

# Оценка профиля маточных кровотечений у женщин, использующих подкожный контрацептивный имплантат, содержащий этоногестрел: реальная клиническая практика

Е.А. Межевитинова<sup>✉</sup>, e\_mezhevitinova@oparina4.ru, В.Н. Прилепская, М.А. Кепша, Н.А. Ильясова, А.Н. Мгерян, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Н.М. Назарова

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

## Резюме

**Введение.** Одним из ведущих направлений в охране репродуктивного здоровья населения является планирование беременности, в частности предупреждение и снижение числа аборт.

**Цель.** Оценить профиль маточных кровотечений и другие нежелательные явления, связанные с применением подкожного контрацептивного имплантата, содержащего этоногестрел (Импланон НКСТ®).

**Материалы и методы.** Были проанализированы данные медицинских карт пациенток (n = 153), применявших Импланон НКСТ® в период с 2013 по 2023 г., изучались записи о нежелательных явлениях, маточных кровотечениях, способах их коррекции и причинах прекращения применения имплантата.

**Результаты.** В течение 3 лет использования препарата Импланон НКСТ® медиана продолжительности эпизодов маточных кровотечений колебалась от 7 до 13 дней. В первые 3 мес. доля женщин с длительными кровотечениями была выше по сравнению со всеми другими периодами наблюдения и прогрессивно снижалась в течение первого года использования препарата с 41,2 до 15,8%. Медикаментозная коррекция потребовалась 40 пациенткам с жалобами на неудовлетворительный профиль маточных кровотечений, 14 женщин продолжили применение препарата Импланон НКСТ® после медикаментозной коррекции и повторного консультирования. Досрочное удаление имплантата потребовалось в 17,0% (n = 26) случаев. По причине планирования беременности досрочно удалили имплантат 13% (n = 20) пациенток. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями были функциональные кисты яичников, масталгия, повышение аппетита, снижение либидо, головокружение, акне; большинство из них носили транзиторный характер, не требовали коррекции и не являлись причиной удаления имплантата.

**Заключение.** Количество эпизодов маточных кровотечений на фоне применения имплантата с этоногестрелом было сопоставимо с нормальным менструальным циклом. У части женщин наблюдались изменения профиля маточных кровотечений в виде аменореи, частых и длительных кровотечений, что снижало продолжительность использования данного метода контрацепции. При этом наиболее высокой эффективностью обладали комбинированные оральные контрацептивы по сравнению с другими препаратами, используемыми в схемах коррекции.

**Ключевые слова:** Импланон НКСТ®, этоногестрел, контрацептивный имплантат, профиль маточных кровотечений, нежелательные явления

**Для цитирования:** Межевитинова ЕА, Прилепская ВН, Кепша МА, Ильясова НА, Мгерян АН, Довлетханова ЭР, Абакарова ПР, Назарова НМ. Оценка профиля маточных кровотечений у женщин, использующих подкожный контрацептивный имплантат, содержащий этоногестрел: реальная клиническая практика. *Медицинский совет.* 2024;18(4):19–28. <https://doi.org/10.21518/ms2024-142>.

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

## Assessing the uterine bleeding profile in women using a subcutaneous contraceptive implant containing etonogestrel: Real-life clinical practice

Elena A. Mezhevitinova<sup>✉</sup>, e\_mezhevitinova@oparina4.ru, Vera N. Prilepskaya, Maria A. Kepsha, Natalia A. Ilyasova, Anna N. Mgeryan, Patimat R. Abakarova, Elmira R. Dovletkhanova, Niso M. Nazarova

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

## Abstract

**Introduction.** Pregnancy planning is one of the leading areas in the population reproductive health care, in particular preventing and reducing the number of abortions.

**Aim.** To evaluate the uterine bleeding profile and other adverse events associated with the use of an etonogestrel subcutaneous contraceptive implant (Implanon NXT®).

**Materials and methods.** We analysed medical records of female patients (n = 153) who used Implanon NXT® in the period from 2013 to 2023, records of adverse events, uterine bleeding, bleeding management techniques and reasons given by women for discontinuing the use of implants.

**Results.** The median duration of uterine bleeding episodes ranged from 7 to 13 days within a three-year period of use of Implanon NXT®. During the first 3 months, the proportion of women with prolonged bleeding was higher as compared to all other observation periods and gradually decreased during the first year of use of the drug from 41.2 to 15.8%. 40 patients with complaints of unsatisfactory uterine bleeding patterns required adjustment of drug dosages; 14 women continued to use Implanon NXT® after adjustment of drug dosages and repeated visits. 17.0% (n = 26) of patients required early removal of the implant. Due to pregnancy planning, the implant was removed early in 13% (n = 20) of patients. The most common adverse events included functional ovarian cysts, mastalgia, increased appetite, decreased libido, dizziness, acne; most of them were transient and did not require any management, and were not considered the reason for implant removal.

**Conclusion.** The number of uterine bleeding episodes in patients using the etonogestrel implant was comparable to the normal menstrual cycle. Some women had changes in the uterine bleeding patterns, such as amenorrhea, frequent and prolonged bleeding, which reduced the duration of use of this contraception method. At the same time, combined oral contraceptives were the most effective as compared to other drugs used in correction regimens.

**Keywords:** Implanon NXT®, etonogestrel, contraceptive implant, uterine bleeding profile, adverse events

**For citation:** Mezhevitina EA, Prilepskaya VN, Kepsha MA, Ilyasova NA, Mgeryan AN, Abakarova PR, Dovletkhanova ER, Nazarova NM. Assessing the uterine bleeding profile in women using a subcutaneous contraceptive implant containing etonogestrel: Real-life clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(4):19–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-142>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов<sup>1</sup>. Одним из ведущих направлений в охране репродуктивного здоровья населения является планирование беременности, в частности предупреждение и снижение числа аборт [1]. В связи с этим использование эффективных и безопасных методов контрацепции играет ключевую роль в сохранении репродуктивного здоровья женщин.

Обратимая контрацепция длительного действия характеризуется высокой эффективностью и приемлемостью, не требует дополнительного участия женщины в процессе ее использования [2, 3]. К одним из самых эффективных методов контрацепции (индекс Перля – 0,05) [1] в настоящее время относится рентгеноконтрастный имплантат, содержащий 68 мг этоногестрела, – Импланон НКСТ®. Препарат представляет собой имплантат, помещенный в стерильный одноразовый аппликатор для подкожного применения длиной около 4 см, диаметром 2 мм. Этоногестрел – активный метаболит дезогестрела – прогестагена, являющегося структурным производным 19-нортестостерона и обладающего высоким сродством к прогестероновым рецепторам. Согласно мировой статистике, примерно 4,5 млн женщин в мире выбирают Импланон НКСТ® для контрацепции [4].

Механизм действия препарата Импланон НКСТ® включает:

- подавление высвобождения лютеинизирующего гормона, что препятствует овуляции;

- сгущение цервикальной слизи, что затрудняет проникновение сперматозоидов;

- атрофию эндометрия, что усложняет имплантацию оплодотворенной яйцеклетки [5].

Препарат имеет ряд предпочтений перед другими контрацептивными средствами. Имплантат, помещенный под кожу, обеспечивает постепенную и стабильную доставку гормонов в кровь, минуя первичный метаболизм в печени. Он не содержит эстрогенов и нивелирует пики прогестагена в плазме крови [6]. Средний уровень этоногестрела в сыворотке крови составляет 450 пг/мл с последующим снижением до 200 пг/мл к концу трехлетнего периода применения, что обеспечивает надежную контрацептивную защиту [7].

Как известно, применение любых гестагенсодержащих средств контрацепции связано с риском возникновения нежелательных явлений (НЯ). В большинстве работ отмечено, что самым частым НЯ на фоне применения имплантата с этоногестрелом является изменение профиля маточных кровотоков [8, 9]. Механизмы, ответственные за аномальные маточные кровотечения, до сих пор до конца не изучены, но, по-видимому, являются комбинированным результатом колебаний секреции яичниками эстрадиола и постоянного прогестагенного воздействия на железы эндометрия, строму и сосудистую систему [10, 11].

**Целью** данной работы явилась оценка профиля маточных кровотоков и других НЯ, связанных с применением подкожного контрацептивного имплантата, содержащего этоногестрел (Импланон НКСТ®).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа проведена на базе научно-поликлинического отделения Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии

<sup>1</sup> Reproductive health. Available at: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/reproductive-health>.

и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (директор – академик РАН Г.Т. Сухих, руководитель научно-поликлинического отделения – д.м.н., профессор В.Н. Прилепская). Были проанализированы данные медицинских карт пациенток, применявших Импланон НКСТ® в период с 2013 по 2023 г., изучались записи о НЯ, маточных кровотечениях, способах их коррекции и причинах прекращения применения имплантата.

В анализ были включены 153 пациентки репродуктивного возраста от 18 до 48 лет с регулярным менструальным циклом или лактационной аменореей, ведущие активную половую жизнь и заинтересованные в обратимой контрацепции длительного действия. Женщины были соматически и психически здоровы и не имели противопоказаний к применению гормональных контрацептивов. У 65,3% (n = 100) пациенток имплантат вводился между 1-м и 5-м днем менструального цикла. В 24,2% случаев (n = 37) женщины переходили с комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на Импланон НКСТ®, в 10,5% (n = 16) имплантат вводился на фоне лактационной аменореи. Все пациентки вели менструальный календарь, отмечая в нем длительность и характер маточных кровотечений. Данные карт пациенток, включенных в анализ, были использованы на основании информированного добровольного согласия, подписанного ими при обращении в научно-поликлиническое отделение центра.

Поскольку нарушение регулярности маточных кровотечений является частым и ожидаемым явлением при применении контрацептивов, их анализ проводился отдельно от других НЯ. Для оценки профиля маточных кровотечений при применении методов гормональной контрацепции использовались 90-дневные интервалы – референсные периоды (РП, от англ. reference period), рекомендуемые ВОЗ [12]. Клинически важные показатели определялись для каждого РП, и к ним относились:

- аменорея – отсутствие маточных кровотечений на протяжении 90 дней;
- норма – 3–5 эпизодов маточных кровотечений за 90-дневный период;
- редкие кровотечения – менее 3 эпизодов маточных кровотечений за 90-дневный период, исключая аменорею;
- частые кровотечения – более 5 эпизодов маточных кровотечений за 90-дневный период;
- длительные кровотечения – эпизоды маточных кровотечений длительностью не менее 14 дней за 90-дневный период.

Первый день первого РП отсчитывался со дня установки имплантата. В анализ включались только те пациентки, у которых имелась полная информация о профиле кровотечений (заполненные менструальные дневники) за каждый РП. Были проанализированы возможные факторы (аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, миома матки, хронический эндометрит), влияющие на профиль маточных кровотечений.

Схемы медикаментозной коррекции нежелательно профиля кровотечений при применении только прогестинсодержащих методов контрацепции (табл. 1)

основывались на кокрейновском систематическом обзоре 2013 г. [11]. В него вошли результаты 33 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 3677 женщин.

Коррекция неблагоприятного профиля маточных кровотечений проводилась у 40 (26,1%) пациенток. Применялись следующие группы препаратов:

- антифибринолитики – транексамовая кислота 1000 мг 3 р/сут №4 (согласно инструкции по применению, зарегистрированной в Российской Федерации);
- нестероидные противовоспалительные препараты – цефекоксид 200 мг 1 р/сут №5;
- ингибитор активности матриксных металлопротеаз – доксициклин 100 мг 2 р/сут №5;
- КОК – дроспиренон 3 мг и этинилэстрадиол 0,03 мг 1 р/сут №28.

Эффективность медикаментозной коррекции оценивалась по купированию клинических симптомов неудовлетворительного профиля кровотечений (частые и длительные). Прекращение кровотечений расценивали как полный эффект от проводимой терапии, уменьшение степени выраженности кровотечений – как частичный. Сохранение неудовлетворительного профиля кровотечения расценивали как отсутствие эффекта. При этом были исключены другие возможные причины возникновения частых или длительных кровотечений, такие как:

- беременность;
- патология шейки матки;
- инфекции, передаваемые половым путем;
- гиперплазия эндометрия, полип эндометрия;
- эндокринные нарушения (гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпролактинемия);
- прием некоторых лекарственных средств (антиагреганты, антикоагулянты, противосудорожные средства)<sup>2</sup>.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 20. Проверка переменных на соответствие нормальному распределению (закону Гауса) осуществлялась с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Поскольку в ходе проверки было выявлено, что большинство переменных не подчинялось закону нормального распределения, результаты представлены в виде медианы с указанием квартилей (Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)). Данные, подчинявшиеся закону нормального распределения, представлены как среднее значение с указанием стандартного отклонения (M ± SD). В зависимости от конкретных условий для сравнения связанных выборок использовали критерий Фридмана, парный критерий Уилкоксона и тест МакНемара. Оценка силы взаимосвязи между длительностью маточных кровотечений и сопутствующими гинекологическими заболеваниями, такими как аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, миома матки, хронический эндометрит, осуществлялась с помощью критерия Фи. Интерпретацию его значений проводили согласно рекомендациям Rea & Parker.

<sup>2</sup> FSRH Clinical Guideline: Progestogen-only Implant (February 2021, Amended July 2023). Available at: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/cec-ceu-guidance-implants-feb-2014/>.

- **Таблица 1.** Методы купирования нерегулярных маточных кровотечений при применении контрацептивов, содержащих только прогестины (систематический обзор H. Abdel-Aleem et al.) [11]
- **Table 1.** Methods for managing irregular uterine bleeding in patient using progestin-only contraceptives (systematic review by H. Abdel-Aleem et al.) [11]

Метод	Количество исследований	Режим применения
Эстрогены	12	Этинилэстрадиол внутрь 20 мкг/сут №10; 50 мкг/сут №7, 14, 20. 17β-эстрадиол (пластырь) 100 мкг/сут 6 нед.; 3 + 1 нед. перерыв №3. Эстроны сульфат внутрь 2,5 мг/сут №14. Эстрадиола ацетат (вагинальное кольцо) 0,1 мг/сут 3 мес.
Прогестагены	1	Левоноргестрел 30 мкг 2 р/сут №20
<ul style="list-style-type: none"> <li>Комбинированные оральные контрацептивы.</li> <li>Эстрогены + прогестагены</li> </ul>	3	Этинилэстрадиол 30 мкг/сут в режиме 21 + 7 до 3 мес. Этинилэстрадиол 30 мкг + левоноргестрел 150 мкг №21. Этинилэстрадиол 50 мкг + левоноргестрел 250 мкг №20
Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов	7	Мифепристон 50, 100, 150 мг ежемесячно №6. Мифепристон 50 мг ежемесячно после установки ВМС-ЛНГ №3
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов	1	Тамоксифен 10 мг 2 р/сут №10
Нестероидные противовоспалительные препараты	8	Целекоксиб 200 мг/сут №5. Ибупрофен 800 мг 2–3 р/сут №5. Мефенаминовая кислота 500 мг 1–2 р/сут №5. Ацетилсалициловая кислота 80 мг/сут №10. Напроксен 500 мг 2 р/сут в течение 4 нед. после установки ВМС-ЛНГ
Антифибринолитики	2	Транексамовая кислота 250–500 мг 4 р/сут №5
Ингибитор активности матриксных металлопротеаз	3	Доксициклин 100 мг 2 р/сут №5
Комбинации методов	4	Ацетилсалициловая кислота 80 мг/сут + витамин Е 200 мг/сут №10. Этинилэстрадиол 20 мкг/сут №10 + ибупрофен 800 мг 2 р/сут №5. Этинилэстрадиол 20 мкг/сут №5 + доксициклин 100 мг 2 р/сут №5. Этинилэстрадиол 20 мкг/сут №4 + мифепристон 50 мг однократно. Доксициклин 100 мг 2 р/сут №5 + мифепристон 50 мг однократно

Примечание. ВМС-ЛНГ – левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток на момент введения имплантата составлял  $31,5 \pm 7,15$  года, а средний индекс массы тела –  $22,1 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>. Общая характеристика менструального цикла и репродуктивный анамнез представлены в табл. 2 и 3. Наиболее распространенным предыдущим гормональным методом контрацепции были КОК – 35,3% (n = 54).

*Продолжительность использования имплантата и причины прекращения его использования*

Данные о причинах удаления имплантата у женщин в разные сроки использования приведены в табл. 4. В течение 3 лет 69,3% пациенток (106/153) использовали имплантат согласно инструкции по применению, 30,7% (n = 47) женщин прекратили использование препарата Импланон НКСТ® до истечения срока. Досрочное прекращение использования имплантата в 13,0% (n = 20) случаев было связано с планированием беременности, в 17,0% (n = 26) – с неудовлетворительным профилем маточных кровотечений. Все пациентки были консультированы и получали медикаментозную коррекцию маточных кровотечений, из них у 7 (26,9%) женщин лечебный эффект отсутствовал и у 19 (73,1%) был частичным и краткосрочным.

### Анализ профиля маточных кровотечений

Все женщины в зависимости от профиля кровотечений были разделены на 3 группы:

- 1-я группа – женщины с редкими эпизодами маточных кровотечений (менее 3 эпизодов за 90-дневный период);
- 2-я группа – женщины с нормальным количеством эпизодов маточных кровотечений (3–5 эпизодов за 90-дневный период);
- 3-я группа – женщины с частыми эпизодами маточных кровотечений (более 5 эпизодов за 90-дневный период).

Согласно данным, представленным в табл. 5, в течение 3 лет использования препарата Импланон НКСТ® медиана продолжительности эпизодов маточных кровотечений колебалась от 7 (5; 11) до 13 (10; 18) дней. За все время применения имплантата наблюдалось относительно постоянное распределение эпизодов маточных кровотечений. Медиана эпизодов маточных кровотечений составила 3 эпизода в каждом РП. Частые или длительные кровотечения наблюдались у 5,9 и 20,2% пациенток соответственно. Максимальная статистически значимая продолжительность эпизодов кровотечения наблюдалась в первом РП по сравнению со всеми другими (p < 0,001). Также в первый РП применения препарата Импланон НКСТ® доля женщин с длительными кровотечениями была статистически значимо выше по сравнению со всеми другими

- **Таблица 2.** Характеристика менструального цикла
- **Table 2.** Characteristics of the menstrual cycle

Показатель	Значение
Менархе, M ± SD, лет	13,2 ± 1,5
Возраст начала половой жизни, M ± SD, лет	17,3 ± 1,9
Менструация, n (%):	
• обильная;	41 (26,8)
• умеренная;	82 (53,6)
• регулярная;	137 (89,5)
• лактационная аменорея	16 (10,5)

- **Таблица 3.** Репродуктивный анамнез, Me (Q1; Q3)
- **Table 3.** Reproductive history, Me (Q1; Q3)

Показатель	Значение
Беременности	2 (1; 3)
Роды	1 (1; 2)
Аборты	0 (0; 1)

- **Таблица 4.** Причины удаления имплантата у женщин в разные сроки использования
- **Table 4.** Reasons for removing an implant in women within different periods of use

Продолжительность применения, мес.	Количество, n	Количество, %	Причина удаления, n (%)
36	119	77,3	Истечение срока использования – 106 (89,1%). Неудовлетворенность профилем кровотечений – 2 (1,7%). Планирование беременности – 11 (9,2%)
24	27	17,6	Неудовлетворенность профилем кровотечений – 19 (70,4%). Планирование беременности – 7 (25,9%). Другое* – 1 (3,7%)
12	7	4,6	Неудовлетворенность профилем кровотечений – 5 (71,4%). Планирование беременности – 2 (28,6%)

\* Усиление болезненности в молочных железах (масталгии) на фоне фиброзно-кистозной мастопатии.

- **Таблица 5.** Характеристика эпизодов маточных кровотечений на фоне использования препарата Импланон НКСТ®
- **Table 5.** Characteristics of uterine bleeding episodes reported on Implanon NXT® use

Референсный период, мес.	N	Эпизоды кровотечений, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Продолжительность эпизодов кровотечения, дни, Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Длительные (14 дней и более)	
				Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	n (%)
1 (1–3)	153	3 (3; 4)	13 (10; 18)	22 (18; 33)	63 (41,2)
2 (4–6)	153	3 (3; 4)	10 (7; 14)	21 (17; 27)	41 (26,8)
3 (7–9)	150	3 (3; 5)	10 (7; 14)	19 (18; 23)	33 (22)
4 (10–12)	146	3 (3; 4)	8 (6; 12)	18 (16; 22)	23 (15,8)
5 (13–15)	137	3 (1; 4)	7 (5; 11)	19 (17; 25)	19 (13,9)
6 (16–18)	129	3 (1; 4)	9 (5; 11)	17 (16; 22)	18 (13,9)
7 (19–21)	119	3 (1; 4)	8 (5; 11)	21 (17; 29)	20 (16,8)
8 (22–24)	119	3 (1; 4)	8 (5; 11)	21 (18; 25)	15 (12,6)
9 (25–27)	117	3 (1; 4)	9 (6; 12)	19 (16; 24)	20 (17,1)
10 (28–30)	113	3 (2; 4)	10 (7; 14)	20 (17; 25)	26 (23)
11 (11–33)	109	3 (2; 4)	9 (7; 12)	19 (17; 22)	25 (22,9)
12 (34–36)	106	3 (2; 4)	9 (6; 12)	17 (15; 21)	17 (16)

периодами наблюдения ( $p < 0,05$ ) и прогрессивно снижалась в течение первого года использования препарата с 41,2 до 15,8%.

Частые эпизоды кровотечений прогрессивно снижались после первого года использования препарата Импланон НКСТ® с 10,0 до 1,9%. Аменорея в первый год наблюдений встречалась у 24,8%, во второй – у 21,2% и в третий – у 14,8% женщин и не была статистически значимой ( $p > 0,05$ ). Нормальный профиль маточных кровотечений за все время исследования наблюдался у 45,7% пациенток, и их распределение по РП не было статистически значимым ( $p > 0,05$ ) (табл. 6).

Оценка длительности эпизодов кровотечений осуществлялась исходя из следующих позиций:

- длительность каждого из эпизодов кровотечений в РП была менее 14 дней;
- длительность каждого из эпизодов кровотечений в РП была более 14 дней;
- в РП отмечались эпизоды кровотечений длительностью как менее, так и более 14 дней (рис. 1).

- **Таблица 6.** Характеристика профиля маточных кровотечений на фоне использования препарата Импланон НКСТ®, n (%)
- **Table 6.** Characteristics of uterine bleeding patterns observed on Implanon NXT® use, n (%)

Референсный период, мес.	N	Аменорея	Редко	Нормально	Часто
1 (1–3)	153	32 (20,9)	24 (15,7)	85 (55,6)	12 (7,8)
2 (4–6)	153	37 (24,2)	19 (12,4)	83 (54,2)	14 (9,2)
3 (7–9)	150	42 (28)	27 (18)	66 (44)	15 (10)
4 (10–12)	146	38 (26)	33 (22,6)	62 (42,5)	13 (8,9)
5 (13–15)	137	30 (21,9)	39 (28,5)	58 (42,3)	10 (7,3)
6 (16–18)	129	29 (22,5)	40 (31)	53 (41,1)	7 (5,4)
7 (19–21)	119	25 (21)	39 (32,8)	49 (41,2)	6 (5)
8 (22–24)	118	23 (19,5)	37 (31,4)	53 (44,9)	5 (4,2)
9 (25–27)	117	19 (16,2)	42 (35,9)	51 (43,6)	5 (4,3)
10 (28–30)	113	18 (16)	39 (34,5)	52 (46)	4 (3,5)
11 (31–33)	109	16 (14,7)	41 (37,6)	49 (44,9)	3 (2,8)
12 (34–36)	106	13 (12,3)	40 (37,7)	51 (48,1)	2 (1,9)

Доля женщин с длительностью эпизодов кровотечений до 14 дней преобладала в каждой из групп, с длительностью каждого из эпизодов кровотечений более 14 дней не имела статистически значимых различий между 1-й и 2-й группой ( $p > 0,05$ ) и отсутствовала в 3-й группе, с эпизодами кровотечений длительностью как менее, так и более 14 дней была статистически значимо выше во 2-й группе по сравнению с 1-й и 3-й группами ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно).

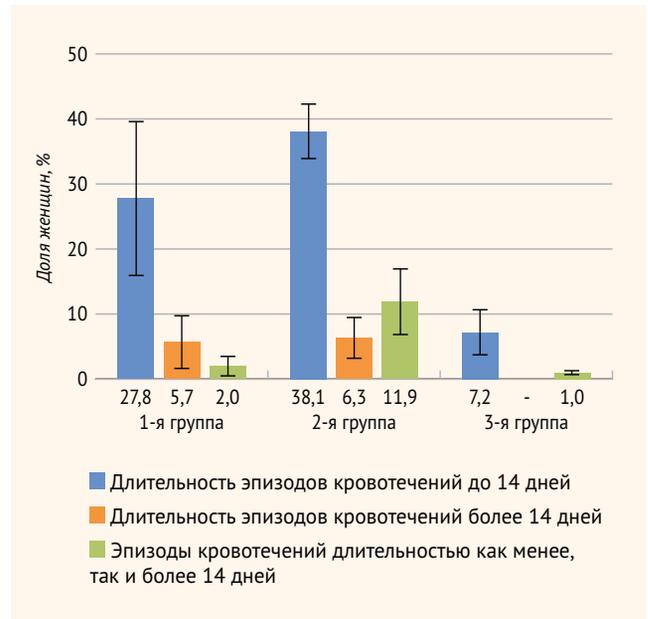
#### Другие нежелательные явления

Поскольку нарушение регулярности маточных кровотечений является частым и ожидаемым класс-эффектом при применении только прогестагенсодержащих контрацептивов, анализ других НЯ проводился отдельно. При применении препарата Импланон НКСТ® другие НЯ наблюдались у 71 (46,4%) женщины, при этом те или иные явления проявлялись как изолированно, так и в сочетании. Следует отметить, что наиболее частыми НЯ при использовании Импланона НКСТ® являлись функциональные кисты яичников (32,0%), которые диагностировались чаще всего на 2-м и 3-м году наблюдений. Досрочное прекращение применения имплантата было отмечено у 1 пациентки с масталгией на фоне фиброзно-кистозной мастопатии. Другие НЯ носили транзиторный характер, не требовали коррекции и не являлись причиной для удаления имплантата (рис. 2).

#### Медикаментозная коррекция при неудовлетворительном профиле маточных кровотечений

Медикаментозная коррекция проводилась у 40 пациенток с жалобами на неудовлетворительный профиль маточных кровотечений (частые или длительные). У 17 (42,5%) женщин коррекция осуществлялась

- **Рисунок 1.** Доля женщин с различной длительностью эпизодов кровотечений в зависимости от его профиля (редкие, нормальные, частые)
- **Figure 1.** Proportion of women with different duration of bleeding episodes according to bleeding patterns (rare, normal, frequent)



антифибринолитиками, у 13 (32,5%) – нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторы активности матриксных металлопротеаз использовались у 6 (15,0%) пациенток, КОК – у 4 (10,0%). КОК обладали 100%-ю эффективностью, тогда как другие используемые препараты имели полный, частичный эффект или были неэффективны. Следует отметить, что коррекция проводилась на протяжении нескольких РП, и в большинстве случаев после окончания применения препаратов кровотечения возобновлялись. Продолжили применение препарата Импланон НКСТ® после медикаментозной терапии и повторного консультирования 14 женщин.

Проведенный с помощью критерия Фи анализ для уточнения силы связи между неудовлетворительным

- **Рисунок 2.** Доля нежелательных явлений при применении препарата Импланон НКСТ®, %
- **Figure 2.** Percentage of adverse events reported on Implanon NXT® use, %



профилем маточных кровотечений и сопутствующей гинекологической патологии (аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, миома матки, хронический эндометрит) не выявил статистически значимой связи ( $p > 0,05$ ).

За все время наблюдения не зафиксировано беременностей ни у одной пациентки на фоне применения препарата Импланон НКСТ®. У всех пациенток, прекративших применение препарата Импланон НКСТ® в связи с планированием беременности, она наступила в первые 3–6 мес. после удаления контрацептива.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность имплантата с этоногестролом и быстрое восстановление фертильности после его удаления доказана в нескольких крупных исследованиях. Так, в исследовании H.V. Croxatto и L. Mäkäräinen [13] в течение 53 530 циклов (4103 человеко-лет) не было отмечено ни одной беременности (индекс Перля – 0,0; 95% доверительный интервал 0,00–0,09), при этом после удаления препарата наблюдалось быстрое восстановление овуляции. В другом исследовании, в котором участвовало 46 женщин, не использующих контрацепцию после извлечения имплантата, беременность наступила через 1–18,5 нед. у 24% пациенток, что подтверждает данные фармакологических исследований, отрицающих накопления этоногестрела в организме [14]. В 2007 г. в кокрейновском обзоре было отмечено, что при использовании препарата Импланон НКСТ® у 26 972 женщин не было зарегистрировано ни одной беременности [15]. Наши результаты подтверждают данные других исследователей. За время наблюдения ни у одной пациентки не зафиксировано наличия беременности на фоне применения имплантата, а после его извлечения у всех женщин, планирующих беременность, она наступила через 3–6 мес. Таким образом, Импланон НКСТ® является высокоэффективным и обратимым методом контрацепции.

Несколько исследований подтвердили, что имплантат с этоногестролом является безопасным и приемлемым методом контрацепции [16–18]. Основными НЯ, связанными с применением имплантата с этоногестролом, являются непредсказуемые маточные кровотечения, увеличение массы тела, акне, головная боль, масталгия, эмоциональная лабильность и боли в животе [9]. S. Funk et al. в многоцентровом клиническом исследовании с участием 330 женщин показали, что частыми НЯ, приводящими к прекращению применения имплантата, помимо нарушения профиля маточных кровотечений, были эмоциональная лабильность (6,1%), увеличение массы тела (3,3%), депрессия (2,4%) и акне (1,5%) [14]. Еще одним НЯ, встречающимся на фоне применения исключительно прогестагенсодержащих гормональных контрацептивов, является образование функциональных кист яичников [19]. Группа авторов под руководством M.M. Hidalgo [20] опубликовали результаты проспективного сравнительного исследования между этоногестрол-высвобождающим имплантатом (Implanon), левоноргестрол-высвобождающим имплантатом (Jadelle)

и TCu380A – внутриматочной системой. Кисты яичников были обнаружены через 3 мес. после начала использования Implanon, Jadelle и TCu380A в 5,2; 13,0 и 1,9% случаев и через 12 мес. – в 26,7; 14,6 и 1,2% соответственно. Важно отметить, что у женщин, использующих имплантат с этоногестролом, в данном исследовании кисты регрессировали за 7–72 дня.

Так как неблагоприятный профиль маточных кровотечений является достаточно частым явлением, мы оценивали его отдельно от других НЯ. По нашим данным, самым часто встречающимся НЯ были функциональные кисты яичников (32%), масталгия беспокоила 9,8% женщин, повышение аппетита – 7,8%, снижение либидо – 5,9%, головокружение – 4,6%, акне – 2,6%. Обращает на себя внимание тот факт, что функциональные кисты яичников были диагностированы чаще всего на 2-м и 3-м году использования имплантата, которые подвергались обратному развитию в течение 3 мес. Возникновение функциональных кист яичников, возможно, связано с различными факторами, в том числе длительным воздействием этоногестрела на фолликулогенез в яичниках, однако для уточнения патогенеза их возникновения необходимы дальнейшие исследования. Наблюдаемые НЯ были транзиторными, не требовали коррекции и не являлись причиной удаления имплантата. Только 1 пациентке было проведено досрочное извлечение имплантата, которое было связано с масталгией на фоне фиброзно-кистозной мастопатии. Таким образом, применение имплантата с этоногестролом может сопровождаться развитием различных НЯ, которые редко приводят к досрочному удалению имплантата и не требуют лечения (за исключением неудовлетворительного профиля маточных кровотечений).

Особенностью всех только гестагенсодержащих контрацептивов, в том числе и подкожного имплантата с этоногестролом, является изменение менструального цикла. Группой исследователей под руководством D. Mansour et al. [8] были проанализированы данные 11 клинических исследований с участием 923 женщин, в которых анализировался характер кровотечений и причины прекращения применения имплантата. У 22% женщин, применявших имплантат с этоногестролом, в первые 3 мес. развивалась аменорея, у 33% отмечались редкие кровянистые выделения, и у 20% менструальноподобные реакции оставались регулярными. В то же время у 1/4 женщин кровотечения были длительными и (или) обильными. Только 11,3% пациенток прекратили использование контрацептива из-за неудовлетворительного профиля кровотечений. Основной причиной удаления имплантата явились длительные и частые кровотечения. Исследование приемлемости и побочного действия этоногестрела в 12 медицинских центрах Швейцарии ( $n = 1183$ ) продемонстрировало, что только у 11% женщин сохранялся регулярный менструальный цикл, у 28% – кровотечения были редкими и у 15% – продолжительными. У 23,7% пациенток, наблюдавшихся в течение года, пришлось преждевременно извлечь имплантат в основном из-за продолжительных и частых кровотечений

(45%) [21]. Согласно данным проведенного в США проспективного исследования ( $n = 330$ ), ациклические кровотечения – самое частое проявление побочного действия имплантата с этоногестролом: по этой причине его пришлось удалить у 43 женщин [14].

Наши данные согласуются с результатами других исследований. За все время наблюдения нормальный профиль маточных кровотечений отмечался у 45,7%. Частые или длительные кровотечения наблюдались у 5,9 и 20,2% пациенток соответственно. После введения препарата Импланон НКСТ® в течение первого года использования аменорея встречалась у 24,8% и к концу третьего года – у 14,8% женщин. Таким образом, частота аменореи снижалась с течением времени применения имплантата. В 17,0% ( $n = 26$ ) случаев потребовалось досрочное удаление имплантата, связанное с неудовлетворительным профилем маточных кровотечений.

Механизм изменения характера кровотечений при использовании контрацептивов, содержащих только прогестаген, сложен и не до конца понятен [22, 23]. Эндометриальные железы, строма и сосудистая сеть постоянно подвергаются воздействию прогестагена и одновременно колеблющегося уровня эстрогена в результате неполной супрессии яичников. Считается, что это нарушает ангиогенез эндометрия, в результате чего образуются тонкостенные, растянутые, хрупкие поверхностные микрососуды, которые легко кровоточат при незначительных нагрузках. Все исследования подтверждают, что неудовлетворительный профиль маточных кровотечений является самым частым НЯ, который может приводить к досрочному удалению имплантата. После установки имплантата характер кровотечения предсказывает общие показатели продолжения применения контрацепции. Женщины с благоприятным профилем кровотечений на фоне применения имплантата с большей вероятностью продолжают долгосрочную контрацепцию. При этом стоит отметить, что у одной и той же женщины тип кровотечений может меняться с течением времени применения имплантата.

С целью снижения частоты возникновения продолжительных и частых кровотечений изучались пути их коррекции. В 2007 г. Кокрейновская библиотека выпустила систематический обзор [24] (в 2013 г. он был обновлен [11]), посвященный лечению ациклических кровотечений на фоне применения только прогестагенсодержащих контрацептивов. Судя по результатам данного обзора, приведенные схемы лечения могут помочь в купировании продолжающегося кровотечения у женщин, применяющих только прогестагенсодержащий контрацептив. Применение некоторых схем возможно для регулирования ациклических кровотечений в краткосрочной перспективе, но полученные результаты должны быть воспроизведены в крупномасштабных исследованиях. Выводы кокрейновского обзора не подтверждают рутинного клинического использования любой из схем лечения или профилактики для оказания какого-либо воздействия, кроме краткосрочного; ни в одном из исследований не было описано средне- или долгосрочных

положительных эффектов. Обзор был посвящен изучению медикаментозной коррекции, однако авторы отмечают, что правильное консультирование перед началом использования метода контрацепции может помочь подготовить женщин к возможным нарушениям профиля кровотечений и улучшить показатели продолжения использования метода.

По нашим данным, наиболее высокой эффективностью обладали КОК по сравнению с другими препаратами, используемыми в схемах коррекции. Достаточно часто назначение терапии требовалось в течение нескольких РП, и в большинстве случаев после окончания применения препаратов кровотечения возобновлялись. После проведенной медикаментозной коррекции и консультирования 35,0% (14/40) женщин продолжили использовать данный контрацептив.

Таким образом, ациклические кровотечения являются самым частым НЯ, которое может потребовать дополнительного консультирования и медикаментозного лечения. Подробное консультирование женщин перед установкой имплантата с этоногестролом повышает вероятность длительного применения данного контрацептива.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подкожный имплантат, содержащий этоногестрол, является высокоэффективным обратимым методом контрацепции длительного действия и не требует дополнительного участия со стороны женщины. На фоне контрацепции препаратом Импланон НКСТ® ни у одной пациентки, включенной в исследование, не наступила беременность. Восстановление фертильности отмечалось через 3–6 мес. после извлечения имплантата.

Количество эпизодов маточных кровотечений на фоне применения имплантата с этоногестролом было сопоставимо с нормальным менструальным циклом у женщин, не использующих контрацепцию. У части пациенток наблюдались изменения профиля маточных кровотечений в виде аменореи, редких, частых и длительных кровотечений. Пациентки с неудовлетворительным профилем маточных кровотечений нуждались в дополнительном обследовании и медикаментозной коррекции, после проведения которой и консультирования 35,0% женщин продолжили использовать данный контрацептив. Неудовлетворительный профиль маточных кровотечений приводил к досрочному удалению имплантата у 17,0% женщин, у 13% ( $n = 20$ ) досрочное удаление имплантата потребовалось по причине планирования беременности.

Тщательное консультирование до и после назначения препарата Импланон НКСТ® повышает его приемлемость. Врачу следует информировать пациентку о возможных изменениях менструального цикла и их безопасности для ее организма. При грамотном консультировании 95,4% женщин продолжали использование препарата Импланон НКСТ® более года.



Поступила / Received 12.02.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2024  
Принята в печать / Accepted 13.03.2024

## Список литературы / References

1. Сухих ГТ, Прилепская ВН, Аганезова НВ, Андреева ЕН, Баранов ИИ, Долгушина НВ и др. *Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е изд., 2015»*. М.; 2023. 272 с. Режим доступа: <https://phlebounion.ru/files/uploads/News/files/2023%20Национальные%20критерии%20приемлемости%20контрацепции%202023.pdf>.
2. Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I, Bahamondes MV. Long-acting reversible contraceptive (LARCs) methods. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;66:28–40. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.12.002>.
3. Hubacher D, Spector H, Monteith C, Chen PL, Hart C. Long-acting reversible contraceptive acceptability and unintended pregnancy among women presenting for short-acting methods: a randomized patient preference trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):101–109. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.033>.
4. Beyene GN, Assefa N, Mokonnen TM, Ejigu HB, Yadeta TA. Early Implanon discontinuation and associated factors among Implanon women users visiting public health facilities, in Kembata zone of Southern Ethiopia: An institution based cross-sectional study. *Front Glob Womens Health*. 2022;3:909411. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2022.909411>.
5. Thaxton L, Lavelanet A. Systematic review of efficacy with extending contraceptive implant duration. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(1):2–8. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12696>.
6. Rocca ML, Palumbo AR, Visconti F, Di Carlo C. Safety and Benefits of Contraceptives Implants: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6):548. <https://doi.org/10.3390/ph14060548>.
7. Coelingh Bennink HJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Implanon, a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(Suppl. 2):12–20. <https://doi.org/10.1080/14730782.2000.12288981>.
8. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(Suppl. 1):13–28. <https://doi.org/10.1080/13625180801959931>.
9. Ramdhan RC, Simonds E, Wilson C, Loukas M, Oskouian RJ, Tubbs RS. Complications of Subcutaneous Contraception: A Review. *Cureus*. 2018;10(1):e2132. <https://doi.org/10.7759/cureus.2132>.
10. Hickey M, d'Arcangues C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception*. 2002;65(1):75–84. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(01\)00292-x](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(01)00292-x).
11. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gaffield ML, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD003449. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003449.pub5>.
12. Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception*. 1986;34(3):253–260. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(86\)90006-5](https://doi.org/10.1016/0010-7824(86)90006-5).
13. Croxatto HB, Mäkäräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception*. 1998;58(Suppl. 6):91S–97S. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(98\)00118-8](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(98)00118-8).
14. Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, Zampaglione E. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception*. 2005;71(5):319–326. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2004.11.007>.
15. Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD001326. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001326.pub2>.
16. Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, Vázquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;90(3):228–233. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.06.007>.
17. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, Coelingh Bennink H, van Beek A. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. *Hum Reprod*. 1999;14(4):976–981. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.4.976>.
18. Bhatia P, Nangia S, Aggarwal S, Tewari C. Implanon: subdermal single rod contraceptive implant. *J Obstet Gynaecol India*. 2011;61(4):422–425. <https://doi.org/10.1007/s13224-011-0066-z>.
19. Croxatto HB. Progestin implants. *Steroids*. 2000;65(10-11):681–685. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(00\)00124-0](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(00)00124-0).
20. Hidalgo MM, Lisondo C, Juliato CT, Espejo-Arce X, Monteiro I, Bahamondes L. Ovarian cysts in users of Implanon and Jadelle subdermal contraceptive implants. *Contraception*. 2006;73(5):532–536. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.12.012>.
21. Bitzer J, Tschudin S, Alder J. Acceptability and side-effects of Implanon in Switzerland: a retrospective study by the Implanon Swiss Study Group. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004;9(4):278–284. <https://doi.org/10.1080/13625180400017505>.
22. Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, Darney P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception*. 2011;83(5):202–210. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.08.001>.
23. Smith SK. Steroids and endometrial breakthrough bleeding: future directions for research. *Hum Reprod*. 2000;15(Suppl. 3):197–202. [https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl\\_3.197](https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl_3.197).
24. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003449. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003449.pub3>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Е.А. Межевитинова, В.Н. Прилепская

Написание текста – В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, М.А. Кепша, Н.А. Ильясова, А.Н. Мгерян, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Н.М. Назарова

Сбор и обработка материала – Е.А. Межевитинова, Н.А. Ильясова

Анализ материала – Е.А. Межевитинова, Н.А. Ильясова, М.А. Кепша

Редактирование – В.Н. Прилепская, А.Н. Мгерян, П.Р. Абакарова, Э.Р. Довлетханова, Н.М. Назарова

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Elena A. Mezhevitinova, Vera N. Prilepskaya

Text development – Vera N. Prilepskaya, Elena A. Mezhevitinova, Maria A. Kepsha, Natalia A. Ilyasova, Anna N. Mgeryan, Elmira R. Dovletkhanova,

Patimat R. Abakarova, Niso M. Nazarova

Collection and processing of material – Elena A. Mezhevitinova, Natalia A. Ilyasova

Material analysis – Elena A. Mezhevitinova, Natalia A. Ilyasova, Maria A. Kepsha

Editing – Vera N. Prilepskaya, Anna N. Mgeryan, Patimat R. Abakarova, Elmira R. Dovletkhanova, Niso M. Nazarova

**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

**Информация об авторах:**

**Межевитинова Елена Анатольевна**, д.м.н., врач – акушер-гинеколог, 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; <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>; e\_mezhevitinova@oparina4.ru

**Прилепская Вера Николаевна**, д.м.н., профессор, заведующая научно-поликлиническим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

**Кепша Мария Александровна**, врач – акушер-гинеколог научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-4201-1360>

**Ильясова Наталья Александровна**, врач – акушер-гинеколог научно-поликлинического отделения, врач клинической лабораторной диагностики, научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0665-3515>

**Мгерян Анна Нерсесовна**, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, 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; <https://orcid.org/0000-0003-0574-1230>

**Абакарова Патимат Рапиевна**, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, старший 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; <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>

**Довлетханова Эльмира Робертовна**, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, старший 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; <https://orcid.org/0000-0003-2835-6685>

**Назарова Нисо Мирзоевна**, д.м.н., врач – акушер-гинеколог, 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; <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>

#### **Information about the authors:**

**Elena A. Mezhevitinova**, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Leading Researcher at the Scientific and Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>; e\_mezhevitinova@oparina4.ru

**Vera N. Prilepskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

**Maria A. Kepsha**, Obstetrician-Gynecologist at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4201-1360>

**Natalia A. Ilyasova**, Obstetrician-Gynecologist at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0665-3515>

**Anna N. Mgeryan**, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Researcher at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0574-1230>

**Patimat R. Abakarova**, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Senior Researcher at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>

**Elmira R. Dovletkhanova**, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Senior Researcher at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2835-6685>

**Niso M. Nazarova**, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Leading Researcher at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>