых симптомах определенную пользу приносят лубриканты (от латинского *lubrico* — делать гладким, скользким) и увлажняющие средства. Трансвагинальный прием эстрогенов обеспечивает более значительное облегчение симптомов при минимальной системной абсорбции [61]. Анализ данных исследования Women's Health Initiative не выявил увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний или риска развития рака при такой терапии [62]. Интравагинальный дегидроэпиандростерон также одобрен FDA и является альтернативным вариантом.

Методы лечения, которые могут быть использованы в качестве альтернативы пероральным эстрогенам при соответствующих заболеваниях у пациенток с аФЛ/АФС, представлены в таблице 3 [17].

#### Применение экзогенной гормональной терапии при гинекологических заболеваниях у пациенток с антифосфолипидным синдромом

Гормональная терапия используется по многочисленным медицинским показаниям. Трудности возникают при ведении пациенток с АФС и дисгормональными кровотечениями, когда антикоагулянты приходится отменять. Часто рецидивы тромбозов, особенно инсульты, отмечаются именно в период кратковременной отмены или снижения дозы варфарина [69, 70]. Пациентки, которые имеют противопоказания для использования эстрогенов, например, с аФЛ или акушерским АФС (ак-АФС), могут использовать ЛНГ-ВМС. ЛНГ-ВМС имеют преимущества при некоторых гинекологических заболеваниях, включая лечение



Таблица 3. Методы лечения, которые могут быть использованы в качестве альтернативы пероральным эстрогенам при соответствующих заболеваниях у пациентов, позитивным по антифосфолипидам/пациентов с антифосфолипидным синдромом [18]

Состояния	Нефармакологические методы	Негормональные методы	Гормональные методы	Комментарии
Менопаузальные вазомоторные симптомы	Когнитивная поведенческая терапия	СИОЗ* Пароксетин Циталопрам Эсциталопрам СИОЗНС* Венлафаксин Десвенлафаксин Габапентиноиды: Габапентин Прегабалин Клофелин		Пароксетин в дозе 7,5 мг одобрен FDA [58–60]
Симптомы менопаузы со стороны мочеполовой системы		Лубриканты Увлажняющие кремы	Интравагинальный эстроген Интравагинальный ДГЭА	Системная абсорбция интравагинального эстрогена минимальна или вообще отсутствует [61, 62]
Симптом поликистозных яичников		Спиринолактон	Пр или ВМС	[63]
Эндометриоз			Пр, ЛНГ-ВМС, аГн-РГ	[64]
Дисфункциональное маточное кровотечение/ гиперплазия эндометрия			ЛНГ-ВМС	[65]
Вспомогательные репродуктивные технологии/ стимуляция яичников		НМГ в профилактической дозе при позитивности по аФЛ или акушерском АФС; в лечебной дозе – при наличии тромбозов	Репродуктолог может модифицировать цикл, чтобы минимизировать пик эстрогена, аГн-РГ	[17, 66, 67]
Гормональная терапия рака молочной железы			Ингибитор ароматазы	Низкий риск тромбоза на тамоксифене [68]

**Примечание:** СИОЗ – селективный ингибитор обратного захвата серотонина; СИОЗНС – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина; FDA — Федеральное агентство по лекарственным и пищевым продуктам США (Food and Drug Administration); ДГЭА – дегидроэпиандростерон; Пр – только прогестиновые контрацептивы; ВМС – внутриматочная спираль; ЛНГ-ВМС – левоноргестрел-содержащая внутриматочная спираль; НМГ – низкомолекулярный гепарин; аФЛ – антифосфолипиды; АФС – антифосфолипидный синдром; аГн-РГ – агонист гонадотропин-рилизинг-гормона; \* – по назначению психиатра

обильных менструальных кровотечений, дисменореи, эндометриоза, гиперплазии эндометрия. Варианты применения их у пациенток с аФЛ/ак-АФС по другим медицинским показаниям, рассмотрены ниже и приведены в таблице 3.

Эндометриоз

Препаратами первой линии для уменьшения симптомов эндометриоза являются пероральные КОК и Пр. Диеногест и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ) также могут использоваться. Диеногест является производным норгестостерона, характеризуется антиандрогенной активностью, составляющей примерно одну треть от активности ципротерона ацетата. Диеногест связывается с рецепторами прогестерона в матке пациентки, обладая лишь 10% относительного сродства прогестерона. У женщин с аФЛ следует выбирать прогестиновые методы – Пр или ЛНГ-ВМС. При рефрактерных симптомах тромботический риск диеногеста, прогестина четвертого поколения, не ясен. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона могут иметь более низкий риск тромбоза, но способны повышать риск развития вазомоторных симптомов и потери костной массы вследствие подавления овуляции [64].

Дисфункциональные маточные кровотечения и гиперплазия эндометрия

Прогестиновая терапия часто назначается при аномальных маточных кровотечениях или при гиперплазии эндометрия. Повышение риска ВТЭ признано потенциально серьезным НЯ пероральных терапевтических прогестинов, включая пероральный ДМПА, мегестрол или другие прогестины, если они используются в больших дозах, чем в Пр [69, 70, 71]. Скорректированное ОШ для ВТЭ при использовании прогестиновой терапии, назначаемой при дисфункциональных маточных кровотечениях, в общей популяции составляет для ВТЭ 5,92 (95% ДИ: 1,16–30,1) [72]. Считается, что для пациенток с протромботическими состояниями ЛНГ-ВМС дают аналогичный эффект без повышения риска ВТЭ [65].

Вспомогательные репродуктивные технологии

Гормональные манипуляции являются краеугольным камнем вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Больные РЗ, включая женщин с аФЛ/АФС, могут прибегать к стимуляции яичников для достижения беременности или для сохранения фертильности с помощью криоконсервации ооцитов. Уровень эндогенных эстрогенов увеличивается



при использовании стимулирующих гормонов. Частота тромбоза глубоких вен и ТЭЛА возрастает в связи со стимуляцией яичников в рамках протоколов ВРТ [66], обычно в связи с синдромом гиперстимуляции яичников. Недавние модификации протоколов стимуляции и триггерной терапии, в частности, с использованием для запуска овуляции не экзогенного хорионического гонадотропина человека, а агн-РГ, значительно снизили риск ВТЭ и синдрома гиперстимуляции яичников [68]. Репродуктолог подбирает протоколы стимуляции для пациенток с повышенным тромботическим риском. Пациентки с ак-АФС и позитивные по аФЛ должны получать профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ), например, эноксапарина в дозе 40 мг/сут. в течение стимуляции яичников, а пациенток с тромботическим АФС следует перевести с варфарина на терапевтические дозы НМГ (1 мг/кг в сутки) [17].

### Гормональная терапия рака молочной железы

Пациентки с гормонально-рецептор-положительным раком молочной железы обычно получают адъювантную гормональную терапию в течение 5 лет. По сравнению с тамоксифеном применение ингибиторов ароматазы ассоциировалось с 41%-м снижением риска ВТЭ (скорректированный ОР=0,59; 95% ДИ: 0,43–0,91) в когорте из 12904 постменопаузальных пациенток с раком молочной железы и с положительным гормональным рецептором, по данным Х. Хи и соавт. [68]. Несмотря на отсутствие исследований или официальных рекомендаций, посвященных этому вопросу, при курации пациенток с аФЛ/АФС представляется разумным рекомендовать ингибиторы ароматазы вместо тамоксифена в качестве адъювантной терапии.

### Выводы

Для пациенток с аФЛ/АФС и СКВ существуют безопасные и эффективные альтернативные методы контра-

цепции и применения гормональной терапии, когда лечение эстрогенами должно и может быть отложено.

Вместе с тем остается много нерешенных вопросов курации пациентов с аФЛ/АФС и СКВ. Это касается определения риска применения эстрогенов у пациенток с АФС, получающих антикоагулянты. Гипокоагуляция у пациенток с АФС обычно связана с длительным приемом варфарина, но даже при высоком уровне МНО у многих больных наблюдаются субтерапевтические периоды, когда безопасность эстрогенов не может быть гарантирована. Требуется дальнейшее изучение применения МГТ, а также использование трансдермальных эстрогенов, которые не повышают риск ВТЭ у женщин с генетической тромбофилией, но нет данных об их безопасности и риске для пациенток с аФЛ/АФС. Частота ВТЭ на фоне применения эстрогенов у пациенток, позитивных по аФЛ в прошлом, и отрицательными результатами на момент обращения не известна.

Имеющиеся обзоры и рекомендации по исследуемой проблеме, безусловно, полезны, однако окончательное решение относительно любой контрацептивной и гормональной терапии у больных с аФЛ/АФС и СКВ зависит от конкретного пациента, клинической ситуации и других факторов. Совместные усилия пациента, ревматолога, гинеколога, репродуктолога, иногда и психиатра и других специалистов позволят определить наиболее действенную и приемлемую терапию.

*Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой FURS-2022-003 (№ 122040400024-7).*

### Прозрачность исследования

*Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Обоскалова ТА (ред). Методы контрацепции и критерии их применения. Учебное пособие. Екатеринбург;2019. [Oboskalova TA (ed.). Methods of contraception and criteria for their use. Textbook. Ekaterinburg;2019 (In Russ.)].
2. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е издание, 2015». М.:2023. [National medical criteria for the acceptability of contraceptive methods. Adapted document "Medical eligibility criteria for the use of WHO contraceptive methods, 5th edition, 2015". Moscow;2023 (In Russ.)].
3. Сухих ГТ, Прилепская ВН, Аганезова НВ, Андреева ЕН, Баранов ИИ, Долгушина НВ, и др. Контрацепция у женщин репродуктивного возраста. Учебное пособие. М.:Бином;2019. [Sukhikh GT, Prilepskaya VN, Aganezova NV, Andreeva EN, Baranov II, Dolgushina NV, et al. Contraception in women of reproductive age. Textbook. Moscow:Binom;2019 (In Russ.)].
4. Сумятина ЛВ. Современные гормональные контрацептивы: новые возможности выбора. *Проблемы репродукции*. 2014;(6):46–48. [Sumiatina LV. Modern hormonal contraceptives: new options. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;(6):46–48 (In Russ.)].
5. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397–404. doi: 10.1016/j.contraception.2011.01.021
6. Kestelman P, Trussell J. Efficacy of the simultaneous use of condoms and spermicides. *Fam Plan Perspect*. 1991;23(5):226–227,232.
7. Назарова НМ, Прилепская ВН. Эстроген-гестагенные рилизинг-системы: новый взгляд на контрацепцию (обзор литературы). *Фарматека*. 2009;(14):10–16. [Nazarova NM, Prilepskaya VN. Estrogen-progestogen releasing systems: A new look at contraception (literature review). *Pharmateka*. 2009;(14):10–16 (In Russ.)].
8. Williams WV. Hormonal contraception and the development of autoimmunity: A review of the literature. *Linacre Q*. 2017;84(3):275–295. doi: 10.1080/00243639.2017.1360065
9. Iwata M, Oikawa Y, Shimizu Y, Sakashita N, Shoji A, Igarashi A, et al. Efficacy of low-dose estrogen-progestins and progestins in Japanese women with dysmenorrhea: A systematic review and network meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(11):4892–4909. doi: 10.1007/s12325-022-02298-9
10. Прилепская ВН. Новаринг — контрацепция, анатомия, сексология. *Гинекология*. 2004;6(6):306–308. [Prilepskaya VN. Novaring — contraception, anatomy, sexology. *Gynecology*. 2004;6(6):306–308 (In Russ.)].
11. Прилепская ВН, Назарова НМ. Новые технологии в контрацепции: гормональные рилизинг-системы. *Гинекология*. 2005;7(1):41–44. [Prilepskaya VN, Nazarova NM. New technologies in contraception: Hormonal releasing systems. *Gynecology*. 2005;7(1):41–44 (In Russ.)].
12. Khialani D, Rosendaal F, Vlieg AVH. Hormonal contraceptives and the risk of venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(8):865–871. doi: 10.1055/s-0040-1715793

13. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/Ex-Summ-MEC-5/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/Ex-Summ-MEC-5/en/)
14. Amy JJ, Tripathi V. Contraception for women: An evidence-based overview. *BMJ*. 2009;339:b2895. doi: 10.1136/bmj.b2895
15. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1998-2007. doi: 10.1056/NEJMoal110855
16. Kavanaugh ML, Pliskin E. Use of contraception among reproductive-aged women in the United States, 2014 and 2016. *F S Rep*. 2020;1(2):83-93. doi: 10.1016/j.xfre.2020.06.006
17. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):461-488. doi: 10.1002/acr.24130
18. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].
19. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
21. Schwarz EB, Manzi S. Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):863-866. doi: 10.1002/art.23712
22. Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, Schmajuk G, Gillis JZ, Chakravarty E, et al. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: A gap in health care quality? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):358-365. doi: 10.1002/acr.20402
23. Brunson MR, Klein DA, Olsen CH, Weir LF, Roberts TA. Postpartum contraception: Initiation and effectiveness in a large universal healthcare system. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):55.e1-55.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.036
24. Mendel A, Bernatsky S, Pineau CA, St-Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with systemic lupus erythematosus with and without medical contraindications to oestrogen. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(7):1259-1267. doi: 10.1093/rheumatology/kez014
25. DeNoble AE, Hall KS, Xu X, Zochowski MK, Piehl K, Dalton VK. Receipt of prescription contraception by commercially insured women with chronic medical conditions. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1213-1220. doi: 10.1097/AOG.0000000000000279
26. Champaloux SW, Tepper NK, Curtis KM, Zapata LB, Whitman MK, Marchbanks PA, et al. Contraceptive use among women with medical conditions in a nationwide privately insured population. *Obstet Gynecol*. 2015;126(6):1151-1159. doi: 10.1097/AOG.0000000000001134
27. Birru Talabi M, Clowse MEB, Blalock SJ, Moreland L, Siripong N, Borrero S. Contraception use among reproductive-age women with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1132-1140. doi: 10.1002/acr.23724
28. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1195-1199. doi: 10.3899/jrheum.081194
29. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2382-2391. doi: 10.1002/art.22663
30. Brouwer JL, Bijl M, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*. 2004;104(1):143-148. doi: 10.1182/blood-2003-11-4085
31. Girolami A, Zanon E, Zanardi S, Saracino MA, Simioni P. Thromboembolic disease developing during oral contraceptive therapy in young females with antiphospholipid antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7(4):497-501. doi: 10.1097/00001721-199606000-00011
32. Bacci S, Urquiola G, del Médico P, Sanabria JA, Bacci JC, Guzmán M, et al. Síndrome de Budd-Chiari, tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, asociado con "anticoagulante lúpico" y uso reciente de anticonceptivos orales [Budd-Chiari syndrome, pulmonary thromboembolism, and deep venous thrombosis associated with "lupus anticoagulant" and recent use of oral contraceptives]. *G E N*. 1990;44(3):237-242 (In Spanish).
33. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: A case-control study. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):998-1005. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70239-X
34. Sammaritano LR. Which hormones and contraception for women with APS? Exogenous hormone use in women with APS. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(6):44. doi: 10.1007/s11926-021-01006-w
35. Iskander MK, Khan M. Chorea as the initial presentation of oral contraceptive related systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1989;16(6):850-851.
36. Yamakami LY, de Araujo DB, Silva CA, Baracat EC, de Carvalho JF. Severe hemorrhagic corpus luteum complicating anticoagulation in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2011;20(5):523-526. doi: 10.1177/0961203310383300
37. Crétel E, Cacoub P, Huong DL, Gompel A, Amoura Z, Piette JC. Massive ovarian haemorrhage complicating oral anticoagulation in the antiphospholipid syndrome: A report of three cases. *Lupus*. 1999;8(6):482-485. doi: 10.1177/096120339900800614
38. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1453-1472. doi: 10.1097/00006250-200606000-00055
39. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hunt BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: Efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus*. 2006;15(12):877-880. doi: 10.1177/0961203306071706
40. Rebelo RC, Pignatton E, Valeria Bahamondes M, Costallat LTL, Appenzeller S, Bahamondes L, et al. Disease activity and thromboembolic events in women with systemic lupus erythematosus with and without anti-phospholipid syndrome: Users of the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(6):1597-1605. doi: 10.1007/s00404-019-05131-x
41. van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: A rational approach to contraception. *Blood*. 2011;118(8):2055-2061; quiz 2375. doi: 10.1182/blood-2011-03-345678
42. Klok FA, Barco S. Optimal management of hormonal contraceptives after an episode of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2019;181(Suppl 1):1-5. doi: 10.1016/S0049-3848(19)30357-3
43. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*. 2016;127(11):1417-1425. doi: 10.1182/blood-2015-08-665927
44. Паневин ТС, Попкова ТВ, Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Ледина АВ. Менопаузальная гормонотерапия при системной красной волчанке: Pro et contra. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):70-76. [Panevin TS, Popkova TV, Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Ledina AV. Menopausal hormone therapy for systemic lupus erythematosus: Pro et contra.

- Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):70-76 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-70-76
45. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921
46. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2005;142(10):855-860.
47. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-427. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2
48. Менопауза и климактерическое состояние у женщин: Клинические рекомендации МЗ РФ. М.;2021. [Menopause and climacteric condition in women. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow;2021 (In Russ.)].
49. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580. doi: 10.1001/jama.292.13.1573
50. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD004143. doi: 10.1002/14651858
51. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1581-1587. doi: 10.1001/jama.292.13.1581
52. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al.; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2277-2286. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x
53. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: Impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005;112(22):3495-3500. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556
54. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward M, Helmerhorst FM, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2002;116(4):851-854. doi: 10.1046/j.0007-1048.2002.03356.x
55. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-845. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280
56. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;168:83-95. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.014
57. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227-1231. doi: 10.1136/bmj.39555.441944.BE
58. Pinkerton JV, James AH. Management of menopausal symptoms for women who are at high risk of thrombosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(2):260-268. doi: 10.1097/GRF.0000000000000358
59. Krause MS, Nakajima ST. Hormonal and nonhormonal treatment of vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):163-179. doi: 10.1016/j.ogc.2014.09.008
60. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057-2071. doi: 10.1001/jama.295.17.2057
61. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902;quiz 903-904. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2
62. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Candal CJ, Shifren JL, et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2018;26(6):603-610. doi: 10.1097/GME.0000000000001284
63. de Melo AS, Dos Reis RM, Ferriani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: Choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept*. 2017;8:13-23. doi: 10.2147/OAJC.S85543
64. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Drudi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:68-91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015
65. Yuk JS, Song JY, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems versus oral cyclic medroxyprogesterone acetate in endometrial hyperplasia therapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1322-1329. doi: 10.1245/s10434-016-5699-9
66. Grandone E, Di Micco PP, Villani M, Colaizzo D, Fernández-Capitán C, Del Toro J, et al.; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: Data from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1962-1968. doi: 10.1055/s-0038-1673402
67. Machin N, Ragni MV. Hormones and thrombosis: Risk across the reproductive years and beyond. *Transl Res*. 2020;225:9-19. doi: 10.1016/j.trsl.2020.06.011
68. Xu X, Chlebowski RT, Shi J, Barac A, Haque R. Aromatase inhibitor and tamoxifen use and the risk of venous thromboembolism in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):785-794. doi: 10.1007/s10549-018-05086-8
69. Getahun D, Nash R, Flanders WD, Baird TC, Becerra-Culqui TA, Cromwell L, et al. Cross-sex hormones and acute cardiovascular events in transgender persons: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):205-213. doi: 10.7326/M17-2785
70. Goldstein Z, Khan M, Reisman T, Safer JD. Managing the risk of venous thromboembolism in transgender adults undergoing hormone therapy. *J Blood Med*. 2019;10:209-216. doi: 10.2147/JBM.S166780
71. Duan B, Zhang Y, Wang X, Zhang Y, Hou Y, Bai J, et al. Effect of megestrol acetate combined with oral nutrition supplement in malnourished lung cancer patients: A single-center prospective cohort study. *Front Nutr*. 2021;8:654194. doi: 10.3389/fnut.2021.654194
72. Poulter NR, Chang CL, Farley TM, Meirik O. Risk of cardiovascular diseases associated with oral progestagen preparations with therapeutic indications. *Lancet*. 1999;354(9190):1610. doi: 10.1016/s0140-6736(99)03132-3
73. Аномальные маточные кровотечения. Клинические рекомендации МЗ РФ. М.;2021. [Abnormal uterine bleeding. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow;2021 (In Russ.)].

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>  
 Керчелая С.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4411-4478>  
 Кошелева Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-3895>