

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 640-84-85, эл. почта: info@arbis1.ru.



Нарушения мозгового кровообращения у женщин при использовании комбинированных оральных контрацептивов

М.Д. Андреева¹, М.Г. Новосартян¹, Н.В. Самбурова², И.В. Хамани²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Для контактов: Маргарита Геннадиевна Новосартян, e-mail: novosartyan89@mail.ru

Резюме

Статья посвящена теме использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и проблеме риска нарушений мозгового кровообращения (НМК), связанного с приемом этих препаратов. Имеет тонкую грань между гинекологией, гемостазиологией и неврологией. Обсуждаются факторы риска тромботических осложнений при применении КОК, патогенетические механизмы нарушения церебрального кровотока, влияние гормональных контрацептивов на систему гемостаза, связи их использования с риском развития различных видов инсультов. Как один из наиболее важных факторов, определяющих повышенный риск НМК при приеме КОК, рассмотрена генетическая и приобретенная тромбофилия. Подробно описаны такие наиболее тромбогенные генетические полиморфизмы как мутация фактора V Лейден, полиморфизм гена протромбина G20210A и другие, их роль в развитии инсультов, включая условия применения КОК. Акцентируется внимание на наследственном и приобретенном дефиците ADAMTS-13 и антифосфолипидном синдроме как факторах, способствующих развитию инсульта у женщин, использующих гормональные методы контрацепции.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, КОК, нарушения мозгового кровообращения, НМК, эстроген, гестаген, сосуды, инсульты

Для цитирования: Андреева М.Д., Новосартян М.Г., Самбурова Н.В., Хамани И.В. Нарушения мозгового кровообращения у женщин при использовании комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):173–181. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.205>.

Cerebral circulation disorders in women using combined oral contraceptives

Margarita D. Andreeva¹, Margarita G. Novosartyan¹, Natalia V. Samburova², Inessa V. Khamani²

¹Kuban State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia;

²Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Margarita G. Novosartyan, e-mail: novosartyan89@mail.ru

Abstract

The study is aimed at using combined oral contraceptives (COCs) and subsequent risk of developing cerebral circulation disorders (CCD), which is posed at the fine border between gynecology, hemostasiology and neurology. We discuss risk factors for thrombotic complications occurring upon COCs administration, pathogenetic mechanisms behind CCD, a COCs impact on hemostasis system, and their relation to risk of developing diverse stroke types. Inherited and acquired thrombophilia are discussed as one of the most important factors determining elevated CCD risk related to COCs use. We provide a detailed description of most thrombogenic genetic polymorphisms such as mutated Factor V Leiden gene, prothrombin G20210A gene etc., their role in stroke development,

including conditions for COCs use. Special emphasis is made on insights into inherited and acquired ADAMTS-13 deficiency as well as antiphospholipid syndrome as factors contributing to stroke in females receiving hormonal contraceptives.

Keywords: combined oral contraceptives, COCs, cerebral circulation disorders, CCD, estrogen, gestagen, blood vessels, strokes

For citation: Andreeva M.D., Novosartyan M.G., Samburova N.V., Khamani I.V. Cerebral circulation disorders in women using combined oral contraceptives. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):173–181. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.205>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) увеличивают риск развития инсульта у женщин активного репродуктивного возраста, который связан в большей степени с эстрогенным компонентом КОК и зависит от дозы этинилэстрадиола и, вероятно, от длительности применения КОК.
- ▶ Гестагенный компонент в составе КОК играет роль в модификации рисков. Современные препараты КОК с минимальным содержанием эстрогена минимизируют риск инсульта, связанный с составом КОК. Большое значение приобретают факторы, создающие условия для реализации этого риска в виде соматической патологии, вредных привычек (курение) женщины или скрытой предрасположенности к развитию тромбозов, т. е. тромбофилического состояния.

Что нового дает статья?

- ▶ Проведенное исследование позволило установить роль генетической тромбофилии, а также особых форм тромбофилии, обусловленных циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА), антител к кофакторам фосфолипидов, антител к кардиолипинам (аКЛ), врожденным и приобретенным дефицитом ADAMTS-13, гипергомоцистеинемией (ГГЦ) в патогенезе нарушений мозгового кровообращения (НМК) на фоне приема КОК.
- ▶ Полученные результаты позволили сформировать новые представления о механизмах развития НМК на фоне приема КОК, обосновать необходимость своевременной диагностики этих форм тромбофилии и разработать принципы формирования групп повышенного риска развития НМК на фоне гормональной контрацепции.
- ▶ Выявление генетической и приобретенной тромбофилии (АФА, аКЛ, антител к β_2 -гликопротеину 1, дефицит ADAMTS-13, ГГЦ) позволяет выделить пациенток группы риска развития тромботических осложнений, включая НМК, на фоне приема КОК. Пациентки с отягощенным семейным тромботическим анамнезом (тромбозы у родственников первой линии в возрасте до 50 лет) относятся к группе повышенного тромботического риска, включая НМК.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Полученные результаты углубят современные представления о механизмах НМК у женщин, получающих КОК, и позволят совершенствовать подбор методов контрацепции в группах риска развития этих осложнений.
- ▶ Для выявления среди женщин репродуктивного возраста групп риска развития НМК на фоне гормональной контрацепции будут значительно усовершенствованы принципы формирования групп риска и возможности терапии в зависимости от формы тромбофилии.
- ▶ Для выявления пациенток групп высокого риска развития НМК на фоне приема КОК следует проводить диагностику дефицита ADAMTS-13, АФА, аКЛ, антител к β_2 -гликопротеину 1, ГГЦ, генетической тромбофилии.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Combined oral contraceptives (COCs) increase the risk of stroke in women of active reproductive age that is mainly associated with the estrogenic component of COCs and depends on the dose of ethinylestradiol and, probably, on the duration of COCs use.
- ▶ Gestagenic COCs component plays a role in risk modification. Modern COCs with the minimum estrogen content minimize the risk of stroke associated with COCs composition. Of great importance are the factors that create conditions for accomplishing this risk in the form of somatic pathology, bad habits (smoking) and latent predisposition to thrombosis development, i. e., a thrombophilic condition.

What are the new findings?

- ▶ The study allowed to establish the role of genetic thrombophilia, as well as special forms of thrombophilia caused by circulation of antiphospholipid antibodies (APA), antibodies to phospholipid cofactors, antibodies to cardiolipins (aCL), genetic and acquired ADAMTS-13 deficiency, hyperhomocysteinemia (HHC) in the pathogenesis of CCD after COCs use.
- ▶ The data obtained allowed to shape new insights into mechanisms of developing CCD in patients receiving COCs and justify the necessity of timely diagnostics of such thrombophilia and develop principles for formation of CCD risk groups in case of hormonal contraception.
- ▶ Revealing genetic and acquired thrombophilia (APA, aCL, antibodies to β_2 -glycoprotein 1, ADAMTS-13 deficiency, HHC) allows to identify patients with risk of developing thrombotic complications, including CCD related to COCs. Patients with a complicated familial thrombosis history (thrombosis in first-line relatives under the age of 50) belong to the group of increased thrombotic risk, including CCD.

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

- ▶ The results obtained will deepen the current understanding of CCD mechanisms in women receiving COCs and allow to improve the selection of contraception methods in risk groups developing such complications.
- ▶ To identify risk groups of developing CCD after COCs use among women of reproductive age will be important to improve the principles of forming risk groups and therapeutic potential depending on the thrombophilia form.
- ▶ To identify risk groups with high CCD risk after COCs use, it is important to properly diagnose ADAMTS-13 deficiency, APA, aCL, antibodies to β_2 -glycoprotein 1, HHC, and genetic thrombophilia.

Введение / Introduction

Контрацепция с применением комбинированных пероральных контрацептивов (КОК) является наиболее эффективным среди применяемых методов регуляции рождаемости в мировой практике [1–4]. Активное внедрение гормональных методов контрацепции в медицинскую практику способствовало решению вопроса планирования беременности, снижению криминальных и медицинских аборт и связанных с ними последующего невынашивания беременности и бесплодия [5, 6]. Использование КОК позволяет лечить ряд гинекологических заболеваний – генитальный эндометриоз, миомы матки, гиперплазию эндометрия, синдром поликистозных яичников [3, 7–10].

Понятие «комбинированный» в отношении гормональных контрацептивов предполагает присутствие в их составе двух компонентов – эстрогенного и гестагенного, которые определяют свойства препаратов и эффект их действия. Все виды КОК содержат синтетический аналог эндогенного эстрогена; он представлен чаще этинилэстрадиолом, в некоторых КОК – эстрадиола гемигидратом, эстрадиола валератом. Гестагенный компонент включает синтетические прогестагены и отличается разнообразием. Эволюция препаратов гормональной контрацепции развивалась по пути уменьшения дозы гормональных компонентов (в первую очередь эстрогенов) и совершенствования гестагенной составляющей, и начиная с появления первых препаратов, сформировала 3 поколения КОК. В последнем из них гестагенный компонент представлен соединениями с прогестероноподобными свойствами (дезогестрел, гестоден, дроспиренон), что позволяет использовать более низкие дозы прогестагена [1, 11]. Но несмотря на снижение дозы эстрогенного компонента, расширение диапазона применяемых гестагенных составляющих и в целом улучшение качества препаратов, до настоящего времени сохраняется высоким риск тромботических осложнений на фоне приема КОК, которые являются наиболее опасными осложнениями гормональной контрацепции [1, 12–15]. В то же время известно, что риск тромботических осложнений, в том числе, вероятно, и при приеме КОК, определяется предсуществующей тромбофилией. Наследственные и приобретенные тромбофилии, как результат дисбаланса про- и антикоагулянтных механизмов регуляции гемостаза, предрасполагают к повышению свертывания крови, тромбозам и являются важнейшими причинами развития тромботических осложнений [9, 11, 14, 16, 17].

Риск развития инсульта при приеме комбинированных оральных контрацептивов / A risk of stroke development after use of combined oral contraceptives

Инсульты – достаточно редкое явление у женщин репродуктивного возраста, их частота составляет око-

ло 4,4 случаев на 100 тыс. женщин. В то же время именно среди этой категории пациенток распространены редкие формы инсульта, связанные с необычной этиологией [18]. Прием КОК является одним из таких этиологических факторов развития этой цереброваскулярной патологии, что было подтверждено многочисленными исследованиями [13, 18–21]. У женщин, применяющих КОК, относительный риск (RR) ишемического инсульта (ИИ), по данным метаанализа 24 исследований, составляет 1,7 (95 % доверительный интервал (95 % ДИ) = 1,5–1,9), что больше в сравнении с теми, кто КОК не использует [21].

Разнообразие используемых препаратов КОК и невысокая частота встречаемости инсульта среди женщин репродуктивного возраста затрудняют оценку влияния конкретных препаратов и отдельных их компонентов на риск развития цереброваскулярных осложнений. Нет также единого мнения о том, с каким вариантом нарушения мозгового кровообращения (НМК) ассоциирован прием КОК [1, 13, 22, 23]. По данным одних работ, использование КОК повышает риск исключительно ИИ [2]. Другие исследователи подтверждают риск инсульта, вероятность которого не позволяет определить его патогенетический вариант [12, 13, 18].

Ишемия головного мозга является следствием недостаточной перфузии в результате тромбоза, эмболии или спазма церебральных сосудов, геморрагический – следствием разрыва стенки сосуда, часто патологически измененного. Несомненно, что риск инсульта при применении препаратов КОК повышается при наличии у женщины таких заболеваний, как артериальная гипертензия, атеросклероз, патология клапанов сердца и состояния после их коррекции (протезирования), фибрилляция предсердий и другие нарушения сердечного ритма, мигрени, системные васкулиты и красная волчанка, а также курение, которые считаются факторами риска НМК. Значительно повышает частоту инсультов и их тяжесть наличие у женщин, применяющих КОК, соматической патологии и транзиторных состояний, при которых наблюдаются гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза. В то же время у женщин детородного возраста может не быть перечисленных и других факторов риска, и инсульт развивается на фоне полного здоровья [6, 8, 14, 24]. Так, опубликованы клинические случаи ИИ у молодых женщин (в возрасте до 30 лет), не имевших отягощенного анамнеза, но использовавших КОК в течение нескольких месяцев [12, 13, 22].

Система гемостаза при приеме комбинированных оральных контрацептивов / Hemostasis system after use of combined oral contraceptives

В физиологических условиях половые стероиды участвуют в регуляции тонуса сосудов. Эстрогены способствуют расслаблению мышечных элементов арте-

рий и вен, гестагены в присутствии эстрогенов оказывают констрикторное влияние на артериальные сосуды и сосудорасширяющее на вены [4, 9, 12, 17, 23]. И эстрогены и гестагены обладают метаболическими эффектами: первые снижают толерантность к глюкозе, влияют на липидный профиль, способствуя повышению вязкости крови; гестагены увеличивают синтез аполипопротеинов с инверсией соотношения АроА/АроВ, а также непосредственно влияют на систему гемостаза через повышение факторов свертывания крови II, VII, VIII, IX, X, фибриногена, агрегации тромбоцитов и снижение антитромбина III. Синтетический аналог эстрогена, в частности этинилэстрадиол, имеет меньшее, чем у эстрадиола, сродство к рецепторам на эндотелии сосудов и не способен оказывать вазодилатирующее влияние, расслабляющее сосудистую стенку. В то же время метаболические эффекты этинилэстрадиола способствуют повышению коагуляционного потенциала, так как активируется протеосинтез в печени, включающий усиление синтеза и факторов свертывания [2].

Так как входящие в состав КОК половые стероиды (эстрогены) повышают синтез факторов коагуляционного каскада и снижают активность естественных антикоагулянтов, применение препаратов сопровождается гиперкоагуляцией крови, что значительно увеличивает риск тромботических событий. Этот риск многократно возрастает при наличии у женщины иных факторов тромботического риска в виде соматической патологии, транзиторных состояний, сопровождающихся гиперкоагуляцией, курения и особенно генетической предрасположенности к тромботическим событиям – генетической тромбофилии. Генетические тромбофилические полиморфизмы играют определяющую роль в развитии тромбозов любой локализации, в том числе, вероятно, и инсультов [4, 7, 8, 15, 24].

Тромбофилия, повышающая вероятность тромботического осложнения (инсульта) на фоне применения КОК, может быть не только первичной, т. е. генетически обусловленной. Нарушения в системе гемостаза могут быть следствием заболеваний почек (при нефротическом синдроме), печени (у пациентов с вирусными гепатитами), быть связанными с приобретенным снижением активности антикоагулянтных протеинов С и S, т. е. быть вторичными (приобретенная тромбофилия). Показана связь повышенного риска тромбоза и железодефицитной анемии, недостаточности протеина С при применении препаратов вальпроевой кислоты [4, 22]. Склонность к геморрагическим инсультам отмечается у больных с приобретенной или наследственной недостаточностью факторов VII и VIII. У пациенток молодого возраста, которые составляют основной контингент использующих препараты гормональной контрацепции, может присутствовать любой из возможных вариантов как генетической, так и приобретенной тромбофилии, в том числе и иммунная

тромбофилия, обусловленная синтезом аутоантител против фосфолипидных компонентов мембран клеток – антифосфолипидный синдром (АФС), а также вследствие дефицита металлопротеиназы ADAMTS-13, что многократно повышает риск инсульта на фоне приема КОК [3, 4, 6].

Генетически обусловленные тромбофилии / Genetic thrombophilia

Генетически обусловленные дефекты факторов свертывания, противосвертывающей системы и системы фибринолиза, характеризующиеся как наследственные тромбофилии, являются весомыми факторами, определяющими тромботический риск [2, 22, 23], и значит должны играть важную роль в этиопатогенезе инсульта на фоне приема КОК. А. Pezzini с соавт. опубликовали результаты исследования, демонстрирующие больший риск развития инсульта у женщин с генетической тромбофилией при использовании для контрацепции гормональных препаратов (КОК) по сравнению со здоровыми женщинами, не применяющих гормональные контрацептивы, в то время как у применяющих КОК пациенток без тромбофилии риск оказался ниже [25]. Развитие инсульта при применении КОК ассоциируется в первую очередь с наиболее тромбогенными генетическими дефектами компонентов системы гемостаза: генов фактора V Лейден и протромбина [4, 26].

Полиморфизм гена фактора V Лейден / Factor V Leiden gene polymorphism

Полиморфизм гена фактора V Лейден, известный как мутация фактора V Лейден – генетический вариант коагулопатии, при котором фактор V приобретает устойчивость к инактивации протеином С, что ведет к гиперкоагуляции и повышает вероятность тромбоза. Клинические исследования подтверждают связь этого генетического полиморфизма с повышенным риском инсульта, особенно в молодом возрасте [3, 6]. Среди пациентов с ИИ Лейденская мутация выявляется в 10,0–12,3 % случаев [9, 10, 26]. Присутствие этого генетического дефекта, по данным крупного метаанализа, повышает вероятность развития инсульта в 1,33 раза [1, 12], среди пациентов до 45–50 лет – в 3 раза; отмечается, что у женщин этот риск выше [1, 13, 17]. Использование препаратов КОК при наличии указанного генетического полиморфизма повышает вероятность развития инсульта в 9–13 раз [1, 2, 17]. Присутствие у пациентки дополнительно других кардиоваскулярных заболеваний ассоциируется с 11-кратным повышением риска развития инсульта [12, 13, 16].

Полиморфизм гена протромбина G20210A / Prothrombin G20210A gene polymorphism

Полиморфизм гена протромбина G20210A – другой из наиболее известных генетических дефектов

системы свертывания крови, с которым связан повышенный риск тромботических состояний, в том числе и инсультов [9]. Протромбин (фактор II) является предшественником тромбина (фактора IIa) – одного из ключевых протеинов коагуляционного каскада. Даже гетерозиготный вариант этого полиморфизма (замена А на G в положении 20210 гена протромбина) значительно увеличивает риск инсульта – в 5 раз [26].

Частота присутствия этого полиморфизма у пациентов с инсультами зависит от возраста и составляет от 1 до 7,6 % [4]. Опубликованы данные, показывающие, что гетерозиготный вариант полиморфизма (OR = 10,4 при 95 % ДИ = 4,5–21,3; $p < 0,001$), а также его присутствие совместно с гомо- или гетерозиготным полиморфизмом C677T гена MTHFR (OR = 7,9 при 95 % ДИ = 3,4–13,1; $p < 0,05$) может быть основной причиной тромбообразования и последующей ишемии головного мозга у пациентов с фибрилляцией предсердий. Отмечается, что указанный генетический дефект у таких пациентов и пациенток выявляется чаще – в 15,7 % случаев по сравнению со здоровыми лицами и пациентами, имеющими венозные тромбозы [4]. Представленные исследователями результаты соответствуют таковым других авторов, изучавших роль полиморфизма G20210A гена протромбина в патогенезе церебральных тромбозов [5].

Полиморфизм гена MTHFR и гипергомоцистеинемия / MTHFR gene polymorphism and hyperhomocysteinemia

Одной из причин гиперкоагуляции и развития инсульта может быть нарушение метаболизма гомоцистеина с избыточным накоплением его в организме, известное как гипергомоцистеинемия. Гипергомоцистеинемия развивается как результат полиморфизмов генов ферментов, одним из которых является 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Полиморфизм C677T гена MTHFR, при котором нуклеотид цитозин заменяется на тимин в 677 положении, известен с 1995 г. В результате этого полиморфизма аминокислота аланин заменяется в 222 положении молекулы фермента на валин (A222V). Нарушение активности фермента ведет к повышению содержания гомоцистеина в плазме крови, повреждению эндотелия и активации коагуляционного каскада. Носители T/T генотипа имеют на 25 % больший уровень гомоцистеина в крови, чем лица с генотипом C/C. Полученные результаты доказывают роль патологии обмена гомоцистеина (гипергомоцистеинемии) в развитии ИИ у молодых пациентов [11].

Другие генетические полиморфизмы / Other genetic polymorphisms

Рядом исследований показана этиопатогенетическая связь артериальных тромбозов с дефицитом протеина С – одного из важнейших компонентов противосвертывающей системы, регулирующей тромбообразова-

ние через подавление активности ключевых участников этого процесса (факторы V, VIII). С дефицитом протеина С ассоциируются и ишемические варианты инсульта; 39 % пациентов с нарушениями церебрального кровотока имеют врожденный или приобретенный дефицит этого ингибитора свертывания крови [1, 8, 17].

Нарушение антикоагулянтных механизмов может быть связано с дефектом другого естественного антикоагулянта, являющегося кофактором протеина С – протеином S. Дефицит протеина S описан у пациенток с ИИ. Однако отмеченная связь дефицита этого антикоагулянта с инсультом подтверждается не всеми исследователями. M.L. Wiesel с соавт. у 13,3 % из наблюдаемых 105 пациентов с дефицитом протеина S диагностировали артериальный тромбоз церебральных или коронарных сосудов [27]; в работах других исследователей связь указанных событий не доказана [28]. Данные метаанализа большого числа публикаций демонстрируют частоту выявления дефицита протеина S от 13,8 до 23,0 % среди пациентов с инсультами в возрасте до 45 лет и около 6,0 % у пациентов до 60 лет [29].

Несколько проспективных и «случай–контроль» исследований показали патогенетическую связь инсультов с нарушением компонентов системы фибринолиза: у пациентов с полиморфизмами генов тканевого активатора плазминогена (англ. tissue plasminogen activator, t-PA) и ингибитора активатора плазминогена 1 (англ. plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) [22, 29, 30]. По данным метаанализа, представленного X. Ху с соавт., гомозиготный вариант полиморфизма 4G/4G гена PAI-1 (анализ проводился среди жителей Китая) повышает относительный риск инсульта в 1,79 раза (95 % ДИ = 1,20–2,67) [20].

В целом, результаты метаанализов демонстрируют более высокий процент присутствия генетической тромбофилии у пациенток с НМК и при этом большую значимость тромботических генетических полиморфизмов для формирования венозных тромбозов, чем артериальных. Вышесказанное подтверждает правильность позиции применения скрининга на выявление генетических тромбофилических дефектов среди женщин, планирующих использовать метод гормональной контрацепции. Однако высокая стоимость диагностики и относительно невысокая распространенность в популяции известных на сегодняшний день генетических вариантов тромбофилии ограничивают возможность проведения широкого скрининга и требуют применения отбора пациенток повышенного риска, который определяется тщательным сбором соматического, акушерско-гинекологического и семейного анамнезов [4].

Наследственный и приобретенный дефицит ADAMTS-13 / Hereditary and acquired ADAMTS-13 deficiency

Гиперкоагуляция, предшествующая тромбообразованию и НМК, может быть следствием наследствен-

ного или приобретенного дефицита ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif, member 13). ADAMTS-13 – металлопротеиназа с последовательностями тромбоспондина типа 1, ответственная за расщепление макромолекулярных комплексов фактора Виллебранда (vWF). У пациентов с недостаточной активностью или дефицитом ADAMTS-13 расщепление фактора Виллебранда нарушается, гигантские молекулы vWF, с которыми связывается большое число тромбоцитов, обтурируют сосуды, что активирует тромбообразование [6, 9].

Наследственный дефицит ADAMTS-13 развивается вследствие полиморфизмов гена ADAMTS-13, которых известно около 70 видов. Приобретенная недостаточность активности ADAMTS-13 может быть связана с антифосфолипидными антителами (АФА) [31]. Дефицит ADAMTS-13 описан как одна из причин микроангиопатии, ассоциируется с тромбированием микрососудов и нарушением в них кровотока, наблюдается при такой патологии, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Возможное участие дефицита этой металлопротеиназы в патогенезе инсультов изучается. Так, было показано, что более высокий риск ИИ у использующих гормональную контрацепцию ассоциируется с высоким уровнем vWF (OR = 12,0; 95 % ДИ = 5,5–26,2). Снижение ADAMTS-13 повышает вероятность возникновения ИИ при применении КОК в 5,8 раза (95 % ДИ = 2,7–12,4) [3]. F. Denorme с соавт. (2017) при исследовании ADAMTS-13 у больных острым инсультом выявляли достоверно более низкие уровни ADAMTS-13 ($82,6 \pm 21,0$ %) в день поступления по сравнению с группой контроля ($110,6 \pm 26,9$ %; $p < 0,0001$) [2]. Возможная связь дефицита ADAMTS-13 и НМК/инсульта изучена пока недостаточно, что требует продолжения исследований в этом направлении.

Антифосфолипидный синдром / Antiphospholipid syndrome

Антифосфолипидный синдром – один из распространенных и активно изучаемых последние 10–15 лет вариант приобретенной тромбофилии иммунной природы. Циркуляция синтезируемых к мембранным фосфолипидам аутоантител наиболее часто клинически проявляется артериальными и венозными тромбозами, в акушерской практике – потерями плода, преимущественно на ранних сроках гестации, преэклампсией, задержкой внутриутробного роста плода и другими вариантами осложнения беременности [31].

Известные на сегодняшний день АФА отличаются разнообразием вариантов – волчаночный антикоагулянт (ВА), антикардиолипидные антитела, антитела к β_2 -гликопротеину 1, антитела к кофакторам и др. Гиперкоагуляция, инициируемая АФА, является следствием вовлечения всех составляющих системы гемостаза: эндотелиальных клеток, тромбоцитов, факторов свертывания, противосвертывающих

и фибринолитических механизмов. Влияние АФА на тромбообразование включает повышение активности тромбоцитов, ингибирование естественных антикоагулянтов (протеинов С и S) и, что крайне важно, повреждение эндотелиоцитов. Повреждение эндотелия – триггер для активации гемокоагуляции и тромбообразования. Это один из наиболее важных эффектов АФА. При повреждении эндотелиоцитов экспрессируются молекулы адгезии (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1) и происходит высвобождение тканевого фактора, активирующего коагуляционный каскад. Таким образом, в условиях циркуляции АФА формируется состояние готовности к тромбообразованию и последующее нарушение артериального и венозного кровотока [6, 8].

АФС характеризуется повреждением в разной степени различных органов, но особое место занимает нервная система. АФС – доказанный этиопатогенетический фактор нарушений кровообращения в сосудах головного мозга. В 19,8 % случаев блокирование мозгового кровотока у пациентов с АФС приводит к инсульту, в 11,1 % проявляется транзиторными ишемическими атаками, в 20,2 % – это головные боли и мигрени. С циркуляцией АФА связан каждый третий инсульт у пациентов моложе 50 лет [11].

Изучение механизмов влияния отдельных видов АФА и их роли в патогенезе НМК показало важную роль ВА в развитии этого патологического процесса. В присутствии ВА риск ИИ увеличивается в 45,7 раза. Использование препаратов КОК в условиях циркуляции ВА повышает этот риск в 201 раз [32]. В условиях циркуляции антител к β_2 -гликопротеину 1 вероятность тромбоза в сосудах головного мозга в 2,3 раза выше по сравнению с пациентами, у которых антитела к β_2 -гликопротеину 1 отсутствуют. Наличие антикардиолипидных и антипротромбиновых антител не влияло на риск ИИ [1, 13, 17]. Роль КОК в развитии инсульта у пациенток с АФА остается окончательно не изученной.

Заключение / Conclusion

Использование препаратов КОК сопряжено с повышенным риском НМК. Этот риск, согласно имеющимся на сегодняшний день данным результатов исследований, в большей степени связан с эстрогенным компонентом препаратов КОК, зависит от его дозы и от длительности использования гормональных методов контрацепции. Гестаген, входящий в состав препарата, модифицирует этот риск. Современные гормональные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов минимизируют риск инсульта, связанный с дозой гормонов. В этих условиях важную роль приобретают факторы, определяющие условия для повышения тромботического риска в виде соматической патологии, аутоиммунных заболеваний, вредных привычек женщины (курения), а также наличия генетической предрасположенности к тромбофилическим состояниям.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 12.01.2021. В доработанном виде: 15.04.2021.	Received: 12.01.2021. Revision received: 15.04.2021.
Принята к печати: 19.04.2021. Опубликована: 30.04.2021.	Accepted: 19.04.2021. Published: 30.04.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
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.	Authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Работа выполнялась без спонсорской поддержки.	The work was performed without funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. <https://doi.org/10.1161/CIR0000000000000678>.
- Denorme F., Kraft P., Pareyn I. et al. Reduced ADAMTS13 levels in patients with acute and chronic cerebrovascular disease. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179258>.
- Карахалис Л.Ю. Персонализированный выбор гормональной контрацепции. *Гинекология*. 2018;20(4):52–4. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.52-54.
- Муминова М.С. Тромбоэмболические осложнения при применении комбинированных оральных контрацептивов. *Аллея науки*. 2018;8(11):96–100.
- Lloyd-Jones D.M., Hong Y., Labarthe D. et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's Strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586–61. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>.
- Кузнецова И.В., Суханова Г.А. Контрацепция и риск артериального тромбоза. *РМЖ. Мать и Дитя*. 2013;21(23):1128–33.
- Блинов Д.В., Ушакова Т.И., Макацария Н.А. и др. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2017;11(1):36–48. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048>.
- Макацария А.Д., Дадак К., Бицадзе В.О. и др. Результаты второй волны исследования профиля пациенток с гормонально-зависимыми состояниями и дефицитом магния. *Акушерство и гинекология*. 2017;(5):124–31. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.5.124-31>.
- Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е изд. *Женева: ВОЗ*. 2015. 192 с. Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/348116/MEC-merged.pdf.
- Карахалис Л.Ю., Папова Н.С., Майорова А.В. Лечение генитального эндометриоза гормональными контрацептивами. *Медицинский совет*. 2016;(2):6–11. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-6-11>.
- Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Дифференцированное применение комбинированных пероральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология*. 2006;(6):51–4.
- Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics – 2019 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
- Champaloux S.W., Tepper N.K., Monsour M. et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;16(5):489.e1–489.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.019>.
- Fraser A., Catov J.M., Lawlor D.A., Rich-Edwards J.W. Pregnancy characteristics and women's cardiovascular health. In: *Handbook of life course health development*. Springer International Publishing, 2018. 145–65. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47143-3_8.
- Proia K.K., Thota A.B., Njie G.J. et al. Team-based care and improved blood pressure control: a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2014;47(1):86–99. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.03.004>.
- Baart S.J., Dam V., Scheres L.J.J., et al., CREW consortium. Cardiovascular risk prediction models for women in the general population: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14:e0210329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210329> pmid:30620772.
- Belbasis L., Savvidou M.D., Kanu C. et al. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med*. 2016;14(1):147. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0692-5> pmid:27677312.
- Carlton C., Banks M., Sundararajan S. Oral contraceptives and ischemic stroke risk. *Stroke*. 2018;49(4):e157–e159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020084>.
- Kaminski P., Szpotanska-Sikorska M., Wielgos M. Cardiovascular risk and the use of oral contraceptives. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(7):587–9.
- Xu X., Li J., Sheng W., Liu L. Meta-analysis of genetic studies from journals published in China of ischemic stroke in the Han Chinese population. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:48–62. <https://doi.org/10.1159/000135653>.
- Li F., Zhu L., Zhang J. et al. Oral contraceptive use and increased risk of stroke: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Front Neurol*. 2019;(10):993. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00993>.
- Isiadinso I., Wenger N.K. Do we need a different approach to assess cardiovascular risk in women? *US Cardiol Rev*. 2017;11(1):5. <https://doi.org/10.15420/usc.2016.8:2>.
- Tanz L.J., Stuart J.J., Williams P.L. et al. Preterm delivery and maternal cardiovascular disease in young and middle-aged adult women. *Circulation*. 2017;135(6):578–89. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025954>.
- Баяндурян Э.А., Самбутова Н.В., Аничкова Е.В. и др. Этиопатогенетические факторы риска развития инсульта у беременных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):217–26. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.3.217-226>.
- Pezzini A., Grassi M., Iacoviello L. et al. Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):271–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.101675>.
- Межевитинова Е.А., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. и др. Гормональная контрацепция у женщин высокого риска: пути решения проблемы. *Доктор.Ру*. 2012;(1):27–33.
- Wiesel M.L., Borg J.Y., Grunebaum L. et al. Influence of protein S deficiency on the arterial thrombosis risk. *Presse Med*. 1991;20(22):1023–7.
- Douay X., Lucas C., Caron C. et al. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 1998;98(2):124–7.
- Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol*. 2003;23(1):63–71. <https://doi.org/10.1097/00041327-200303000-00012>.
- Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G. et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):3321–5. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.11.3321>.

31. Сукоццева Т.А., Каплина О.Ю. К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2018;12(3):72–8. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078>.

References:

1. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. <https://doi.org/10.1161/CIR0000000000000678>.
2. Denorme F., Kraft P., Pareyn I. et al. Reduced ADAMTS13 levels in patients with acute and chronic cerebrovascular disease. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179258>.
3. Karakhalis L.Yu. Personified choice of hormonal contraception. [Personificirovannyj vybor gormonal'noj kontracepcii]. *Ginekologiya*. 2018;20(4):52–4. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.52-54.
4. Muminova M.S. Thromboembolic complications associated with combined oral contraceptives. [Tromboembolicheskie oslozhneniya pri primenении kombinirovannyh oral'nyh kontraceptivov]. *Alleya nauki*. 2018;8(11):96–100. (In Russ.).
5. Lloyd-Jones D.M., Hong Y., Labarthe D. et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's Strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586–61. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>.
6. Kuznetsova I.V., Sukhanova G.A. Contraception and risk of arterial thrombosis. [Kontracepciya i risk arterial'nogo tromboza]. *PMZh. Mat' i Ditya*. 2013;21(23):1128–33. (In Russ.).
7. Blinov D.V., Ushakova T.I., Makatsariya N.A. et al. Hormonal confusion and magnesium deficiency: a subanalysis of the MAGYN study. [Gormonal'naya kontracepciya i deficit magniya: rezul'taty subanaliza issledovaniya MAGYN]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija*. 2017;11(1):36–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048>.
8. Makatsariya A.D., Dadak Ch., Bitsadze V.O. et al. The results of the second wave of investigation of the profile of patients with hormone-dependent conditions and magnesium deficiency. [Rezultaty vtoroj volny issledovaniya profilya pacientok s gormonal'no-zavisimymi sostoyaniyami i deficitom magniya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(5):124–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2017.5.124-31>.
9. Medical Acceptance Criteria for Methods of Contraception. 5th ed. [Medicinskie kriterii priemlemosti dlya ispol'zovaniya metodov kontracepcii. 5-e izd]. *Zheneva: VOZ*, 2015. 192 p. (In Russ.). Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/348116/MEC-merged.pdf.
10. Karakhalis L.Yu., Papova N.S., Mayorova A.V. Treating endometriosis with hormonal contraceptives. [Lechenie genital'nogo endometrioza gormonal'nymi kontraceptivami]. *Medicinskij sovet*. 2016;(2):6–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-6-11>.
11. Karakhalis L.Yu., Fedorovich O.K. Differential use of combined oral contraceptives. [Differencirovannoe primeneniye kombinirovannyh peroral'nyh kontraceptivov]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006;(6):51–4. (In Russ.).
12. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics – 2019 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
13. Champaloux S.W., Tepper N.K., Monsour M. et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;16(5):489.e1–489.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.019>.
14. Fraser A., Catov J.M., Lawlor D.A., Rich-Edwards J.W. Pregnancy characteristics and women's cardiovascular health. In: Handbook of life course health development. *Springer International Publishing*, 2018. 145–65. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47143-3_8.
15. Proia K.K., Thota A.B., Njie G.J. et al. Team-based care and improved blood pressure control: a community guide systematic review. *Am J Prev Med*. 2014;47(1):86–99. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2014.03.004>.
16. Baart S.J., Dam V., Scheres L.J.J., et al., CREW consortium. Cardiovascular risk prediction models for women in the general population: A systematic review. *PLoS One*. 2019;14:e0210329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210329> pmid:30620772.
17. Belbasis L., Savvidou M.D., Kanu C. et al. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med*. 2016;14(1):147. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0692-5> pmid:27677312.
18. Carlton C., Banks M., Sundararajan S. Oral contraceptives and ischemic stroke risk. *Stroke*. 2018;49(4):e157–e159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020084>.
19. Kaminski P., Szpotanska-Sikorska M., Wielgos M. Cardiovascular risk and the use of oral contraceptives. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(7):587–9.
20. Xu X., Li J., Sheng W., Liu L. Meta-analysis of genetic studies from journals published in China of ischemic stroke in the Han Chinese population. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:48–62. <https://doi.org/10.1159/000135653>.
21. Li F., Zhu L., Zhang J. et al. Oral contraceptive use and increased risk of stroke: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Front Neurol*. 2019;(10):993. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00993>.
22. Isadinso I., Wenger N.K. Do we need a different approach to assess cardiovascular risk in women? *US Cardiol Rev*. 2017;11(1):5. <https://doi.org/10.15420/usc.2016.8:2>.
23. Tanz L.J., Stuart J.J., Williams P.L. et al. Preterm delivery and maternal cardiovascular disease in young and middle-aged adult women. *Circulation*. 2017;135(6):578–89. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025954>.
24. Bayanduryan E.A., Samburova N.V., Anichkova E.V. et al. Etiopathogenetic risk factors for stroke in pregnant women. [Etiopatogeneticheskie faktory riska razvitiya insul'ta u beremennyh]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija*. 2019;13(3):217–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.3.217-226>.
25. Pezzini A., Grassi M., Iacoviello L. et al. Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):271–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.101675>.
26. Mezhevitanova E.A., Khamoshin M.B., Rudneva O.D. et al. Hormonal contraception in high risk female patients: ways forward. [Gormonal'naya kontracepciya u zhenshchin vysokogo riska: puti resheniya problemy]. *Doktor.Ru*. 2012;(1):27–33. (In Russ.).
27. Wiesel M.L., Borg J.Y., Grunebaum L. et al. Influence of protein S deficiency on the arterial thrombosis risk. *Presse Med*. 1991;20(22):1023–7.
28. Douay X., Lucas C., Caron C. et al. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 1998;98(2):124–7.
29. Moster M. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol*. 2003;23(1):63–71. <https://doi.org/10.1097/00041327-200303000-00012>.
30. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes F.G. et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):3321–5. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.11.3321>.
31. Sukontseva T.A., Kaplina O.Yu. On the pathogenesis of thromboses in antiphospholipid syndrome. [K voprosu o patogeneze trombozov pri antifosfolipidnom sindrome]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija*. 2018;12(3):72–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078>.
32. Urbanus R.T. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2009;11(8):998–1005. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70239-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70239-X).

Сведения об авторах:

Андреева Маргарита Дарчиевна – д.м.н., профессор, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6524-3965>. Scopus Author ID: 57200068605.

Новосартян Маргарита Геннадиевна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия. E-mail: novosartyan89@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0590-8483>.

Самбунова Наталья Викторовна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>.

Хамани Инесса Васильевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-5014>.

About the authors:

Margarita D. Andreeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6524-3965>. Scopus Author ID: 57200068605.

Margarita G. Novosartyan – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: novosartyan89@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0590-8483>.

Natalia V. Samburova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>.

Inessa V. Khamani – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-5014>.