

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-130-137

Гормональная контрацепция в аспекте влияния на систему гемостаза

Е.Г. Кудинова

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить показатели гемостаза у женщин с гиперандрогенией (ГА) и нарушениями менструального цикла (НМЦ) на фоне приема комбинированного орального контрацептива (КОК) в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ).

Материал и методы: проанализированы результаты обследования 28 женщин с ГА и НМЦ, разделенных на 2 группы: 1-я группа — 22 женщины (средний возраст $22,1 \pm 3,2$ года), имеющие нДСТ, 2-я группа — 6 женщин (средний возраст $20,5 \pm 1,8$ года) без нДСТ. У всех пациенток определяли содержание гормонов в крови (на 2–3-й день менструального цикла), параметры гемостаза перед началом и через 1 мес. приема КОК, уровень гомоцистеина.

Результаты исследования: проведенный анализ выявил увеличение уровня маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звена и фибринолиза. На фоне приема КОК у женщин обеих групп отмечено повышение уровня фибриногена, не выходящее, однако, за пределы референсных значений. В ходе корреляционного анализа установлено, что в 1-й и 2-й группах параметры исходного фибриногена, D-димера и соответствующие показатели через 1 мес. приема КОК имели сильную корреляцию между собой ($r=0,845$, $r=0,864$). Однако у женщин 1-й группы отмечены более высокие уровни фибриногена и продуктов деградации фибрина плазмы крови (D-димер) ($p<0,0001$) в сравнении с аналогичными во 2-й группе. Изучение динамики протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени на фоне приема КОК у женщин с ГА и нДСТ выявило ускорение показателей ($p<0,01$) в сравнении с таковыми до приема КОК. В то же время изменение маркеров свертывания крови не реализовалось эпизодами тромбозов ни у одной из пациенток.

Заключение: пациентки с нДСТ имеют изменения, характеризующие активацию тромбогенеза. При планировании гормональной контрацепции необходимо выделять группу женщин с ГА и признаками нДСТ как наиболее уязвимую в отношении повышенного риска тромбогенных событий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперандрогения, комбинированные оральные контрацептивы, тромбоз, дисплазия соединительной ткани, гипергомоцистеинемия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кудинова Е.Г. Гормональная контрацепция в аспекте влияния на систему гемостаза. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):130–137. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-130-137.

Hormonal contraception in terms of effect on the hemostasis system

E.G. Kudinova

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the hemostasis indicators in female patients with hyperandrogenism (HA) and menstrual disorders (MDs) during combined oral contraceptive (COC) intake, depending on the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD).

Patients and Methods: the study results of 28 female patients with HA and MDs were divided into 2 groups: group 1 — 22 patients (mean age 22.1 ± 3.2 years) with UCTD, group 2 — 6 patients (mean age 20.5 ± 1.8 years) without UCTD. The content of hormones in the blood (on the 2nd–3rd day of the menstrual period), the parameters of hemostasis before and after 1 month of COCs intake, and the level of homocysteine were determined in all patients.

Results: the analysis revealed an increase in the levels of platelet activation markers, coagulation link and fibrinolysis. During COCs intake, an increase in the fibrinogen content was noted in patients of both groups, which, however, did not exceed the reference values. During the correlation analysis, it was found that in groups 1 and 2, the parameters of the fibrinogen baseline, D-dimer and the corresponding indicators after 1 month of COCs intake had a strong correlation with each other ($r=0.845$, $r=0.864$). However, group 1 had higher levels of fibrinogen and fibrin degradation products (D-dimer) ($p<0.0001$) versus those in group 2. The study on the trend of prothrombin time (PTT) and activated partial thromboplastin time (APTT) during COCs intake in female patients with HA and UCTD revealed an acceleration of indicators ($p<0.01$) versus those before COCs intake. At the same time, the change in blood clotting markers was not realized by episodes of thrombosis in any of the patients.

Conclusion: patients with UCTD had changes that characterized the activation of thrombogenesis. When planning hormonal contraception, it is necessary to single out a group of female patients with HA and signs of UCTD as the most vulnerable in relation to an increased risk of thrombogenic events.

KEYWORDS: hyperandrogenism, combined oral contraceptive, thrombosis, connective tissue dysplasia, hyperhomocysteinemia.

FOR CITATION: Kudinova E.G. Hormonal contraception in terms of effect on the hemostasis system. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(2):130–137 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-130-137.

ВВЕДЕНИЕ

Важной вехой последних десятилетий стало создание гормональных пероральных контрацептивов, позволяющих контролировать фертильность и оказывать лечебное воздействие на организм женщины. Например, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) при СПКЯ компенсируют патологический стероидогенез в яичниках, ослабляют андрогензависимые эффекты (в том числе метаболические), оказывают протективное и лечебное воздействие на эндометрий. Контрацептивный эффект комбинации хлормадион + этинилэстрадиол используется у женщин с гиперандрогенной дермопатией. Входящий в состав препарата гестаген хлормадион обладает антиандрогенными свойствами, основанными на способности замещать андрогены на специфических рецепторах, предотвращая и ослабляя эффект эндогенных и экзогенных андрогенов [1]. Подавление синтеза дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭАС), андростендиона и активности 5 α -редуктазы, катализирующей превращение тестостерона в дигидротестостерон, а также стимуляция синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, приводят к снижению уровня свободного тестостерона плазмы крови, тем самым уменьшая чувствительность клеток кожи и волосных фолликулов к влиянию андрогенов [2–5].

Современная медицина столкнулась с неблагоприятным побочным эффектом при использовании гормональных пероральных контрацептивов: КОК даже с низким содержанием эстрогенного компонента могут представлять опасность в условиях генетической или приобретенной тромбофилии, циркуляции антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии. В норме факторы, способствующие свертыванию крови, и факторы, препятствующие его развитию, находятся в равновесии. Прием КОК сопровождается повышением активности фибриногена, витамин К-зависимых факторов свертывания: II, VII, IX, X, XII, а также снижением концентрации протеинов С и S, антитромбина III. В исследованиях [6–11] отмечено увеличение содержания р-тромбоглобулина (Р-TG), факторов тромбоцитов 3 и 4 (антигепаринового) (PF4, PF3), тромбосана A2 (TxA2) при использовании КОК. В ряде случаев обнаружено влияние КОК на механизмы фибринолиза в виде повышения уровня ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) наряду со снижением тканевого активатора плазминогена (tPA) и плазминогена. При исходно нормальной концентрации PAI-1 в крови уже к 3-му месяцу приема КОК наблюдается увеличение в 2–3 раза, а к 9-му месяцу регистрируются максимальные значения. Отмечено нарастание уровня продуктов деградации фибрина — D-димера и комплексов плазмин-антиплазмин (РАР). Между тем глубина изменений в системе гемостаза, вызванных КОК, напрямую зависит от концентрации эстрогенного и гестагенного компонентов в препарате [4–6, 9, 12]. Даже низкодозированные препараты, содержащие 15–35 мкг этинилэстрадиола, повышают риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и артериального тромбоза, особенно в первый год применения. У женщин, не использующих пероральные контрацептивы, риск развития ВТЭО составляет от 1 до 5 случаев; у применяющих контрацептивы — от 3 до 9 случаев на 10 тыс. женщин-лет [13–17]. В аннотациях к пероральным контрацептивным средствам сегодня каждая фармацевтическая компания указывает многочисленные осложнения, побочные эффекты и противопоказания. Но как разобраться практикующему врачу, а иной раз

и пациентке, входит ли она в группу риска указанных осложнений или нет?

Общепризнано, что прием КОК удваивает относительный риск идиопатических ВТЭО [4, 5, 7, 9, 18–20]. В то же время к клинической значимости отклонений гемостатических параметров, индуцированных половыми гормонами, следует относиться с осторожностью. По мнению К. Heinemann et al. [18], изменения показателей коагуляции и фибринолиза, наблюдаемые при лечении здоровых женщин гормональными пероральными контрацептивами, не могут объяснить повышенный риск ВТЭО. Следует учитывать влияние половых стероидов на стенку сосуда и внешний каскад свертывания крови, в первую очередь эстроген-индуцированное снижение концентрации ингибитора пути тканевого фактора и усиление регуляции экспрессии рецептора тромбина и тканевого фактора.

В последние десятилетия отмечены высокая распространенность и семейное накопление множественных проявлений ДСТ. У каждой второй молодой женщины репродуктивного возраста в Сибири дисплазия соединительной ткани (ДСТ) ассоциируется с предикторами риска не только кровотечений, но и тромбогенных событий, способствующих реализации ВТЭО [20–24]. Нередко диспластический фенотип не учитывается при назначении гормональных контрацептивов. Исследование генома остается дорогостоящим, а рутинный скрининг параметров системы гемостаза перед применением КОК и через 1, 3, 6, 12 мес. после начала приема нередко игнорируется. Недопонимание проблемы влечет возникновение осложнений, и пациентки попадают в первую очередь к кардиологу с реализацией сердечно-сосудистых рисков. В связи с этим изучение влияния КОК на систему гемостаза у женщин представляет особую актуальность.

Цель исследования: изучить показатели гемостаза у женщин с гиперандрогенией (ГА) и нарушениями менструального цикла (НМЦ) на фоне приема КОК в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ндСТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ данных проведен у 28 молодых женщин (средний возраст 20,5 \pm 1,5 года), разделенных на 2 группы: 1-я (n=22, средний возраст 22,1 \pm 3,2 года) — имеющие ндСТ и ГА; 2-я (n=6) — с ГА и без ндСТ (20,5 \pm 1,8 года). Пациентки до назначения КОК имели НМЦ и проявления ГА (акне, гирсутизм, алопеция, стрии). В ходе подбора контрацептивов был предложен контрацептив с учетом андрогензависимой дермопатии и НМЦ.

Критерии включения: возраст 18 лет — 24 года, ГА, НМЦ, информированное добровольное согласие.

Критерии невключения: антифосфолипидный синдром, заболевания крови, острые воспалительные соматические заболевания и заболевания половых органов, беременность. Диагностика фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями [24].

Забор крови для определения гормонов крови методом иммуноферментного анализа проводили на 2–3-й день менструального цикла пациентки, параметров гемостаза (фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ), D-димер, индуцированная агре-

гация тромбоцитов с универсальным индуктором (ИАТ)) — перед началом и через 1 мес. приема КОК. Используются сыворотка (определение гомоцистеина), плазма крови (гормоны) с учетом стандартных методик исследования. УЗИ с оценкой органов малого таза выполняли на 5–7-й и 20–22-й дни менструального цикла.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для описания выборки использовали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]), среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для оценки различий между группами использовали критерии Манна — Уитни и Уилкоксона. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности менструальной функции, содержания репродуктивных гормонов и эхографии органов малого таза

Средний возраст менархе у пациенток 1-й группы составил $12,3 \pm 1,0$ года, 2-й группы — $12,6 \pm 1,1$ года и статистически значимо не различался. В целом у 50% женщин с ГА менструальная функция характеризовалась симптомами первичной и вторичной олигоменореи (код по МКБ-10 N91.3, N91.4), у 14,3% — аномальными маточными кровотечениями, у 60,7 и 10,7% — дисменореей первичной (N94.4) и вторичной (N94.5). Своевременное менархе отметили 78,5% пациенток, позднее и раннее — 17,9 и 3,6% соответственно. Длительность менструаций составила $5,6 \pm 0,9$ дня, средняя продолжительность $46,9 \pm 22,2$ дня.

Эхографическое исследование органов малого таза ($n=28$) выявило мультифолликулярные изменения яичников и гипоплазию тела матки в 25 и 35,7% наблюдений соответственно.

Соотношение ЛГ/ФСГ у женщин 1-й группы составило 0,9 [0,5; 2,5], 2-й группы — 1,0 [0,2; 2,8]. Только у 17,9% женщин 1-й и 2-й групп индекс ЛГ/ФСГ оказался выше 2,5, у остальных он находился в диапазоне 0,2–1,4. Каждая третья (31,8%) пациентка с ГА имела повышенные значения пролактина крови. 35,7% имели нормативные уровни тиреотропного гормона (ТТГ) в референсном интервале 0,559–2,0 мЕд/л, однако более половины женщин с ГА имели уровни ТТГ в диапазоне 2,2–3,9 мЕд/л, 7,1% — повышенные ($>4,0$ мЕд/л) значения ТТГ. У 78,5% женщин уровни свободного тироксина находились в диапазоне 9–12,9 пмоль/л; у 21,5% — в диапазоне 13–21 пмоль/л (табл. 1). Уровень эстрадиола сыворотки крови у пациенток варьировал в диапазоне 20,3–222 пмоль/л, при этом гипоэстрогенный фон отмечен у 28,6% женщин, содержание эстрадиола в диапазонах 88–112 и 134–222 пмоль/л имели по 21,4%, 120–130 пмоль/л — 28,6% женщин. Средние значения эстрадиола в 1-й группе были статистически значимо ниже ($p < 0,0001$), чем у пациенток 2-й группы (101,5 [34; 222] и 132 [122; 214] пмоль/л соответственно).

Анализ ГСПГ выявил погранично низкие уровни у 82,1% пациенток. Концентрация ГСПГ в 1-й и 2-й группах была равна соответственно 36,6 [22,4; 68,7] и 35,4 [33,1; 76] пмоль/л. Усиление андроген-глюкокортикоидной регуляции проявилось высоко нормальными уровнями 17-ОН-прогестерона: у 64,3% пациенток $>4,0$ нмоль/л. Между тем средние значе-

Таблица 1. Показатели содержания гормонов крови у женщин с ГА и НМЦ ($n=28$)

Table 1. Indicators of the hormones content in female patients with HA and MDs ($n=28$)

Гормон / Hormone	Значения показателя у обследованных, Me (min-max) / Indicator values of examined patients, Me (min-max)	Референсные значения Reference values
ФСГ, мМЕд/мл / FSH, mIU/mL	5,8 (3,7–7,7)	1,3–9,9
ЛГ, мМЕд/мл / LH, mIU/mL	6,1 (3,0–15,5)*	1,6–15,0
Индекс ЛГ/ФСГ / LH/FSH index	0,9 (0,2–2,5)*	$<1,5$
Пролактин, мМЕд/мл Prolactin, mIU/mL	479 (279–1378)*	109–557
Эстрадиол, пмоль/л Estradiol, pmol/L	112 (20,3–222)	68–1269
Андростендион, нмоль/л Androstenedione, nmol/L	13,1 (2,54–24,2)*	1,6–19
Тестостерон свободный, пг/мл Free testosterone, pg/mL	1,4 (0,7–2,6)*	$<2,24$
17-ОН-прогестерон, нмоль/л 17-OH-progesterone, nmol/L	4,5 (0,59–8,94)*	1,2–8,24
ДЭАС, мкмоль/л DHEAS, mcmol/L	8,9 (2,6–13,1)*	3,6–11,1
ТТГ, мЕд/л / ТТН, mU/L	2,2 (0,5–4,0)	0,4–4,0
Т ₃ свободный, пмоль/л Free T ₃ , pmol/L	3,9 (1,2–4,9)	3,0–5,6
Т ₄ свободный, пмоль/л Free T ₄ , pmol/L	11,9 7,0–21*	9–19,05
ГСПГ, нмоль/л / SHBG, nmol/L	36,4 (22,4–77,0)	14,7–122,5

Примечание. ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны.

*Значения, выходящие за референсный интервал.

Note. DHEAS — dehydroepiandrosterone sulfate, SHBG — Sex hormone-binding globulin. *Indicators that exceed reference interval.

ния 17-ОН-прогестерона во 2-й группе у женщин без нДСТ соответствовали 4,6 [3,0; 8,9] нмоль/л, в 1-й группе — 2,7 [2,2; 4,5] нмоль/л. 17,8% пациенток имели уровень 17-ОН-прогестерон в пределах нормы (0,6–2,8 нмоль/л), 32,1% — в диапазоне 3–4,4 нмоль/л; остальные 46,4% — в диапазоне 4,5–7,3 нмоль/л. Только у 3,6% женщин уровни 17-ОН-прогестерона были $>7,5$ нмоль/л. Анализ содержания андрогенных стероидов показал, что 7,1% женщин имели повышенные ($>19,0$ нмоль/л) уровни андростендиона, у остальных диапазон гормона различался: 50% — в диапазоне 2,54–13,0 нмоль/л; 42,9% — 13,1–18,3 нмоль/л. Уровни ДЭАС в 28,6% случаев были в диапазоне 2,6–7,9 мкмоль/л, в 57,1% — 8–10 мкмоль/л, в 14,3% — >12 мкмоль/л. У 53,6% пациенток свободный тестостерон находился в референсном интервале 0,6–1,4 пг/мл, у 32,1% в диапазоне 1,5–1,9 пг/мл; у 14,3% — $>2,5$ пг/мл. В 1-й группе уровни свободного тестостерона плазмы соответствовали 1,3 [0,6; 2,9] пг/мл, во 2-й группе — 1,4 [0,9; 1,6] пг/мл.

Признаки нДСТ у женщин группы исследования

Признаки нДСТ ($p < 0,001$), ассоциированной с тромбогеморрагическими рисками, установлены у 78,6% женщин,

которые и составили 1-ю группу (табл. 2). Две трети пациенток с ГА имели зрительные нарушения (миопия, астигматизм). У каждой второй установлены признаки сколиоза и плоскостопия, у каждой третьей — соматоформная вегетативная дисфункция, у каждой четвертой — астенический тип телосложения.

Особенности личного и семейного анамнеза пациенток

Каждая вторая (46,4%) женщина с ГА и НМЦ имела личный тромботический анамнез (транзиторные ишемические атаки, мигрень, синкопальные цефалгии); в 28,6% случаев установлены геморрагические события в личном анамнезе (носовые, десневые кровотечения, повышенная синяковость, петехии). У 82,1% женщин с ГА обнаружены малые формы тиреоидной патологии, признаки субклинического гипотиреоза или кистозно-узловатого нетоксического зоба с фокальными очагами в паренхиме щитовидной железы. Изучение особенностей наследственного анамнеза показало, что ближайшие кровные родственники у каждой третьей женщины (32,1 и 33,3%) 1-й и 2-й групп имели тромботические (инфаркт миокарда, инсульт, флелотромбоз, ТЭЛА), у каждой шестой (14,6 и 16,7%) — геморрагические события. Каждая вторая (59,2%) пациентка с ГА и нДСТ имела отягощенный семейный эндокринный (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), онкологический (45%) анамнез и признаки ДСТ в семье (45%). В группе пациенток с ГА без нДСТ соответствующие доли составили 33,3; 33,3 и 16,7%.

Оценка признаков андрогензависимой дерматопии

Выраженность андрогензависимой дерматопии оценивали по наличию признака: акне, себореи, алопеции, гирсутизма. У 10,7% женщин обнаружены признаки гнездовой алопеции и себореи, у 89,3% женщин — акне. Проявления андрогензависимой дерматопии в области кожи спины и грудной клетки женщины имели в 75 и 64,3% случаев соответственно, на коже бедер в 25%. У каждой третьей (32,1%) обнаружены белые стрии (код по МКБ-10 L90), отражающие влияние повышенного уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в течение длительного времени [26–28]. Гирсутизм выявлен у каждой третьей. Избыточный рост терминальных волос в андрогензависимых зонах имели 32,1% женщин: 17,8% — в области «бикини», 21,4% — по белой линии живота, 10,7% — возле ареолы молочных желез, 14,3% — на коже верхних и 39,3% — нижних конечностей. Спустя 1 мес. приема КОК стихание выраженности акне отметили 75% женщин, уменьшение папуло-пустулезных высыпаний — 7,1%.

Таблица 2. Частота выявления признаков нДСТ у пациенток 1-й группы (n=22)

Table 2. Detection frequency of UCDD signs in group 1 (n=22)

Признак нДСТ / UCDD sign	Частота, % Frequency, %
Нарушение осанки / Postural disorder	64,3
Сколиоз / Scoliosis	57,1
Миопия / Myopia	60,7
Астигматизм / Astigmatism	10,7
Астенический тип телосложения / Asthenic type	25
Плоскостопие / Flat feet	50
Соматоформная вегетативная дисфункция Somatoform autonomic dysfunction	35,7
Пролапс митрального клапана / Prolapsed mitral valve	10,7
Эктопические хорды сердца / Ectopic chordae of the heart	2,3
Нефроптоз / Nephroptosis	14,3
Дискинезия желчевыводящих путей, деформация желчного пузыря / Biliary dyskinesia, gallbladder malformation	10,7

Оценка параметров гемостаза

Проведенный анализ выявил прогрессивное увеличение уровня маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звена и фибринолиза: среднюю степень корреляции имели параметры ИАТ ($r=0,537$, $p<0,05$) и ПТВ ($r=0,582$, $p<0,04$), сильную — АЧТВ ($r=0,732$, $p<0,01$) при сравнении исходных уровней и через 1 мес. приема КОК. Отмечена тенденция к ускорению ИАТ с универсальным индуктором на фоне приема КОК. Однако у 50 и 67% женщин 1-й и 2-й групп соответственно изменений указанного показателя не зарегистрировано. Изучение динамики ПТВ и АЧТВ на фоне приема КОК у женщин с ГА и нДСТ выявило ускорение показателей ($p<0,01$) в сравнении с таковыми до приема КОК, что соответствовало активации внешнего и внутреннего путей свертывания крови (табл. 3).

На фоне приема КОК в целом отмечено незначительное повышение уровня фибриногена у женщин обеих групп (рис. 1). Показателем функциональной активности и полимеризации фибрина, конечного этапа свертывания крови,

Таблица 3. Параметры гемостаза у женщин групп сравнения в динамике наблюдения (Me [Q1; Q3])

Table 3. Parameters of hemostasis in comparison groups during the follow-up (Me [Q1; Q3])

Показатель Indicator	1-я группа / Group 1		2-я группа / Group 2		Норма Norm
	до лечения before treatment	через 1 мес. after 1 month	до лечения before treatment	через 1 мес. after 1 month	
АЧТВ, с / aPTT, s	31,4 [27; 33,4]	30,2 [26; 33]	33,4 [26,4; 34,5]	29,6 [26,2; 33]	25,4–36,9
ПТВ, с / PTT, s	12 [11; 14]	12 [11; 13]	12,5 [12; 14]	12 [11; 13]	10,0–13,2
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	2,7 [2,0; 4,0]	3,2 [2,0; 5,5]	2,5 [1,9; 3,5]	2,7 [2,2; 4,1]	2,0–4,0
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/mL	89 [10; 239]	200 [87; 415]	86 [34; 223]	189,5 [66; 300]	<243
ИАТ, с / ADP-IPA, s	14 [7; 43]	14 [8; 18]	13,5 [11; 14]	13 [11; 14]	14–18

Note. IPA — ADP-induced platelet aggregation.

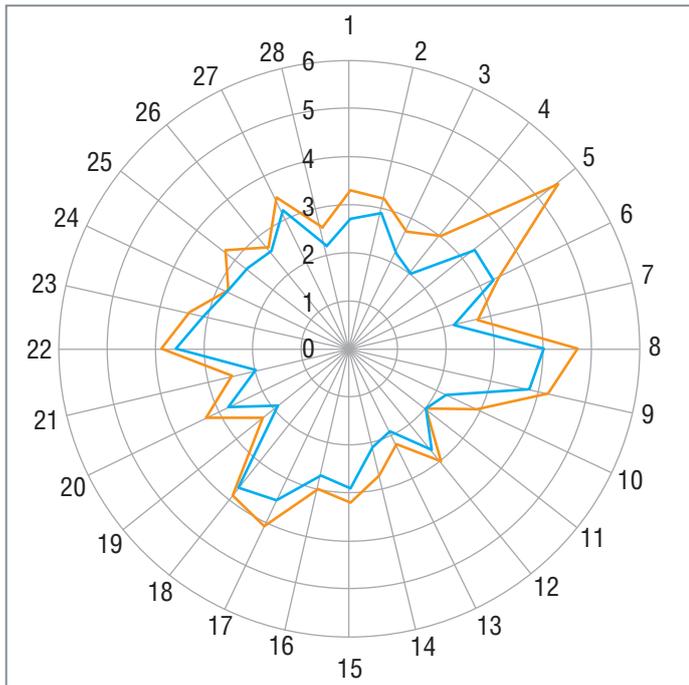


Рис. 1. Динамика уровней фибриногена крови у женщин с ГА и НМЦ (n=28) (голубая линия — исходный уровень, оранжевая — через 1 мес.)

Fig. 1. Trend of fibrinogen content in female patients with HA and MDs (n=28) (blue line — baseline, orange — after 1 month)

считается ТВ. Исходное ТВ в 1-й и 2-й группах не различалось, составив 13 [11; 16] и 13 [11; 15] соответственно. Известно, что ТВ отражает активность эндотелиального белка тромбомодулина, инактивирующего тромбин и препятствующего коагуляции [10–12, 19]. К сожалению, в рамках настоящего исследования на фоне приема КОК ТВ не было определено, но предыдущие исследования установили, что воздействие факторов тромбогенного риска у некоторых пациенток с нДСТ сопровождается ускорением ТВ [23].

В ходе корреляционного анализа установлено, что в 1-й и 2-й группах параметры исходного фибриногена, D-димера и соответствующие показатели через 1 мес. приема КОК имели сильную корреляцию между собой ($r=0,845$, $r=0,864$). Однако у женщин с нДСТ и ГА отмечены более высокие уровни фибриногена и продуктов деградации фибрина плазмы крови (D-димер) ($p<0,0001$) в сравнении с аналогичными во 2-й группе. Так, уровень D-димера на фоне приема КОК в 1-й группе увеличился в 2,85 раза ($p<0,0001$), во 2-й группе — в 1,84 раза ($p<0,02$) (рис. 2). В то же время наличие маркеров активации свертывания крови, отражающее внутренний и внешний пути, не реализовалось эпизодами тромбозов ни у одной из пациенток.

Известно, что для генома пациенток с нДСТ характерны мутации и полиморфизмы генов, кодирующих процессы свертывания крови, фибринолиза и обмена метионина: 69,7% — MTHFR, 10,6% — MTR, MTRR, 69,7% — PAI-I [23]. Нарушение механизмов превращения гомоцистеина в метионин играет важную роль в реализации тромбогенных событий вследствие сосудисто-эндотелиальной дисфункции. Исходные уровни гомоцистеина в 1-й группе составили 9,8 [6,7; 16,2] мкмоль/л, во 2-й группе — 10,1 [6,7; 15,3] мкмоль/л. Установлено, что каждая пятая женщина с ГА (18,2

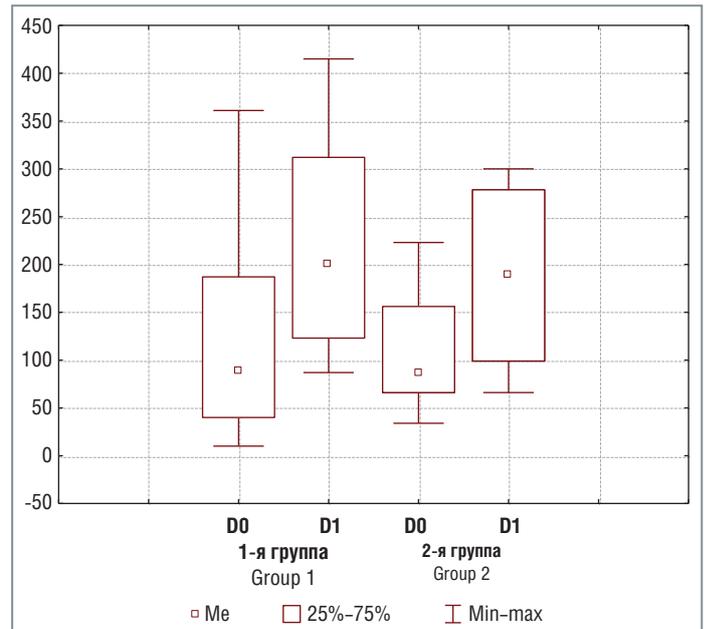


Рис. 2. Значения уровней D-димера крови до приема КОК (D0) и через 1 мес. (D1) у женщин 1-й и 2-й групп

Fig. 2. D-dimer content level before COC (D0) intake and after 1 month (D1) in female patients of groups 1 and 2

и 16,7% в 1-й и 2-й группе соответственно) имела гипергомоцистеинемию в диапазоне 13,5–16,2 мкмоль/л, и каждая третья (31,8 и 33,3% соответственно) — пограничную гоцистеинемию. При этом определена средней силы корреляция уровней фибриногена, ТВ и гомоцистеина ($r=0,421$, $p<0,05$, $r=0,492$, $p<0,05$) до начала приема КОК. Через 1 мес. приема КОК средней силы корреляция оставалась между гомоцистеином и уровнем фибриногена ($r=0,400$), тогда как между гомоцистеином и АЧТВ, ПТВ была слабой ($r=0,111$, $r=0,121$).

Побочные эффекты лечения КОК

Побочные эффекты при использовании КОК у молодых женщин репродуктивного возраста (n=28) зарегистрированы в 21,5% случаев, что соответствует данным, полученным другими исследователями [16–18]. Все пациентки с побочными эффектами оказались из 1-й группы. Тошнота беспокоила 10,7% женщин 1-й группы, жалобы на мастодинию предъявляли 14,3% женщин, на увеличение аппетита, головную боль — по 3,6%. 17,8% пациенток пожаловались на тяжесть и боли в икроножных мышцах. Появление симптомов нарушения периферического кровообращения после старта терапии КОК и увеличение уровня D-димера послужило поводом к назначению трансдермальной тромбопрофилактики. Через 2 нед. пациентки указанных жалоб не предъявляли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе анализа данные сопоставимы со среднепопуляционными, представленными в мировой литературе за последние 10 лет [2–8, 28–30]. Клиническими признаками ГА, эндокринопатии с повышенной активностью и синтезом андрогенных стероидов у женщин считаются андрогензависимая дерматопатия, а также ановуляторные нарушения менструального цикла, гипоплазия матки и формирующиеся поликистозные яичники. Низкое содержание этинилэстрадиола у женщин с ГА способствовало сниже-

нию продукции гепатоцитами белков, связывающих половые стероиды, что привело к недостаточному уменьшению концентрации биологически активного свободного тестостерона и усилению периферических эффектов андрогенов в органах-мишенях. У женщин с ГА отмечено характерное усиление андроген-глюкокортикоидной активности надпочечников, дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, нарушение тиреоидной и дисбаланс-пролактиновой регуляции. Высокая контрацептивная эффективность и лечебно-профилактические антиандрогенные свойства позволяют рекомендовать хлормадионсодержащий монофазный пероральный препарат для коррекции гиперандрогенных состояний. В настоящем исследовании 78,6% пациенток с ГА имели нДСТ. Анализ параметров гемостаза в зависимости от наличия дисплазии оказался обоснованным, так как данное состояние сопровождается неправильным развитием соединительной ткани, субэндотелия сосудов, опорной мезенхимы кожи и внутренних органов, слабостью связочного аппарата и аномалиями развития скелета, а также врожденными изменениями в системе гемостаза и неполноценностью кроветворения с характерными ангиопатиями. Сравнение в зависимости от наличия или отсутствия дисплазии выявило различия у женщин с ГА. У половины женщин с нДСТ и ГА обнаружены нарушения тромбоцитарного гемостаза, что сопровождалось изменением адгезивно-агрегационной и ангиотрофической функции тромбоцитов. Активация гемокоагуляционных процессов в организме женщин с нДСТ и ГА на фоне приема КОК оказалась взаимосвязана с состоянием диспластичных сосудов, что усугубило проферментно-ферментный каскад. Иницированный приемом КОК запуск свертывания по внутреннему пути у женщин с ГА проявился укорочением АЧТВ в 1-й и 2-й группах, что свидетельствовало о повышении суммарной активности XII, XI, X, VIII, II и V факторов. Увеличение свертывания крови по внешнему пути, зависящее от содержания II, V, VII, X факторов протромбинового комплекса, отражалось в уменьшении ПТВ. Одним из маркеров, сопряженных с активацией системы гемостаза и усилением риска тромбообразования, явилось повышение уровня фибриногена плазмы крови, что сопровождалось более высокими уровнями указанного белка и ускорением фибринообразования у пациенток с нДСТ и ГА. Активация фибринолиза и фибриногенолиза, молекулярными маркерами которой считается повышение уровня тканевого активатора пламиногена (tPA) и его соотношения с ингибитором tPA-I типа, проявилась увеличением содержания продуктов деградации фибриногена и продуктов лизиса, поперечно-сшитого фактором XIIIa фибрина (D-димер). Реализация механизмов гемостаза, включающая взаимодействие стенок кровеносных сосудов, клеток крови и плазменных ферментных систем (свертывающая, фибринолитическая, калликреинкининовая), зависящая от потенциала физиологических антикоагулянтов (антитромбин III, активированный протеин C), обеспечивающих предотвращение локальной и системной воспалительной реакции в совокупности с эндотелием сосудов, клетками крови, плазменными ферментными и антиферментными системами [20], у пациенток с нДСТ отражала активацию тромбоза. Обнаруженные повышенные уровни гомоцистеина сыворотки крови у женщин с ГА способствовали усугублению сосудисто-эндотелиальной дисфункции на фоне дисплазии, что сопровождалось нарушением периферического кровоснабжения. Таким образом, усиление свертывания крови у пациенток с признаками дисплазии генетически де-

терминировано и способствует реализации тромбогенных событий в течение жизни, в том числе на фоне приема КОК. Риск активации свертывания крови у пациенток с нДСТ и ГА выше, чем у пациенток с ГА без дисплазии. Назначение КОК у женщин с нДСТ не противопоказано, но должно проводиться с учетом диспластичного фенотипа, развернутого исследования гемостаза и определения уровня гомоцистеина в крови. При появлении симптомов нарушения периферического кровообращения и маркеров тромбинемии назначение КОК должно сопровождаться тромбопрофилактикой уже в 1-й месяц применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение КОК у женщин с ГА соответствует критериям безопасности и имеет минимальные побочные эффекты, сопоставимые с таковыми у пациенток, принимавших КОК во всем мире. При планировании гормональной контрацепции необходимо выделять группу женщин с ГА и признаками нДСТ как наиболее уязвимую в отношении повышенного риска тромбогенных событий. Полученные предварительные данные свидетельствуют о целесообразности сравнения результатов использования пероральных гормональных контрацептивов в различных группах соматического здоровья для уточнения патогенетических механизмов развертывания тромботических реакций в организме. Видится перспективным с учетом результатов настоящего исследования изучение эндотелиального белка тромбомодулина, инактивирующего тромбин и препятствующего коагуляции, что позволит установить степень его участия в инициации ВТЭО.

Литература

1. Радзинский В.Е., Аганезова Н.В., Артымук Н.В. и др. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020.
2. Gemzell-Danielsson K., Cagnacci A., Chabbert-Buffet N. et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022;27(5):373–383. DOI: 10.1080/13625187.2022.2093850.
3. Ерофеева Л.В. Комбинированная гормональная контрацепция, и не только.... *Медицинский Совет*. 2017;(2):38–44. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-38-44.
4. Баранов И.И. Комбинированные оральные контрацептивы: принципы индивидуального подбора, предупреждение нежелательной беременности и возможных побочных эффектов, лечебное и профилактическое действие. *РМЖ*. 2013;21(14):745–750.
5. Прилепская В.Н., Минаева Е.А. Фиксированный пролонгированный режим приема КОК в решении классических вопросов контрацепции (обзор литературы). *Медицинский Совет*. 2017;(11):182–185. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-182-185.
6. Киракосян Е.В., Соснова Е.А. Влияние комбинированных оральных контрацептивов и гормональной терапии при реализации вспомогательных репродуктивных технологий на функцию системы гемостаза у небеременных и беременных женщин. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2020;7(1):10–18. DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-10-18.
7. Kluff C., Endrikat J., Mulder S.M. et al. A prospective study on the effects on hemostasis of two oral contraceptives containing drospirenone in combination with either 30 or 20 microg ethinyl estradiol and a reference containing desogestrel and 30 microg ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006;73(4):336–343. DOI: 10.1016/j.contraception.2005.09.015.
8. Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception*. 2003;67(3):173–185. DOI: 10.1016/s0010-7824(02)00476-6.

9. Müller J., Friedrich M., Becher T. et al. Monitoring of plasma levels of activated protein C using a clinically applicable oligonucleotide-based enzyme capture assay. *J Thromb Haemost.* 2012;10:390–398. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04623.x.
10. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: НЬЮДИАМЕД; 2008.
11. Баркаган З.С. Пути совершенствования и пролонгации антитромботической профилактики и терапии (систематический обзор и итоги 50-летнего личного опыта автора). *Гематология и трансфузиология.* 2005;4:3–10.
12. Момот А.П., Томилина О.П., Молчанова И.В. и др. Роль нарушений гемостаза и фибринолиза, а также их терапевтической коррекции, в исходах экстракорпорального оплодотворения и ранних репродуктивных потерь. *Проблемы репродукции.* 2014;(4):58–61.
13. Кирющенко П.А., Тамбовцева М.А. Рациональная контрацепция: как свести к минимуму? *Гинекология.* 2015;17(2):41–44.
14. Rühl H., Schröder L., Müller J. et al. Impact of Hormone-Associated Resistance to Activated Protein C on the Thrombotic Potential of Oral Contraceptives: A Prospective Observational Study. *PLoS One.* 2014;9(8):e105007. DOI: 10.1371/journal.pone.0105007.
15. Chen M.J., Jensen J.T., Kaunitz A.M. et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception.* 2022;116:44–50. DOI: 10.1016/j.contraception.2022.10.004.
16. Göretzlehner G., Waldmann-Rex S., Schramm G.A. Extended cycles with the combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg: pooled analysis of data from three large-scale, non-interventional, observational studies. *Clin Drug Investig.* 2011;31(4):269–277. DOI: 10.2165/11586720-000000000-00000.
17. Stegeman B.H., de Bastos M., Rosendaal F.R. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5298. DOI: 10.1136/bmj.f5298.
18. Heinemann L.A., Lewis M.A., Thorogood M. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from International Study on Oral Contraceptives and Health of Young Women. *BMJ.* 1997;315(7121):1502–1504. DOI: 10.1136/bmj.315.7121.1502.
19. Момот А.П. Современные методы распознавания тромботической готовности. Барнаул; 2011.
20. Шилин Д.Е. Гиперандрогенные состояния: под прицелом хлормадина ацетата. *Гинекология.* 2010;12(1):4–10.
21. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: практическое руководство для врачей. Под ред. Г.И. Нечаевой. Омск; 2011:20–24.
22. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. *Гематология и трансфузиология.* 2003;6:13–14.
23. Кудинова Е.Г. Репродуктивное здоровье женщин с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани: дисс. ... д-ра мед. наук. Барнаул; 2015.
24. Национальные рекомендации Российского медицинского научного общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016;11(1):5–75. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.
25. Farahnik B., Park K., Kroumpouzos G. et al. Striae gravidarum: risk factors, prevention, and management. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(2):77–85. DOI: 10.1016/j.ijwd.2016.11.001.
26. Sheu H.M., Yu H.S., Chang C.H. Mast cell degranulation and elastolysis in the early stage of striae distensae. *J Cutan Pathol.* 1991;18:410–416. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1991.tb01376.x.
27. Lovell C.R. Acquired Disorders of Dermal Connective Tissue — Striae. In: Griffiths C., Barker J., Bleiker T. et al., eds. *Rook's Textbook of Dermatology.* 9th ed. Chichester UK; 2016:9–10.
28. Schramm G.A., Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception.* 2011;84(4):390–401. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.03.024.
29. Xu H., Eisenberg D.L., Madden T. et al. Medical contraindications in women seeking combined hormonal contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):210.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.11.023.
30. Kerscher M., Reuther T., Krueger N., Buntrock H. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(5):601–608. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04497.x.

References

1. Radzinsky V.E., Aganezova N.V., Artyumuk N.V. etc. Pregravid preparation. *Clinical Protocol of the Interdisciplinary Association of Specialists in Reproductive Medicine (MARS).* Version 2.0. М.: Editorial staff of StatusPraesens, 2020 (in Russ.).
2. Gemzell-Danielsson K., Cagnacci A., Chabbert-Buffet N. et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2022;27(5):373–383. DOI: 10.1080/13625187.2022.2093850.
3. Erofeeva L.V. Combined hormonal contraception and not only... *Medical Council.* 2017;(2):38–44 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-38-44.
4. Baranov I.I. Combined oral contraceptives: principles of individual selection, prevention of unwanted pregnancy and possible side effects, therapeutic and prophylactic effects. *RMJ.* 2013;21(14):745–750 (in Russian).
5. Prilepskaya V.N., Minaeva E.A. Fixed prolonged regime of combined oral contraceptives (COC) intake in solution of classic contraception issues (literature review). *Medical Council.* 2017;(11):182–185 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-182-185.
6. Kirakosyan E.V., Sosnova E.A. The effect of combined oral contraceptives and hormone therapy during assisted reproductive technologies on the function of the homeostatic system in non-pregnant and pregnant women. *Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2020;7(1):10–18 (in Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-10-18.
7. Kluff C., Endrikat J., Mulder S.M. et al. A prospective study on the effects on hemostasis of two oral contraceptives containing drospirenone in combination with either 30 or 20 microg ethinyl estradiol and a reference containing desogestrel and 30 microg ethinyl estradiol. *Contraception.* 2006;73(4):336–343. DOI: 10.1016/j.contraception.2005.09.015.
8. Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception.* 2003;67(3):173–185. DOI: 10.1016/s0010-7824(02)00476-6.
9. Müller J., Friedrich M., Becher T. et al. Monitoring of plasma levels of activated protein C using a clinically applicable oligonucleotide-based enzyme capture assay. *J Thromb Haemost.* 2012;10:390–398. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04623.x.
10. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders.* Moscow: NEWDIAMED; 2008 (in Russ.).
11. Barkagan Z.S. Ways to improve and prolong antithrombotic prophylaxis and therapy (a systematic review and the results of the author's 50-year personal experience). *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2005;4:3–10 (in Russ.).
12. Momot A.P., Tomilina O.P., Molchanova I.V. et al. The role of hemostasis and fibrinolysis disorders and their therapeutical correction for in vitro fertilization outcomes and early reproductive losses. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2014;(4):58–61 (in Russ.).
13. Kiryushchenkov PA, Tambovtseva MA. Rational contraception: minimizing the risks. *Gynecology.* 2015;17(2):41–44 (in Russ.).
14. Rühl H., Schröder L., Müller J. et al. Impact of Hormone-Associated Resistance to Activated Protein C on the Thrombotic Potential of Oral Contraceptives: A Prospective Observational Study. *PLoS One.* 2014;9(8):e105007. DOI: 10.1371/journal.pone.0105007.
15. Chen M.J., Jensen J.T., Kaunitz A.M. et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception.* 2022;116:44–50. DOI: 10.1016/j.contraception.2022.10.004.
16. Göretzlehner G., Waldmann-Rex S., Schramm G.A. Extended cycles with the combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg: pooled analysis of data from three large-scale, non-interventional, observational studies. *Clin Drug Investig.* 2011;31(4):269–277. DOI: 10.2165/11586720-000000000-00000.
17. Stegeman B.H., de Bastos M., Rosendaal F.R. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5298. DOI: 10.1136/bmj.f5298.

18. Heinemann L.A., Lewis M.A., Thorogood M. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from International Study on Oral Contraceptives and Health of Young Women. *BMJ*. 1997;315(7121):1502–1504. DOI: 10.1136/bmj.315.7121.1502.
19. Momot A.P. Modern methods of recognition of thrombotic readiness. Barnaul; 2011 (in Russ.).
20. Shilin D.E. Hyperandrogenic states: under the gun of chlormadinone acetate. *Gynecology*. 2010;12(1):4–10 (in Russ.).
21. Identification and tactics of managing patients with undifferentiated connective tissue dysplasia: a practical guide for physicians. Nechaeva G.I., ed. Omsk; 2011:20–24 (in Russ.).
22. Sukhanova G.A., Barkagan Z.S., Kotovshchikova E.F. Thrombotic mesenchymal dysplasias and their association with other thrombophilias. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2003;6:13–14 (in Russ.).
23. Kudinova E.G. Reproductive health of women with an unclassified phenotype of hereditary connective tissue disorders: thesis. Barnaul; 2015.
24. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical News Of North Caucasus*. 2016;11(1):5–75 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.
25. Farahnik B., Park K., Kroumpouzou G. et al. Striae gravidarum: risk factors, prevention, and management. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(2):77–85. DOI: 10.1016/j.ijwd.2016.11.001.
26. Sheu H.M., Yu H.S., Chang C.H. Mast cell degranulation and elastolysis in the early stage of striae distensae. *J Cutan Pathol*. 1991;18:410–416. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1991.tb01376.x.
27. Lovell C.R. Acquired Disorders of Dermal Connective Tissue — Striae. In: Griffiths C., Barker J., Bleiker T. et al., eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. Chichester UK; 2016:9–10.
28. Schramm G.A., Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception*. 2011;84(4):390–401. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.03.024.
29. Xu H., Eisenberg D.L., Madden T. et al. Medical contraindications in women seeking combined hormonal contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(3):210.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.11.023.
30. Kerscher M., Reuther T., Krueger N., Buntrock H. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(5):601–608. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04497.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Кудина Евгения Геннадьевна — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета; 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1987-0343.

Контактная информация: Кудина Евгения Геннадьевна, e-mail: e.kudinova@g.nsu.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 09.01.2023.

Поступила после рецензирования 01.02.2023.

Принята в печать 28.02.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Evgeniya G. Kudinova — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University; 1, Pirogov str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1987-0343.

Contact information: Evgeniya G. Kudinova, e-mail: e.kudinova@g.nsu.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 09.01.2023.

Revised 01.02.2023.

Accepted 28.02.2023.