DOI: https://doi.org/10.17816/CS640894 EDN: TMQHIG

Риск тромбоэмболических событий у пациенток, принимающих комбинированные оральные контрацептивы и заместительную гормональную терапию, а также методы их профилактики: обзор литературы

Н.А. Сурикова[1], А.С. Глухова[2], Е.Е. Кравченко[1], В.А. Вишняков[1], Е.И. Мокин[1]

[1] Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия;
[2] Медицинский центр «Одонт», Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В настоящее время риск тромбоэмболических осложнений при приёме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и заместительной гормональной терапии может вызывать опасения как у врачей, так и у пациентов. Целью работы был анализ имеющихся данных о приёме КОК и риске развития тромбоэмболии. В обзоре представлены материалы отечественных и зарубежных авторов, которые проводили исследования у женщин, принимающих КОК и сталкивающихся с тромбоэмболическими осложнениями. Для написания статьи использовано 37 различных источников литературы — статьи, опубликованные в международных базах цитирования PubMed (MEDLINE), Scopus, а также размещённые в РИНЦ фундаментальные исследования, монографии. Отбор данных осуществляли по ключевым словам: «сердечно-сосудистые заболевания», «комбинированные оральные контрацептивы», «КОК», «тромбоэмболия лёгочной артерия», «ТЭЛА», «инфаркт миокарда». Из анализа исключали материалы, авторство которых не установлено, учебные пособия, околонаучные интернет-ресурсы, а также не соответствующие тематике исследования.

По результатам обзора выявлено, что применение КОК может влиять на риск развития тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА), однако стоит учитывать, что на образование тромбов влияют и другие факторы. Некоторые исследования показывают, что использование КОК третьего и четвёртого поколений может увеличивать риск развития ТЭЛА, однако этот риск всё равно остаётся относительно невысоким. Важно отметить, что решение о применении КОК и выборе конкретного препарата должно приниматься врачом на основе индивидуальных особенностей пациентки, её медицинской истории и факторов риска. Необходимо помнить, что отказ от КОК не гарантирует полного отсутствия риска развития ТЭЛА, так как на него влияют и другие факторы, такие как наследственность, образ жизни, наличие других заболеваний и т.д.

Ключевые слова: факторы риска; комбинированные оральные контрацептивы; тромбоэмболия лёгочной артерии; сердечно-сосудистые заболевания.

Как цитировать:
Сурикова Н.А., Глухова А.С., Кравченко Е.Е., Вишняков В.А., Мокин Е.И. Риск тромбоэмболических событий у пациенток, принимающих комбинированные оральные контрацептивы и заместительную гормональную терапию, а также методы их профилактики: обзор литературы // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 2. С. 168–175. DOI: 10.17816/CS640894 EDN: TMQHIG

Рукопись получена: 02.11.2024 **Рукопись одобрена:** 22.05.2025 **Опубликована online:** 25.06.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/CS640894 EDN: TMQHIG

Risk of Thromboembolic Events in Women Using Combined Oral Contraceptives and Hormone Replacement Therapy, and Their Prevention: A Review

Nina A. Suricova[1], Anna S. Gluchova[2], Evgeny E. Kravchenko[1], Vladislav A. Vishnyakov[1], Evgeny I. Mokin[1]

[1] Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;
[2] Odont Medical Center, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The risk of thromboembolic complications associated with the use of combined oral contraceptives (COCs) and hormone replacement therapy is a concern for both physicians and patients. The work aimed to analyze existing data on the use of COCs and their associated thromboembolic risk. This review summarizes the findings of Russian and international studies conducted in women using COCs who experienced thrombotic complications. A total of 37 sources were used, including articles indexed in international citation databases such as *PubMed* (*MEDLINE*) and *Scopus*, as well as foundational studies and monographs indexed in the Russian Science Citation Index (RSCI). Data were selected using the following keywords: *сердечно-сосудистые заболевания* (*cardiovascular diseases*), *комбинированные оральные контрацептивы* (*combined oral contraceptives*), *КОК* (*COCs*), *тромбоэмболия лёгочной артерии* (*pulmonary embolism*), *ТЭЛА* (*PE*), and *инфаркт миокарда* (*myocardial infarction*). Materials with unidentified authorship, educational manuals, pseudoscientific online sources, and publications not relevant to the topic were excluded.

The review revealed that the use of COCs may influence the risk of developing pulmonary embolism (PE); however, thrombus formation is also affected by additional factors. Some studies suggest that third- and fourth-generation COCs may be associated with a higher risk of PE, although the absolute risk remains relatively low. It is important to emphasize that the decision to initiate COC use and the selection of a specific drug should be made by a physician based on the patient's individual characteristics, medical history, and risk factors. Notably, discontinuation of COCs does not eliminate the risk of PE entirely, as hereditary predisposition, lifestyle, and comorbid conditions may also contribute.

Keywords: risk factors; combined oral contraceptives; pulmonary embolism; cardiovascular diseases.

To cite this article:
Suricova NA, Gluchova AS, Kravchenko EE, Vishnyakov VA, Mokin EI. Risk of Thromboembolic Events in Women Using Combined Oral Contraceptives and Hormone Replacement Therapy, and Their Prevention: A Review. *CardioSomatics.* 2025;16(2):168–175. DOI: 10.17816/CS640894 EDN: TMQHIG

Submitted: 02.11.2024 **Accepted:** 22.05.2025 **Published online:** 25.06.2025

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) — третье по частоте возникновения сердечно-сосудистое заболевание, уступает лидирующие позиции только инфарктам и инсультам [1].

В этиологии ТЭЛА зачастую имеется разделение на неспровоцированную, т.е. возникшую без воздействия факторов риска, и спровоцированную, т.е. появившуюся на фоне неблагоприятного воздействия различных заболеваний и состояний. К состояниям, способным увеличить риск ТЭЛА, относят возраст пациента, ожирение, иммобилизацию, хирургические вмешательства, травмы и переломы, тромбоз поверхностных вен, злокачественные новообразования. У женщин имеются дополнительные провоцирующие тромбоэмболию факторы — беременность, послеродовой период, приём комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [2]. Тем не менее эта классификация подвергается критике, так как имеет много «серых зон» и может вызывать недооценку суммирования провоцирующих факторов в риске возникновения и рецидива ТЭЛА [3]. Приём КОК чаще всего провоцирует развитие ТЭЛА у женщин детородного возраста, в среднем увеличивая вероятность тромбоза в 2–6 раз [4].

Согласно Рекомендациям Европейского сообщества кардиологов по диагностике и лечению острой ТЭЛА (2019 г.), приём ЗГТ и КОК относят к умеренным факторам риска [5].

Цель работы — провести анализ и обобщить имеющиеся данные о приёме КОК и риске развития ТЭЛА.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В обзоре представлены материалы отечественных и зарубежных авторов, которые проводили исследования у женщин, принимавших КОК, с тромбоэмболическими осложнениями. Для написания статьи использовано 37 различных источников литературы — статьи, размещённые в международных базах цитирования PubMed (MEDLINE), Scopus, а также опубликованные в РИНЦ фундаментальные исследования, монографии. Отбор данных осуществляли по ключевым словам: «сердечно-сосудистые заболевания», «комбинированные оральные контрацептивы», «КОК», «тромбоэмболия лёгочной артерия», «ТЭЛА», «инфаркт миокарда». Из анализа исключали материалы, авторство которых не установлено, учебные пособия, околонаучные интернет-ресурсы, а также публикации, не соответствующие тематике исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Краткая характеристика комбинированных оральных контрацептивов

КОК пользуются большой популярностью во всём мире. Помимо функции предотвращения нежелательной беременности, они могут широко применяться при дисменорее, синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [6, 7]. С 1994 по 2019 г. число пользователей КОК увеличилось с 97 до 151 млн, при этом в 27 странах более 20% женщин репродуктивного возраста, способных к беременности, сообщили об их использовании [8].

Возникновение ТЭЛА на фоне приёма ОК — достаточно редкое, но серьёзное осложнение, способное привести к неблагоприятным последствиям. При изучении различных составов КОК подтверждён тромбогенный эффект всех групп препаратов, но выявлены различия в риске возникновения тромбозов. Контрацептивы с 30 мкг эстрогена и левоноргестрелом в качестве прогестагена более безопасны, чем контрацептивы с повышенным содержанием эстрогена и левоноргестрелом, а также ацетатом ципротерона или дроспиреноном в качестве прогестагенов [9]. При помощи анализа более 5062 случаев венозной тромбоэмболии (ВТЭ) Y. Vinogradova и соавт. выяснили, что текущее воздействие любого КОК связано с повышенным риском ВТЭ [отношение шансов (ОШ) 2,97, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,78–3,17] по сравнению с отсутствием воздействия в предыдущем году. Соответствующие риски, связанные с текущим воздействием дезогестрела (ОШ 4,28, 95% ДИ 3,66–5,01), гестодена (ОШ 3,64, 95% ДИ 3,00–4,43), дроспиренона (ОШ 4,12, 95% ДИ 3,43–4,96) и ципротерона (ОШ 4,27, 95% ДИ 3,57–5,11), значительно выше, чем риски для контрацептивов второго поколения левоноргестрела (ОШ 2,38, 95% ДИ 2,18–2,59) и норэтистерона (ОШ 2,56, 95% ДИ 2,15–3,06), а также для норгестимата (ОШ 2,53, 95% ДИ 2,17–2,96). Число дополнительных случаев ВТЭ в год на 10 тыс. пролеченных женщин было самым низким для левоноргестрела (ОШ 6,00, 95% ДИ 5,00–7,00) и норгестимата (ОШ 6,00, 95% ДИ 5,00–8,00), а самым высоким — для дезогестрела (ОШ 14, 95% ДИ 11,00–17,00) и ципротерона (ОШ 14, 95% ДИ 11,00–17,00) [10].

КОК на основе эстрадиола (E2) и недавняя ассоциация эстетрола (E4) с дроспиреноном (DRSP) считаются более физиологическими, что потенциально приводит к снижению риска ВТЭ.

Сравнительный анализ синтетических и натуральных КОК показал снижение риска ВТЭ на 33% среди пользователей КОК на основе натурального эстрогена по сравнению с КОК на основе синтетического эстрогена [11].

Контрацептивы третьего и четвёртого поколения считаются менее безопасными в отношении ТЭЛА, чем контрацептивы первого и второго поколения — по эпидемиологическим исследованиям риск ВТЭ вырастал у пользователей КОК первого и второго поколения примерно в 2 раза, в то время как у пользователей третьего и четвёртого поколения — примерно в 4 раза.

После освещения повышенного риска тромбоэмболических событий у пациенток, использующих КОК третьего и четвёртого поколения, доля пациенток, использующих КОК первого и второго поколения, выросла с 50 до почти 75% с 2009 до 2013 г. Анализ количества госпитализаций по поводу ТЭЛА с 2010 по 2013 г., проведённый

A. Tricotel и соавт., подтвердил снижение количества случаев госпитализации на 10,6% среди женщин от 15 до 49 лет при возрастании доли принимаемых КОК со сниженным риском [12].

Согласно работе L. Morimont и соавт. (2021 г.), КОК, содержащие этинилэстрадиол (ЭЭ) в сочетании с левоноргестрелом, норэтистерона ацетатом или норгестиматом, характеризуются наиболее благоприятным профилем безопасности в отношении тромботического риска. В то же время применение КОК на основе ЭЭ с гестоденом, дезогестрелом или дроспиреноном ассоциировано с более высокой частотой ВТЭ, составляющей 9–12 случаев на 10 тыс. женщин в год. Однако этот показатель остаётся ниже, чем при физиологической беременности и в послеродовом периоде, где риск оценивается в 20 случаев на 10 тыс. женщин в год. Важно отметить, что максимальная вероятность тромботических осложнений наблюдается в течение первого года приёма КОК, а также после возобновления их использования после перерыва [38].

В дополнение к этому клинические рекомендации, представленные в исследовании de Barros и соавт. (2024 г.), подчёркивают преимущество длительно действующих обратимых контрацептивов (LARC) как наиболее безопасной альтернативы с точки зрения тромбогенного потенциала. В частности, этоногестрел-высвобождающий имплантат (ENG) и левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система (LNG-IUS) не только обладают высокой эффективностью, но и не увеличивают риск ВТЭ, в отличие от КОК. Таким образом, при выборе метода контрацепции у пациенток с факторами риска ВТЭ предпочтение следует отдавать либо КОК с прогестинами первого поколения (левоноргестрел, норэтистерон), либо неоральным формам LARC, что позволяет минимизировать вероятность тромбоэмболических осложнений [39].

Патогенез венозных и артериальных тромбозов у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы

Биологические пути и биомаркёры, связанные с побочными эффектами гормональной контрацепции, остаются неясными и требуют дополнительных исследований. При приёме КОК выявлена сильная положительная корреляция сывороточных гидропероксидов с hsCRP, маркёром слабовыраженного хронического воспаления, у молодых здоровых женщин, что может играть роль в возникновении риска тромботических осложнений. [13]

Воспалительный биомаркёр — высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) — добавляет прогностическую информацию о сердечно-сосудистом риске, сопоставимую с артериальным давлением или холестерином. Значения <1, 1–3 и >3 мг/л указывают на более низкий, средний или более высокий относительный сердечно-сосудистый риск соответственно [14].

При изучении образцов крови выявлены повышенные маркёры окислительного стресса (≥400 единиц FORT) у 77,0% женщин, принимающих гормональную контрацепцию, против 1,6% женщин, не принимавших препараты. У женщин с уровнем гидропероксида ≥400 единиц в 8 раз чаще был повышен высокочувствительный С-реактивный белок ≥2 мг/л [13].

Одним из важных звеньев гемостаза является фактор Виллебранда (ФВ). ФВ циркулирует в плазме в виде мультимерного гликопротеина. Его прямое участие в процессе гемостаза подтверждается наблюдением, что его абсолютное или функциональное отсутствие вызывает нарушение свёртываемости крови, или болезнь Виллебранда, которая характеризуется слизисто-кожными длительными кровотечениями и, как правило, дефицитом антигемофильного фактора (фактора VIII; FVIII). 17β-эстрадиол способен вызывать увеличение уровня ФВ путём стимулирования эндотелиальных клеток и их репликации, причём эффект 17β-эстрадиола был дозозависимым [15]. При сравнении группы из 50 пациенток, принимавших КОК (ЭЭ 0,03 мг, левоноргестрел 0,15 мг), и 50 пациенток, не принимавших никакие препараты при СПКЯ, выявлено повышение фактора XI, фактора V, комплекса TAT III, D-димера и tPA, что указывало на процессы гиперкоагуляции [16]. КОК с низким содержанием эстрогенов и различными прогестинами также оказывали прокоагуляционный эффект: уровень D-димера и протеина S повышался у некоторых женщин до патологического к третьему месяцу приёма и сохранялся за пределами референсных значений после 6 мес. применения [17].

Влияние КОК на процессы тромбообразования также подтверждается увеличением риска тромботических инсультов и инфарктов миокарда: в 0,9–1,7 раза при использовании КОК, содержащих ЭЭ в дозе 20 мкг, и в 1,3–2,3 раза при использовании контрацептивов, содержащих ЭЭ в дозе 30–40 мкг, при этом различия в риске в зависимости от типа прогестина относительно небольшие [18].

Женщины, принимающие КОК, содержащие эстрогены и прогестагены, демонстрируют активацию свёртывания крови, аналогичную той, которая наблюдается во время беременности. Эти препараты вызывают увеличение фактора II (протромбина), фактора VIII, фактора IX и фибриногена наряду с уменьшением естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеина C и протеина S), тем самым вызывая дисбаланс между активностью свёртывания крови и её контролем по принципу отрицательной обратной связи. Фибринолитическая система также подвержена влиянию КОК, о чём свидетельствует увеличение активатора тканевого плазминогена, комплексов плазмин-альфа2-антиплазмина и D-димера у пользователей КОК. Параллельно с этими изменениями наблюдается также увеличение антифибринолитической активности с последующим дисбалансом между свёртыванием крови и фибринолизом [19].

Факторы риска развития тромбоэмболий при приёме комбинированных оральных контрацептивов и их коррекция

Учитывая распространённость приёма КОК и ЗГТ, необходимо обозначить основные дополнительные факторы, повышающие риск тромбоэмболий, и методы их коррекции.

Некоторые лекарственные средства в сочетании с приёмом КОК могут давать существенное возрастание риска. Достаточно часто приём КОК сочетается с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) по причине хронического болевого синдрома или сопутствующих заболеваний. При наблюдении 2 млн женщин в Дании с 1996 по 2017 г. число экстравенозных тромбоэмболических событий на 100 тыс. женщин в течение первой недели лечения НПВП по сравнению с неиспользованием НПВП составило 4 (от 3 до 5) у женщин, не использующих гормональную контрацепцию, 23 (от 19 до 27) у женщин, использующих гормональную контрацепцию высокого риска, 11 (от 7 до 15) у тех, кто использует гормональную контрацепцию среднего риска, и 3 (от 0 до 5) у тех, кто использует гормональную контрацепцию низкого/нулевого риска [20].

Дополнительным фактором риска тромбоэмболий может быть СПКЯ. У женщин, страдающих СПКЯ и не принимающих КОК, риск ВТЭ в 1,5 раза выше, чем у здоровых женщин, не принимающих КОК. Хотя КОК являются препаратами первой линии в лечении таких проявлений СПКЯ, как гирсутизм, акне и расстройства менструального цикла, их приём у женщин с СПКЯ повышал риск ВТЭ в 2 раза [21].

Французское когортное исследование с изучением данных по почти 5 млн женщин обнаружило повышенные риски осложнений у женщин старше 35 лет — эта категория составила 26,1% от всех случаев использования КОК и 56,7% серьёзных побочных эффектов, в которые были включены ТЭЛА, инфаркт миокарда, инсульты и комбинация этих событий.

Женщины с самым низким социально-экономическим статусом имели в 1,4 раза более высокий риск ТЭЛА [22].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относительными противопоказаниями по использованию КОК для избежания ТЭЛА являются наличие родственников первой степени родства с перенесённой ТЭЛА до 45 лет, лёгочная гипертензия, а также длительная неподвижность, не связанная с хирургическим вмешательством. Абсолютными противопоказаниями для пациентов являются диагностированная ранее тромбофилия, операция с длительной иммобилизацией, наличие в анамнезе тромбоза глубоких вен, ТЭЛА или тромбоза церебральных вен [23].

При этом в рекомендациях ВОЗ 2010 г. указано, что использование эстрогенсодержащих контрацептивов несёт «неприемлемый риск для здоровья» во время устоявшегося лечения ВТЭ антикоагулянтами [24], хотя Научный и стандартизационный комитет Международного общества по тромбозу и гемостазу рекомендует женщинам с диагнозом «гормонально-ассоциированной ВТЭ» продолжать приём КОК и ЗГТ эстрогенами до тех пор, пока они не прекратят антикоагулянтную терапию, поскольку любой протромботический эффект ЗГТ, вероятно, будет подавлен интенсивной антикоагуляцией, тогда как риск меноррагии, связанный с прекращением ЗГТ, может быть усилен антикоагулянтами [25].

При анализе исследований EINSTEIN-DVT и PE, изучавших возрастание риска тромбоэмболий при приёме гормональных контрацептивов во время антикоагуляции, 7 случаев ВТЭ зарегистрировано во время использования ЗГТ, тогда как 38 событий — в период без использования, что дало приблизительную плотность заболеваемости 3,7%/год на ЗГТ и 4,7%/год без такой терапии. Рецидивирующая ВТЭ происходила примерно с одинаковой частотой у пациентов, получавших ривароксабан и эноксапарин / антагонисты витамина К [26].

Хотя тромбофилии относятся к абослютным противопоказаниям при приёме КОК, они являются достаточно гетерогенной группой заболеваний, поэтому риск ТЭЛА напрямую зависит от разновидности мутации. Условно тромбофилии можно разделить на лёгкие (дефицит фактора V Лейдена и мутация протромбина-G20210A) и тяжёлые (дефицит антитромбина, дефицит протеина С, дефицит протеина S, двойная гетерозиготность или гомозиготность фактора V Лейден и мутация протромбина-G20210A).

Абсолютный риск ВТЭ намного выше у принимающих КОК пациенток с тяжёлой тромбофилией, чем у пациенток с лёгкой тромбофилией (4,3–4,6 против 0,49–2,0 на 100 таблетко-лет соответственно). Различия в абсолютных рисках отмечены также у женщин, не страдающих этим заболеванием (0,48–0,7 против 0,19–0,0), но с оговоркой, что абсолютные риски оценивались у родственников пациенток с тромбофилией и ВТЭ (т.е. с положительным семейным анамнезом) [27].

Несмотря на повышение риска тромбоэмболий, генетический скрининг при назначении КОК рутинно не рекомендуется из-за [28] высокой распространённости многих вариантов мутаций, а также неоднородности вероятности возрастания риска тромбоэмболических осложнений в зависимости от расы и сопутствующих факторов риска [26]. Для некоторых видов мутаций, таких как гомозиготы по мутации метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T MTHFR), не выявлено повышения риска тромбоэмболии, риск был умеренно повышен у носителей гетерозигот FVL (фактора Лейдена) или PT20210 (протромбина). Двойные носители двух генетических вариантов оказали влияние на риск ВТЭ, значительно возросшее, но более слабое, чем считалось ранее [29].

Американская ассоциация гематологов считает, что тестирование пациентов с ВТЭ или родственников пациентов с ВТЭ и тромбофилией показывает умеренную или высокую вероятность обнаружения положительного

результата теста, что предполагает, что дополнительная ценность знания о наличии или отсутствии тромбофилии может быть низкой. Рутинное тестирование на тромбофилию может привести к гипердиагностике, определяемой как маркировка человека заболеванием или аномальным состоянием, которое не причинило бы человеку клинического вреда, если бы не было обнаружено, хотя он может понести физический, психологический или финансовый вред, если состояние будет обнаружено [30].

Прогестагеновые инъекционные контрацептивы имеют меньший перечень противопоказаний в отношении риска тромбоэмболий, так как прогестагены меньше стимулируют процессы коагуляции [31].

В относительные показатели для инъекционных и имплантируемых прогестагенов включён текущий тромбоз на фоне проводимой антикоагулянтной терапии, абсолютных противопоказаний по риску возникновения ТЭЛА не выявлено [23].

Пациентки с ожирением, принимающие КОК, в среднем имели риск ВТЭ в 5–8 раз выше, чем пациентки с ожирением без приёма препаратов, и примерно в 10 раз выше, чем пациентки без ожирения и приёма препаратов, причём риск ВТЭ возрастал по мере возрастания ИМТ [32].

Несмотря на то что курение вместе с приёмом КОК повышало риск ишемического инсульта, связь между курением и тромбоэмболиями не обнаружена. При анализе 700 чешских женщин с ВТЭ доля курящих среди них была не выше, чем в общей популяции [33].

Использование гормональной контрацепции у пациенток с системной красной волчанкой разрешено в случаях стабильного неактивного заболевания при низких рисках тромбоза, а также отрицательными антифосфолипидными антителами. Внутриматочная спираль может быть предложена всем пациенткам с системной красной волчанкой и/или антифосфолипидным синдромом (АФС) без каких-либо гинекологических противопоказаний. У женщин с АФС или положительными АФС может быть рассмотрена только прогестиновая гормональная контрацепция с учётом рисков возможного тромбоза.

Использование ЗГТ разрешено у пациенток с тяжёлыми вазомоторными менопаузальными проявлениями при отсутствии АФС, стабильном/неактивном заболевании и низких рисках тромбоза. К общим факторам риска при СКВ относится артериальная гипертония, ожирение, употребление табака, семейный анамнез гормонально зависимых видов рака. У полностью антикоагулированных пациенток с профилем антифосфолипидных антител низкого риска эстрогены могут рассматриваться при персистирующих гинекологических расстройствах, которые не лечатся иным образом [34].

Согласно американским критериям приемлемости методов контрацепции от 2024 г., использование КОК разрешено женщинам во время лактации, но это может увеличивать их тромбоэмболические риски. Как правило, использование этого метода контрацепции рекомендуется через 30–42 дня после родов у пациенток, не имеющих факторов риска, но в некоторых случаях разрешается использование КОК ранее этого срока. Использование гормональной контрацепции через 42 дня после родов осуществляется при учёте противопоказаний как для некормящих пациенток. Не кормящим грудью женщинам не рекомендуется использование КОК в течение 21 дня после родов из-за высоких рисков ВТЭ. При отсутствии других рисков ВТЭ гормональные методы контрацепции допустимы через 21 день после родов, а при их наличии — через 42 дня [35].

При исследовании частоты возникновения ТЭЛА у пациенток разного возраста на популяции японских женщин выявлено, что частота артериальных тромбозов с возрастом растёт, в то время как венозных — уменьшается. Все случаи ТЭЛА имели значительно худший прогноз по сравнению со всеми случаями ВТЭ, хотя летальные исходы при ВТЭ были частыми. В случае ВТЭ, за исключением ситуаций с неизвестным исходом, 291 случай был с хорошим прогнозом, 46 случаев — с плохим прогнозом. В случаях ТЭЛА, за исключением 32 с неизвестными результатами, 83 случая были с хорошим прогнозом, 34 — с плохим прогнозом (33 неизлечимых случая с некоторыми последствиями и один смертельный). При исследовании 543 тромбоэмболических событий чаще всего они встречались у 40-летних (225 событий), за которыми следовали 30-летние (187 событий), 20-летние (86 событий), 50-летние (35 событий) и подростки (10 событий) [36].

Режим приёма КОК мало влиял на риск тромбообразования — при приёме препаратов, содержащих ЭЭ и левоноргестрел, в режиме 84/7 или 365/0 значительного увеличения случаев ВТЭ не обнаружено [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам обзора выявлено, что применение КОК может влиять на риск развития ТЭЛА, однако стоит учитывать, что на образование тромбов влияют и другие факторы. Некоторые исследования показывают, что использование КОК третьего и четвёртого поколений может увеличивать риск развития ТЭЛА, однако этот риск всё равно остаётся относительно невысоким. Важно отметить, что решение о применении КОК и выборе конкретного препарата должно приниматься врачом на основе индивидуальных особенностей пациентки, её медицинской истории и факторов риска. Необходимо помнить, что отказ от КОК не гарантирует полного отсутствия риска развития ТЭЛА, так как на него влияют и другие факторы, такие как наследственность, образ жизни, наличие других заболеваний и т.д.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.С. Глухова, Н.А. Сурикова — идея исследования, поиск и отбор источников, обсуждение результатов, написание статьи,

финальное редактирование текста; Е.Е. Кравченко, В.А. Вишняков, Е.И. Мокин — поиск и отбор источников, написание статьи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.S. Gluchova, N.A. Suricova: conceptualization, investigation, writing—original draft, writing—review & editing; E.E. Kravchenko, V.A. Vishnyakov, E.I. Mokin: investigation, writing—original draft. All the authors made substantial contributions to the conceptualization, investigation, and manuscript preparation, and reviewed and approved the final version prior to publication.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests (personal, professional, or financial) related to for-profit, not-for-profit or financial third parties, whose interests may be affected by the content of the article, and no other relationships, activities, or interests to disclose for the last three years.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: All data generated during this study are available in this article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363–2371. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488 EDN: USAIDF

2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):3–14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6

3. Patel KV, Pandey A, de Lemos JA. Conceptual Framework for Addressing Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in the Era of Precision Medicine. *Circulation.* 2018;137(24):2551–2553. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035289

4. Rashidi HH, Tran NK, Betts EV, et al. Machine learning in the coagulation and hemostasis arena: an overview and evaluation of methods, review of literature, and future directions. *J Thromb Haemost.* 2023;21(4):728–743. doi: 10.1016/j.jtha.2023.01.001 EDN: YYBTFX

5. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022;43(8):716–799. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892 EDN: YHSYOD

6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405 EDN: QGDIKF

7. Mirabelli MH, Devine MJ, Singh J, Mendoza M. The Preparticipation Sports Evaluation. *Am Fam Physician.* 2015;92(5): 371–376.

8. Nishat S, Jafry AT, Martinez AW, Awan FR. Paper-based microfluidics: Simplified fabrication and assay methods. *Sens Actuators B Chem.* 2021;336:129681. doi: 10.1016/j.snb.2021.129681 EDN: DMEMMZ

9. United Nations: Department of Economic and Social Affairs. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet. United Nations, 2020. Available from: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf Accessed: 25.08.2024

10. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2015;350:h2135. doi: 10.1136/bmj.h2135

11. Douxfils J, Raskin L, Didembourg M, et al. Are natural estrogens used in contraception at lower risk of venous thromboembolism than synthetic ones? A systematic literature review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2024;15:1428597. doi: 10.3389/fendo.2024.1428597 EDN: IEKCSS

12. Liau SY, Read DC, Pugh WJ, et al. Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. *Lett Appl Microbiol.* 1997;25(4):279–283. doi: 10.1046/j.1472-765X.1997.00219.x

13. Cauci S, Xodo S, Buligan C, et al. Oxidative Stress Is Increased in Combined Oral Contraceptives Users and Is Positively Associated with High-Sensitivity C-Reactive Protein. *Molecules.* 2021;26(4):1070. doi: 10.3390/molecules26041070 EDN: ACTJIC

14. Ridker PM. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(6):712–723. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.037 EDN: UOCFSL

15. Nikolay E, Alexey M, Ivan B, Ilya Z. Self-propagating high-temperature synthesis of high-entropy ceramic composition (Hf0.25Ti0.25Cr0.25(FeV)0.25). *N Mater Lett.* 2023;346:134562. doi: 10.1016/j.matlet.2023.134562

16. Manzoor S, Ganie MA, Majid S, et al. Analysis of Intrinsic and Extrinsic Coagulation Pathway Factors in OCP Treated PCOS Women. *Indian J Clin Biochem.* 2021;36(3):278–287. doi: 10.1007/s12291-020-00901-w EDN: FSMECF

17. Oslakovic S, Zadro R. Comparison of the Impact of Four Generations of Progestins on Hemostatic Variables. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(4):448–455. doi: 10.1177/1076029612463426

18. Asubiaro J. The Impact of Hormonal Contraceptives on the Incidence and Progression of Cardiovascular Diseases in Women: A Systematic Review. *Cureus.* 2024;16(7):e65366. doi: 10.7759/cureus.65366 EDN: NTBOXU

19. Barcellona D, Grandone E, Marongiu F. Hormones and thrombosis: the dark side of the moon. *Blood Transfus.* 2024;22(1):46–54. doi: 10.2450/BloodTransfus.535

20. Meaidi A, Mascolo A, Sessa M, et al. Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. *BMJ.* 2023;382:e074450. doi: 10.1136/bmj-2022-074450 EDN: VFKNFC

21. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, et al. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. *CMAJ.* 2013;185(2):E115–E120. doi: 10.1503/cmaj.120677

22. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ.* 2016;353:i2002. doi: 10.1136/bmj.i2002

23. Dhanjal MK. Contraception in women with medical problems. *Obstet Med.* 2008;1(2):78–87. doi: 10.1258/om.2008.080014

24. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed. Geneva: WHO, 2010. Available from: https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789241549158 Accessed: 25.08.2024
25. Kaur S, Kidambi S, Ortega-Ribera M, et al. In Vitro Models for the Study of Liver Biology and Diseases: Advances and Limitations. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2023;15(3):559–571. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.11.008 EDN: ZVYPHS
26. Martinelli I, Lensing AWA, Middeldorp S, 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
27. Vermylen J, Hoylaerts MF. The procoagulant effects of air pollution. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):250–251. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02344.x
28. Squires H, Chilcott J, Akehurst R, et al. A Framework for Developing the Structure of Public Health Economic Models. *Value Health.* 2016;19(5):588–601. doi: 10.1016/j.jval.2016.02.011
29. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetethraydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(8):621–647. doi: 10.1007/s10654-013-9825-8 EDN: RFQYQB
30. Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, et al. American Society of Hematology, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panamena de Hematología, Sociedad Peruana de Hematología, and SVH 2023 guidelines for diagnosis of venous thromboembolism and for its management in special populations in Latin America. *Blood Adv.* 2023;7(13):3005–3021. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006534 EDN: BCZICI
31. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):678–700. doi: 10.1016/j.contraception.2016.04.014
32. Horton LG, Simmons KB, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):590–604. doi: 10.1016/j.contraception.2016.05.014
33. Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, et al. Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females With Oral Contraceptives Use. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(5):797–802. doi: 10.1177/1076029617727857
34. Andreoli L, Bertsias 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;76(3):476–485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
35. Nguyen AT, Curtis KM, Tepper NK, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024. *MMWR Recomm Rep.* 2024;73(4):1–126. doi: 10.15585/mmwr.rr7304a1 EDN: LYSKSA
36. Sugiura K, Ojima T, Urano T, Kobayashi T. The incidence and prognosis of thromboembolism associated with oral contraceptives: Age-dependent difference in Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(9):1766–1772. doi: 10.1111/jog.13706
37. Li J, Panucci G, Moeny D, et al. Association of Risk for Venous Thromboembolism With Use of Low-Dose Extended- and Continuous-Cycle Combined Oral Contraceptives: A Safety Study Using the Sentinel Distributed Database. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1482–1488. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4251
38. Morimont L, Haguet H, Dogné J-M, et al. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12:769187. doi: 10.3389/fendo.2021.769187 EDN: DIFBTG
39. de Barros VIPVL, de Oliveira ALML, do Nascimento DJ, et al. Use of hormones and risk of venous thromboembolism. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* 2024;46:e-FPS02. doi: 10.61622/rbgo/2024FPS02 EDN: LBRXHA

ОБ АВТОРАХ

*** Сурикова Нина Александровна;**
адрес: Россия, 460040, Оренбург, ул. Гагарина, д. 23, к. 7;
ORCID: 0000-0001-8833-7043;
eLibrary SPIN: 7891-0830;
e-mail: nina70494@mail.ru

Глухова Анна Сергеевна;
ORCID: 0000-0001-8220-6739;
eLibrary SPIN: 5284-5370;
e-mail: ichi_08@mail.ru

Кравченко Евгений Евгеньевич;
ORCID: 0009-0000-5178-4755;
e-mail: evgenykrav4enko@mail.ru

Вишняков Владислав Александрович;
ORCID: 0009-0001-9554-7986;
e-mail: jufffem@gmail.com

Мокин Евгений Игоревич;
ORCID: 0009-0004-2147-2805;
e-mail: mokin.ei@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Nina A. Suricova;**
address: 23 Gagarin st, bldg 7, Orenburg, Russia, 460040;
ORCID: 0000-0001-8833-7043;
eLibrary SPIN: 7891-0830;
e-mail: nina70494@mail.ru

Anna S. Gluchova;
ORCID: 0000-0001-8220-6739;
eLibrary SPIN: 5284-5370;
e-mail: ichi_08@mail.ru

Evgeny E. Kravchenko;
ORCID: 0009-0000-5178-4755;
e-mail: evgenykrav4enko@mail.ru

Vladislav A. Vishnyakov;
ORCID: 0009-0001-9554-7986;
e-mail: jufffem@gmail.com

Evgeny I. Mokin;
ORCID: 0009-0004-2147-2805;
e-mail: mokin.ei@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author