

Сучасні підходи до контрацепції у пацієнток з антифосфоліпідним синдромом та системним червоним вовчаком: рекомендації EULAR / ACR

В. М. Ждан, М. В. Ткаченко, М. Ю. Бабаніна, Г. В. Волченко, О. А. Кир'ян, Є. М. Кітура, І. В. Іваницький, В. Г. Лебідь

Полтавський державний медичний університет

Одним із ключових завдань суспільства є збереження та зміцнення здоров'я нації, зокрема репродуктивного здоров'я населення. Низький рівень усвідомлення важливості питань контрацепції як серед медичної спільноти, так і серед широкого загалу може спричинити серйозні проблеми в цій сфері. Кожен ревматолог має володіти базовими знаннями про ефективні та безпечні методи контрацепції, адже репродуктивне здоров'я пацієнтів безпосередньо впливає як на їхній загальний стан, так і на перебіг ревматичних захворювань (РЗ). Це особливо актуально для пацієнток, які мають антифосфоліпідні антитіла (аФЛ), страждають на антифосфоліпідний синдром (АФС) або системний червоний вовчак (СЧВ). Наявність аФЛ / АФС та активність СЧВ є критичними факторами, що визначають вибір методу контрацепції, а також потенційні ризики застосування гормональних контрацептивів у пацієнток із РЗ. Водночас використання правильно підібраних, високоефективних і безпечних методів контрацепції у таких хворих дозволяє не лише планувати вагітність у сприятливий період, а й запобігти небажаній вагітності в активній фазі захворювання. Це, своєю чергою, дозволяє уникнути прийому ембріотоксичних і тератогенних препаратів, забезпечити ефективніше лікування основного захворювання та супутніх патологій. Лікар-ревматолог, який здійснює спостереження за такими пацієнтками, має бути добре обізнаний із сучасними підходами до контрацепції, щоб забезпечити найкращі результати лікування та збереження здоров'я жінок. Ця публікація присвячена аналізу ключових аспектів контрацепції у найуразливішій категорії пацієнток із РЗ, які мають аФЛ, АФС або СЧВ. Розгляд цих питань сприятиме підвищенню обізнаності лікарів та покращенню якості медичної допомоги.

Ключові слова: контрацепція, методи контрацепції, гормональні контрацептиви, антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак.

Modern approaches to contraception in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: EULAR / ACR recommendations

V. M. Zhdan, M. V. Tkachenko, M. Yu. Babanina, H. V. Volchenko, O. A. Kyrian, Ye. M. Kitura, I. V. Ivanytskyi, V. G. Lebid

One of the key priorities of society is the preservation and enhancement of national health, particularly reproductive health. A lack of awareness regarding the importance of contraception among both the medical community and the general public can lead to significant issues in this domain. Every rheumatologist should possess fundamental knowledge of effective and safe contraceptive methods, as reproductive health directly influences both the overall well-being of patients and the course of rheumatic diseases (RD). This is especially relevant for patients with antiphospholipid antibodies (aPL), those diagnosed with antiphospholipid syndrome (APS), or systemic lupus erythematosus (SLE). The presence of aPL / APS and the activity level of SLE are critical factors in determining the appropriate contraceptive method and assessing the potential risks which are associated with hormonal contraceptive use in RD patients. At the same time, the use of properly selected, highly effective, and safe contraception in these patients allows not only to plan pregnancy at an optimal time but also to prevent of unintended pregnancy during the active phase of the disease. This, in turn, helps to avoid exposure of embryotoxic and teratogenic medications, ensuring more effective management of both the primary disease and comorbid conditions. A rheumatologist managing such patients must be well-informed about contemporary contraceptive strategies to optimize treatment outcomes and support overall patient health. This publication focuses on the key aspects of contraception in the most vulnerable category of patients with RD – those with aPL, APS, or SLE. Addressing these issues will contribute to greater physician awareness and improved quality of medical care.

Keywords: contraception, contraceptive methods, hormonal contraceptives, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus.

Одним із першочергових завдань суспільства є збереження та зміцнення здоров'я нації. Недостатнє усвідомлення медичною спільнотою важливості контрацепції та її застосування суспільством може призвести до порушення репродуктивного здоров'я населення. Базові знання про ефективні та безпечні методи контрацепції важливі для кожного ревматолога, оскільки репродуктивне

здоров'я впливає як на загальний стан пацієнток, так і на перебіг основного ревматичного захворювання (РЗ).

Це особливо актуально для пацієнток із позитивним результатом на антифосфоліпідні антитіла (аФЛ), антифосфоліпідним синдромом (АФС) та системним червоним вовчаком (СЧВ). Наявність аФЛ / АФС та активність СЧВ є найважливішими факторами при визначенні

вибору методу контрацепції й оцінці ризику застосування гормональних контрацептивів у пацієток із РЗ. Водночас застосування адекватної (високоєфективної та безпечної) контрацепції у цієї категорії пацієток дозволяє не лише спланувати народження дитини, а й уникнути небажаної вагітності в активній фазі захворювання та застосування ембріотоксичних і тератогенних препаратів, а також провести оптимальне лікування супутньої патології, про що має бути добре відомо лікарю-ревматологу.

Публікація присвячена обговоренню основних питань контрацепції у найбільш вразливій категорії пацієток із такими РЗ, як аФЛ / АФС та СЧВ.

Контрацепція (від новолат. “contraseptio” – виняток) – це запобігання небажаній вагітності за допомогою методів і засобів, які впливають на яйцеклітину, сперматозоїд або гамету та перешкоджають заплідненню й імплантації. Контрацепція є невід’ємною частиною системи планування сім’ї, спрямованої на контроль народжуваності, а також збереження жіночого здоров’я та запобігання абортам.

Методи контрацепції прийнято класифікувати за різними показниками [1–4]:

- за **механізмом впливу** на репродуктивну систему розрізняють природні методи планування сім’ї, засновані на знаннях фізіології дозрівання статевих клітин і їх запліднення, лікарські та інвазивні;
- за **тривалістю впливу**: екстрені, тимчасові, довгострокові, постійні методи;
- за **засобом впливу** на репродуктивну систему: бар’єрні, медикаментозні, хірургічні, комбіновані методи;
- за **статевими відмінностями**: чоловіча, жіноча і комбінована.

Вибір методу контрацепції має ґрунтуватися на його ефективності та безпеці застосування.

Для визначення ступеня ефективності (надійності) методів контрацепції був введений індекс Перля – число незапланованих вагітностей у 100 жінок протягом 1 року при використанні цього методу. Вважається, що чим нижче цей показник, тим надійнішим є метод. Без контрацепції індекс Перля при незахищеному статевому акті становить 80–85 [2, 4].

Природні методи контрацепції (календарний, температурний, перерваний статевий акт тощо) є найменш ефективними і не рекомендуються.

Бар’єрні методи контрацепції, які перешкоджають зустрічі яйцеклітини зі сперматозоїдом і включають презерватив для чоловіків і фемідом (жіночий презерватив), діафрагму й матковий ковпачок для жінок, також мають меншу реальну ефективність порівняно з внутрішньоматковими спіралями (ВМС) або гормональними методами [2, 5]. Контрацептивний ефект підвищується, якщо бар’єрні методи використовуються в поєднанні зі сперміцидом (хімічний метод контрацепції). Така комбінація повинна бути стандартною рекомендацією для пацієток, які використовують бар’єрну контрацепцію [3, 6].

ВМС є високоєфективним і поширеним методом контрацепції серед жінок репродуктивного віку. Вони поєднують механічний вплив із тривалим хімічним або гормональним ефектом, зокрема ВМС, що містять мідь і левоноргестрел (ЛНГ).

Гормональна контрацепція пригнічує овуляцію та змінює в’язкість цервікального й внутрішньоматкового слизу за рахунок застосування жіночих статевих гормонів (естрогенів та/або прогестерону та їх синтетичних аналогів) [1, 7].

Відомо 4 природних естрогени: естрадіол (утворюється у фолікулах яєчників), естріол (плацентарний гормон), естрон (синтезується в корі надниркових залоз) та естетрол (синтезується лише під час вагітності в печінці плода).

Залежно від складу та способу застосування сучасні гормональні контрацептиви поділяються на 2 групи:

- комбіновані (естроген-гестагенні): оральні контрацептиви (КОК) – монофазні або багатофазні – та парентеральні (ін’єкції, вагінальні кільця і таблетки);
- контрацептиви, що містять лише прогестаген: міні-пілі та парентеральні форми (імплантати, ін’єкції, внутрішньоматкова гормональна система, вагінальні кільця з прогестагеном).

Відомо, що естрогени та прогестини чинять значний вплив на імунну систему й можуть підвищувати ризик аутоімунних захворювань [4, 8], що призводить до загострення СЧВ у пацієток із вже наявними ознаками активності захворювання.

Бар’єрні методи контрацепції, ВМС та гормональні контрацептиви є зворотними методами контрацепції.

Екстрена (посткоїтальна) контрацепція (ЕК) проводиться після незахищеного статевого акту, при неєфективному використанні методів постійної контрацепції (розрив або зісковзування презерватива, пропуск двох і більше таблеток КОК, помилки в календарному методі тощо), а також у разі сексуального насильства. Суть ЕК полягає в прийомі спеціально розроблених для цієї мети препаратів протягом визначеного терміну (не пізніше 72 год після незахищеного статевого акту) або при встановленні ВМС (не пізніше 120 год після незахищеного статевого акту). Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров’я, ЕК не повинна використовуватися як регулярний метод контрацепції [1, 2, 9].

Сьогодні варіанти ЕК включають різні типи таблетованих препаратів (пероральний безрецептурний ЛНГ; рецептурні пероральні селективні модулятори рецепторів прогестерону – міфепристон), а також ВМС, що містять мідь.

Серцево-судинні захворювання та тромбофілія не вважаються протипоказаннями до застосування засобів ЕК [2, 10, 11], тому вони можуть використовуватися пацієнтками з аФЛ / АФС та СЧВ.

Отже, до сучасних методів контрацепції належать [2, 7, 12]:

1. ВМС:
 - інертні;
 - мідьвмісні;
 - гормонвмісні.
2. Гормональні контрацептиви:
 - а) оральні:
 - комбіновані (КОК);
 - прогестинові (міні-пілі);
 - посткоїтальні.

б) Неоральні/парентеральні:

- імпланти;
- ін'єкційні;
- вагінальні;
- патчі.

3. Хірургічна стерилізація:

- жінки (трубна оклюзія);
- чоловіки (вазектомія).

Ефективність контрацепції залежить не лише від обраного методу, але й від правильного його використання, а деякі методи вимагають самодисципліни та добре регламентованого розпорядку дня.

Найбільш поширеним методом лікувальної контрацепції, що використовується жінками у Сполучених Штатах Америки, як і раніше, залишаються КОК у формі таблеток; частота застосування зворотної контрацепції тривалої дії (ЗКТД) зросла у 2016 р., проте залишається низькою і становить 18% [13–16].

Ефективність бар'єрних методів, включно з презервативом і діафрагмою, нижча, ніж у гормональних контрацептивів або ВМС. Наприклад, при використанні презерватива 18 зі 100 жінок вагітніють протягом 1 року [5].

Як зазначалося раніше, природні методи контрацепції, засновані на врахуванні «небезпечних» днів менструального циклу, є найменш ефективними, особливо у пацієнок із нерегулярним циклом (індекс Перля – 24).

Контрацепція при позитивних аФЛ та АФС

Усвідомлення важливості репродуктивного здоров'я пацієнок із РЗ спонукало фахівців Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology – ACR) розробити рекомендації з цього питання [17]. Окрім загальних рекомендацій для всіх пацієнок із РЗ, настанова, заснована на методі оцінки доказовості GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations), містить спеціальні вказівки для хворих з аФЛ, АФС та СЧВ. Найбільш значущими побічними ефектами при використанні контрацепції у цієї категорії пацієнок є тромбози, тромбоемболічні ускладнення та загострення РЗ.

Класичними серологічними маркерами АФС є вичаковий антикоагулянт (ВА), антитіла класів IgG та IgM до кардіоліпіну (аКЛ) на рівні позитивності понад 40 одиниць, антитіла IgG та IgM до β_2 -глікопротеїну I (анти- β_2 ГП I) з показником понад 99-й перцентиль [18–20]. Верифікація самого АФС ґрунтується на сучасних класифікаційних критеріях цього синдрому [18, 20]. Ведення пацієнок із низькими рівнями або некласичними аФЛ не розглядається через недостатність даних. Ухвалення клінічних рішень щодо таких хворих потребує оцінки лабораторних і клінічних проявів АФС, врахування інших супутніх протромботичних факторів, зіставлення ризиків і переваг обраного методу контрацепції та обговорення цього питання з пацієнтками.

Попри ефективність сучасних гормональних і внутрішньоматкових контрацептивів (ВМК), вони недостатньо використовуються пацієнтками з РЗ [21, 22]. Використання контрацепції у пацієнок з АФС досліджувалося недостатньо.

Неправильне застосування естрогенвмісних контрацептивів у деяких жінок із позитивними аФЛ пояснюється наявністю протипоказань, пов'язаних як з основним захворюванням, так і із супутньою патологією [23, 24].

Дані когортних досліджень демонструють, що 50% пацієнок із СЧВ використовують контрацепцію несподівно; крім того, жінки, які отримують тератогенні препарати, застосовують ефективні методи контрацепції не частіше, ніж інші пацієнтки [21, 22]. Використання контрацептивів серед жінок із хронічними захворюваннями, включно із СЧВ, знижене [25, 26]. У великому дослідженні лише 33,5% жінок із хронічними захворюваннями отримували рецептурні контрацептиви протягом 3 років, що менше, ніж у здорової популяції (41,1%; $p < 0,001$). Серед жінок із СЧВ цей показник був ще нижчим – 21,7% [25].

Аналіз бази даних M. Birru Talabi et al. [28] показав, що лише 32% із 2455 жінок, хворих на РЗ, використовували рецептурні контрацептиви, і лише 7,9% застосовували високоефективні методи (ВМК, імпланти, хірургічна стерилізація). Серед пацієнок з аФЛ було лише 35 жінок (4,2%), при цьому 23 (65%) із них мали рецепти на естрогенвмісні контрацептиви. Дані когортного дослідження SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) також підтвердили цю проблему: 55% випадків використання контрацептивів припадало на естрогенвмісні препарати, водночас у пацієнок реєструвалося хоча б 1 протипоказання для їхнього застосування. Найпоширенішими протипоказаннями були позитивність аФЛ (52%), гіпертензія (34%), мігрень з аурую (22%) [24]. Дані щодо рівня аФЛ у цьому дослідженні були відсутні.

Найбільш значущим фактором ризику тромбозу при РЗ є наявність аФЛ. Ризик підвищується у пацієнок із високим профілем ризику (наявність ВА, високий рівень IgG аКЛ / анти- β_2 ГП I, потрібна позитивність аФЛ). Додатковими факторами ризику розвитку тромбозу є генетичні тромбофілії, супутні захворювання (наприклад, нефротичний синдром), екогенні фактори (куріння, тривалий постільний режим) [27–30].

Застосування КОК пацієнтками з аФЛ / АФС категорично не рекомендується через очікуване підвищення ризику розвитку артеріальних і венозних тромбозів. У численних повідомленнях описані випадки тромбозів у пацієнок із позитивними аФЛ, ймовірно, спровоковані прийомом КОК [29]. Підвищений ризик розвитку інсульту при застосуванні КОК у хворих з аФЛ продемонстровано у дослідженні типу «випадок – контроль» RATIO (Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptive – Ризик артеріальних тромбозів у зв'язку із застосуванням КОК), де оцінювалася частота інсульту та інфаркту міокарда у жінок молодше 50 років. Відношення шансів (ВШ) для інсульту за наявності ВА становило 43,1 (95% довірчий інтервал (ДІ) [12,2–152,0]) та зростало до 201,1 (95% ДІ [14,5–523,0]) на тлі застосування КОК.

Невідомо, чи впливають естрогенвмісні контрацептиви на нетромботичні аФЛ-асоційовані прояви. За результатами деяких досліджень, розвиток хорееформних гіперкінезів асоціювався як з аФЛ, так і із СЧВ, причому ризик їх виникнення підвищувався на тлі

застосування КОК. Застосування прогестинових контрацептивів (Пр) (за винятком депо-медоксипрогестерону ацетату – ДМПА) є загальновишарним переважним методом контрацепції з нижчим ризиком тромбозу у пацієнток з аФЛ / АФС. Перевагою Пр є також зменшення менструальних крововтрат у пацієнток, які отримують антикоагулянтну терапію. У кількох повідомленнях описано життєзагрозливий випадок геморагічного розриву кістки яєчника у пацієнток з АФС, які отримували антикоагулянти та потребували подальшого хірургічного втручання. Зазначено, що післяопераційне застосування Пр виявилось ефективним засобом профілактики менорагій [30].

Рекомендації Американського коледжу акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) щодо застосування контрацептивів у жінок із хронічними захворюваннями визначають Пр як безпечну альтернативу КОК для жінок із СЧВ та аФЛ, активним нефритом і судинними захворюваннями [31]. Перевага надається ЗКТД, проте лише в окремих публікаціях повідомляється про їх застосування у пацієнток із РЗ. Так, 23 пацієнткам з аФЛ / АФС, які отримували антикоагулянти, було встановлено ВМС для лікування менорагії: 58,8% жінок зазначили зменшення вираженості кровотеч і відсутність тромбозів. В іншому дослідженні проаналізовано частоту тромботичних ускладнень у 46 жінок із СЧВ, які використовували ВМС з ЛНГ (ЛНГ-ВМС) (18 – з АФС, 28 – без АФС). У 2 пацієнток із СЧВ/АФС протягом 4 років спостереження зареєстровано 3 артеріальні тромботичні події. У групі СЧВ / АФС дві третини жінок мали в анамнезі венозні тромбоемболії (ВТЕ), третина – тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА), ще третина – інсульт або інший артеріальний тромбоз. Зв'язок між ризиком розвитку тромбозу та застосуванням ЛНГ-ВМС автори вважали малоімовірним, оскільки артеріальні події виникли після першого року використання ЛНГ-ВМС, коли рівень гормонів мав би бути найвищим; усі пацієнтки мали множинні тромботичні події до введення ВМС. Контрольної групи пацієнток із СЧВ / АФС без використання ЛНГ-ВМС у дослідженні не було, що ускладнює оцінку впливу ВМС на ризик розвитку тромбозу [23].

При застосуванні будь-якого контрацептива важливо зіставити ризик розвитку тромбозу, пов'язаного з його прийомом, а також під час вагітності. Частота

ВТЕ при фізіологічній вагітності та в післяпологовий період значно вища, ніж при застосуванні будь-якого гормонального контрацептива, зокрема КОК. Початкова частота ВТЕ у здорових молодих жінок становить 1/10 000, і вона зростає при застосуванні сучасних КОК до 5/10 000. Ризик ВТЕ під час вагітності у здорових молодих жінок становить 73/10 000; для жінок з одним поліморфізмом у генах згортання крові (генетичною тромбофілією) – 197/10 000; при комбінованих протромботичних дефектах (із генетичними та іншими факторами ризику розвитку тромбозу) – 776/10 000 [32].

Загальні рекомендації щодо контрацепції у жінок з аФЛ / АФС, адаптовані з настанови АСР щодо репродуктивного здоров'я [17], наведено в табл. 1.

Ці рекомендації не дають відповідей на всі питання щодо контрацепції у пацієнток з аФЛ / АФС. Одним із найактуальніших питань є оцінка тромботичного ризику, пов'язаного із застосуванням КОК у хворих на АФС, які постійно приймають антикоагулянти. Застосування КОК у цій групі пацієнток не рекомендується через відсутність достатніх даних щодо цієї категорії хворих [17]. Поодинокі дослідження за участю пацієнток без АФС свідчать про низький ризик. В одному з досліджень, що включало жінок із поточними ВТЕ, які застосовували гормональну контрацепцію та отримували короткострокове лікування антикоагулянтами (прямі оральні антикоагулянти або антагоністи вітаміну К), не було виявлено підвищеного ризику рецидиву ВТЕ при продовженні контрацепції. Також не виявлено різниці в ризику ВТЕ серед жінок, які застосовували Пр, пероральні КОК або не використовували контрацепцію. Зазначено, що естрогенвмісні контрацептиви або монотерапія гестагенами не асоціювалися з підвищеним ризиком повторних ВТЕ у жінок, які приймали антикоагулянти. Аномальні маткові кровотечі частіше виникали при застосуванні ривароксабану, ніж при прийомі еноксапарину або антагоністів вітаміну К. Аналогічно, post-hoc аналіз дослідження RE-COVER (дабігатран проти варфарину при гострому венозному тромбоемболізмі) не виявив зв'язку між застосуванням гормональної контрацепції та рецидивом ВТЕ під час активної антикоагулянтної терапії у 270 пацієнток (ВІП = 0,59; 95% ДІ [0,20–1,1]), хоча детальної інформації про тип контрацепції не зазначено [33].

Відсутні чіткі рекомендації щодо тромботичного ризику при застосуванні КОК у пацієнток із низьким

Таблиця 1

Рекомендації щодо контрацепції для жінок з аФЛ та АФС

Уникати призначення комбінованих гормональних (естроген-прогестинових) контрацептивів у будь-якій формі (таблетки, трансдермальний пластр або вагінальне кільце)
Рекомендується використовувати ЗКТД як перший варіант (ВМС або підшкірний імплантат з етоногестрелом). Допустимо використання у підлітків (існує ЛНГ-ВМС меншого розміру) і пацієнток з імунodefіцитними станами
Якщо пацієнтка не бажає або не може використовувати ЗКТД, слід розглянути можливість застосування норетистерону , який є прогестиновим препаратом. Необхідно попередити пацієнтку про обов'язковий щоденний прийом таблеток в один і той самий час
Уникати призначення ДМПА через підвищений ризик розвитку протромботичних ускладнень
Якщо пацієнтка не бажає або не може застосовувати рецептурні контрацептиви, слід використовувати бар'єрні методи під час кожного статевого акту . Рекомендується поєднувати бар'єрну контрацепцію зі сперміцидом (наприклад, презерватив + сперміцид)

Примітки: ЗКТД – зворотня контрацепція тривалої дії; ВМС – внутрішньоматкова спіраль; ЛНГ-ВМС – левоноргестрелвмісна внутрішньоматкова спіраль; ДМПА – депо-медоксипрогестерон ацетат.

рівнем аФЛ або некласичними аФЛ, оскільки відповідних досліджень не проводилося. Клінічні рішення мають ухвалюватися індивідуально для кожної пацієнтки, з урахуванням серологічних і клінічних даних, а також додаткових значущих факторів тромботичного ризику.

Застосування контрацептивної терапії у пацієнок з аФЛ / АФС та супутньою патологією

Медикаментозна замісна гормональна терапія (МЗГТ)

МЗГТ призначається для лікування тяжких вазомоторних симптомів, що виникають у період менопаузи, та може значно покращити якість життя пацієнок.

Професійні організації рекомендують обмежити застосування МЗГТ, використовуючи мінімальні дози протягом короткого періоду після настання менопаузи. Дослідження демонструють, що тривала гормональна терапія пов'язана зі значними ризиками, зокрема підвищеним ризиком розвитку інсульту та раку молочної залози (РМЗ). МЗГТ слід застосовувати лише в разі тяжкої вазомоторної або генітальної патології, що не піддається ефективному лікуванню іншими методами [34].

При застосуванні МЗГТ у пацієнок з АФС ризик ВТЕ підвищується. У межах дослідження Women's Health Initiative (WHI) (Ініціатива з охорони здоров'я жінок) встановлено, що частота ВТЕ у групі, яка приймала КОК, була у 2 рази вищою, ніж у групі плацебо (відносний ризик (ВР) = 2,06; 95% ДІ [1,6–2,7]), що підтверджено подальшим метааналізом. Фактори, що впливають на ризик розвитку ВТЕ, включають тип пероральних естрогенів, вид прогестину, спосіб застосування.

Доведено, що кон'юговані естрогени (але не естерифіковані, тобто рослинного походження) підвищують ризик розвитку ВТЕ. ВР ВТЕ у жінок, які приймають пероральні естроген-прогестинові препарати, є вищим, ніж при застосуванні лише естрогенів (2,1 проти 1,4 відповідно) [35].

Кілька досліджень підтверджують високий ризик розвитку ВТЕ у жінок із протромботичними мутаціями (клінічно значущими мутаціями генів згортання крові), які отримують пероральну МЗГТ. У жодному з досліджень не проводилася окрема оцінка ризику тромбозу у жінок із позитивним аФЛ-статусом. Поєднання мутації фактора V (Leiden) або протромбіну G20210A з пероральною МЗГТ підвищує ризик ВТЕ у 25 разів порівняно з відсутністю мутацій (95% ДІ [6,9–95,0]).

Трансдермальні естрогени чинять мінімальний вплив на систему гемостазу та не підвищують ризик розвитку ВТЕ. Останній метааналіз не виявив збільшення частоти ВТЕ у жінок, які застосовували трансдермальні естрогени (ВР = 1,2; 95% ДІ [0,1–1,7]), навіть у тих, хто мав протромботичні мутації або високий індекс маси тіла.

В іншому дослідженні ризик ВТЕ в учасниць із протромботичними мутаціями, які використовували трансдермальні естрогени, не відрізнявся від ризику у жінок із мутаціями, які не отримували гормональну терапію (ВР = 4,4; 95% ДІ [2,0–9,9] та ВР = 4,1; 95% ДІ [2,3–7,4] відповідно) [36]. Проте наразі відсутні дані щодо ризику розвитку тромбозу при застосуванні трансдермальних естрогенів у жінок з аФЛ.

Невідомо, чи знижує тромботичні ризики постійний прийом антикоагулянтів при одночасному застосуванні естрогенів. Тому МЗГТ зазвичай не рекомендується пацієнткам з аФЛ / АФС. У разі тяжких, інвалідизуючих симптомів, які не піддаються лікуванню іншими методами, трансдермальна МЗГТ у мінімальних дозах може бути менш ризикованим варіантом, однак рівень загрози ВТЕ залишається невизначеним.

Рішення про призначення МЗГТ пацієнткам із низькими рівнями аФЛ, некласичними аФЛ або змінними результатами аналізів на аФЛ ухвалюється з урахуванням інших факторів ризику розвитку ВТЕ.

Можливе застосування альтернативних методів лікування. Вони є менш ефективними, ніж системні естрогени, але все ж можуть приносити певну користь жінкам з аФЛ / АФС і тяжким менопаузальним синдромом. До нефармакологічних методів лікування з підтвердженою ефективністю належать когнітивно-поведінкова терапія та клінічний гіпноз. Фітоестрогенові добавки можуть бути ефективними, проте їхній вплив на ризик тромбозу у жінок із клімактеричним синдромом при аФЛ / АФС невідомий, тому їх застосування не рекомендується. До негормональних препаратів належить схвалений FDA (Food and Drug Administration – Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США) пароксетин (антидепресант із вираженою протитривожною дією, селективний інгібітор зворотного захоплення (ІЗЗ) серотоніну) у дозі 7,5 мг. До інших ефективних антидепресантів належать венлафаксин і десвенлафаксин (ІЗЗ серотоніну й норадреналіну та слабкі ІЗЗ дофаміну), а також циталопрам та есциталопрам (селективні ІЗЗ серотоніну й норадреналіну). Вважається, що флуоксетин і сертралін є менш ефективними. Габапентин та прегабалін можуть бути корисними. Клонідин ефективніший за плацебо, але менш ефективний, ніж габапентин [37]. Усі вищезазначені препарати призначаються психіатром.

При сухості піхви та інших урогенітальних симптомах певну користь приносять лубриканти (від лат. *lubrico* – робити гладким, слизьким) та зволожувальні засоби. Трансвагінальне введення естрогенів забезпечує більш виражене полегшення симптомів при мінімальній системній абсорбції. Аналіз даних дослідження WHI не виявив підвищення ризику серцево-судинних захворювань або ризику розвитку раку при такій терапії [38]. Інтравагінальний дегідроепіандростерон також схвалений FDA і є альтернативним варіантом.

Методи лікування, які можуть бути використані як альтернатива пероральним естрогенам при відповідних захворюваннях у пацієнок з аФЛ / АФС, подані в табл. 2 [17].

Застосування екзогенної гормональної терапії при гінекологічних захворюваннях у пацієнок з АФС

Гормональна терапія застосовується за численними медичними показаннями. Труднощі виникають при веденні пацієнок з АФС і дисгормональними кровотечами, коли необхідне припинення антикоагулянтної терапії. Часто рецидиви тромбозів, особливо інсультів, відзначаються саме в період короткочасного скасування або зниження дози варфарину [39].

Методи лікування, які можуть бути використані як альтернатива пероральним естрогенам у пацієнток з аФЛ або АФС

Стани	Нефармакологічні методи	Негормональні методи	Гормональні методи	Коментарі
Менопаузальні вазомоторні симптоми	Когнітивно-поведінкова терапія	СИЗС: пароксетин, циталопрам, есциталопрам. СИЗНС: венлафаксин, десвенлафаксин. Габапентиніди: габапентин, прегабалин. Клонідин	–	Пароксетин у дозі 7,5 мг схвалений FDA
Симптоми менопаузи з боку урогенітальної системи	Лубриканти. Зволожувальні креми	–	Інтравагінальні естрогени. Інтравагінальний ДГЕА	Системна абсорбція інтравагінальних естрогенів мінімальна або відсутня
СПКЯ	–	Спіронолактон	Пр або ВМС	–
Ендометріоз	–	–	Пр, ЛНГ-ВМС, аГн-РГ	–
Дисфункціональні маткові кровотечі / гіперплазія ендометрія	–	–	ЛНГ-ВМС	–
ДРТ / стимуляція яєчників	–	НМГ у профілактичній дозі при позитивних аФЛ або акушерському АФС; у терапевтичній дозі – при наявності тромбозів	–	Репродуктолог може модифікувати цикл для мінімізації піка естрогену. Можливе застосування аГн-РГ
Гормональна терапія РМЗ	–	–	Інгібітори ароматази	Тамоксифен асоційований із підвищеним ризиком тромбозу, інгібітори ароматази безпечніші

Примітки: СИЗС – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну; СИЗНС – селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну; FDA – Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration); ДГЕА – дегідроепіандростерон; Пр – прогестини контрацептиви; ВМС – внутрішньоматкова спіраль; ЛНГ-ВМС – левоноргестрелвмісна внутрішньоматкова спіраль; НМГ – низькомолекулярний гепарин; аФЛ – антифосфоліпідні антитіла; АФС – антифосфоліпідний синдром; аГн-РГ – агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону; РМЗ – рак молочної залози; СПКЯ – синдром полікістозних яєчників; ДРТ – допоміжні репродуктивні технології.

Пацієнтки, які мають протипоказання до застосування естрогенів, зокрема при аФЛ або акушерському АФС (ак-АФС), можуть використовувати ЛНГ-ВМС. Вона має переваги при деяких гінекологічних захворюваннях, зокрема при лікуванні яasnих менструальних кровотеч, дисменореї, ендометріозу, гіперплазії ендометрія. Варіанти їх застосування у пацієнток з аФЛ / ак-АФС за іншими медичними показаннями розглянуто нижче.

Ендометріоз

Препаратами першої лінії для зменшення вираженості симптомів ендометріозу є пероральні КОК і Пр, зокрема дієногест. Також можуть застосовуватися агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (аГн-РГ).

Дієногест є похідним нортестостерону, характеризується антиандрогенною активністю, що становить приблизно одну третину активності ципротерону ацетату. Дієногест зв'язується з рецепторами прогестерону в матці, маючи лише 10% відносної спорідненості до прогестерону. У жінок з аФЛ слід надавати перевагу прогестининовим методам – Пр або ЛНГ-ВМС. При рефрактерних симптомах тромботичний ризик дієногесту, прогестину IV покоління, не визначений. Застосування аГн-РГ може мати нижчий ризик тромбозу, проте вони здатні підвищувати ризик розвитку вазомоторних симптомів і втрати кісткової маси внаслідок пригнічення овуляції [40].

Дисфункціональні маткові кровотечі та гіперплазія ендометрія

Прогестинова терапія часто призначається при анормальних маткових кровотечах або при гіперплазії ендометрія. Підвищення ризику ВТЕ вважається потенційно серйозною побічною реакцією пероральних прогестинів, що застосовуються в терапевтичних дозах, зокрема перорального ДМПА, мегестролу або інших прогестинів, якщо вони застосовуються у вищих дозах, ніж у Пр. Скориговане ВПІ для ВТЕ при використанні прогестининові терапії, призначеної при дисфункціональних маткових кровотечах, у загальній популяції становить 5,92 (95% ДІ [1,16–30,1]). Вважається, що для пацієнток із протромботичними станами ЛНГ-ВМС забезпечують аналогічний ефект без підвищення ризику розвитку ВТЕ [41].

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ)

Гормональні маніпуляції є основою ДРТ. Пацієнтки з РЗ, зокрема жінки з аФЛ / АФС, можуть звертатися до стимуляції яєчників для досягнення вагітності або збереження фертильності за допомогою кріоконсервації ооцитів. Рівень ендогенних естрогенів підвищується при застосуванні стимулюючих гормонів. Частота тромбозу глибоких вен і ТЕЛА зростає у зв'язку зі стимуляцією яєчників у межах протоколів ДРТ, зазвичай при розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Нещодавні модифікації протоколів

стимуляції та тригерної терапії, зокрема застосування для стимуляції овуляції не екзогенного хоріонічного гонадотропіну людини, а аГн-РГ, значно знизили ризик розвитку ВТЕ та СГЯ. Репродуктолог підбирає протоколи стимуляції для пацієнок із підвищеним тромботичним ризиком. Пацієнтки з ак-АФС та позитивними аФЛ повинні отримувати профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів (НМГ), наприклад, еноксапарину в дозі 40 мг/добу під час стимуляції яєчників, а пацієнок із тромботичним АФС слід переводити з варфарину на терапевтичні дози НМГ (1 мг/кг на добу) [21].

Гормональна терапія РМЗ

Пацієнтки з гормонально-рецептор-позитивним РМЗ зазвичай отримують ад'ювантну гормональну терапію протягом 5 років. Порівняно з тамоксифеном, застосування інгібіторів ароматази асоціювалося зі зниженням ризику розвитку ВТЕ на 41% (скоригований ВР = 0,59; 95% ДІ [0,43–0,91]) у когорті з 12 904 пацієнок у період постменопаузи із РМЗ та позитивним гормональним рецептором. Попри відсутність досліджень або офіційних рекомендацій, присвячених цьому питанню, при веденні пацієнок з аФЛ / АФС доцільно рекомендувати інгібітори ароматази замість тамоксифену як ад'ювантну терапію.

ВИСНОВКИ

Для пацієнок з аФЛ / АФС та СЧВ існують безпечні й ефективні альтернативні методи контрацепції та гормональної терапії, якщо лікування естрогенами має бути відкладене. Водночас залишається багато нерозв'язаних питань щодо ведення таких пацієнок, зокрема визначення ризику застосування естрогенів у пацієнок з АФС, які отримують антикоагулянти. Гіпокоагуляція у жінок з АФС зазвичай пов'язана з тривалим прийомом варфарину, однак навіть при високому рівні міжнародного нормалізованого співвідношення у багатьох хворих спостерігаються субтерапевтичні періоди, коли безпека естрогенів не може бути гарантована. Необхідне подальше вивчення застосування МЗГТ, а також використання трансдермальних естрогенів, які не підвищують ризик розвитку ВТЕ у жінок із генетичною тромбофілією, проте наразі відсутні дані щодо їхньої безпеки та ризику для пацієнок з аФЛ / АФС. Частота ВТЕ на тлі застосування естрогенів у пацієнок, які раніше мали позитивні аФЛ, але мають негативні результати на момент звернення, невідома. Наявні огляди та рекомендації, безперечно, є корисними, однак остаточне рішення щодо будь-якої контрацептивної та гормональної терапії у пацієнок з аФЛ / АФС та СЧВ має ухвалюватися індивідуально, з огляду на клінічну ситуацію та інші фактори.

Відомості про авторів

Ждан В'ячеслав Миколайович – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: fmedicine@pdmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-4633-5477

Ткаченко Максим Васильович – Полтавський державний медичний університет; тел.: (099) 483-39-00. *E-mail: maksym.tkachenko@i.ua*

ORCID: 0000-0002-0253-8686

Бабаніна Марина Юріївна – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: maryna.babanina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6546-9454

Волченко Григорій Вілійович – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: hryhoriy.volchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0151-3660

Кир'ян Олена Анатоліївна – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: helkirjan@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4855-4208

Кітура Євдокія Михайлівна – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: yevdokia2@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2636-4596

Іваницький Ігор Валерійович – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: ivivanytskyi@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0583-2303

Лебідь Володимир Григорович – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: lebed_vg@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9382-2772

Information about the authors

Zhdan Vyacheslav M. – Poltava State Medical University. *E-mail: fmedicine@pdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-4633-5477

Tkachenko Maksym V. – Poltava State Medical University; tel.: (099) 483-39-00. *E-mail: maksym.tkachenko@i.ua*

ORCID: 0000-0002-0253-8686

Babanina Maryna Yu. – Poltava State Medical University. *E-mail: maryna.babanina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6546-9454

Volchenko Hryhoriy V. – Poltava State Medical University. *E-mail: hryhoriy.volchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0151-3660

Kyrian Olena A. – Poltava State Medical University. *E-mail: helkirjan@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4855-4208

Kitura Yevdokia M. – Poltava State Medical University. *E-mail: yevdokia2@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2636-4596

Ivanytskyi Ihor V. – Poltava State Medical University. *E-mail: ivivanytskyi@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0583-2303

Lebid Volodymyr G. – Poltava State Medical University. *E-mail: lebed_vg@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9382-2772

ПОСИЛАННЯ

1. Saarikoski S. Contraceptives in patients with systemic diseases [Internet]. Guideline 00576. DUODECIM Medical Publications, Ltd; 2017. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00576&format=pdf>.
2. Kivijärvi A. Other methods of contraception [Internet]. Guideline 00574. DUODECIM Medical Publications, Ltd; 2017. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00574&format=pdf>.
3. Kivijärvi A. Contraception: preparation, method selection, and follow-up [Internet]. Guideline 00570. DUODECIM Medical Publications, Ltd; 2017. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00570&format=pdf>.
4. Iehudina YeD. Antiphospholipid syndrome – opportunities, pitfalls and treatment prospects [Internet]. Kyiv: Institute of Rheumatology; 2024. Available from: <https://rheumatology.institute/antifosfolipidnii-sindrom-mozhливості-pastki-ta-perspektivi-likuvannya>.
5. Antiphospholipid syndrome: Modern features of pathogenesis, prospects for diagnosis and treatment management [Internet]. Health Ukraine 21st Century. 2024;564(3). Available from: <https://health-ua.com/revmatologia/autoimuni-zaxvoriuvannya/76395-antifosfolipidnii-sindrom--suchasn-osoblivost-patogenezu-perspektivi-dagnosti>.
6. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;168:83-95. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.014.
7. Pinkerton JV, James AH. Management of menopausal symptoms for women who are at high risk of thrombosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(2):260-8. doi: 10.1097/GRF.0000000000000358.
8. Compendium. Updated criteria for the classification of antiphospholipid syndrome [Internet]. Kyiv: Compendium; 2023. Available from: <https://compendium.com.ua/uk/news/onovleni-kriteriyi-klasifikatsiyi-antifosfolipidnogo-sindromu>.
9. Williams WW. Hormonal contraception and the development of autoimmunity: A review of the literature. *Linacre Q*. 2017;84(3):275-95. doi: 10.1080/00243639.2017.1360065.
10. Iwata M, Oikawa Y, Shimizu Y, Sakashita N, Shoji A, Igarashi A, et al. Efficacy of Low-dose estrogen-progestins and progestins in Japanese women with dysmenorrhea: A systematic review and network meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(11):4892-909. doi: 10.1007/s12325-022-02298-9.
11. Yegudina ED, Trypilka SA. Diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus [Internet]. Health of Ukraine 21st century. 2023;557(20). Available from: <https://health-ua.com/revmatologia/sistemni-zaxvoriuvannya-spoluchnoyi-tkanini/75402-dagnostika-talkuvannya-sistemnogo-chervonogo-vovchaka>.
12. Khyts AR. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Risk factors for obstetric complications [Internet]. Ukr Med J. 2021. Available from: <https://umj.com.ua/uk/novyna-220873-sistemnij-chervonij-vovchak-ta-vaginit-faktori-riziku-akusherskih-uskladnen>.
13. Khialani D, Rosendaal F, Vlieg AVH. Hormonal contraceptives and the risk of venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(8):865-71. doi: 10.1055/s-0040-1715793.
14. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. 5th Ed. Geneva: WHO; 2015. 210 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241549158>.
15. De Melo AS, Dos Reis RM, Ferrani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: Choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept*. 2017;8:13-23. doi: 10.2147/OAJC.S85543.
16. Systemic lupus erythematosus and pregnancy [Internet]. Ukrainian Society Intensive Care. 2016. Available from: <https://utis.in.ua/systemic-lupus-erythematosus>.
17. Kavanaugh ML, Pliskin E. Use of contraception among reproductive-aged women in the United States, 2014 and 2016. *F S Rep*. 2020;1(2):83-93. doi: 10.1016/j.xfre.2020.06.006.
18. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):461-88. doi: 10.1002/acr.24130.
19. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: risks and treatment features [Internet]. Ukrainian Medical Portal UFMM; 2016. Available from: <https://www.ufmm.org.ua/stati/sistemnij-chervonij-vovchak-ta-vaginit-riziki-i-osoblivosti-likuvannya>.
20. Limanska Alu, Shevchuk ED. Auto-immune activity in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Ukr J Perinatol Pediatr*. 2019;79(3):10-4.
21. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:68-91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015.
22. Yuk JS, Song JY, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems versus oral cyclic medroxyprogesterone acetate in endometrial hyperplasia therapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1322-29. doi: 10.1245/s10434-016-5699-9.
23. Machin N, Ragni MV. Hormones and thrombosis: risk across the reproductive years and beyond. *Transl Res*. 2020;225:9-19. doi: 10.1016/j.trsl.2020.06.011.
24. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-56. doi: 10.1002/art.41191.
25. Brunson MR, Klein DA, Olsen CH, Weir LF, Roberts TA. Postpartum contraception: initiation and effectiveness in a large universal healthcare system. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):55.e1-e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.036.
26. Mendel A, Bernatsky S, Pineau CA, St-Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with systemic lupus erythematosus with and without medical contraindications to oestrogen. *Rheumatol (Oxford)*. 2019;58(7):1259-67. doi: 10.1093/rheumatology/kez014.
27. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek*. 2016;69(3):475-9.
28. Birru TM, Clowse MEB, Blalock SJ, Moreland L, Siripong N, Borrero S. Contraception use among reproductive-age women with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1132-40. doi: 10.1002/acr.23724.
29. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau 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):476-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
30. Golovach IY, Chipko TM, Lazorenko OO. Criterion and non-criterion antiphospholipid syndrome: conceptual issues of diagnosis. *Ukr Rheumatol J*. 2021;85(3):26-31. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16436.
31. Delva YuV, Yatsyshyn RI, Drohomiretska OI, Fedorovich KhM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: modern views on pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, treatment. *Ukr Rheumatol J*. 2024;96(2):47-52. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.96.18973.
32. Sammaritano LR. Which hormones and contraception for women with APS? Exogenous hormone use in women with APS. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(6):44. doi: 10.1007/s11926-021-01006-w.
33. Yehudina YeD, Sapozhnychenko LV, Pampukha OO. Management of women with systemic lupus erythematosus in the period before planning a pregnancy, during pregnancy planning, postpartum and menopause. *Ukr Rheumatol J*. 2021;83(1):54-63. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.83.15999.
34. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.
35. Protsenko GO, Dubas V. Systemic lupus erythematosus: The state of the problem in Ukraine and the world. *Ukr Rheumatol J*. 2020;82(4):25-34. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15749.
36. Yaremenko OB, Petelitskaya LB. Systemic lupus erythematosus: Clinically significant aspects [Internet]. *Cardiol Rheumatol Cardiac Surg*. 2016;46(3). Available from: <https://health-ua.com/article/5688-sistemnij-chervonij-vovchak-klinochno-znachush-aspekti>.
37. Yelinska AM, Akimov OY, Kostenko VO. Role of AP-1 transcription factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr Biochemical J*. 2019;91(1):80-5. doi: 10.15407/ubj91.01.080.
38. Klok FA, Barco S. Optimal management of hormonal contraceptives after an episode of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2019;181(1):1-5. doi: 10.1016/S0049-3848(19)30357-3.
39. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*. 2016;127(11):1417-25. doi: 10.1182/blood-2015-08-665927.
40. Champaloux SW, Tepper NK, Curtis KM, Zapata LB, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Contraceptive use among women with medical conditions in a nationwide privately insured population. *Obstet Gynecol*. 2015;126(6):1151-59. doi: 10.1097/AOG.0000000000001134.
41. Rebelo RC, Pignatone E, Valeria BM, Costallat LTL, Appenzeller S, Bahamondes L, et al. Disease activity and thromboembolic events in women with systemic lupus erythematosus with and without anti-phospholipid syndrome: Users of the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(6):1597-605. doi: 10.1007/s00404-019-05131-x.

Стаття надійшла до редакції 24.03.2025. – Дата першого рішення 27.03.2025. – Стаття подана до друку 07.05.2025