

# Проблемы контрацепции при ревматических заболеваниях: современное состояние проблемы и перспективы

Паневин Т.С.<sup>1,2</sup>, Сметник А.А.<sup>3</sup>, Дубинина Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35;

<sup>3</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контрацепция является важным аспектом поддержания репродуктивного здоровья пациентов с ревматическими заболеваниями. В первую очередь это связано с необходимостью планирования беременности при большинстве иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). С одной стороны, наличие и активность ИВРЗ может влиять на течение беременности, с другой – беременность, сопровождающаяся изменением общего гормонального фона, нередко является фактором изменения активности ИВРЗ. Часть пациенток принимает препараты с потенциальным тератогенным эффектом. Планирование беременности при ИВРЗ может способствовать ее оптимальному исходу, а также минимизации рисков обострения ИВРЗ. Учитывая широкий спектр применяемых в настоящее время барьерных и гормональных контрацептивов, внедрение в клиническую практику новых препаратов, данные о возможности их использования приобретают особую актуальность для ревматологов практического здравоохранения.

**Ключевые слова:** контрацепция; беременность; ревматические заболевания.

**Контакты:** Тарас Сергеевич Паневин; [tarasel@list.ru](mailto:tarasel@list.ru)

**Для ссылки:** Паневин ТС, Сметник АА, Дубинина ТВ. Проблемы контрацепции при ревматических заболеваниях: современное состояние проблемы и перспективы. Современная ревматология. 2024;18(1):95–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-95-100

## Issues of contraception in rheumatic diseases: current status of the problem and perspectives

Panevin T.S.<sup>1,2</sup>, Smetnik A.A.<sup>3</sup>, Dubinina T.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk; <sup>3</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>35, Muraviev-Amurskiy Street, Khabarovsk 680000, Russia;

<sup>3</sup>4, Akademik Oparin Street, Moscow 117997, Russia

Contraception is an important aspect of reproductive health in patients with rheumatic diseases. This is primarily due to the fact that in most immune-inflammatory rheumatic diseases (IRD) pregnancy must be planned. On one hand, the presence and activity of IRD can influence the course of the pregnancy, but on the other hand, pregnancy, which is accompanied by changes in general hormonal levels, is often a factor that alters the activity of IRD. Some patients take medication with potentially teratogenic effects. Planning a pregnancy during IRD can contribute to its optimal progression and minimize the risks of exacerbation of IRD. Given the wide range of barrier and hormonal contraceptives currently in use and the introduction of new drugs into clinical practice, data on the possibility of their use are of particular importance to rheumatologists in practical healthcare.

**Keywords:** contraception; pregnancy; rheumatic diseases.

**Contact:** Taras Sergeevich Panevin; [tarasel@list.ru](mailto:tarasel@list.ru)

**For reference:** Panevin TS, Smetnik AA, Dubinina TV. Issues of contraception in rheumatic diseases: current status of the problem and perspectives. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):95–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-95-100

Контрацепция является важным аспектом поддержания репродуктивного здоровья. При большинстве иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) ее применение связано в первую очередь с необходимостью планирования беременности. С одной стороны, наличие и активность ИВРЗ может влиять на течение беременности, с другой – беременность, сопровождающаяся изменением общего гор-

монального фона, нередко является фактором нарастания активности ИВРЗ. К тому же часть пациенток принимает препараты с потенциальным тератогенным эффектом (метотрексат, лефлуномид) или истощающие овариальный резерв (циклофосфамид).

Планирование беременности при ИВРЗ может способствовать ее оптимальному исходу, а также минимизации

риска обострения ИВРЗ. Учитывая широкий спектр применяемых в настоящее время барьерных и гормональных контрацептивов, внедрение в клиническую практику новых препаратов, данные о возможности их использования, в том числе при ИВРЗ, приобретают особую актуальность.

К основным современным методам контрацепции для пациентов с ИВРЗ относятся барьерные (презерватив, диафрагма и спермициды), внутриматочные спирали (медьсодержащие или содержащие левоноргестрел — ЛНГ — и др.), монотерапия прогестинами, а также комбинированные гормональные контрацептивы, в состав которых входят эстроген и гестаген (в виде таблеток, трансдермальных и интравагинальных форм).

Отмечено, что пациенты с ИВРЗ недостаточно часто прибегают к эффективной контрацепции [1]. Наиболее распространен барьерный метод с использованием презерватива, эффективность которого при идеальном применении достигает 98%, а в реальной практике — 85%.

Из 212 женщин с системной красной волчанкой (СКВ) 46% за последние 3 мес имели риск незапланированной беременности. Среди них более половины сообщили о более чем одном незащищенном половом акте, а четверть — о преобладании незащищенных половых актов. В то же время ни одна пациентка не применяла экстренную посткоитальную контрацепцию [2].

Сходные результаты были получены J. Yazdany и соавт. [3]: из 206 пациенток с СКВ 41,7% имели риск незапланированной беременности, 22% — нерегулярно использовали противозачаточные средства, а 53% применяли только барьерные методы. Отдельно следует отметить, что не выявлено связи между приемом потенциально тератогенных препаратов и частотой использования эффективных средств контрацепции, а также между наличием тромбозов или антител к фосфолипидам (аФЛ) в анамнезе и более редким применением гормональных контрацептивов.

Отмечено, что каждая 3-я женщина и каждый 2-й мужчина с различными воспалительными заболеваниями суставов, преимущественно с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом, принимали лефлуномид или метотрексат, и 20% беременностей наступило на фоне лечения этими препаратами [4].

Недостаточное использование эффективных средств контрацепции может быть связано с несколькими факторами. Во-первых, подбор эффективной терапии ИВРЗ может отодвигать на второй план обсуждение репродуктивных проблем либо ревматолог может предполагать, что этот вопрос будет решаться с гинекологом. Другим важным фактором может быть ограниченность времени, отводимого на консультацию ревматолога в амбулаторных условиях, или недостаточное знание данной проблемы. S. Feguson и соавт. [5], которые обследовали 68 пациенток с СКВ, установили, что треть из них не получила разъяснений по вопросам контрацепции перед назначением нового противоревматического препарата.

#### Основные виды контрацептивов

При выборе методов контрацепции для пациентов с ИВРЗ следует учитывать их безопасность и эффективность.

**Барьерная контрацепция.** Барьерные методы контрацепции, среди которых наиболее часто используются презервативы, имеют относительно низкую эффективность по сравнению с гормональными контрацептивами. Однако они более

доступны и, в отличие от последних, обладают защитным эффектом от инфекций, передающихся половым путем, что важно для HLA-B27-позитивных пациентов со спондилоартритами. В связи с этим применение презерватива со спермицидами может стать стандартной рекомендацией для пациентов, предпочитающих данный метод [6].

**Внутриматочные средства (ВМС)** — распространенная и высокоэффективная (более 99%) форма обратной контрацепции [7]. К наиболее часто используемым ВМС относят медь- или ЛНГ-содержащие внутриматочные спирали. По сравнению с медьсодержащими ЛНГ-содержащие ВМС вызывают менее выраженные менструальные кровотечения с развитием полной аменореи у 50% пациенток через 2 года после начала применения [8]. Удаление ВМС сопровождается относительно быстрым возвращением фертильности. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) ВМС являются изгнание (около 5% в течение 5 лет), а также возникновение воспалительных заболеваний органов малого таза, хотя и в очень редких случаях. Имеющиеся на сегодня данные не подтверждают увеличения риска развития НЯ на фоне применения ВМС при лечении иммуносупрессивными препаратами [9].

**Гормональная контрацепция.** К гормональным контрацептивам относятся комбинированные эстроген-гестагенные и гестагенные препараты. Доза, состав, а также способ введения влияют как на эффективность, так и на риск НЯ.

1. **Комбинированные гормональные контрацептивы.** Современные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) содержат низкие и ультранизкие дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) или эстрогены, идентичные натуральным. Используемые в современных препаратах гестагены 3-го (дезогестрел, норгестимат) и 4-го поколения обладают минимальными андрогенными эффектами, а дроспиренон — антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью [10]. Помимо таблетированных форм, гормональные контрацептивы доступны в трансдермальной (пластырь) и интравагинальной (кольцо) формах. Основным НЯ комбинированных контрацептивов является увеличение риска венозных и артериальных тромбозов. Воздействие на систему гемостаза носит комплексный характер и в целом характеризуется как протромботическое. Общий риск венозных тромбозов (ВТЭ) при назначении КОК увеличивается в 3–5 раз по сравнению с исходным [11]. Следует отметить, что переход от высокодозированных к низкодозированным КОК способствовал значимому снижению риска тромбозов. Кроме того, на риск тромбоза влияли выбор гестагенного компонента: по сравнению с гестагенами 2-го поколения гестагены 3-го и 4-го поколения увеличивают риск венозных тромбозов, что, вероятно, обусловлено их воздействием на резистентность к активированному протеину С [12].

Кроме того, риск ВТЭ на фоне использования КОК увеличивается при некоторых мутациях в генах, кодирующих синтез белков системы гемостаза, а также в возрасте старше 35 лет, при наличии аФЛ, курении и избыточной массе тела [13].

В большинстве современных оральных контрацептивов используется этинилэстрадиол (ЭЭ), гораздо реже — эстрадиола валерат и 17β-эстрадиол. Не так давно появился новый КОК, содержащий эстрогенный компонент — эстетрол (в комбинации с дроспиреноном). Эстетрол — натуральный эстроген, имеющий четыре гидроксильные группы, который синтезируется во время беременности в печени плода [14].

Существуют особенности взаимодействия эстетрола с эстрогенными рецепторами в ряде тканей: агонистический эффект в отношении мембранного типа рецепторов и антагонистический в отношении ядерного типа рецепторов [15]. Указанные особенности определяют некоторые отличия от эффектов традиционных эстрогенов, в частности меньшие риски пролиферативного эффекта в отношении молочных желез и влияния на прокоагуляционный потенциал [16].

2. *Гестагенсодержащие контрацептивы*. Контрацептивы, содержащие только прогестин, являются альтернативным вариантом для пациенток, которым противопоказано применение эстрогенов. Они менее популярны, чем КОК, поскольку чаще вызывают НЯ, особенно нерегулярные маточные кровотечения. Кроме того, для обеспечения стабильности концентрации важно принимать данные пероральные препараты каждый день в одно и то же время [1].

Существуют пролонгированные гестагенсодержащие контрацептивы с иным путем введения. Депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) вводится подкожно или внутримышечно 1 раз в 3 мес. В отличие от других путей введения гестагенов, ДМПА подавляет овуляцию, вызывая обратимую потерю минеральной плотности костной ткани (МПК) [17], что может быть важным фактором потери МПК у женщин с ИВРЗ. Еще одним недостатком ДМПА является отсроченное возвращение фертильности после прекращения действия контрацептива (до 1 года).

Подкожный имплантат этоноргестрела с одним стержнем устанавливается во внутреннюю часть плеча и высвобождает гормон в течение 3-летнего периода. Он может ингибировать овуляцию первоначально после введения, но не подавляет овуляцию на постоянной основе в течение последующих 3 лет [1].

Дополнительными положительными свойствами гестагенсодержащих контрацептивов являются уменьшение менструальных кровотечений и облегчение симптомов эндометриоза. В первые 3 мес применения наиболее высок риск развития спонтанных маточных кровотечений. Вероятность ВТЭ при назначении препаратов данной группы ниже, чем при использовании КОК [18].

### **Особенности применения контрацептивов при ИВРЗ**

Основные особенности применения контрацепции при ИВРЗ связаны с возможностью обострения последних, увеличением риска тромбозов, а также с вероятным изменением фармакокинетики и фармакодинамики противоревматических препаратов из-за лекарственного взаимодействия.

### ***Риск обострения ревматического заболевания***

Несмотря на определенные опасения, связанные с риском обострения СКВ при назначении эстрогенсодержащих контрацептивов, результаты исследований пока не подтверждают данную гипотезу. Так, анализ безопасности применения эстрогенов у пациенток с неактивной или стабильно активной СКВ, не имевших в анамнезе тромбозов и позитивности по аФЛ, показал, что трехфазный КОК (ЭЭ 35 мг и норэтиндрон 0,5–1,0 мг) в течение двенадцати 28-дневных циклов не приводил к увеличению частоты обострений заболевания по сравнению с группой плацебо [19].

Сравнительная оценка КОК (ЭЭ 30 мг и ЛНГ 150 мг) с монотерапией ЛНГ 300 мг/сут и медьсодержащим ВМС [20] не выявила изменения активности СКВ и частоты обострений

во всех группах. Важно отметить, что исследуемый КОК относится к препаратам 2-го поколения, поэтому результаты данной работы следует с осторожностью экстраполировать на другие КОК с более высоким содержанием эстрогенов.

Данные о влиянии гестагенсодержащих контрацептивов на течение СКВ немногочисленны. Использование хлормадинона ацетата и ципротерона ацетата при СКВ на протяжении 46 мес сопровождалось снижением частоты обострений СКВ [21].

Контрацепция при других ИВРЗ изучена в меньшей степени. В исследовании по типу «случай-контроль» у 176 пациенток с РА скорректированный относительный риск (ОР) утяжеления течения заболевания на фоне использования КОК на протяжении более 5 лет составил 0,1 (95% доверительный интервал, ДИ 0,01–0,6) [22]. Более длительные наблюдения также не обнаружили отрицательного воздействия КОК на активность РА [23].

Несмотря на оптимистичные результаты представленных работ, применение КОК по-прежнему должно быть персонализированным, при этом обязательным условием их назначения является стабильно низкая активность ИВРЗ.

### ***Риск тромботических осложнений***

Пациенты с ИВРЗ имеют более высокий риск тромбозов даже при отсутствии аФЛ [24], что отражено в шкале риска ВТЭ у нехирургических больных PADUA [25]. Несмотря на это, наличие аФЛ остается наиболее значимым фактором риска тромбозов у таких пациентов [26]. Другими значимыми факторами риска являются наследственные тромбофилии, особенно мутация в гене F5 (мутация Лейден) или протромбина, а также беременность, нефротический синдром, курение. Работы, посвященные оценке риска тромбозов при использовании КОК у больных, позитивных по аФЛ, отсутствуют.

В крупном исследовании, включавшем 1930 пациенток с СКВ, основными факторами риска тромбозов были курение, длительность заболевания, наличие нефрита и позитивность по аФЛ [27]. В более ранних работах не отмечено увеличения частоты тромботических осложнений при сравнении с группой плацебо [19] и при сравнении КОК (ЭЭ 30 мг и ЛНГ 150 мг) и монотерапии ЛНГ 300 мг/сут [20].

Установлено, что назначение КОК пациенткам с СКВ, имеющим повышенный риск тромбообразования, увеличивает шанс развития ВТЭ с 2,23 до 6,61 в зависимости от типа и дозы гестагенового компонента [28].

Применение контрацептивов, содержащих только гестагены, сопровождается меньшим риском тромбообразования по сравнению с комбинированными препаратами. Кроме того, их назначение может быть актуально при тромбоцитопении в рамках СКВ или антифосфолипидного синдрома (АФС) при использовании антикоагулянтов благодаря уменьшению выраженности кровопотерь при менструациях [29].

Метаанализ, включавший 8 исследований (2 из них с участием женщин с высоким риском ВТЭ), продемонстрировал, что применение гестагенсодержащих контрацептивов в целом не связано с повышением риска ВТЭ (ОР 1,03; 95% ДИ 0,76–1,39) [30]. Однако при анализе подгрупп из двух исследований, в которых пациентки получали ДМПА, отмечено значимое увеличение риска ВТЭ, что может быть обусловлено более высокими дозами гестагена в этом контрацептиве. Прием таблетированных гестагенов не увеличивал риск ВТЭ.

В последующем значимое повышение риска ВТЭ при использовании ДМПА не подтверждено, даже у женщин с предшествующей ВТЭ в анамнезе [31]. Риск ВТЭ при применении подкожных имплантатов этоноргестрела не изучен.

Отсутствие достаточной информации об использовании гестагенсодержащих контрацептивов, особенно у позитивных по аФЛ пациенток, не позволяет рекомендовать данный вид контрацепции в более расширенном виде, чем КОК [32].

Несмотря на высокую эффективность и предполагаемую безопасность применения ВМС при ИВРЗ, этой проблеме посвящены единичные исследования [33].

#### Лекарственное взаимодействие

Возможное взаимодействие контрацептивов с противоревматическими препаратами может приводить к изменению эффективности препаратов обеих групп, поэтому важно его своевременное выявление. Назначение КОК может увеличить концентрацию глюкокортикоидов (ГК) и циклоспорина, тогда как мифенолата мифетил способен уменьшать эффективность КОК [1].

#### Позиция ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology)

В рекомендациях EULAR 2017 г., посвященных тактике ведения женщин с СКВ и/или АФС, планирующих беременность, беременных или в перименопаузе, допускается применение внутриматочных негормональных контрацептивов независимо от текущего статуса ИВРЗ, в то время как ЛНГ-содержащих ВМС — только при потенциальной пользе местного высвобождения ЛНГ. Отмечается безопасность КОК и гестагенсодержащих контрацептивов при неактивной или устойчиво активной СКВ при отсутствии аФЛ. При позитивности по аФЛ гормональная контрацепция не показана [34].

В рекомендациях ACR по репродуктивному здоровью женщин с ИВРЗ контрацепция обсуждается более детально [35]. Так, при наличии аФЛ предлагается отдавать предпочтение ВМС, в том числе гестагенсодержащим. Назначение КОК строго не рекомендуется. При отсутствии аФЛ допус-

кается применение большинства описанных выше методов контрацепции, в том числе КОК. Однако отмечается, что при СКВ следует избегать назначения трансдермальных пластырей с эстрогенами (из-за большего высвобождения эстрогенов и более высокого риска обострения СКВ). При умеренной и высокой активности СКВ, особенно у больных с нефритом, преимущество отдается не содержащим эстроген средствам контрацепции. Во всех случаях при отсутствии противопоказаний следует использовать методы контрацепции с наибольшей эффективностью.

Отдельно подчеркивается возможность применения ВМС даже у получающих иммуносупрессивную терапию больных в связи с отсутствием данных о значимом увеличении риска генитальных инфекций. Кроме того, женщинам, имеющим высокий риск остеопороза или принимающим на постоянной основе ГК, не рекомендовано назначение ДМПА из-за дополнительного снижения МПК. При лечении мифенолата мифетил применяются не содержащие эстроген средства контрацепции из-за возможного снижения контрацептивного эффекта.

#### Заключение

Контрацепция — важный аспект поддержания репродуктивного здоровья женщин с ИВРЗ и сохраненным менструальным циклом. Беременность рекомендуется планировать на фоне низкой активности ИВРЗ. Выбор метода контрацепции должен осуществляться совместно гинекологом и ревматологом, к его обсуждению необходимо привлекать пациентку, которая должна быть хорошо информирована о пользе и рисках контрацепции. При этом в каждом случае важно учитывать особенности течения ИВРЗ. Решение о назначении эстрогенсодержащих контрацептивов должно соотноситься с риском обострения ИВРЗ и наличием аФЛ. Перспективными направлениями дальнейших исследований могут быть популяционное изучение применения контрацепции, а также оценка влияния эстетролсодержащего контрацептива на систему гемостаза у женщин с ИВРЗ.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Sammaritano LR. Contraception in Patients with Rheumatic Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 May;43(2):173-188. doi: 10.1016/j.rdc.2016.12.001.
- Schwarz EB, Manzi S. Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun 15;59(6):863-6. doi: 10.1002/art.23712.
- Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, et al. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Mar;63(3):358-65. doi: 10.1002/acr.20402. Epub 2010 Nov 15.
- Østensen M, von Eisebeck M, Villiger PM. Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease. *J Rheumatol.* 2007 Jun;34(6):1266-9. Epub 2007 May 15.
- Ferguson S, Trupin L, Yazdany J, et al. Who receives contraception counseling when starting new lupus medications? The potential roles of race, ethnicity, disease activity, and quality of communication. *Lupus.* 2016 Jan; 25(1):12-7. doi: 10.1177/0961203315596079. Epub 2015 Jul 19.
- Kestelman P, Trussell J. Efficacy of the simultaneous use of condoms and spermicides. *Fam Plann Perspect.* 1991 Sep-Oct;23(5): 226-7, 232.
- d'Arcangues C. Worldwide use of intrauterine devices for contraception. *Contraception.* 2007 Jun;75(6 Suppl):S2-7. doi: 10.1016/j.contraception.2006.12.024. Epub 2007 Apr 19.
- Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, et al. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception.* 2002 Feb;65(2):129-32. doi: 10.1016/s0010-7824(01)00302-x.
- Stringer EM, Kaseba C, Levy J, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Aug;197(2):144.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.031.
- Кузнецова ИВ. Метаболические эффекты комбинированной гормональной контрацепции и риск тромботических осложнений. *Акушерство и гинекология.* 2016;(7):108-114. [Kuznetsova IV. Metabolic effects of combined hormonal contraception and a risk for thrombotic events. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016;(7):108-114. (In Russ.)].
- Stam-Slob MC, Lambalk CB, van de Ree MA. Contraceptive and hormonal treatment options for women with history of



- venous thromboembolism. *BMJ*. 2015 Oct 8; 351:h4847. doi: 10.1136/bmj.h4847.
12. Morimont L, Haguët H, Dogne JM, et al. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 9;12:769187. doi: 10.3389/fendo.2021.769187. eCollection 2021.
13. Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med*. 2003 Feb;3(1):69-84. doi: 10.1055/s-2003-38334.
14. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021 Apr;103(4):213-221. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.001. Epub 2021 Jan 9.
15. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Долгов ЕД, Ермаков ВВ. Эндокринно-метаболические эффекты оральных контрацептивов, содержащих эстетрол и дроспиренон. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(4):146-150. [Orazov MR, Radzinsky VE, Dolgov ED, Ermakov VV. Endocrine and metabolic effects of oral contraceptives containing estetrol and drospirenone. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2022;21(4):146-150. (In Russ.)].
16. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Долгов ЕД, Ермаков ВВ. Риски венозных тромбозов при использовании гормональных контрацептивов, содержащих эстетрол и дроспиренон. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(6):125-130. [Orazov MR, Radzinsky VE, Dolgov ED, Ermakov VV. Risks of venous thromboembolism when using hormonal contraceptives containing estetrol and drospirenone. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2022;21(6):125-130. (In Russ.)].
17. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 415: Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Obstet Gynecol*. 2008 Sep;112(3):727-30. doi: 10.1097/AOG.0b013e318188d1ec.
18. Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, et al. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception*. 2001 Aug;64(2):125-33. doi: 10.1016/s0010-7824(01)00234-7.
19. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550-8. doi: 10.1056/NEJMoa051135.
20. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2539-49. doi: 10.1056/NEJMoa050817.
21. Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarpabin PY, et al. Pregnancy and oral contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception*. 2011 Mar;83(3):229-37. doi: 10.1016/j.contraception.2010.08.012. Epub 2010 Oct 30.
22. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996 Feb;55(2):94-8. doi: 10.1136/ard.55.2.94.
23. Drossaers-Bakker KW, Zwiderman AH, van Zeven D, et al. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 May;61(5):405-8. doi: 10.1136/ard.61.5.405.
24. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбозовосложения и аутоиммунитета. Терапевтический архив. 2020;92(5):4-14. [Nasonov EL, Reshetniak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: a link between thrombosis autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):4-14. (In Russ.)].
25. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):338S-400S. doi: 10.1378/chest.126.3\_suppl.338S.
26. 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 Jun;36(6):1195-9. doi: 10.3899/jrheum.081194. Epub 2009 May 15.
27. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):238-41. doi: 10.1136/ard.2008.093013. Epub 2008 Sep 9.
28. Stam-Slob MC, Lambalk CB, van de Ree MA. Contraceptive and hormonal treatment options for women with history of venous thromboembolism. *BMJ*. 2015 Oct 8; 351:h4847. doi: 10.1136/bmj.h4847.
29. Yamakami LY, de Araujo DB, Silva CA, et al. Severe hemorrhagic corpus luteum complicating anticoagulation in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2011;20(5):523-526. doi: 10.1177/0961203310383300
30. Rott H. Thrombotic risks of oral contraceptives. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012 Aug;24(4):235-40. doi: 10.1097/GCO.0b013e328355871d.
31. Le Moigne E, Tromeur C, Delluc A, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism on progestin-only contraception: a cohort study. *Haematologica*. 2016 Jan;101(1):e12-4. doi: 10.3324/haematol.2015.134882. Epub 2015 Oct 9.
32. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol*. 2006 Jun;107(6):1453-72. doi: 10.1097/00006250-200606000-00055.
33. 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):877-80. doi: 10.1177/0961203306071706.
34. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770. Epub 2016 Jul 25.
35. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Apr;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191. Epub 2020 Feb 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.12.2023/20.01.2024/22.01.2024

#### **Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

Статья подготовлена в рамках научной темы №1021051503111-9 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was conducted within scientific topic №1021051503111-9 "Improving the diagnosis and pharmacotherapy of spondyloarthritis based on comparative results of prognostic (including molecular biological, molecular genetic, clinical imaging) factors of disease progression studying and the level of quality of life of patients."

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Паневин Т.С. <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Сметник А.А. <https://orcid.org/0000-0002-0627-3902>

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>