

Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности

Е.С. Полушкина✉, ORCID: 0000-0002-1945-0154, e-mail: epolushkina@mail.ru

Р.Г. Шмаков, ORCID: 0000-0002-2206-1002, e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

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

Резюме

Привычное невынашивание беременности – достаточно распространенное осложнение беременности на ранних сроках. По мнению большинства авторов, это потеря двух и более беременностей в сроке до 22 недель беременности. Вопросы терминологии и ведения остаются актуальными и дискуссионными в медицинских профессиональных кругах и нуждаются в дальнейшем обсуждении.

Помимо медицинских аспектов проблемы, привычное невынашивание беременности оказывает значительное психологическое воздействие на женщин и их партнеров. Для большинства пар потеря беременности вне зависимости от срока сопоставима по значимости с потерей новорожденного и связана с утратой надежд и планов, которые будущие родители связывали с еще неродившимся ребенком. Чувство утраты и переживания еще более усугубляются после повторных потерь вне зависимости от срока прерывания беременности. Повторные потери беременности представляют собой крайне негативное событие в жизни пары как с медицинской точки зрения, так и в психологическом плане, поэтому одной из задач специалиста, ведущего беременность, является организация оптимальной медицинской помощи. Сюда относится и выбор эффективной лечебной тактики.

Ранее были распространены данные о недостаточности лютеиновой фазы как о причине этого явления, а также о необходимости восполнения гормонального дефицита. Множество современных публикаций подтверждают иммуномодулирующую роль прогестерона и его производных в привычном невынашивании беременности.

В статье приводятся данные о роли прогестерона в поддержании беременности и результаты исследований, посвященных изучению роли дидрогестерона. Приводятся данные международных исследований по лечению женщин с привычным невынашиванием беременности.

Ключевые слова: привычное невынашивание, привычный выкидыш, беременность, прогестерон, гестагены, дидрогестерон

Для цитирования: Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. *Медицинский совет*. 2020;(3):74–77. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-74-77.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of dydrogesterone in habitual miscarriage

Evgeniya S. Polushkina✉, ORCID: 0000-0002-1945-0154, e-mail: epolushkina@mail.ru

Roman G. Shmakov, ORCID: 0000-0002-2206-1002, e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Habitual miscarriage is a fairly common complication of early pregnancy. In the opinion of most authors, the term habitual miscarriage is used to describe a loss of two or more pregnancies during the first 22 weeks of pregnancy. Issues of terminology and management continue to be relevant and debatable in medical professional communities and need further discussion.

In addition to the medical sides of the issue, habitual miscarriage has a significant psychological impact on women and their partners. Regardless of the gestational age, the loss of pregnancy for most couples is similar in importance to the loss of a newborn and is associated with the loss of hope and plans that future parents connected with a baby who has not yet been born. After repeated losses, bereavement and emotional upheaval are further exacerbated irrespective of the term of abortion. Repeated pregnancy loss is a significant negative event in the life of a couple both from a medical and psychological point of view, that's why the provision of adequate medical care is one of the objectives of a specialist managing pregnancy. This also involves the choice of effective disease management.

Previously it was shown that luteal phase deficiency might be the cause of this phenomenon, and that hormonal deficiency had to be replenished. Many modern publications confirm that progesterone and its derivatives have an important immunomodulatory role in the habitual miscarriage.

The article describes the role of progesterone in maintaining pregnancy and the results of studies devoted to the role of dydrogesterone. It also presents data of international studies on the treatment of women with habitual miscarriage.

Keywords: habitual miscarriage, habitual abortion, pregnancy, progesterone, progestogens, dydrogesterone

For citation: Polushkina E.S., Shmakov R.G. The role of dydrogesterone in habitual miscarriage. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):74–77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-74-77.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – достаточно распространенное осложнение ранних сроков беременности. По мнению большинства авторов, это потеря двух и более беременностей в сроке до 22 недель беременности. Вопросы терминологии и ведения остаются актуальными и дискуссионными в медицинских профессиональных сообществах¹. Частота ПНБ, по данным различных авторов, колеблется от 10 до 15%. В популяционном исследовании было показано, что 13,5% беременностей завершились привычными потерями [1]. Помимо медицинских аспектов данной проблемы, ПНБ оказывает значительное психологическое воздействие на женщин и их партнеров. Для большинства пар потеря беременности вне зависимости от срока представляет собой потерю новорожденного, а также утрату надежд и планов, которые будущие родители строили в связи с еще не родившимся ребенком. Чувство утраты и страдания еще более усугубляются после повторных потерь, независимо от срока прерывания беременности [2]. Таким образом, повторные потери беременности представляют собой негативное событие в жизни пары и с медицинской точки зрения, и в психологическом плане, поэтому одной из задач врача акушера-гинеколога является организация оптимальной медицинской помощи, в том числе выбор эффективной лечебной тактики.

РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНА В ПОДДЕРЖАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Множество публикаций в настоящее время подтверждают иммуномодулирующую роль прогестерона и его производных в привычном невынашивании беременности в отличие от ранее пропагандируемых данных о недостаточности лютеиновой фазы и необходимости восполнения гормонального дефицита [3]. Во время менструального цикла прогестерон синтезируется желтым телом и способствует переходу пролиферативного эндометрия в секреторный, который характеризуется подавлением пролиферации эндометрия, вызванной действием эстрогенов. Под действием прогестерона железы эндометрия и кровеносные сосуды становятся более извилистыми. В вакуолях железистых клеток накапливается гликоген, в результате чего в полость эндометрия секретируются гликопротеины и белки. Строма становится отечной, и прогестерон способствует трансформации стромальных клеток в децидуальные клетки, что сопровождается инфильтрацией естественными киллерными клетками (NK-клетки), Т-клетками и макрофагами. В период «окна имплантации» формирование пиноподий сопровождается повышением уровней прогестерона. Прогестерон повышает синтез остеопонтинина, молекула которого является связующим звеном между эмбрионом и эндометрием [4].

В результате иммуномодулирующего действия прогестагенов изменяется баланс между Th1- и Th2-цитокинами. Происходит активация Th2- и регуляторных Т-клеток, которые, как было показано, способствуют дальнейшему развитию беременности. Имеются данные, что в активированных прогестероном клетках синтезируется прогестерон-индуцируемый блокирующий фактор (PIBF), который опосредует ответ NK-клеток на трофобласт. Помимо этого, PIBF также ингибирует Th1-цитокины (например, фактор некроза опухоли альфа, индуцирующий цитотоксические и воспалительные реакции) и повышает продукцию Th2-цитокинов (например, ИЛ-10). В ряде исследований было показано, что низкий уровень PIBF является прогностическим фактором выкидыша [4, 5].

Прогестагены влияют на активность NK-клеток в фетоматеринском пространстве. Они подавляют высвобождение арахидоновой кислоты и способствуют продукции асимметричных, защитных в отношении беременности антител.

Прогестерон увеличивает продукцию оксида азота в эндометрии, который поддерживает расслабление матки. Клетки миометрия контактируют за счет «щелевых контактов», влияющих на координацию сокращений. Эстрогены повышают синтез коннексина, что способствует повышению формирования «щелевых контактов». Прогестерон, напротив, противодействует влиянию эстрогенов на развитие «щелевых контактов», тем самым предотвращая сократимость миометрия и раскрытие шейки матки, которые имеют место при преждевременной родовой деятельности [4].

Кроме того, прогестерон значительно снижает индекс пульсации и индекс резистентности в спиральных артериях, тем самым улучшая маточно-плацентарный кровоток [4, 5].

Прогестерон крайне важен для зачатия и поддержания беременности, поэтому было высказано предположение о том, что недостаточность лютеиновой фазы является одной из причин ПНБ. Однако в последнее время имеются убедительные данные об отсутствии необходимости гормонального обследования этой проблемы. Согласно последним рекомендациям Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), обследование на недостаточность лютеиновой фазы не рекомендуется в связи с недостаточностью данных по тестам и их релевантности [6–8].

Дидрогестерон является высокоселективным прогестагеном, активным при пероральном применении. По своей молекулярной структуре и свойствам он очень схож с эндогенным прогестероном [4]. Препарат дидрогестерона имеет значимое преимущество по сравнению с микронизированным прогестероном, так как его биодоступность увеличена в 10 раз и доза дидрогестерона 10 мг эквивалентна 100 мкг микронизированного прогестерона. Препарат обладает избирательным действием к прогестероновым рецепторам, что также говорит о его метаболической нейтральности и высокой эффективности [4]. Дидрогестерон не обладает эстрогенной, термогенной, андрогенной, кортикоидной и анаболической активностью, не оказывает влияние на липидный и углеводный обмены и не обладает тромбогенным потенциалом [5, 9]. Дидрогестерон имеет один метаболит – гидроксидидроге-

¹ Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>.

стерон, который также обладает гестагенным эффектом и отсутствием нежелательных побочных эффектов, характерных для метаболитов других гестагенов [5].

В 2013 г. был выпущен Кокрановский обзор, в котором были обобщены данные по применению прогестерона для лечения угрозы выкидыша у всех женщин и женщин с ПНБ: в данном анализе объединены результаты, полученные в 4 небольших исследованиях, характеризовавшихся значительными ограничениями, — ни в одном из исследований не был указан метод сокрытия распределения по группам и только в двух исследованиях для сравнения использовалось плацебо [10]. Частота выкидышей оказалась ниже у женщин с ПНБ, получавших прогестерон, по сравнению с группой плацебо (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,21–0,72).

В более позднем двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании перорального применения дидрогестерона (с момента подтверждения жизнеспособности плода при УЗИ до 20-й недели беременности) у 360 женщин с ПНБ также продемонстрировано преимущество прогестерона в отношении снижения риска прерывания последующей беременности по сравнению с плацебо (ОР 2,4; 95% ДИ 1,3–5,9) [11].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании Coomarasamy et al. изучалась эффективность интравагинального применения прогестерона для увеличения частоты живорождений у женщин с неуточненным ПНБ [12]. Пациентки были рандомизированы на получение дважды в сутки вагинальных суппозиторий, содержащих 400 мг либо микронизированного прогестерона ($n = 398$), либо соответствующего плацебо ($n = 428$), сразу после получения положительного результата мочевого теста на беременность (до 6-й недели) до 12-й недели беременности. Различия в частоте живорождений в группах прогестерона (65,8%) и плацебо (63,3%) (ОР 1,04; 95% ДИ 0,94–1,15) отсутствовали.

В 2017 г. был проведен метаанализ, включающий 10 исследований, в том числе два предыдущих исследования, в которых в общей сложности участвовали 802 пациентки, получавшие прогестерон, и 784 женщины, получавшие плацебо [11, 12]. У женщин с ПНБ, рандомизированных в основную группу, был ниже риск прерывания последующей беременности (ОР 0,72; 95% ДИ 0,53–0,97) и выше частота живорождений (ОР 1,07; 95% ДИ 1,02–1,15) по сравнению с теми, у кого лечение прогестероном отсутствовало. Расхождение выводов, полученных в данном метаанализе, с результатами наиболее крупного из включенных исследований объясняли различиями в применении прогестерона и включением 7 исследований, опубликованных до 1990 г., когда стандарты качества для рандомизированных контролируемых исследований были ниже [13]. В связи с тем, что результаты метаанализа были скомпрометированы из-за качества включенных в него более ранних исследований, рабочая группа ESHRE приняла решение о необходимости обоснования рекомендаций по терапии прогестероном на результатах включенных и недавно проведенных исследований высокого уровня. Интравагинальное применение прогестеро-

на на ранних сроках беременности не оказывает положительного эффекта у женщин с неуточненным ПНБ. Получены определенные доказательства эффективности перорального применения дидрогестерона начиная с момента подтверждения сердцебиения у плода. Кроме того, поскольку прогестерон играет важную роль в процессе имплантации эмбриона, вероятно, польза от его применения скорее может быть реализована при назначении прогестерона, начиная с лютеиновой фазы, чем после положительного результата теста на определение беременности. Необходимы дальнейшие исследования для изучения перорального применения прогестерона и назначения прогестерона начиная с лютеиновой фазы. Таким образом, в настоящее время дидрогестерон является единственным гестагеном, имеющим доказательную базу, и может быть назначен с ранних сроков беременности женщинам с ПНБ [3].

Кроме того, в 2017 г. были опубликованы данные еще одного систематического анализа эффективности применения прогестерона при угрожающем выкидыше. В анализ было включено 8 рандомизированных контролируемых исследований и 1 квазирандомизированное исследование, которые соответствовали критериям отбора. Во включенных исследованиях участвовали в общей сложности 913 беременных женщин (из них 322 получали дидрогестерон внутрь, 213 – микронизированный прогестерон интравагинально, а 378 составили контрольную группу). В результате анализа авторами были сделаны выводы, что терапия прогестероном является эффективной для профилактики прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем. В частности, у беременных женщин пероральная терапия дидрогестероном предотвращала выкидыш более эффективно, чем лечение, проводимое микронизированным прогестероном или в контрольной группе, хотя достоверно значимые различия между препаратами прогестерона, применяемыми перорально и интравагинально, в отношении профилактики прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем отсутствовали. В ходе исследования были сделаны выводы, что терапия прогестероном, в частности пероральное применение дидрогестерона, эффективно снижает риск прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем. Несмотря на то что количество, масштаб и методологическое качество исследований, соответствующих критериям отбора, ограничивают значимость результатов данного метаанализа, эти результаты имеют большое значение, поскольку были систематически проанализированы все доступные рандомизированные исследования [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени дидрогестерон применяется в клинической практике при различных показаниях и нозологических формах уже более 55 лет. Препарат зарегистрирован более чем в 100 странах [15]. Эффективность его применения при тех или иных состояниях продолжает изучаться исследователями. К настоящему времени имеются убедительные доказательства об эффективности

применения дидрогестерона при ПНБ, угрожающем выкидыше и в программах ЭКО с целью поддержки лютеиновой фазы [3]. В будущем необходимы крупномасштабные, многоцентровые, рандомизированные и контролируемые исследования для более точной оценки эффективности терапии прогестероном у женщин с угро-

жающим выкидышем, исследования, где бы рассматривались возможности применения препарата во второй половине беременности.



Поступила / Received 19.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020
Принята в печать / Accepted 21.03.2020

Список литературы

- Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P., Olsen J., Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*. 2000;320(7251):1708–1712. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708.
- Bardos J., Hercz D., Friedenthal J., Missmer S.A., Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1313–1320. doi: 10.1097/AOG.0000000000000859.
- Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша. *Медицинский совет*. 2018;(13):68–72. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-68-72.
- Ших Е.В. *Фармакотерапия во время беременности*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 208 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449783.html>.
- Серов В.Н., Сухих Г.Т. *Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Том 2. Гинекология*. 2-е изд. М.: Литтерра; 2010. С. 557–559. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/books/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-akusherstve-ginekologii-i-neonatologii/>.
- Jordan J., Craig K., Clifton D.K., Soules M.R. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril*. 1994;62(1):54–62. doi: 10.1016/S0015-0282(16)56815-0.
- Li T.C., Spuijbroek M.D., Tuckerman E., Anstie B., Loxley M., Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG*. 2000;107(12):1471–1479. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11670.x.
- Badawy S.Z., Westpfal E.M. Frequency of etiological factors and cost effectiveness of the work up for patients with history of recurrent pregnancy loss. *Early Pregnancy*. 2000;4(4):253–260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742420>.
- Rizner T.L., Brozic P., Doucette C. et al. Selectivity and potency of the retro-progesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids*. 2011;76(6):607–615. doi: 10.1016/j.steroids.2011.02.043.
- Haas D.M., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.
- Kumar A., Begum N., Prasad S., Aggarwal S., Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fert Steril*. 2014;102(5):1357–1363. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251.
- Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2141–2148. doi: 10.1056/NEJMoa1504927.
- Saccone G., Schoen C., Fransasiak J.M., Scott R.T.Jr., Berghella V. Supplementation with progesterone in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017;107(2):430–438. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.
- Lee H.J., Park T.C., Kim H.J., Norwitz E., Lee B. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3616875. doi: 10.1155/2017/3616875.
- Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):97–106. doi: 10.3109/09513590.2015.1121982.

References

- Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P., Olsen J., Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*. 2000;320(7251):1708–1712. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708.
- Bardos J., Hercz D., Friedenthal J., Missmer S.A., Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1313–1320. doi: 10.1097/AOG.0000000000000859.
- Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A. Dydrogesterone in the treatment of the threatened and habitual miscarriage. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(13):68–72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-68-72.
- Shikh E.V. *Pharmacotherapy during pregnancy*. M.: GEOTAR-Media; 2019. 208 p. Access mode: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449783.html>.
- Serov V.N., Sukhikh G.T. *Rational pharmacotherapy in obstetrics, gynecology and neonatology. Volume 2. Gynecology*. 2nd ed. Moscow: Litterra; 2010. P. 557–559. (In Russ.) Available at: <https://akusher-lib.ru/books/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-akusherstve-ginekologii-i-neonatologii/>.
- Jordan J., Craig K., Clifton D.K., Soules M.R. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril*. 1994;62(1):54–62. doi: 10.1016/S0015-0282(16)56815-0.
- Li T.C., Spuijbroek M.D., Tuckerman E., Anstie B., Loxley M., Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG*. 2000;107(12):1471–1479. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11670.x.
- Badawy S.Z., Westpfal E.M. Frequency of etiological factors and cost effectiveness of the work up for patients with history of recurrent pregnancy loss. *Early Pregnancy*. 2000;4(4):253–260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742420>.
- Rizner T.L., Brozic P., Doucette C. et al. Selectivity and potency of the retro-progesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids*. 2011;76(6):607–615. doi: 10.1016/j.steroids.2011.02.043.
- Haas D.M., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.
- Kumar A., Begum N., Prasad S., Aggarwal S., Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fert Steril*. 2014;102(5):1357–1363. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251.
- Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2141–2148. doi: 10.1056/NEJMoa1504927.
- Saccone G., Schoen C., Fransasiak J.M., Scott R.T.Jr., Berghella V. Supplementation with progesterone in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017;107(2):430–438. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.
- Lee H.J., Park T.C., Kim H.J., Norwitz E., Lee B. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3616875. doi: 10.1155/2017/3616875.
- Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):97–106. doi: 10.3109/09513590.2015.1121982.

Информация об авторах:

Полушкина Евгения Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник, 2-е родильное отделение, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: epolushkina@mail.ru

Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор, директор института акушерства, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

Information about the authors:

Evgeniya S. Polushkina, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Delivery Department No. 2, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: epolushkina@mail.ru

Roman G. Shmakov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Institute of Obstetrics, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: r_shmakov@oparina4.ru