

# Применение комбинированной гормональной контрацепции в условиях пандемии COVID-19

**А.Т. Уруймагова**, <https://orcid.org/0000-0001-5650-3377>, [ada.uruimagova@yandex.ru](mailto:ada.uruimagova@yandex.ru)

**В.Н. Прилепская**, <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>, [VPrilepskaya@mail.ru](mailto:VPrilepskaya@mail.ru)

**Е.А. Межевитинова** ✉, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, [mejevitinova@mail.ru](mailto:mejevitinova@mail.ru)

**М.Т. Погосян**, [mariam-pogosyan@yandex.ru](mailto:mariam-pogosyan@yandex.ru)

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## Резюме

Тяжелые проявления острого респираторного синдрома SARS-CoV-2 были объявлены причиной глобальной пандемии в начале 2020 г. Пациенты с COVID-19 подвержены высокому риску тромботических окклюзий артерий и вен. Существует множество механизмов, объясняющих высокий риск тромбоза при COVID-19, условно они делятся на две основные категории: механизмы, в которых принимает участие ренин-ангиотензин-альдостероновая система, и механизмы, затрагивающие регуляцию иммунного ответа. Предполагается, что неосложненное течение заболевания характеризуется эндотелиальной дисфункцией, но в случае прогрессирования процесса с выраженным иммунным ответом возможно вовлечение и плазменных факторов свертывания крови, что существенно повышает риски тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Применение комбинированной гормональной контрацепции (КГК) в сложившихся условиях вызывает ряд опасений. По мнению некоторых исследователей, нарушения системы гемостаза, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, могут усугубиться на фоне приема КГК и повысить риск возникновения тромбоэмболических осложнений, что особенно актуально при тяжелом течении заболевания с длительной иммобилизацией. Однако при применении КГК повышение тромботических рисков объясняется в первую очередь изменениями в плазменном компоненте системы гемостаза. На первый взгляд, рекомендации при подтвержденном COVID-19 прекратить гормональную терапию представляются логичными, но они основаны только на прокоагулянтной активности эстрогенов, а не на реальных доказательствах. У пациентов с COVID-19 повышение коагуляции связано с массивным повреждением эндотелия сосудов (так называемый внешний путь свертывания) и иммунным ответом, а не с первичным повышением уровня факторов коагуляции как таковых. При этом прекращение приема эстрогенов лишает пациентку их важного протективного эффекта. Таким образом, появилась необходимость разработки клинических рекомендаций по тактике ведения женщин, использующих контрацепцию в условиях пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, комбинированная гормональная контрацепция, комбинированная оральная контрацепция, венозные тромбозы, система гемостаза, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, половые стероиды

**Для цитирования:** Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Погосян М.Т. Применение комбинированной гормональной контрацепции в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(13):186–196. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-186-196>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The use of combined hormonal contraception in the context of the COVID-19 pandemic

**Ada T. Uruimagova**, <https://orcid.org/0000-0001-5650-3377>, [ada.uruimagova@yandex.ru](mailto:ada.uruimagova@yandex.ru)

**Vera N. Prilepskaya**, <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>, [VPrilepskaya@mail.ru](mailto:VPrilepskaya@mail.ru)

**Elena A. Mezhevitinova** ✉, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, [mejevitinova@mail.ru](mailto:mejevitinova@mail.ru)

**Mariam T. Poghosyan**, [mariam-pogosyan@yandex.ru](mailto:mariam-pogosyan@yandex.ru)

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) was declared the cause of a global pandemic in early 2020. Patients with COVID-19 are at high risk for thrombotic occlusions of the arteries and veins. There are many ways that explain the high risk of thrombosis in COVID-19, they are conditionally divided into two main categories: mechanisms in which the renin-angiotensin-aldosterone system is involved and mechanisms that affect the regulation of the immune response. It is assumed that the uncomplicated course of the disease is characterized by endothelial dysfunction, but if the process progresses with a pronounced immune response, plasma coagulation factors may also be involved, which significantly increases the risks of thromboembolic complications. The use of combined hormonal contraception (CHC) in the current conditions raises a number of concerns. According to some researchers, disorders of the hemostasis system observed in patients with COVID-19 may worsen while taking CHC and increase the risk of thromboembolic complications, which is especially important in severe disease with prolonged immobilization. However, with

the use of CHC, the increase in thrombotic risks is explained primarily by changes in the plasma component of the hemostasis system. At first glance, the recommendations to stop hormone therapy with confirmed COVID-19 seem logical, but they are based only on the procoagulant activity of estrogens, and not on real evidence. In patients with COVID-19, the increase in coagulation is associated with massive damage to the vascular endothelium (the so-called «external» coagulation pathway) and the immune response, and not with a primary increase in the level of coagulation factors per se. At the same time, stopping the intake of estrogens deprives the patient of their important protective effect. Thus, it became necessary to develop clinical guidelines for the management of women using contraception in the context of the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** COVID-19, combined hormonal contraception, combined oral contraception, venous thrombosis, hemostasis system, contraception and COVID-19, renin-angiotensin-aldosterone system, sex steroids

**For citation:** Uruymagova A.T., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Poghosyan M.T. The use of combined hormonal contraception in the context of the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):186–196 (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-186-196>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2) был объявлен причиной глобальной пандемии в начале 2020 г. Судя по названию вируса, COVID-19 – это в первую очередь респираторное заболевание, которое в тяжелых случаях приводит к пневмонии или острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Однако вскоре было отмечено, что при COVID-19 пациенты подвержены не только респираторным нарушениям, но и состояниям, связанным с дисбалансом системы гемостаза, проявляющимся венозными и артериальными тромбоэмболическими осложнениями, которые в тяжелых случаях приводят к полиорганной недостаточности и летальному исходу [1–3]. При этом существуют данные, свидетельствующие о преобладании частоты венозных тромбозов над артериальными [3].

Хотя введенные карантинные меры во время пандемии во многих странах мира способствовали снижению случайных половых связей, они повысили сексуальную активность пар, проживающих вместе, а значит и риски возникновения нежеланной беременности, что, безусловно, требует применения наиболее эффективных методов контрацепции. Известно, что инфекционные вспышки приводят к разрушению программ планирования семьи; так, применение методов контрацепции сократилось на 65% в Либерии и на 23% в Сьерра-Леоне на пике эпидемии Эбола в Западной Африке [4]. Было подсчитано, что сокращение использования методов контрацепции на 10% может привести к 15 401 000 дополнительных незапланированных беременностей в 132 странах с низким и средним уровнями дохода [5]. Также существуют данные о тератогенном воздействии на плод таких применяемых при COVID-19 препаратов, как гидроксихлорохин, рибавирин, фавипиравир, что подчеркивает актуальность данной проблемы и требует использования наиболее эффективных методов контрацепции [6, 7]. С другой стороны, известно, что применение антибактериальных препаратов снижает эффективность гормональной контрацепции и требует тщательного консультирования по использованию

дополнительных методов с целью предотвращения возникновения нежеланной беременности [8].

Известно, что гормональная контрацепция является эффективным методом планирования беременности и обладает лечебным действием при ряде гинекологических заболеваний. Однако применение комбинированной гормональной контрацепции (КГК) в условиях пандемии вызывает ряд опасений. По мнению некоторых исследователей, нарушения системы гемостаза, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, могут усугубиться на фоне приема КГК и повысить риск возникновения тромбоэмболических осложнений (ТЭО), что особенно актуально при тяжелом течении заболевания с длительной иммобилизацией.

## COVID-19 И ТРОМБОЗЫ

В настоящее время ситуация, связанная с пандемией COVID-19, пока не изменила показаний и противопоказаний к применению различных методов гормональной контрацепции. Однако существование множества патогенетических путей тромбообразования как при COVID-19, так и при применении КГК привело к необходимости тщательного изучения данного вопроса.

Как впервые указал Р. Вирхов в середине XIX в., причины тромбоза можно условно разделить на три группы: 1) факторы, затрагивающие эндотелий сосудов (воспаление, атеросклероз); 2) факторы, оказывающие влияние на состав крови и приводящие к гиперкоагуляции; 3) факторы, замедляющие кровоток [9]. В реализации венозных тромбозов первостепенную роль отводят замедлению кровотока и гиперкоагуляции, в то время как для возникновения артериального тромбоза большее значение имеет формирование атеросклеротических изменений в стенке сосуда [9].

Существует множество путей, объясняющих высокий риск тромбоза при COVID-19, условно они делятся на две основные категории: механизмы, в которых принимает участие ренин-ангиотензин-альдостероновая система, и механизмы, затрагивающие регуляцию иммунного ответа [10]. Предполагается, что неосложненное течение заболевания характеризуется эндотелиальной дисфункцией, но в случае прогрессирования процесса с выра-

женным иммунным ответом возможно вовлечение и плазменных факторов свертывания крови, что существенно повышает риски возникновения ТЭО. Напротив, при применении КГК повышение тромботических рисков объясняется в первую очередь изменениями в плазменном компоненте системы гемостаза [11].

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ SARS-COV-2 И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ, РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2

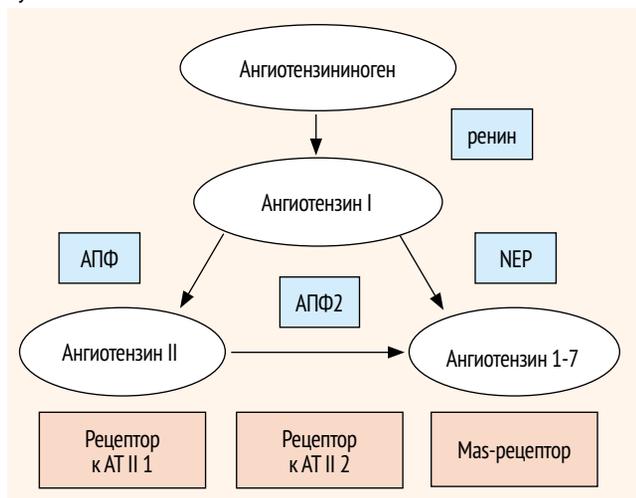
Как известно, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) регулирует артериальное давление в организме человека, активация которой происходит при понижении объема жидкости в почечных канальцах и выработке юктагломерулярными клетками фермента ренина. В результате действия ренина происходит трансформация ангиотензиногена в ангиотензин I (ангиотензин 1–10), который затем превращается с помощью ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в вазоактивный ангиотензин II (ангиотензин 1–8). В свою очередь, ангиотензин II благодаря ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2) преобразуется в ангиотензин 1–7 (рис. 1).

Было выявлено, что вирионы SARS-CoV-2 используют АПФ2 в качестве рецептора клетки-хозяина для проникновения, блокируя его и приводя к накоплению ангиотензина II, проявляющего провоспалительный и сосудосуживающий потенциал и дефициту ангиотензина 1–7 с его противовоспалительным, сосудорасширяющим, противотромботическим эффектами [12, 13] (рис. 2).

В условиях повышения активности ангиотензин II проявляет себя как мощный медиатор окислительного стресса за счет образования реактивных форм кислорода [12]. Ситуация усугубляется в результате дефицита ангиотензина 1–7, который в норме может выступать в качестве антиоксиданта благодаря высвобождению оксида азота эндотелиальными клетками [13]. Накопление

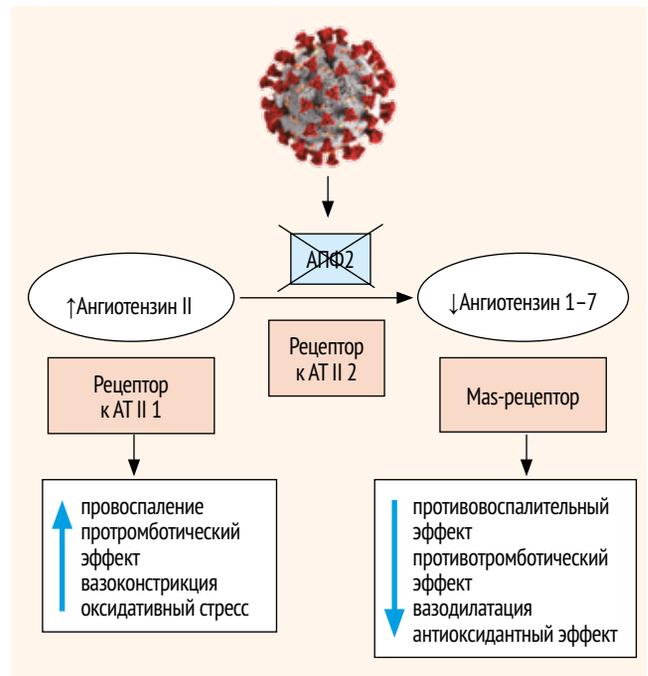
● **Рисунок 1.** Регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

● **Figure 1.** Regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system



● **Рисунок 2.** Взаимодействие SARS-CoV-2 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

● **Figure 2.** Interaction between SARS-CoV-2 and the renin-angiotensin-aldosterone system



активных форм кислорода и дефицит оксида азота могут способствовать повреждению эндотелия, что, вероятно, играет ключевую роль в запуске протромботического пути при COVID-19. Повреждение эндотелия при COVID-19 может осуществляться не только посредством окислительного стресса, но и в результате повышенной экспрессии липооксигеназы-1 (ЛОГ-1), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и фактора роста эндотелия сосудов [14].

При изучении влияния COVID-19 на факторы свертывания крови было отмечено, что немаловажную роль в этом вопросе играет прокоагулянтный фактор фон Виллебранда (vWF) [10]. Уровень и активность данного фактора могут быть связаны и с тяжестью течения COVID-19 [15]. Поврежденный эндотелий приводит к высвобождению этого фактора из эндотелиальных клеток, в результате чего образуется и активируется тромбин [26, 27]. Высвобождаясь, vWF выступает как молекулярный клей, который склеивает тромбоциты, активируя их агрегацию и запуская каскад тромботических изменений. Известно, что уровень и активность фактора фон Виллебранда в крови могут быть разными. Ряд популяционных исследований косвенно свидетельствует, что развитие тяжелой формы инфекции COVID-19 может быть связано с повышенным уровнем или активностью vWF. Во-первых, предварительные данные указывают, что риск развития COVID-19 несколько ниже у людей с группой крови O (I) (данная группа крови характеризуется сниженным уровнем vWF) [18, 19]. Во-вторых, стоит отметить, что уровень vWF зависит от возраста: он несколько ниже у детей по сравнению со взрослыми и возрастает у пожилых людей [20, 21]. Это может объяснить, почему риски развития осложнений при COVID-19 выше для пожилых людей, в то время

как дети меньше страдают от этого заболевания. В-третьих, уровень vWF разный у представителей разных полов и также зависит от расовой принадлежности. В частности, он выше у мужчин по сравнению с женщинами и выше у афроамериканцев по сравнению с белыми американцами [19, 22]. Эти факты хорошо коррелируют с факторами риска развития серьезных осложнений и смертности от COVID-19, такими как пол (осложнения чаще развиваются у мужчин по сравнению с женщинами), возраст (пожилые люди имеют больший риск осложнений по сравнению с молодыми) и раса (осложнения чаще возникают у афроамериканцев по сравнению с представителями европеоидной расы) [15].

## НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ФОНЕ COVID-19

Механизмы иммунного ответа при инфицировании SARS-CoV-2 в настоящее время активно изучаются, при этом затрагивается как врожденный, так и приобретенный иммунитет [23]. В результате проникновения вируса в клетку человека запускается система врожденного иммунитета. Активная репликация и высвобождение вируса заставляют клетку-хозяина подвергаться некротической гибели и высвобождать связанные с повреждением молекулярные структуры, включая АТФ, нуклеиновые кислоты и олигомеры ASC (Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing a CARD). Они распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиоцитами и альвеолярными макрофагами и вызывают генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая IL-6, IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1 $\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ), MIP1 $\beta$  и MCP1). Эти белки привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению (с присоединением IFN $\gamma$ , продуцируемого Т-клетками) и создавая провоспалительную петлю обратной связи. При дефектном иммунном ответе это может привести к дальнейшему накоплению иммунных клеток в легких, что вызовет избыточный синтез провоспалительных цитокинов, что в конечном счете приведет к повреждению структуры легких. В результате цитокиновый шторм достигает и других органов, что приводит к полиорганному повреждению. Кроме того, нейтрализующие антитела, продуцируемые В-клетками, могут усиливать инфекцию SARS-CoV-2 через антитело-зависимое усиление (АЗУ), что дополнительно усугубляет повреждение органов. В ином случае – при здоровом иммунном ответе – начальное воспаление привлекает вирус-специфические Т-клетки к очагу инфекции, где они могут уничтожить инфицированные клетки до распространения вируса. Нейтрализующие антитела у этих людей могут блокировать вирусную инфекцию, а альвеолярные макрофаги распознают нейтрализованные вирусы и апоптотические клетки и уничтожают их путем фагоцитоза. В целом эти процессы ведут к очистке от вируса и минимальному повреждению легких, что приводит к выздоровлению.

Таким образом, в случае дефектного иммунного ответа и усиленной продукции провоспалительных цитокинов

IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , а также хемокинов G-CSF, IP10, MCP1 наблюдается развитие чрезмерной воспалительной реакции, характеризующейся синдромом высвобождения цитокинов, или цитокиновым штормом [24]. Это приводит к чрезмерному оксидативному стрессу, изменению функций иммунной системы и нарушению коагуляции, в результате чего развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганная недостаточность [25]. При этом С. Zhang et al. показали, что основным цитокином, участвующим в развитии цитокинового шторма, у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением является IL-6 [26].

Изменения затрагивают также и систему комплемента, которая является неотъемлемой частью врожденной иммунной системы и способна активировать каскад коагуляции [10]. Имеются данные о протромботическом потенциале фактора комплемента C3, C5, мембраноатакующего комплекса (МАК) [27, 28]. Фактор комплемента C5 способен индуцировать активность тканевого фактора, который запускает внутренний путь коагуляции [29].

Нейтрофилы также играют важную роль во врожденном иммунном ответе. Одна из обнаруженных и еще не полностью изученных их функций – высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) в ответ на внедрение инфекционного агента в организм [30]. В результате происходит разрушение ядерной оболочки, мембран гранул и митохондрий нейтрофилов с формированием хаотичной массы, состоящей из белковых сетей [31]. NETs обладают ярко выраженными иммунными, тромбогенными и токсическими свойствами. Известно, что NETs обладают протромботическим потенциалом за счет содержания различных протромботических факторов, таких как тканевый фактор, фактор XII, vWF, фибриноген [32]. Накоплены данные о положительной корреляции высоких уровней NETs в плазме крови и тяжелого течения COVID-19 [10]. Некоторыми авторами высказываются предположения об основном вкладе NETs в патогенезе формирования тромба [10], однако необходимы исследования по изучению влияния ингибирования NETs на улучшение исходов COVID-19.

Таким образом, выраженный иммунный ответ с усиленной продукцией провоспалительных цитокинов, активацией системы комплемента, высвобождением NETs способен повышать плазменные факторы коагуляции и может характеризовать неблагоприятный сценарий течения заболевания с развитием осложнений, в частности ТЭО.

Анализ ранних эпидемиологических исследований продемонстрировал, что показатели заболеваемости и тяжесть протекающей инфекции зависят от возраста и пола пациентов. Так, заболеваемость новой коронавирусной инфекцией более распространена среди женщин, чем среди мужчин, особенно в репродуктивном возрасте, при этом тяжесть осложнений, наблюдаемая при коронавирусной инфекции, наоборот, выше у пациентов старше 60 лет, особенно у мужчин [33–35]. При изучении данных возрастных и половых различий было выявлено, что немаловажную роль в этом вопросе играют половые стероиды.

## ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА

Известно, что ген АПФ2 и ген рецептора к ангиотензину II 2 типа (АТ II 2) расположены на X-хромосоме [36]. В классической генетике хорошо известен так называемый эффект дозы гена, заключающийся в том, что увеличение в геноме количества копий определенного гена вызывает пропорциональное повышение уровня его белкового продукта. Это может быть причиной более высоких уровней экспрессии белков АПФ2 и АТII 2 у женщин и объяснять различия в распространенности заболевания [36, 37].

Как упоминалось выше, вирионы SARS-CoV-2 используют АПФ2 в качестве рецептора и трансмембранную протеазу серин 2 (TMPRSS2) в качестве корецептора для проникновения в клетки-хозяина, блокируя их. В результате накапливается ангиотензин II и проявляются сосудосуживающий, провоспалительный, протромботический эффекты (рис. 2). При изучении действия эстрогенов на РААС было обнаружено его неоднозначное контррегуляторное влияние. Оно проявляется, с одной стороны, увеличением выработки ангиотензиногена в печени, а с другой – подавлением активности ренина, АПФ, рецептора к ангиотензину II 1-го типа (АТII 1) и снижением продукции альдостерона. В результате повышается активность пути АПФ2-ангиотензин1-7-MasR, что обеспечивает противовоспалительный, сосудорасширяющий, противовоспалительный эффекты на данном уровне [38]. Таким образом, эстрогены оказывают стимулирующее влияние на активность АПФ2 в клетках эндотелия; достаточная эстрогенная насыщенность может обеспечить более легкое течение COVID-19 (например, у молодых женщин) [39]. Андрогены, напротив, оказывают противоположное эстрогену действие: они повышают активность ренина и АПФ и, наоборот, снижают активность пути АПФ2-ангиотензин1-7-MasR [40]. Также существуют данные об активирующем действии тестостерона на TMPRSS2, в связи с чем тестостерон потенциально может способствовать связыванию и распространению клеток SARS-CoV-2 [41].

В то время как эстрогены, воздействуя на РААС, снижают уровень альдостерона, естественный прогестерон усиливает это действие, связываясь с альдостероновыми рецепторами и проявляя антиминералокортикоидный эффект. Однако синтетические гестагены, входящие в состав комбинированной гормональной контрацепции (КГК) не обладают этой способностью. Дроспиренон – первый прогестаген, входящий в состав КГК, обладающий антиминералокортикоидной активностью, что обеспечивает его умеренный диуретический эффект, при этом он не вызывает изменений электролитного баланса при назначении его в комбинации с этинилэстрадиолом (ЭЭ) [11]. Дроспиренон представляет собой гестаген, способный благодаря своей антиминералокортикоидной активности контролировать уровень повышения ангиотензиногена. Кроме того, антиминералокортикоидная активность дроспиренона позволяет нивелировать симптомы эстрогенов, связанные с задержкой натрия, такие как прибавка веса, отеки и масталгия. Мидиана – моно-

фазный комбинированный оральные контрацептив (КОК), содержащий 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, что позволяет использовать его при предменструальном синдроме (ПМС), симптомы которого можно наблюдать более чем у 50% женщин репродуктивного возраста. Димиа – контрацептив, который содержит дроспиренон 3 мг и микродозу ЭЭ (20 мкг), что вкюпе с благоприятным режимом приема «24 + 4» позволяет говорить об оптимальности указанного препарата в качестве планового контрацептива молодым женщинам.

Следовательно, различия в распространенности и тяжести заболевания COVID-19 среди разных возрастных групп и полов могут быть объяснены снижением экспрессии АПФ2 у возрастных пациентов, эффектом дозы гена, разной эстрогенной и тестостероновой насыщенностью у мужчин и женщин, снижением уровня эстрадиола у женщин в постменопаузе [33].

## ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ НА СОСУДИСТУЮ СТЕНКУ

Известно, что сосудистая стенка представляет собой метаболически активный орган, в котором имеются рецепторы к эстрогенам и гестагенам, что говорит о способности регуляции функции сосудов половыми гормонами.

Эндотелий, являясь внутренней выстилкой сосудов, участвует в регуляции тонуса сосудов, роста сосудов, при процессах адгезии лейкоцитов и в балансе профибринолитической и протромбогенной активности. Эндотелий, синтезируя сосудорасширяющие (оксид азота NO, простаглицлин) и сосудосуживающие (эндотелин) факторы, моделирует сократительную активность гладкомышечных клеток. Среди сосудорасширяющих соединений эндотелия основное место занимает оксид азота (NO), постоянно образующийся из L-аргинина (условно незаменимая аминокислота, т.е. она должна постоянно поступать в организм с пищей) под влиянием фермента NO-синтетазы. Оксид азота – это медиатор, регулирующий тонус сосудов артериального русла, от которого зависит артериальное давление. При недостатке аргинина и недостаточной активности NO-синтазы артериальное давление возрастает. Оксид азота подавляет вазоконстрикторное действие ангиотензина II. Периферическое действие эстрогенов является мощным стимулом для высвобождения сосудорасширяющих факторов (NO, простаглицлин, гиперполяризующие факторы эндотелия) с одновременным подавлением вазоконстрикторных факторов, таких как эндотелин [42].

Данные о действии прогестерона на сосудистую стенку противоречивы [42]. Подобно эстрогену, прогестерон оказывает антиатерогенное действие, снижая холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и повышая холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также оказывает NO-индуцирующее действие [42]. Однако существуют данные и о снижении антиоксидантного эффекта эстрогена и усилении активности НАДФН-оксидазы с продукцией активных форм кислорода на фоне воздействия прогестерона [42].

Таким образом, воздействие КГК на сосуды может быть как эстроген-, так и гестагензависимым. Действие эстрогенов приводит к расширению артериальных и венозных сосудов, гестагены оказывают сосудосуживающий эффект на артерии, на вены же действуют только в присутствии эстрогенов, увеличивая эластичность венозной стенки, чем могут повысить риск ТЭО [11]. Данные эффекты усугубляются при наличии факторов сердечно-сосудистого риска (гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение, возраст, избыточный вес и др.).

## ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ

Как известно, система гемостаза состоит из двух взаимно уравновешивающих друг друга компонентов – свертывающая система, состоящая из коагулянтов и антикоагулянтов и способствующая образованию тромбина и фибрина, и фибринолитическая система, которая предотвращает избыточное тромбообразование, рост и распространение тромба по сосудистой системе [11]. Свертывающая система крови в основном функционирует по пути активации перехода протромбина в тромбин с одновременным превращением фибриногена в фибрин. Активаторами подобного превращения служат проэнзимы протромбин и прекалликреин, факторы свертывания X, IX, VII, XI, XII, а также кофакторы, регулирующие ферментную специфичность (факторы V, VII, тканевой фактор). В противовес этим изменениям одновременно включаются два ингибирующих свертывание фактора – ингибитор тромбина антитромбин III и активаторы плазминогена белки С и S. Нарушение этого механизма на каком-либо этапе ведет к развитию про- или коагуляционного патологического состояния [11].

При изучении механизмов, лежащих в основе тромбообразования при приеме КГК, ученые выяснили, что в плазме крови изменяется концентрация практически всех белков, принимающих участие в процессах коагуляции и фибринолиза [43]. В эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано, что при приеме КГК повышаются уровни фибриногена, протромбина, факторов свертывания VII, VIII, vWF и X и снижается концентрация фактора V, антитромбина III, белка S, ИТФ в плазме крови [44, 45]. Кроме того, повышение уровня протромбина и фактора VII, снижение уровня фактора V значительно более выражены при применении дезогестрелсодержащих КОК, чем при левоноргестрелсодержащих [46]. КГК влияет и на фибринолитическую систему, усиливая ее активность, что проявляется снижением концентрации и активности ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), повышением уровней тканевого активатора плазминогена (tPA) и плазминогена [47].

## ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ И ИММУННАЯ СИСТЕМА

Существуют данные о том, что иммунный статус человека зависит от колебаний концентрации половых гормонов, включая стероидные гормоны, такие как эстрогены,

прогестерон и тестостерон. Эстрогены подавляют продукцию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , предотвращают миграцию иммунцитов в область воспаления [33]. В этом плане наибольший интерес представляет IL-6, играющий центральную роль в провокации цитокинового шторма [48, 49]. Примечательно, что эстрадиол ингибирует IL-6, стабилизируя иммунную систему женщин, в то время как андрогены способствуют повышению активности IL-6 [33].

При анализе воздействия прогестерона на иммунную систему было выявлено, что он обладает ингибирующим действием на выработку провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-12 макрофагами и дендритными клетками [50].

Известно, что увеличение уровня ренина и экспрессии рецептора к ангиотензину I приводит к провоспалительному цитокиновому сдвигу [51]. Как указывалось выше, подобное увеличение наблюдается при воздействии андрогенов и при снижении уровня эстрогенов. Следовательно, данные состояния обладают провоспалительным потенциалом [40, 51].

## ФАКТОРЫ РИСКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что первичным звеном в механизме развития тромбозов при COVID-19 является дисрегуляция РААС, приводящая к оксидативному стрессу и эндотелиальной дисфункции и нарушению функции врожденной и приобретенной иммунных систем. Эти изменения уже вторично затрагивают плазменные факторы, приводя к гиперкоагуляции и тяжелому течению COVID-19. Напротив, в патофизиологии тромбообразования при применении КГК первичная роль отводится нарушению функционирования коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического компонентов системы гемостаза с незначительным воздействием на сосудистую стенку.

Следует также учитывать, что вклад COVID-19 в тромбообразование существенно выше, чем КГК, и он возрастает по мере нарастания степени тяжести заболевания. Так, согласно данным систематического обзора, распространенность венозных тромбозов среди всех госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 составила 13%, 7% среди пациентов, не требующих лечения в условиях ОРИТ, и 31% среди пациентов, получающих терапию в условиях ОРИТ [52, 53].

Распространенность ТЭО у пациенток на фоне применения КГК существенно ниже. Риск венозного тромбоза у женщин репродуктивного возраста составляет 5–10 случаев на 10 000 женщин в год [54], в то время как при применении КГК он повышается до 8–10 случаев на 10 000 женщин в год [55]. Это значительно ниже, чем риск ТЭО, наблюдаемый во время беременности и в послеродовом периоде. Примечательно, что при сопоставлении потенциальной пользы и рисков большинство женщин больше ориентируются на преимущества КГК в виде надежного метода контрацепции, зачастую пренебрегая столь невысокими рисками осложнений.

Известно, что риск развития венозного тромбоза зависит от дозы ЭЭ и химического состава гестагенного компонента, входящего в состав КГК. Эволюция КГК происходила как благодаря снижению дозы ЭЭ, так и за счет изменения гестагенного компонента. Изменение гестагенного компонента, с одной стороны, снизило андрогенность и неблагоприятные метаболические эффекты препарата, а с другой – способствовало повышению риска тромбозомболических осложнений. Было выявлено, что препараты, содержащие дроспиренон, а также гестагены третьего поколения (дезогестрел или гестоден), обладают большим тромбозомбогенным потенциалом, чем препараты, содержащие гестагены второго поколения (левоноргестрел), а хлормадинона ацетат признан гестагеном с наименее выраженным тромботическим эффектом [9]. Было высказано предположение, что общая эстрогенность, а следовательно, и тромбозомбогенный потенциал препарата возрастает как с увеличением дозировки ЭЭ, так и с уменьшением антиэстрогенной активности гестагена, входящего в состав КГК; сами гестагены при их изолированном использовании не изменяют систему гемостаза [55]. Хлормадинона ацетат (ХМА) является производным натурального прогестерона, поэтому повышение коагуляционной активности, спровоцированной ЭЭ, нейтрализуется повышением активности противосвертывающей системы и системы фибринолиза. Хлормадинона ацетат максимально приближен к прогестерону по структуре и практически повторяет его биологические эффекты. А глюкокортикоидный эффект даже несколько выше, чем у прогестерона, что обеспечивает его противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты [56]. Так, препарат Белара, содержащий ХМА (ХМА 2 мг, ЭЭ 30 мкг), демонстрирует устойчивый терапевтический эффект при длительном применении в различных режимах, а также протективные антиандрогенные свойства и отличается нивелированным риском для сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на имеющийся невысокий риск развития ТЭО при применении КГК, он возрастает при наличии дополнительных факторов риска: наличие тромбозов в анамнезе, наследственные тромбофилии, ожирение, иммобилизация, оперативные вмешательства, курение, возраст увеличивают риск развития тромбозов, особенно в сочетании с применением КГК [57]. Так, дефицит антитромбина III, белка S, белка C вызывает 5–10-кратное увеличение риска ТЭО [58], а мутации фактора V Лейдена, протромбина и фибриногена повышают риск в 2–5 раз [50].

На первый взгляд рекомендации при подтвержденном COVID-19 прекратить гормональную терапию представляются логичными, но они основаны только на прокоагулянтной активности эстрогенов, а не на реальных

доказательствах. У пациентов с COVID-19 повышение коагуляции связано с массивным повреждением эндотелия сосудов (так называемый внешний путь свертывания) и иммунным ответом, а не с первичным повышением уровня факторов коагуляции как таковых. При этом прекращение приема эстрогенов лишает пациентку их важного протективного эффекта.

На сегодняшний день в связи с актуальностью данной проблемы мировые эксперты разработали рекомендации по применению КГК у женщин с COVID-19. Согласно рекомендациям ВОЗ, пациенткам с тяжелым течением COVID-19 следует отменить КГК на время лечения с последующим возобновлением применения гормональной контрацепции через 2 нед. после выздоровления. Пациенткам с легким или бессимптомным течением COVID-19 рекомендовано продолжить прием выбранного метода КГК. Ведь несмотря на то что КГК незначительно увеличивает риск ТЭО, она обеспечивает защиту от беременности – состояния, связанного со значительно более высоким риском ТЭО [60].

По данным австралийских рекомендаций даже тяжелое течение COVID-19 не является причиной отмены гормональной контрацепции и возможно на фоне приема антикоагулянтной терапии, однако предпочтение стоит отдавать прогестагенам.

В рекомендациях французского Национального колледжа преподавателей гинекологии говорится, что при отмене КГК измененные уровни факторов коагуляции возвращаются к исходному уровню лишь спустя 6–8 нед. (об этом также свидетельствует уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПП), который возвращается к базальным значениям через 8 нед., а ГСПП, как известно, может служить суррогатным маркером риска ТЭО), но применение антикоагулянтной терапии на фоне COVID-19 позволяет в некоторой степени стабилизировать данные изменения [60].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вопрос рисков тромботических осложнений в условиях пандемии COVID-19 на фоне применения КГК является актуальным и диктует необходимость разработки клинических рекомендаций по тактике ведения женщин, использующих контрацепцию в особых ситуациях, связанных не только со здоровьем, но и с жизнью пациентки.



Поступила / Received 22.06.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2021  
Принята в печать / Accepted 02.08.2021

## Список литературы

- Xu X., Chang X.N., Pan H.X., Su H., Huang B., Yang M. et al. Pathological Changes of the Spleen in Ten Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) by Postmortem Needle Autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(6):576–582. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278>.
- Wichmann D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;173(12):1030. <https://doi.org/10.7326/L20-1206>.
- Hanff T.C., Mohareb A.M., Giri J., Cohen J.B., Chirinos J.A. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1578–1589. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982>.
- Bietsch K., Williamson J., Reeves M. Family Planning during and after the West African Ebola Crisis. *Stud Fam Plann*. 2020;51(1):71–86. <https://doi.org/10.1111/sifp.12110>.
- Riley T., Sully E., Ahmed Z., Biddlecom A. Estimates of the Potential Impact of the COVID-19 Pandemic on Sexual and Reproductive Health in Low-

- and Middle-Income Countries. *Int Perspect Sex Reprod Health*. 2020;46:73–76. <https://doi.org/10.1363/46e9020>.
6. Kaplan Y.C., Ozsarfaty J., Nickel C., Koren G. Reproductive Outcomes Following Hydroxychloroquine Use for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(5):835–848. <https://doi.org/10.1111/bcp.12872>.
  7. Marim F., Karadogan D., Eyuboglu T.S., Emiralioglu N., Gurkan C.G., Toreyin Z.N. et al. Lessons Learned so Far from the Pandemic: A Review on Pregnants and Neonates with COVID-19. *Eurasian J Med*. 2020;52(2):202–210. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2020.20118>.
  8. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F., De Leo V., Bastianelli C., Bruni V. et al. Contraception during Coronavirus-Covid 19 Pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(3):231–232. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1766016>.
  9. Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Tanis B.C., Helmerhorst F.M. Estrogens, Progestogens and Thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1371–1380. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00264.x>.
  10. Ali M.A.M., Spinler S.A. COVID-19 and Thrombosis: from Bench to Bedside. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(3):143–160. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004>.
  11. Прилепская В.Н. (ред.). *Руководство по контрацепции*. 3-е изд. М.: МедПресс-Информ; 2014. 464 с.
  12. Mehta P.K., Griendling K.K. Angiotensin II Cell Signaling: Physiological and Pathological Effects in the Cardiovascular System. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292(1):C82–97. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00287.2006>.
  13. Santos R.A. S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santos M.J. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 2018;98(1):505–553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>.
  14. Watanabe T., Barker T.A., Berk B.C. Angiotensin II and the Endothelium: Diverse Signals and Effects. *Hypertension*. 2005;45(2):163–169. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000153321.13792.b9>.
  15. Аксенова А.Ю. Фактор фон Виллебранда и повреждение эндотелия: возможная связь с COVID-19. *Экологическая генетика*. 2020;18(2):135–138. <https://doi.org/10.17816/ecogen33973>.
  16. Fahs S.A., Hille M.T., Shi Q., Weiler H., Montgomery R.R. A conditional Knockout Mouse Model Reveals Endothelial Cells as the Principal and Possibly Exclusive Source of Plasma Factor VIII. *Blood*. 2014;123(24):3706–3713. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-555151>.
  17. Everett L.A., Cleuren A.C., Khoriaty R.N., Ginsburg D. Murine Coagulation Factor VIII Is Synthesized in Endothelial Cells. *Blood*. 2014;123(24):3697–3705. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554501>.
  18. Zhao J., Yang Y., Huang H., Li D., Gu D., Lu X. et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *medRxiv*. 2020.03.11.20031096. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>.
  19. Swystun L.L., Lilliecrap D. Genetic Regulation of Plasma von Willebrand Factor Levels in Health and Disease. *J Thromb Haemost*. 2018;16(12):2375–2390. <https://doi.org/10.1111/jth.14304>.
  20. Gill J.C., Conley S.F., Johnson V.P., Christopherson P.A., Haberichter S.L., Diaz C.D. et al. Low VWF Levels in Children and Lack of Association with Bleeding in Children Undergoing Tonsillectomy. *Blood Adv*. 2020;4(1):100–105. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000992>.
  21. Laffan M. Can You Grow out of von Willebrand Disease? *Haemophilia*. 2017;23(6):807–809. <https://doi.org/10.1111/hae.13325>.
  22. Miller C.H., Dille A., Richardson L., Hooper W.C., Evatt B.L. Population Differences in von Willebrand Factor Levels Affect the Diagnosis of von Willebrand Disease in African-American Women. *Am J Hematol*. 2001;67(2):125–129. <https://doi.org/10.1002/ajh.1090>.
  23. Catanzaro M., Fagiani F., Racchi M., Corsini E., Govoni S., Lanni C. Immune Response in COVID-19: Addressing a Pharmacological Challenge by Targeting Pathways Triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):84. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1>.
  24. Yokota S., Miyamae T., Kuroiwa Y., Nishioka K. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cytokine Storms for More Effective Treatments from an Inflammatory Pathophysiology. *J Clin Med*. 2021;10(4):801. <https://doi.org/10.3390/jcm10040801>.
  25. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(4):13–25. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.
  26. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The Cytokine Release Syndrome (CRS) of Severe COVID-19 and Interleukin-6 Receptor (IL-6R) Antagonist Tocilizumab May Be the Key to Reduce the Mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
  27. Subramaniam S., Jurk K., Hobohm L., Jäckel S., Saffarzadeh M., Schwierczek K. et al. Distinct Contributions of Complement Factors to Platelet Activation and Fibrin Formation in Venous Thrombus Development. *Blood*. 2017;129(16):2291–2302. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-749879>.
  28. Wojta J., Huber K., Valent P. New Aspects in Thrombotic Research: Complement Induced Switch in Mast Cells from a Profibrinolytic to a Prothrombotic Phenotype. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(5-6):438–441. <https://doi.org/10.1159/000083842>.
  29. Ritis K., Doumas M., Mastellos D., Micheli A., Giallis S., Magotti P. et al. A Novel C5a Receptor-Tissue Factor Cross-Talk in Neutrophils Links Innate Immunity to Coagulation Pathways. *J Immunol*. 2006;177(7):4794–4802. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.7.4794>.
  30. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S. et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
  31. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *J Innate Immun*. 2018;10(5-6):414–421. <https://doi.org/10.1159/000489829>.
  32. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D. Jr et al. Extracellular DNA Traps Promote Thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(36):15880–15885. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>.
  33. Seeland U., Coluzzi F., Simmaco M., Mura C., Bourne P.E., Heiland M. et al. Evidence for Treatment with Estradiol for Women with SARS-CoV-2 Infection. *BMC Med*. 2020;18(1):369. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01851-z>.
  34. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
  35. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
  36. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L., Secchiero P., Zauli G., Tisato V. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3474. <https://doi.org/10.3390/ijms21103474>.
  37. Balaton B.P., Cotton A.M., Brown C.J. Derivation of Consensus Inactivation Status for X-Linked Genes from Genome-Wide Studies. *Biol Sex Differ*. 2015;6:35. <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0053-7>.
  38. Turner A.J., Hiscox J.A., Hooper N.M. ACE2: From Vasopeptidase to SARS Virus Receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(6):291–294. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.04.001>.
  39. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F., De Leo V., Bastianelli C., Bruni V. et al. Contraception during Coronavirus-Covid 19 Pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(3):231–232. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1766016>.
  40. Komukai K., Mochizuki S., Yoshimura M. Gender and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24(6):687–698. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00854.x>.
  41. Pozzilli P., Lenzi A. Commentary: Testosterone, a Key Hormone in the Context of COVID-19 Pandemic. *Metabolism*. 2020;108:154252. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252>.
  42. Dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr, Stefanon I. Sex Hormones in the Cardiovascular System. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;18(2):89–103. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0048>.
  43. Johnson J.V., Lowell J., Badger G.J., Rosing J., Tchaikovski S., Cushman M. Effects of Oral and Transdermal Hormonal Contraception on Vascular Risk Markers: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(2 Pt 1):278–284. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181626d1b>.
  44. Tans G., Curvers J., Middeldorp S., Thomassen M.C., Meijers J.C., Prins M.H. A Randomized Cross-Over Study on the Effects of Levonorgestrel- and Desogestrel-Containing Oral Contraceptives on the Anticoagulant Pathways. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):15–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928463/>.
  45. Meijers J.C., Middeldorp S., Tekelenburg W., van den Ende A.E., Tans G., Prins M.H. et al. Increased Fibrinolytic Activity during Use of Oral Contraceptives Is Counteracted by an Enhanced Factor XI-Independent Down Regulation of Fibrinolysis: A Randomized Cross-Over Study of Two Low-Dose Oral Contraceptives. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):9–14. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928462/>.
  46. Middeldorp S., Meijers J.C., van den Ende A.E., van Enk A., Bouma B.N., Tans G. et al. Effects on Coagulation of Levonorgestrel- and Desogestrel-Containing Low Dose Oral Contraceptives: A Cross-Over Study. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):4–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928461/>.
  47. Tchaikovski S.N., Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thromb Res*. 2010;126(1):5–11. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.01.045>.
  48. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P. et al. Coronavirus Infections and Immune Responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424–432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.

49. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgwood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
50. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex Differences in Immune Responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626–638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>.
51. Худякова Н.В., Шишкин А.Н., Печелин И.Ю., Иванов Н.В. Механизм влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2015;(1):13–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23567227>.
52. Zhang R., Ni L., Di X., Wang X., Ma B., Niu S., Liu C. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Venous Thromboembolic Events in Novel Coronavirus Disease-2019 Patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(2):289.e5–298.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.11.023>.
53. Helms J., Severac F., Merdji H., Anglés-Cano E., Meziani F. Prothrombotic Phenotype in COVID-19 Severe Patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1502–1503. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06082-7>.
54. Vandenbroucke J.P., Koster T., Briët E., Reitsma P.H., Bertina R.M., Rosendaal F.R. Increased Risk of Venous Thrombosis in Oral-Contraceptive Users Who Are Carriers of Factor V Leiden Mutation. *Lancet.* 1994;344(8935):1453–1457. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90286-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90286-0).
55. Pires A.L. R., Batista J.G., Aldrighi J.M., Massaia I.F. D. S., Delgado D.M., Ferreira-Filho E.S., Soares-Junior J.M. Risk of Venous Thromboembolism in Users of Contraception and Menopausal Hormone Therapy during the COVID-19 Pandemic. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(Suppl 2):22–26. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S2.22>.
56. Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa127. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa127>.
57. Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Tanis B.C., Helmerhorst F.M. Estrogens, Progestogens and Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1371–1380. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00264.x>.
58. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of Venous Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 1):301–304. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x>.
59. Koster T., Rosendaal F.R., de Ronde H., Briët E., Vandenbroucke J.P., Bertina R.M. Venous Thrombosis Due to Poor Anticoagulant Response to Activated Protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet.* 1993;342(8886-8887):1503–1506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)80081-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)80081-9).
60. Ferreira-Filho E.S., de Melo N.R., Sorpreso I.C. E., Bahamondes L., Simões R.D. S., Soares-Junior J.M., Baracat E.C. Contraception and Reproductive Planning during the COVID-19 Pandemic. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(6):615–622. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1782738>.

## References

1. Xu X., Chang X.N., Pan H.X., Su H., Huang B., Yang M. et al. Pathological Changes of the Spleen in Ten Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) by Postmortem Needle Autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(6):576–582. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cmaj.cn112151-20200401-00278>.
2. Wichmann D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):1030. <https://doi.org/10.7326/L20-1206>.
3. Hanff T.C., Mohareb A.M., Giri J., Cohen J.B., Chirinos J.A. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1578–1589. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982>.
4. Bietsch K., Williamson J., Reeves M. Family Planning during and after the West African Ebola Crisis. *Stud Fam Plann.* 2020;51(1):71–86. <https://doi.org/10.1111/sifp.12110>.
5. Riley T., Sully E., Ahmed Z., Biddlecom A. Estimates of the Potential Impact of the COVID-19 Pandemic on Sexual and Reproductive Health in Low- and Middle-Income Countries. *Int Perspect Sex Reprod Health.* 2020;46:73–76. <https://doi.org/10.1363/46e9020>.
6. Kaplan Y.C., Ozsarfati J., Nickel C., Koren G. Reproductive Outcomes Following Hydroxychloroquine Use for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(5):835–848. <https://doi.org/10.1111/bcp.12872>.
7. Marim F., Karadogan D., Eyuboglu T.S., Emiralioglu N., Gurkan C.G., Toreyin Z.N. et al. Lessons Learned so Far from the Pandemic: A Review on Pregnants and Neonates with COVID-19. *Eurasian J Med.* 2020;52(2):202–210. <https://doi.org/10.5152/eurasianmed.2020.20118>.
8. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F., De Leo V., Bastianelli C., Bruni V. et al. Contraception during Coronavirus-Covid 19 Pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020;25(3):231–232. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1766016>.
9. Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Tanis B.C., Helmerhorst F.M. Estrogens, Progestogens and Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1371–1380. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00264.x>.
10. Ali M.A. M., Spintler S.A. COVID-19 and Thrombosis: from Bench to Bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(3):143–160. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004>.
11. Прилепская В.Н. (ed.). *Contraception Guide.* 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: MedPress-Infarm; 2014. 464 p. (In Russ.).
12. Mehta P.K., Griendling K.K. Angiotensin II Cell Signaling: Physiological and Pathological Effects in the Cardiovascular System. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C82–97. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00287.2006>.
13. Santos R.A. S., Sampaio W.O., Alzamora A.C., Motta-Santos D., Alenina N., Bader M., Campagnole-Santos M.J. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 2018;98(1):505–553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>.
14. Watanabe T., Barker T.A., Berk B.C. Angiotensin II and the Endothelium: Diverse Signals and Effects. *Hypertension.* 2005;45(2):163–169. <https://doi.org/10.1161/01.HYP0000153321.13792.b9>.
15. Aksenova A.Y. Von Willebrand Factor and Endothelial Damage: A Possible Association with COVID-19. *Ecological Genetics.* 2020;18(2):135–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/ecogen33973>.
16. Fahs S.A., Hille M.T., Shi Q., Weiler H., Montgomery R.R. A conditional Knockout Mouse Model Reveals Endothelial Cells as the Principal and Possibly Exclusive Source of Plasma Factor VIII. *Blood.* 2014;123(24):3706–3713. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-555151>.
17. Everett L.A., Cleuren A.C., Khoriaty R.N., Ginsburg D. Murine Coagulation Factor VIII Is Synthesized in Endothelial Cells. *Blood.* 2014;123(24):3697–3705. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554501>.
18. Zhao J., Yang Y., Huang H., Li D., Gu D., Lu X. et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *medRxiv.* 2020.03.11.20031096. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>.
19. Swystun L.L., Lillicrap D. Genetic Regulation of Plasma von Willebrand Factor Levels in Health and Disease. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2375–2390. <https://doi.org/10.1111/jth.14304>.
20. Gill J.C., Conley S.F., Johnson V.P., Christopherson P.A., Haberichter S.L., Diaz C.D. et al. Low VWF Levels in Children and Lack of Association with Bleeding in Children Undergoing Tonsillectomy. *Blood Adv.* 2020;4(1):100–105. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000992>.
21. Laffan M. Can You Grow out of von Willebrand Disease? *Haemophilia.* 2017;23(6):807–809. <https://doi.org/10.1111/hae.13325>.
22. Miller C.H., Dilley A., Richardson L., Hooper W.C., Evatt B.L. Population Differences in von Willebrand Factor Levels Affect the Diagnosis of von Willebrand Disease in African-American Women. *Am J Hematol.* 2001;67(2):125–129. <https://doi.org/10.1002/ajh.1090>.
23. Catanzaro M., Fagiani F., Racchi M., Corsini E., Govoni S., Lanni C. Immune Response in COVID-19: Addressing a Pharmacological Challenge by Targeting Pathways Triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):84. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1>.
24. Yokota S., Miyamae T., Kuroiwa Y., Nishioka K. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cytokine Storms for More Effective Treatments from an Inflammatory Pathophysiology. *J Clin Med.* 2021;10(4):801. <https://doi.org/10.3390/jcm10040801>.
25. Yokota S., Kuroiwa Y., Nishioka K. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Cytokine Storms. For More Effective Treatments from the Viewpoints of an Inflammatory Pathophysiology Perspective. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020;9(4):13–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.
26. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The Cytokine Release Syndrome (CRS) of Severe COVID-19 and Interleukin-6 Receptor (IL-6R) Antagonist Tocilizumab May Be the Key to Reduce the Mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.
27. Subramaniam S., Jurk K., Hobohm L., Jäckel S., Saffarzadeh M., Schwierczek K. et al. Distinct Contributions of Complement Factors to Platelet Activation and Fibrin Formation in Venous Thrombus Development. *Blood.* 2017;129(16):2291–2302. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-749879>.
28. Wojta J., Huber K., Valent P. New Aspects in Thrombotic Research: Complement Induced Switch in Mast Cells from a Profibrinolytic to a Prothrombotic Phenotype. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(5-6):438–441. <https://doi.org/10.1159/000083842>.

29. Ritis K., Doumas M., Mastellos D., Micheli A., Giaglis S., Magotti P. et al. A Novel C5a Receptor-Tissue Factor Cross-Talk in Neutrophils Links Innate Immunity to Coagulation Pathways. *J Immunol.* 2006;177(7):4794–4802. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.7.4794>.
30. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S. et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>.
31. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *J Innate Immun.* 2018;10(5-6):414–421. <https://doi.org/10.1159/000489829>.
32. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D. Jr et al. Extracellular DNA Traps Promote Thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(36):15880–15885. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>.
33. Seeland U., Coluzzi F., Simmaco M., Mura C., Bourne P.E., Heiland M. et al. Evidence for Treatment with Estradiol for Women with SARS-CoV-2 Infection. *BMC Med.* 2020;18(1):369. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01851-z>.
34. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
35. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
36. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L., Secchiero P., Zauli G., Tisato V. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/Ace2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3474. <https://doi.org/10.3390/ijms21103474>.
37. Balaton B.P., Cotton A.M., Brown C.J. Derivation of Consensus Inactivation Status for X-Linked Genes from Genome-Wide Studies. *Biol Sex Differ.* 2015;6:35. <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0053-7>.
38. Turner A.J., Hiscox J.A., Hooper N.M. ACE2: From Vasopeptidase to SARS Virus Receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(6):291–294. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.04.001>.
39. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F., De Leo V., Bastianelli C., Bruni V. et al. Contraception during Coronavirus-Covid 19 Pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020;25(3):231–232. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1766016>.
40. Komukai K., Mochizuki S., Yoshimura M. Gender and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(6):687–698. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00854.x>.
41. Pozzilli P., Lenzi A. Commentary: Testosterone, a Key Hormone in the Context of COVID-19 Pandemic. *Metabolism.* 2020;108:154252. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252>.
42. Dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr, Stefanon I. Sex Hormones in the Cardiovascular System. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18(2):89–103. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0048>.
43. Johnson J.V., Lowell J., Badger G.J., Rosing J., Tchaikovski S., Cushman M. Effects of Oral and Transdermal Hormonal Contraception on Vascular Risk Markers: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 1):278–284. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181626d1b>.
44. Tans G., Curvers J., Middeldorp S., Thomassen M.C., Meijers J.C., Prins M.H. A Randomized Cross-Over Study on the Effects of Levonorgestrel- and Desogestrel-Containing Oral Contraceptives on the Anticoagulant Pathways. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):15–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928463/>.
45. Meijers J.C., Middeldorp S., Tekelenburg W., van den Ende A.E., Tans G., Prins M.H. et al. Increased Fibrinolytic Activity during Use of Oral Contraceptives Is Counteracted by an Enhanced Factor XI-Independent Down Regulation of Fibrinolysis: A Randomized Cross-Over Study of Two Low-Dose Oral Contraceptives. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):9–14. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928462/>.
46. Middeldorp S., Meijers J.C., van den Ende A.E., van Enk A., Bouma B.N., Tans G. et al. Effects on Coagulation of Levonorgestrel- and Desogestrel-Containing Low Dose Oral Contraceptives: A Cross-Over Study. *Thromb Haemost.* 2000;84(1):4–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10928461/>.
47. Tchaikovski S.N., Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thromb Res.* 2010;126(1):5–11. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.01.045>.
48. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P. et al. Coronavirus Infections and Immune Responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
49. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
50. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex Differences in Immune Responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626–638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>.
51. Khudyakova N.V., Shishkin A.N., Pchelina I.Yu., Ivanov N.V. Mechanisms of estrogen influence on cardiovascular system. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of the Saint Petersburg University. Medicine.* 2015;1(1):13–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23567227>.
52. Zhang R., Ni L., Di X., Wang X., Ma B., Niu S., Liu C. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Venous Thromboembolic Events in Novel Coronavirus Disease-2019 Patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(2):289.e5–298.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.11.023>.
53. Helms J., Severac F., Merdji H., Anglés-Cano E., Meziani F. Prothrombotic Phenotype in COVID-19 Severe Patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1502–1503. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06082-7>.
54. Vandenbroucke J.P., Koster T., Briët E., Reitsma P.H., Bertina R.M., Rosendaal F.R. Increased Risk of Venous Thrombosis in Oral-Contraceptive Users Who Are Carriers of Factor V Leiden Mutation. *Lancet.* 1994;344(8935):1453–1457. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90286-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90286-0).
55. Pires A.L.R., Batista J.G., Aldrighi J.M., Massaia I.F. D. S., Delgado D.M., Ferreira-Filho E.S., Soares-Junior J.M. Risk of Venous Thromboembolism in Users of Contraception and Menopausal Hormone Therapy during the COVID-19 Pandemic. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(Suppl 2):22–26. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S2.22>.
56. Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa127. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa127>.
57. Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Tanis B.C., Helmerhorst F.M. Estrogens, Progestogens and Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1371–1380. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00264.x>.
58. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of Venous Thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 1):301–304. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x>.
59. Koster T., Rosendaal F.R., de Ronde H., Briët E., Vandenbroucke J.P., Bertina R.M. Venous Thrombosis Due to Poor Anticoagulant Response to Activated Protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet.* 1993;342(8886):1503–1506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)80081-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)80081-9).
60. Ferreira-Filho E.S., de Melo N.R., Sorpreso I.C. E., Bahamondes L., Simões R.D. S., Soares-Junior J.M., Baracat E.C. Contraception and Reproductive Planning during the COVID-19 Pandemic. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(6):615–622. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1782738>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А.  
 Написание текста – Межевитинова Е.А., Уруймагова А.Т., Погосян М.Т.  
 Обзор литературы – Уруймагова А.Т., Межевитинова Е.А., Погосян М.Т.  
 Перевод на английский язык – Уруймагова А.Т., Погосян М.Т.  
 Анализ материала – Межевитинова Е.А., Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Погосян М.Т.

### Contribution of authors:

Concept of the article – Vera N. Prilepskaya, Elena A. Mezhevitinova  
 Text development – Elena A. Mezhevitinova, Ada T. Uruymagova, Mariam T. Poghosyan  
 Literature review – Ada T. Uruymagova, Elena A. Mezhevitinova, Mariam T. Poghosyan  
 Translation into English – Ada T. Uruymagova, Mariam T. Poghosyan  
 Material analysis – Elena A. Mezhevitinova, Ada T. Uruymagova, Vera N. Prilepskaya, Mariam T. Poghosyan

**Информация об авторах:**

**Уруймагова Ада Тимуровна**, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; [ada.uruimagova@yandex.ru](mailto:ada.uruimagova@yandex.ru)

**Прилепская Вера Николаевна**, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке, руководитель научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; [v\\_prilepskaya@oparina4.ru](mailto:v_prilepskaya@oparina4.ru)

**Межевитинова Елена Анатольевна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; [mejevitinova@mail.ru](mailto:mejevitinova@mail.ru)

**Погосян Мариам Тиграновна**, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; [mariam-pogosyan@yandex.ru](mailto:mariam-pogosyan@yandex.ru)

**Information about the authors:**

**Ada T. Uruimagova**, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; [ada.uruimagova@yandex.ru](mailto:ada.uruimagova@yandex.ru)

**Vera N. Prilepskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Head of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; [v\\_prilepskaya@oparina4.ru](mailto:v_prilepskaya@oparina4.ru)

**Elena A. Mezhevitinova**, Dr. Sci. (Med.), leading researcher of the scientific and polyclinic department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; [mejevitinova@mail.ru](mailto:mejevitinova@mail.ru)

**Mariam T. Poghosyan**, Clinical Resident, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; [mariam-pogosyan@yandex.ru](mailto:mariam-pogosyan@yandex.ru)