ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 6

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 6

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Риски венозных тромбоэмболических осложнений при использовании комбинированных оральных контрацептивов

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

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Для контактов: Надежда Александровна Шабанова, e-mail: Nadezda_shab@mail.ru

Резюме

Гормональная контрацепция – самый популярный и наиболее эффективный обратимый метод для предотвращения нежелательной беременности помимо контрацептивного, обладающий многочисленными профилактическими и лечебными эффектами. Основным нежелательным эффектом применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) является влияние на систему гемостаза и увеличение риска развития венозных тромбоэмболических осложнений. Хотя с момента начала применения гормональной контрацепции пройден огромный эволюционный путь со снижением дозы эстрогенного компонента и улучшением качества гестагенного компонента, тромботические осложнения на фоне приёма КОК все еще остаются крайне актуальной проблемой, что обусловлено не только тяжестью течения заболевания и высокой летальностью от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), но и трудностями ее своевременной диагностики. В статье описан клинический случай развития тромбоза нижней полой вены, осложнившийся ТЭЛА, возникших на фоне приема КОК у пациентки 19 лет.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, КОК, гормональная контрацепция, гемостаз, венозные тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии, ТЭЛА

Для цитирования: Габелова К.А., Шабанова Н.А., Беженарь В.Ф., Звартау Э.Э., Акишина Ю.А. Риски венозных тромбоэмболических осложнений при использовании комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(6):777–787. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.207>.

Risks of venous thromboembolic complications in related to combined oral contraceptives

Karina A. Gabelova, Nadezhda A. Shabanova, Vitaly F. Bezhenar, Edwin E. Zvartau, Yulia A. Akishina

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
6–8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia

Corresponding author: Nadezhda A. Shabanova, e-mail: Nadezda_shab@mail.ru

Abstract

Hormonal contraception is the most popular and effective reversible method for preventing unwanted pregnancy exerting multiple prophylactic and therapeutic effect along with contraceptive activity. The main adverse coupled to combined oral contraceptives (COCs) is its impact on the hemostasis and increased risk of venous thromboembolic complications. A great evolutionary path has been travelled after beginning application of hormonal contraception to reduce dose of its estrogen component and improving quality of gestagen component. Nevertheless, thrombotic complications related to COCs use still remain a pressing issue not only due to disease severity and high mortality rate from pulmonary embolism (PE), but also due to the difficulties in its timely diagnostics. Here we describe a clinical case of a 19-year-old patient suffering from vena cava inferior thrombosis complicated by PE after using COCs.

Keywords: combined oral contraceptives, COCs, hormonal contraception, hemostasis, venous thrombosis, pulmonary embolism, PE

For citation: Gabelova K.A., Shabanova N.A., Bezhenar V.F., Zvartau E.E., Akishina Yu.A. Risks of venous thromboembolic complications in related to combined oral contraceptives. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(6):777–787. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.207>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Гормональная контрацепция – самый популярный и наиболее эффективный обратимый метод для предотвращения нежелательной беременности, помимо контрацептивного, обладающий многочисленными профилактическими и лечебными эффектами.
- ▶ Основным нежелательным эффектом применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) является влияние на систему гемостаза и увеличение риска развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО).

Что нового дает статья?

- ▶ Описан клинический случай развития тромбоза нижней полой вены, осложнившийся тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), возникших на фоне приема КОК у пациентки 19 лет.
- ▶ Тромботические осложнения на фоне приема КОК все еще остаются крайне актуальной проблемой, что обусловлено не только тяжестью течения заболевания и высокой летальностью ТЭЛА, но и трудностями ее своевременной диагностики.
- ▶ В описанном клиническом случае тромбоз протекал бессимптомно, тогда ТЭЛА становится первым клиническим проявлением тромбоза вен нижних конечностей, таза или нижней полой вены.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ В клинической практике важно помнить о возможности развития ВТЭО на фоне приема КОК даже у женщин молодого возраста, не относящихся к группе риска развития ВТЭО.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Hormonal contraception is the most popular and effective reversible method for preventing unwanted pregnancy. In addition to its contraceptive effect, it exerts multiple prophylactic and treatment effects.
- ▶ The main adverse effect of using combined oral contraceptives (COCs) is its effect on hemostasis and increased risk of developing venous thromboembolic complications (VTEC).

What are the new findings?

- ▶ Here we describe a clinical case of a 19-year-old patient suffering from vena cava inferior thrombosis complicated by pulmonary embolism (PE) after using COCs.
- ▶ Understanding that thrombotic complications after using COCs still remain a pressing issue not only due to disease severity and high mortality rate of PE, but also due to the difficulties in its timely diagnostics.
- ▶ A clinical case described here shows that PE was asymptomatic and turned out to be the first clinical manifestation of lower extremity venous thrombosis as well as thrombosis of pelvic veins or vena cava inferior.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ It is important to remember in clinical practice about potential of developing VTEC while applying COCs, even in young women not belonging to the group of high VTEC risk.

Введение / Introduction

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

Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) не ограничивается предупреждением незапланированной беременности, существуют дока-

зательства многочисленных лечебных и профилактических эффектов приема КОК [3–5].

Контрацептивные и неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов / Contraceptive and non-contraceptive effects of combined oral contraceptives

Контрацептивный эффект КОК заключается в подавлении секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом, в результате чего ингибируется выработка гипофизом гонадотропинов – фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов и блокируется овуляторная функция яичников [3]. Кроме того, КОК изменяют состояние цервикальной слизи и эндометрия. Под влиянием прогеста-

генного компонента происходит увеличение вязкости цервикальной слизи, препятствующее продвижению сперматозоидов, и подавление пролиферации эндометрия, ухудшающее условия для имплантации оплодотворенной яйцеклетки [1, 3].

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

Среди благоприятных неконтрацептивных эффектов комбинированных гормональных контрацептивов такие, как снижение риска развития рака яичников (на 50 %), рака эндометрия (на 67 % после 8 лет использования и на 72 % после 12 лет), доброкачественных заболеваний молочных желез, миомы матки (на 17 % за каждые 5 лет приема), эндометриоза, ретенционных образований яичников (до 90 %), воспалительных заболеваний органов малого таза [1, 2, 4, 5]. На сегодняшний день в практике клинических специалистов препараты эстроген-гестагенного действия получили широкое распространение в комплексной медикаментозной терапии, которая назначается женщинам,

в рамках прегравидарной подготовки при синдроме привычной потери плода, при терапии некоторых форм ановуляторного бесплодия, а также в составе лечения нарушений менструального цикла, тяжелых форм предменструального и овуляторного синдромов, для предотвращения развития гиперплазии эндометрия, терапии, назначаемой при поликистозных яичниках, а также в составе комплексного лечения большого числа негинекологических заболеваний (ревматоидный артрит, анемия и т. д.) [4, 5, 8].

Прием комбинированных оральных контрацептивов и риски развития тромбозов / Taking combined oral contraceptives and the risk of thrombosis

Основным нежелательным эффектом применения КОК является влияние на систему гемостаза и повышение риска развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) [1, 8–15]. Женщины, использующие КОК, подвержены развитию венозных тромбозов чаще (7–11 случаев ВТЭО на 10 тыс.), чем женщины репродуктивного возраста, не принимающие эстроген-гестагенные препараты (2 случая на 10 тыс.) [16]. Первый таблетированный препарат для перорального применения – эновид, содержащий 150 мкг местранола (метилированный этинилэстрадиол) и 9,85 мг норэтинодрела, начал применяться в 1960 г. [17], и уже в 1961 г. был описан первый случай тромбозомболии на фоне использования КОК [11].

Тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА) – эта одна из наиболее актуальных и пока еще сложно разрешимых проблем современной медицины. Данная патология представляет собой достаточно редкое, но чрезвычайно опасное осложнение, возникающее у больных с тромбозами, которое может привести к фатальному исходу. В условиях многопрофильного стационара заболевание наблюдается у 15–20 на 1000 лечившихся пациентов, и у 3–5 из них оно является причиной гибели [11, 18].

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

Наиболее значимые факторы риска развития тромбозов можно условно разделить на 2 большие группы: приобретенные и наследственные (обусловленные генетически). К наследственным факторам риска относятся различные генетические мутации, аномалии и дефекты факторов свертывания крови: мутация фактора V Лейден, дефициты антитромбина III, протеинов C и S, мутации гена протромбина и др. О существовании данных мутаций и дефектов ученым удалось узнать только в последние несколько десятилетий, при этом их наличие увеличивает риск развития тромбозов и ВТЭО в десятки раз [11, 19]. Опасность приобретенных факторов в первую очередь заключается в их широком распространении. В их числе можно отметить случаи тромбоза в анамнезе больного или семейном анамнезе; старший возраст; беременность или прием КОК; ожирение; варикозную болезнь, длительные госпитализации или иммобилизации; оперативные вмешательства; злокачественные опухоли и химиотерапию; некоторые экстрагенитальные патологии, при которых проявляется ДВС-синдром (артериальная гипертензия, операции на сердце и сосудах, искусственные сердечные клапаны, застойная сердечная недостаточность, заболевания почек и воспалительные заболевания кишечника, травмы, гнойно-септические осложнения и т. д.). Но более чем в половине случаев даже самый тщательный и скрупулезный анализ наследственных и приобретенных факторов не позволяет со стопроцентной уверенностью установить причину развития тромбозов. В этом случае они относятся к категории идиопатических тромбозов [11].

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

К ВТЭО следует относить тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных (подкожных) вен (ТПВ) и ТЭЛА. Локализация поражений венозных магистралей отличается выраженным многообразием. Порядка 25 % различных форм флеботромбозов происходят в системе верхней полой вены (ВПВ), при этом в нижней полой вене (НПВ) они встречаются чаще как минимум в 3 раза. Причем, если исключить все случаи, связанные с проявлением ятрогенного тромбоза в кубитальных и подключичных венах, вызванного некорректной инфузионно-трансфузионной терапией, процент тромбов, развивающихся в НПВ, вырастет как минимум до 90 % от общего числа всех форм и видов тромбозов [20]. В то же время, если взять статистику частоты развития ВТЭО в зависимости от места пер-

вичной локализации тромба, в этом случае роль ВПВ будет сведена практически до нуля. Тем не менее в литературе встречаются единичные публикации о развитии ТЭЛА при тромбозе вен верхних конечностей на фоне приема КОК [21]. Тромбозы же вен нижних конечностей и таза в отношении прогноза развития ВТЭО, напротив, чрезвычайно опасны [20].

ТЭЛА представляет собой критическое состояние, вызванное обструкцией легочной артерии и ее ветвей тромбами – эмболами, поступившими из большого круга кровообращения. Состояние характеризуется развитием дыхательной недостаточности и нарушением деятельности сердца. Анализ статистики заболеваемости и случаев летальности от ТЭЛА можно выполнять лишь относительно, так как большая часть случаев развития острой легочной эмболии остается недиагностированной в связи с тем, что ее симптомы и клинические проявления схожи с симптоматикой ряда других, не менее опасных для жизни человека заболеваний, что чрезвычайно затрудняет дифференциальную диагностику. Источник эмболии в 10–15 % случаев остается неустановленным [11, 22]. Бессимптомное же течение заболевания, по различным данным, достигает 40–60 %. В случае с нелеченой ТЭЛА летальность составляет 20–30 %, тогда как своевременная постановка диагноза и своевременное начало адекватной терапии позволяет уменьшить эту цифру до 5–8 % [11, 18, 20, 23]. Порядка в 65–70 % случаев тромбозмболии подвергаются сразу обе легочные артерии, при этом изолированно чаще всего страдает правое легкое. Верхние доли поражаются в 4 раза реже, чем нижние [22]. Симптоматика и тяжесть течения болезни напрямую зависят от калибра пораженных сосудов, что в свою очередь определяет тяжесть нарушений и расстройств гемодинамики. В случае массивной тромбозмболии (поражение ствола и крупных ветвей легочной артерии) пациенты погибают в 60–70 % случаев, при этом смерть наступает в течение нескольких часов с момента развития ТЭЛА. При тромбозмболии долевых и сегментарных ветвей легочной артерии летальный исход наступает примерно в 7 % случаев, тогда как закупорка мелких ветвей крайне редко заканчивается летальным исходом. Но в большинстве случаев даже легкие формы ТЭЛА заканчиваются серьезными осложнениями, способными существенно подорвать здоровье пациента [20].

Наиболее опасными с точки зрения развития ВТЭО считается тромбоз общей подвздошной вены, восходящий из поверхностной бедренной вены, а также тромбоз подколенной вены, восходящий из глубоких вен голени. В этих случаях диаметр просвета вены больше диаметра проксимальной части тромба, что и создает условия для отрыва тромба, превращения его в эмбол и миграции в малый круг кровообращения [18]. После выявления ТГВ в первый месяц от ТЭЛА погибают до 6 % больных [20]. Рецидивирующие вос-

ходящие тромбофлебиты системы большой подкожной вены также являются неблагоприятными в отношении ВТЭО, особенно если элементы «хвоста» тромба уже пролабируют в просвет центрального сегмента [24, 25]. Но даже благополучное течение острого периода заболевания не исключает формирования в дальнейшем такого грозного осложнения, как посттромботическая болезнь с высокой вероятностью развития трофических язв на нижних конечностях [20].

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

Диагностика тромбоэмболии легочной артерии / *Diagnostics of pulmonary embolism*

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

Гормональная контрацепция и гемостаз / *Hormonal contraception and hemostasis*

Известно, что при применении гормональной терапии наблюдается увеличение уровня фибриногена в крови, повышение активности факторов VII, VIII, IX, X, снижение уровня активатора плазминогена, снижение функции антитромбина III и протеинов C и S, ин-

гибция эндогенного фибринолиза [11, 13, 18]. Все это способствует усилению тромбогенного потенциала крови. Прием оральных контрацептивов при наличии приобретенного или генетически обусловленного дефекта гемостаза односторонне влияет на свертывающую систему крови, взаимно потенцируя свое действие. Вследствие этого гормональные препараты, которые принимаются при уже имеющихся в организме нарушениях баланса прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов, могут выступать в качестве пускового сигнала и приводить к значительному увеличению риска развития тромбозов [11].

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

Эстрогенный компонент, содержащийся в гормональных контрацептивах, способен оказывать воздействие по геномному или негеномному механизму [26]. Так, в частности, активация геномного механизма предусматривает связывание эстрогенов с рецепторами ER α и ER β . Геномный механизм инициируется связыванием эстрогенов с рецепторами ER α и ER β . Образовавшийся комплекс лиганд–рецептор претерпевает биохимическую модификацию и конформационные изменения, после чего транслоцируется в ядро, где посредством мобилизации регуляторных компонентов вызывает активацию или инактивацию транскрипции эстрогензависимых генов. Это приводит к изменению активности трансляции, т. е. синтеза белков-мишеней, оказывающих прямое или опосредованное действие на организм. В частности, такими мишенями являются факторы свертывания крови, ингибиторы системы свертывания крови и компоненты фибринолиза. Эстрогензависимыми оказались факторы свертывания крови II, V, VII, IX, X, XI и XII, протеин S и кофактор II гепарина [26]. В результате приема этинилэстрадиола в составе КОК в плазме увеличиваются уровни прокоагулянтных факторов – VII, VIII, X и фибриноге-

на, при этом снижается активность всех трех механизмов защиты от избыточного тромбообразования: ингибитора пути тканевого фактора (англ. tissue factor pathway inhibitor, TFPI), антикоагулянтной системы протеина С и антитромбина III. В результате подобного дисбаланса в системах природных про- и антикоагулянтов на фоне приема гормональной контрацепции и повышается риск развития ВТЭО.

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

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

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

Согласно рекомендациям ВОЗ (Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции, 2015) применение КОК недопустимо женщинами с острым ТГВ и ТЭЛА; имеющими ТГВ и ТЭЛА в анамнезе; находящимися на антикоагулянтной терапии; женщинам, которым показано большое хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией; пациенткам с ишемической болезнью сердца и инсультами в анамнезе; также женщинам, у которых установлено наличие тромбогенных мутаций (мутация фактора V Лейден и мутации в гене протромбина), дефицита протеинов S, C и антитромбина III, так как при наличии данных состояний риск тромбозов в случае приема КОК увеличивается в 2–20 раз [10]. Кроме того, недопустимо применение гормональной контрацепции пациенткам с наличием антифосфолипидных антител. Применение КОК у пациентов сотягощенным семейным тромботическим анамнезом (у ближайших родственников), при большом хирургическом вмешательстве без длительной иммобилизации, при тромбозе поверхностных вен относят к категории 2 (состояние, при котором преимущества использования метода в целом превалируют над теоретическими или доказанными рисками). Причем в течение первого года приема гормональных контрацептивов риск развития тромботических осложнений максимальный (абсолютный риск: 12 случаев на 10 тыс. женщин в год при применении КОК II поколения) [14]; в дальнейшем он постепенно снижается при длительном использовании препаратов [11].

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

Клинический случай / Clinical case

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

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

Выполнено МСКТ с контрастированием: картина двусторонней ТЭЛА – тромб диаметром 8 мм в нижнедолевой ветви легочной артерии (ЛА) слева, тромб

диаметром 4 мм в среднедолевой ветви ЛА справа, поствоспалительные изменения нижней доли левого легкого (рис. 1).

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

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

Figure 1. Patient A., 19 years old. Thrombotic masses in the lung (depicted by arrows).

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

Figure 2. Patient A., years old. Thrombotic masses in the vena cava inferior (depicted by red).

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

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

Заключение / Conclusion

В рутинной клинической практике важно помнить о риске развития ВТЭО на фоне приема КОК даже

у женщин молодого возраста и оценивать индивидуальный риск развития тромботических осложнений при гормональной контрацепции персонализировано для каждой пациентки. Несмотря на то что абсолютный риск ВТЭО при приеме КОК (с дозой этинилэстрадиола 20–35 мкг) очень мал – ниже, чем при беременности, наличие хотя бы одного фактора риска развития тромбозов служит относительным противопоказанием к приему гормональных контрацептивов. Сочетание двух и более факторов риска исключает применение КОК и способствует выбору альтернативных методов контрацепции.

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

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

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 01.02.2021. В доработанном виде: 26.10.2021.	Received: 01.02.2021. Revision received: 26.10.2021.
Принята к печати: 11.11.2021. Опубликована: 30.12.2021.	Accepted: 11.11.2021. Published: 30.12.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Габелова К.А. – анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста; Шабанова Н.А. – обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание и редактирование текста; Беженарь В.Ф., Звартау Э.Э. – редактирование текста; Акишина Ю.А. – получение данных для анализа, написание текста.	Gabelova K.A. – data analysis and interpretation, text writing and editing; Shabanova N.A. – literature review, data analysis, text writing and editing; Bezhenar V.F., Zvartau E.E. – text editing; Akishina Y.A. – data collection for analysis, text writing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Согласие пациента	Patient consent
Получено.	Obtained.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Петров Ю.А., Шаталов А.Е., Купина А.Д. Гормональная контрацепция: безопасность и переносимость. *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2019;21(9):37–43. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-9-37-43>.
- Ледина А.В., Короленкова Л.Н., Ледин Е.В. Онкологические риски и польза гормональной контрацепции: литературный обзор и практические вопросы. *Гинекология*. 2019;21(1):75–9. <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.1.190272>.
- Руководство по контрацепции. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 464 с.
- Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Яроцкая Е.Л. Современная контрацепция и качество жизни женщины. *Доктор.Ру*. 2017;(3):37–42.
- Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Роговская С.И., Коренная В.В. Современная контрацепция: новые возможности, критерии безопасности, основы консультирования. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 117 с.
- Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Персонализированный подход к выбору контрацептива: взвешиваем все за и против. *Гинекология*. 2017;19(3):40–4.
- Тихомиров А.Л., Юдина Т.А., Бурчаков Д.И. Комбинированные оральные контрацептивы в аспектах повышения качества жизни молодых женщин. *Медицинский алфавит*. 2019;1(1):15–18. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-15-18](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-15-18).
- Унанян А.Л., Никонец А.Д., Аминова Л.Н. и др. Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов: преимущества и риски применения. *Гинекология*. 2017;19(2):69–74.
- Farris M., Bastianelli C., Rosato E. et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2 effects on hemostasis. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(10):1129–44. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1356718>.
- Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции, 5-е издание. ВОЗ, 2015. 192 с. Режим доступа: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/348116/MEC-merged.pdf.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акишина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Руководство для врачей. М.: МИА, 2007. 1064 с.
- Serfaty D. Update on the contraceptive contraindications. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(5):297–307. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.02.006>.
- Sitruk-Ware R. Hormonal contraception and thrombosis. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1289–94. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.039>.
- Plu-Bureau G., Maitrot-Mantelet L., Hugon-Rodin J. et al. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):25–34. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.11.002>.
- Хамани Н.М., Саидова Р.А., Хамани И.В. и др. Ретроспективный анализ факторов риска тромботических осложнений при приеме комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология*. 2019;(6):108–14. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.108-114>.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Блинов Д.В. и др. Информация о комбинированных гормональных контрацептивных препаратах (КГК), содержащих комбинацию диеногест + этинилэстрадиол (лекарственный препарат Жанин). *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(1):7–12. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.1.007-012>.
- Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 272 с.
- Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии. Под ред. И.Н. Бокарева, Л.В. Поповой. 2-е изд. М.: МИА, 2013. 512 с.
- Шабанова Н.А., Зайнулина М.С. Современные подходы к профилактике тромбоэмболических осложнений при беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;60(3):161–8.
- Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015;9(4-2):1–52.
- Овчинников Ю.В., Панфилов Д.Н., Зеленев М.В. и др. Тромбоэмболия легочной артерии у женщин, принимающих пероральные гормональные контрацептивы. *Клиническая медицина*. 2015;93(10):58–66.
- Бокарев И.Н., Люсов В.А., Кириенко А.И. и др. Венозные тромбозы и тромбоэмболия легочных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2011;90(4):5–12.
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033–80, 3069a–3069k. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
- Беженарь В.Ф., Цвелев Ю.В., Левшанков А.И. и др. Тромбоэмболические осложнения в акушерско-гинекологической практике. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2004;53(1):55–72.
- Гордеев Н.А., Седов В.М., Баллюзек Ф.В. и др. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии клипированием нижней полой и подвздошных вен: показания, техника, ближайшие и отдаленные результаты. *Новости хирургии*. 2010;18(4):157–64.
- Карева Е.Н. Тромбозы и гестагены. *Доктор. Ру*. 2019;7(162):57–64. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64>.
- Шишкова В.Н. Подводные камни современной контрацепции: фокус на риск тромбозов и метаболические нарушения. *Земский врач*. 2012;(3):45–52.
- Stocco B., Fumagalli H.F., Franceschini S.A. et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables. An observational preliminary study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(4):e385. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000385>.
- Palacios S., Mejia A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. *Exp Opin Drug Safety*. 2016;15(11):1515–25. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1223041>.
- Barsoum M.K., Heit J.A., Ashrani A.A. et al. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res*. 2010;126(5):373–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.08.010>.
- Lidegaard O., Nielsen L.H., Skovlund C.W. et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ*. 2011;343:d6423. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6423>.
- Lidegaard O. Severely biased review of studies assessing the risk of venous thrombosis in users of drospirenone-containing oral contraceptives. *BJOG*. 2018;125(8):929–31. <https://doi.org/10.1111/14710528.15211>.

References:

- Petrov Yu.A., Shatalov A.E., Kupina A.D. Hormonal contraception: safety and tolerability. [Gormonal'naya kontracepciya: bezopasnost' i perenosimost']. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's*. 2019;21(9):37–43. (In Russ.). <http://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-9-37-43>.
- Ledina A.V., Korolenkova L.N., Ledin E.V. Cancer risks and benefits of hormonal contraception: a literature review and practical issues. [Onkologicheskie riski i pol'za gormonal'noj kontracepcii: literaturnyj obzor i prakticheskie voprosy]. *Ginekologiya*. 2019;21(1):75–9. (In Russ.).
- Guidelines for contraception. Ed. Prof. V.N. Prilepskaya. 4th ed. [Rukovodstvo po kontracepcii. Pod red. prof. V.N. Prilepskoj. 4-e izd.]. Moscow: MEDpress-inform, 2017. 464 p. (In Russ.).
- Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Yarotskaya E.L. Modern contraception and women's quality of life. [Sovremennaya kontracepciya i kachestvo zhizni zhenshchiny]. *Doktor.Ru*. 2017;3(132):37–42. (In Russ.).
- Podzolkova N.M., Koloda Yu.A., Rogovskaya S.I., Korennaya V.V. Modern contraception: new opportunities, safety criteria, consulting basics. [Sovremennaya kontracepciya. Novye vozmozhnosti, kriterii bezopasnosti, osnovy konsul'tirovaniya]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 117 p. (In Russ.).
- Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. The personalized approach to choosing a contraceptive: weighing the pros and cons. [Personalizirovannyj podhod k vyboru kontraceptiva: vzveshivaem vse za i protiv]. *Ginekologiya*. 2017;19(3):40–4. (In Russ.).

7. Tikhomirov A.L., Yudina T.A., Burchakov D.I. Combined oral contraceptives in improving quality of young women's life. [Kombinirovannye oral'nye kontraceptivy v aspektah povysheniya kachestva zhizni molodykh zhenshchin]. *Meditsinskij al'favit*. 2019;1(376):15–18. (In Russ.). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-15-18](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-15-18).
8. Unanyan A.L., Nikonets A.D., Aminova L.N. et al. Noncontraceptive effects of combined oral contraceptives: benefits and risks of use. [Nekontraceptivnye efekty kombinirovannykh oral'nykh kontraceptivov: preimushchestva i riski primeneniya]. *Ginekologiya*. 2017;19(2):69–74. (In Russ.).
9. Farris M., Bastianelli C., Rosato E. et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2 effects on hemostasis. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(10):1129–44. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1356718>.
10. Medical acceptability criteria for contraceptive use, 5th edition. [Meditsinskie kriterii priemlemosti dlya ispol'zovaniya metodov kontracepcii, 5-e izdanie]. VOZ, 2015. 192 p. (In Russ.). Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/348116/MEC-merged.pdf.
11. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Thrombosis and thromboembolism in the obstetric and gynecological clinic: Molecular genetic mechanisms and strategies for the prevention of thromboembolic complications: A guide for physicians. [Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoy klinike: Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy i strategiya profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhnenij: Rukovodstvo dlya vrachej]. Moscow: MIA, 2007. 1064 p. (In Russ.).
12. Serfaty D. Update on the contraceptive contraindications. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(5):297–307. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.02.006>.
13. Sitruk-Ware R. Hormonal contraception and thrombosis. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1289–94. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.039>.
14. Plu-Bureau G., Maitrot-Mantelet L., Hugon-Rodin J. et al. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(1):25–34. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.11.002>.
15. Khamani N.M., Saidova R.A., Khamani I.V. et al. Retrospective analysis of risk factors for thrombotic events due to the use of combined oral contraceptives. [Retrospektivnyy analiz faktorov riska tromboticheskikh oslozhnenij pri prieme kombinirovannykh oral'nykh kontraceptivov]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(6):108–14. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.108-114>. (In Russ.).
16. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Blinov D.V., Korabelnikov D.I. Information on the combined hormonal contraceptives (CHC) containing the dienogest + ethinyl estradiol combination (Jeanine®). [Informatsiya o kombinirovannykh gormonal'nykh kontraceptivnykh preparatah (KGK), soderzhashchikh kombinatsiyu dienogest + etinilestradiol (lekarstvennyy preparat Zhanin)]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):7–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.1.007-012>.
17. Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A. Gynecological endocrinology. Clinical lectures: a guide for physicians. 3rd ed. [Ginekologicheskaya endokrinologiya. Klinicheskie lektsii: rukovodstvo dlya vrachej. 3-e izd]. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 272 p. (In Russ.).
18. Venous thromboembolism and pulmonary embolism. Eds. I.N. Bokareva, L.V. Popova. 2nd ed. [Venozyj tromboembolizm i tromboemboliya legochnoy arterii. Pod red. I.N. Bokareva, L.V. Popovoy. 2-e izd]. Moscow: MIA, 2013. 512 p. (In Russ.).
19. Shabanova N.A., Zainulina M.S. Modern approaches to prevention of thromboembolic complications in pregnancy. [Sovremennyye podhody k profilaktike tromboembolicheskikh oslozhnenij pri beremennosti]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2011;60(3):161–8. (In Russ.).
20. Bokeria L.A. Zatevakhin I.I., Kirienko A.I. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. [Rossijskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenij]. *Flebologiya*. 2015;9(4–2):1–52. (In Russ.).
21. Ovchinnikov Yu.V., Panfilov D.N., Zelenov M.V. et al. Pulmonary thromboembolism in women using oral hormonal contraceptives. [Tromboemboliya legochnoy arterii u zhenshchin, primimayushchih peroral'nye gormonal'nye kontraceptivy]. *Klinicheskaya medicina*. 2015;93(10):58–66. (In Russ.).
22. Bokarev I.N., Lyusov V.A., Kirienko A.I. et al. Venous thrombosis and pulmonary embolism. [Venozyne trombozy i tromboemboliya legochnykh arterij]. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*. 2011;16(4):5–12. (In Russ.).
23. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033–80, 3069a–3069k. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
24. Bezhenar V.F., Tsvelev Yu.V., Levshankov A.I. et al. Thromboembolic complications in obstetric and gynecological practices. [Tromboembolicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2004;53(1):55–72. (In Russ.).
25. Gordeev N.A., Sedov V.M., Balluzek F.V. et al. Prevention of pulmonary embolism by clipping the inferior vena cava and iliac veins: indications, technique, immediate and long-term results. [Profilaktika tromboembolii legochnoy arterii klipirovaniem nizhnjej poloj i podvzdosnykh ven: pokazaniya, tekhnika, blizhajshie i otdalennyye rezul'taty]. *Novosti hirurгии*. 2010;18(4):157–64. (In Russ.).
26. Kareva E.N. Thrombosis and gestagens. [Trombozy i gestageny]. *Doktor.Ru*. 2019;7(162):57–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64>.
27. Shishkova V.N. Pitfalls of modern contraception: focus on the risk of thrombosis and metabolic disorders. [Podvodnye kamni sovremennoj kontracepcii: fokus na risk trombozov i metabolicheskie narusheniya]. *Zemskij vrach*. 2012;(3):45–52. (In Russ.).
28. Stocco B., Fumagalli H.F., Franceschini S.A. et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables. An observational preliminary study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(4):e385. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000385>.
29. Palacios S., Mejia A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. *Exp Opin Drug Safety*. 2016;15(11):1515–25. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1223041>.
30. Barsoum M.K., Heit J.A., Ashrani A.A. et al. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res*. 2010;126(5):373–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.08.010>.
31. Lidegaard O., Nielsen L.H., Skovlund C.W. et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ*. 2011;343:d6423. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6423>.
32. Lidegaard O. Severely biased review of studies assessing the risk of venous thrombosis in users of drospirenone-containing oral contraceptives. *BJOG*. 2018;125(8):929–31. <https://doi.org/10.1111/14710528.15211>.

Сведения об авторах:

Габелова Карина Александровна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1282-4544>.

Шабанова Надежда Александровна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nadezda_shab@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2625-7114>.

Беженар Виталий Фёдорович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга. E-mail: <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>.

Звартау Эдвин Эдуардович – д.м.н., профессор, директор института фармакологии имени А.В. Вальдмана, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-7482>.

Акшичина Юлия Андреевна – студент 4-го курса ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4719-3973>.

About the authors:

Karina A. Gabelova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1282-4544>.

Nadezhda A. Shabanova – MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nadezda_shab@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2625-7114>.

Vitaly F. Bezhenar – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Chief External Expert in Obstetrics and Gynecology of the Health Committee of Saint Petersburg. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>.

Edvin E. Zvartau – MD, Dr Sci Med, Professor, Director of Valdman Institute of Pharmacology, Head of the Department of Pharmacology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-7482>.

Yulia A. Akishina – 4th year Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4719-3973>.