

Опыт применения комбинированного препарата, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол, у женщин репродуктивного возраста

М.В. Юрова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, m_yurova@oparina4.ru

Е.А. Межевитинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, e_mezhevitinova@oparina4.ru

П.Р. Абакарова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>, p_abakarova@oparina4.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Неготовность женщины к вступлению в беременность в силу социальных и соматических факторов сопряжена с высоким риском ее прерывания и сопутствующих осложнений. Необходим персонализированный подбор метода контрацепции, максимально соответствующий потребностям женщины, в т. ч. в достижении неконтрацептивных эффектов.

Цель. Оценить показатели эффективности, безопасности и комплаентности при применении комбинированного препарата (3 мг дроспиренона + 20 мкг этинилэстрадиола) у женщин в раннем и зрелом репродуктивном периоде.

Материалы и методы. На базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России проведено исследование, включившее 68 женщин (синдром поликистозных яичников (СПКЯ), $n = 31$, аденомиоз, $n = 20$, миома матки, $n = 7$, сочетание 2 и более из перечисленных диагнозов, $n = 10$) репродуктивного возраста (18–34 года), принимавших комбинированный контрацептивный препарат в течение 6 и более месяцев. Контроль результатов выполнен на основании мониторинга в виде опроса.

Результаты. Среднее время применения препарата составило 9 ($Q_1 - Q_3$: 8–11) мес. Через 3 и 6 мес. 77,8 и 100% наблюдаемых, соответственно, отметили снижение выраженности симптомов ПМС. 91,7% ($n = 11/12$) пациентов отметили субъективное снижение выраженности акне и/или гирсутизма через 6 мес. 91,3% ($n = 21/23$) женщин с обильными болезненными менструациями отметили нормализацию профиля кровотечений (объема менструальной кровопотери). 95,6% (65 пациенток из 68) отметили 100%-ную комплаентность в применении препарата.

Выводы. Препарат Димиа обладает благоприятным профилем клинической и фармакологической безопасности и эффективности наряду с полной обратимостью контрацептивного действия при актуализации вопроса реализации репродуктивной функции. Преимущества препарата заключаются в достижении хорошо изученных неконтрацептивных эффектов, в которых заинтересованы пациентки с СПКЯ, внутренним эндометриозом и миомой матки, в виде купирования проявлений ПМС и снижения выраженности дисменореи, а также косметических несовершенств кожи (высыпания по типу акне, гирсутизм). Таким образом, препарат может быть рекомендован женщинам репродуктивного возраста в качестве надежного контрацептивного средства, а также для достижения неконтрацептивных эффектов.

Ключевые слова: гирсутизм, дроспиренон, контрацепция, предменструальный синдром, эндометриоз

Для цитирования: Юрова МВ, Межевитинова ЕА, Абакарова ПР. Опыт применения комбинированного препарата, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол, у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский совет.* 2024;18(4):38–46. <https://doi.org/10.21518/ms2024-113>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using drospirenone/ethinyl estradiol combination in women of reproductive age

Mariia V. Iurova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, m_yurova@oparina4.ru

Elena A. Mezhevitinova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, e_mezhevitinova@oparina4.ru

Patimat R. Abakarova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8243-5272>, p_abakarova@oparina4.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. A woman's unwillingness to enter pregnancy due to social and somatic factors is associated with a high risk of its termination and concomitant complications. A personalized selection of a method of contraception is necessary, which best meets the needs of a woman, including in achieving non-contraceptive effects.

Aim. To evaluate the effectiveness, safety and compliance indicators when using a combined drug (3 mg of drospirenone + 20 mcg of ethinyl estradiol) in women in the early and mature reproductive period.

Materials and methods. A study involving 68 women (polycystic ovary syndrome (PCOS), $n = 31$, adenomyosis, $n = 20$, uterine fibroids, $n = 7$, a combination of 2 or more diagnoses) was conducted on the basis of the Scientific polyclinic Department of the V.I. Kulakov National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation) of reproductive age (18–34 years) who took a combined contraceptive drug for 6 months or more. The control of the results was carried out on the basis of monitoring in the form of a survey.

Results. The average time of use of the drug was 9 (Q_1 – Q_3 : 8–11) months. After 3 and 6 months, 77.8% (21/27) и 100% of the observed patients, respectively, noted a decrease in the severity of PMS symptoms. 91.7% ($n = 11/12$) of patients noted a subjective decrease in the severity of acne and/or hirsutism after 6 months. 91.3% ($n = 21/23$) of women with copious painful menstruation noted normalization of the bleeding profile (volume of menstrual blood loss). 95.6% (65 patients out of 68) noted 100% compliance in the use of the drug.

Conclusions. The drug Dimia has a favorable profile of clinical and pharmacological safety and efficacy, along with the complete reversibility of contraceptive action when actualizing the issue of the realization of reproductive function. The advantages of the drug are to achieve well-studied non-contraceptive effects, in which patients with PCOS, internal endometriosis and uterine fibroids are interested, in the form of relieving manifestations of PMS and reducing the severity of dysmenorrhea, as well as cosmetic skin imperfections (acne-type rashes, hirsutism). Thus, the drug can be recommended to women of reproductive age as a reliable contraceptive, as well as to achieve non-contraceptive effects.

Keywords: contraception, drospirenone, hirsutism, premenstrual syndrome, endometriosis

For citation: Iurova MV, Mezhevitinova EA, Abakarova PR. Experience of using drospirenone/ethinyl estradiol combination in women of reproductive age. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(4):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-113>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неготовность женщины к вступлению в беременность в силу социальных и соматических факторов (заболевания органов репродуктивной системы и патология экстрагенитальной локализации) сопряжена с высоким риском ее прерывания и сопутствующих осложнений. В качестве профилактики данных состояний показано тщательное консультирование женщин, обратившихся за помощью в подборе метода контрацепции с целью максимального соответствия ее потребностям, в т. ч. в достижении неконтрацептивных эффектов, свойственных для ряда комбинированных препаратов.

Димиа – монофазный комбинированный (1 таблетка содержит 3 мг дроспиренона и 0,02 мг этинилэстрадиола) гормональный контрацептивный препарат с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием, зарегистрированный для применения у женщин, заинтересованных в контрацепции и достижении неконтрацептивных эффектов, а именно: лечение угревой сыпи (*acne vulgaris*) средней степени тяжести, лечение тяжелой формы предменструального синдрома¹ [1].

Предменструальный синдром (ПМС) характеризуется наличием как физических, так и поведенческих симптомов, которые повторяются во второй половине менструального цикла (пролиферативная фаза) и оказывают негативное влияние на некоторые аспекты качества жизни женщины и приводят к снижению вовлеченности пациентки в рутинную социально-экономическую активность. Основные симптомы ПМС включают аффективные

симптомы, такие как депрессия, раздражительность и беспокойство, а также соматические симптомы, такие как боль в груди, вздутие живота, отеки, а также головная боль. Также американская психиатрическая ассоциация выделяет тяжелую форму ПМС, а именно предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), при котором выражены проявления раздражительности и внутреннего напряжения.

Дроспиренон является прогестином с антиандрогенным действием; доза, используемая вместе с этинилэстрадиолом в составе комбинированного гормонального контрацептива (КОК), 3 мг эквивалентна примерно 25 мг спиронолактона [2]. Данные клинических исследований о влиянии КОК на гирсутизм несколько ограничены. По данным метаанализа, включавшего 43 плацебо-контролируемых исследования эффективности КОК, инсулиносенситайзеров и антиандрогенов, разница в баллах шкалы Ферримана – Голлвея (Ф-Г) при применении КОК по сравнению с плацебо составила -7,20 (95% ДИ: от -11,96 до -2,52) [2]. Хотя для оценки по шкале Ф-Г не установлено минимально значимое различие, практически все женщины считают подобное снижение клинически важным. КОК также эффективны для лечения акне, которые часто сопровождают гирсутизм, особенно у женщин с СПКЯ. Также для женщин с СПКЯ КОК обеспечивают дополнительное преимущество, заключающееся в предотвращении развития гиперплазии эндометрия.

При вторичной дисменорее как проявлении эндометриоз-ассоциированной тазовой боли комбинированные контрацептивы являются лечением первой линии для большинства женщин, не планирующих беременность, благодаря высокой эффективности в купировании болевого синдрома наряду с достижением контрацептивного

¹ Регистрационное удостоверение. Информация о лекарственном препарате с номером регистрационного удостоверения ЛП-№(002262)-(РФ-РУ): Димиа®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=51992544-fef0-4e5c-bee0-230451bb3e2b.

действия, хорошей переносимостью, простотой применения, относительной финансовой доступностью, а также онкопротективным эффектом (снижение риска рака яичников и эндометрия) и возможностью применения данных препаратов в течение длительного периода [3, 4]. Эндометриоз – это хроническое эстроген-зависимое доброкачественное заболевание, характеризующееся воспалительным процессом в эктопически расположенных эндометриодных локусах, что у женщин всех периодов репродуктивной активности (преимущественно в 25–35 лет). Клинически патология проявляется вариабельной выраженностью хронической тазовой боли, болезненными и/или обильными менструациями, поверхностной (диспареуния; при вовлечении промежности, гимена, шейки матки) или глубокой диспареунией, а также наличием объемного образования яичников (эндометриодная киста), бесплодием, ощущением хронической усталости и другими висцеральными симптомами (учащение позывов, поллакиурия, тенезмы), болью во время мочеиспускания или дефекации [3, 4]. Реже эндометриоз протекает бессимптомно [5] или распространяется на органы грудной клетки (циклические боли в груди, пневмоторакс или гемоторакс, кровохарканье) [6]. Учитывая сходство проявлений эндометриоза с соматическими заболеваниями, перед началом терапии необходима дифференциальная диагностика с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, органов мочевыделительной системы, скелетно-мышечными и неврологическими заболеваниями.

Данные об эффективности применения КОК для купирования болевого синдрома при эндометриозе по-прежнему противоречивы, что во многом может быть обусловлено выбранным дизайном исследования, объемом выборки и дозировкой действующих компонентов в составе препарата. Согласно данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах, проведенного T. Narada (Япония, 312 пациентов), было показано, что применение КОК, содержащих 30 мкг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, эффективно для снижения выраженности проявлений тазовой боли, в т. ч. при исходно выраженном болевом синдроме [7]. Предполагаемый механизм фармакологического действия заключается в децидуализации и последующей атрофии эктопической ткани эндометрия [8]. Кроме того, эстроген-прогестиновые контрацептивы могут замедлять прогрессирование заболевания, хотя данные по-прежнему дискуссионны [9]. В ряде проведенных исследований говорится, что эстроген-прогестиновая терапия приводит к значимому снижению боли при эндометриозе [7, 10], однако данные метаанализов двух исследований свидетельствуют, что подобные заключения не доказаны, преждевременны и требуют дальнейшего изучения [11].

Цель – оценить показатели эффективности, безопасности и комплаентности при применении комбинированного препарата (3 мг дроспиренона + 20 мкг этинилэстрадиола) у женщин в раннем и зрелом репродуктивном периоде, заинтересованных в достижении контрацептивных и неконтрацептивных эффектов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» проведено аналитическое ретроспективное когортное исследование с проспективным набором материала. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст (ранний – от 18 до 24 лет, зрелый – 25–34 года), артериальное давление в пределах нормальных значений, заинтересованность в контрацепции, применение комбинированного препарата Димиа, содержащего 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, в течение 6 и более месяцев. В исследование были включены 68 женщин репродуктивного возраста, заинтересованных в контрацепции, которые принимали препарат Димиа, содержащий 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, в течение 6 и более месяцев. Пациенты всех групп проходили опрос через 3 и 6 мес. от начала применения препарата, а также непосредственно накануне выполнения статистической обработки данных (июль 2023 г.): проведена оценка появления или купирования ряда симптомов, благодаря чему в дальнейшем проведен анализ переносимости, безопасности препарата, а также оценена степень комплаентности и удовлетворенности пользователя.

Для достижения цели исследования проанализирована следующая информация: возраст, исходный индекс массы тела (ИМТ) и ИМТ через 3 и 6 мес. применения препарата, наличие заболеваний (синдром поликистозных яичников (СПКЯ), внутренний эндометриоз (аденомиоз), миома матки), наличие беременностей в анамнезе, заинтересованность в дополнительных неконтрацептивных эффектах препарата (дерматопатия, болезненные и/или обильные менструации, проявления ПМС). У пациентов с проявлениями ПМС через 3 и 6 мес. проведена оценка степени выраженности симптомов, степень субъективной удовлетворенности самой пациентки изменениями на фоне терапии, включая достижение косметического эффекта, нормализацию самочувствия, изменение массы тела и либидо, также проведен опрос о поводах для прекращения приема препарата и частоте самопроизвольного наступления запланированной беременности в дальнейшем.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t -критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от

нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 68 женщин, проконсультированных в научно-поликлиническом отделении «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» в период с января 2017 г. по ноябрь 2021 г. Средний возраст пациенток (медиана) составил 27 (Q_1-Q_3 : 25–29) лет, ИМТ – 23 (Q_1-Q_3 : 21–25) кг/м².

Пациентки были распределены на 4 группы: синдром поликистозных яичников (СПКЯ; $n = 31$), внутренний эндометриоз (аденомиоз; $n = 20$), миома матки ($n = 7$), у 10 пациенток было выявлено сочетание 2 и более из перечисленных выше заболеваний.

Пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту: $p = 0,161$, ($p = 0,161$, критерий Краскела – Уоллиса) – и индексу массы тела ($p = 0,011$), за исключением пациентов с синдромом поликистозных яичников (ИМТ = 24 (Q_1-Q_3 : 22–26) кг/м², $p = 0,027$, критерий Краскела – Уоллиса).

Пять женщин были заинтересованы исключительно в подборе эффективного метода контрацепции, 63 женщины были заинтересованы как в контрацепции, так и в достижении неконтрацептивных эффектов препарата в связи с наличием у них симптомов: 12 пациенток предъявляли жалобы на наличие высыпаний по типу акне, 27 женщин беспокоили проявления предменструального синдрома, 24 – обильные, болезненные менструации (рис. 1).

Было отмечено, что пациентки с СПКЯ чаще обращались по поводу беспокоящих их проявлений ПМС и дерматопатии, пациентки с аденомиозом – по поводу аномальных маточных кровотечений по типу обильных

менструаций, а пациентки с миомой матки – исключительно для подбора контрацепции ($p < 0,001$, Хи-квадрат Пирсона).

У 10 из 68 женщин ранее наступали беременности. Не было получено статистически значимых различий в частоте наступления беременностей в группах в зависимости от наличия диагноза ($p = 0,509$, Хи-квадрат Пирсона).

Предменструальный синдром

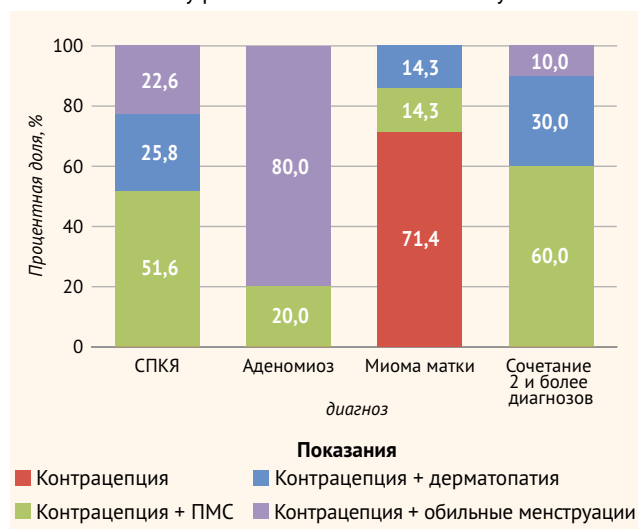
В процессе применения препарата 27 пациенток с жалобами на различные проявления предменструального синдрома (психозомоциональные нарушения, необоснованные усталость, изменение качества сна, отеки, нагрубание молочных желез и мастодиния, боли внизу живота, вздутие) были опрошены через 3 и 6 мес. применения препарата: купирование симптомов предменструального синдрома отметили 77,8% (21 из 27) и 100% наблюдаемых соответственно (табл.).

Дерматопатия

Двенадцать женщин на момент обращения предъявляли жалобы на проявления дерматопатии, преимущественно на наличие акне, а также себореи и/или

● **Рисунок 1.** Показания к назначению препарата, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол, пациентам, включенным в исследование

● **Figure 1.** Indications for use of the drospirenone/ethinyl estradiol tablet by patients included in the study



● **Таблица.** Частота проявлений ПМС в группах и частота купирования симптомов на фоне применения препарата, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол, через 3 и 6 мес.

● **Table.** The frequency of PMS in groups and the frequency of relief of symptoms, associated with the use of drospirenone/ethinyl estradiol tablet after 3 and 6 months

Симптомы ПМС		Группы пациентов			
		СПКЯ	аденомиоз	миома	сочетание двух и более диагнозов
Наличие симптомов ПМС в группах		16 (51,6)	4 (20,0)	1 (14,3)	6 (60,0)
Купирование симптомов ПМС через 3 мес.	нет	4 (21,1)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
	да	15 (78,9)	0 (0,0)	1 (100,0)	5 (83,3)
Купирование симптомов через 6 мес.	нет	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	да	19 (100,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	6 (100,0)

гирсутизма. Через 6 мес. от начала применения препарата 91,7% (11 из 12) отметили снижение выраженности акне и в ряде случаев гирсутизма.

Комплаентность

95,6% (65 пациенток из 68) сказали об отсутствии погрешностей в приеме препарата, только 4,4% (3 женщины) указали на наличие пропусков (не более 2 пропусков за весь период наблюдения). Среднее время приема препарата составило 9 ($Q_1 - Q_3$: 8–11) мес. Максимальная длительность применения 17 мес. была зарегистрирована в одном случае. На момент подведения итогов по результату контрольного опроса 37 женщин сказали, что продолжают применение препарата (54,4%), трое завершили прием в связи с утратой заинтересованности в контрацепции при отсутствии полового партнера в течение 1 и более месяца (4,4%), 24 наблюдаемых объяснили завершение применения препарата в связи с прегравидарной подготовкой (35,3%), 4 женщины указали в качестве причины отказа от использования препарата недостаточный неконтрацептивный эффект по сравнению с ожидаемым (5,9%).

Дополнительные детали, отмеченные в процессе наблюдения за пациентками

При динамическом наблюдении было проведено анкетирование пациенток для выявления причин неудовлетворительной переносимости препарата. При опросе через 3 и 6 мес. 0 и 5,9% (4 из 68 пациентов) соответственно отметили прибавку массы тела, причем только 2 пациентки субъективно ассоциировали изменение массы с применением препарата. 4,4% опрошенных (3 из 68 наблюдаемых) отметили снижение либидо на фоне приема КОК. За время применения контрацептива не было отмечено ни одного случая наступления незапланированной беременности. При этом частота достижения желанной беременности у пациентов, планировавших ее наступление, составила 29,2% ($n = 7/24$) в течение 1 года после завершения применения препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время использование комбинированных гормональных препаратов является не только методом надежной контрацепции, но также обеспечивает достижение положительных неконтрацептивных возможностей при ряде гинекологических заболеваний [1].

Как было сказано ранее, до начала применения препарата 27 пациенток отмечали проявления предменструального синдрома (преимущественно болезненные менструации, психоэмоциональные нарушения, отеки). Целью ведения пациенток с предменструальными расстройствами является облегчение симптомов и купирование функциональных нарушений. Подходы заключаются в модификации образа жизни (в т. ч. техники физических упражнений и релаксации), применении когнитивно-поведенческой терапии и лекарственных препаратов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в непрерывном или циклическом режиме, трициклические антидепрессанты, растительный препарат *Vitex agnus castus* (витекс), комбинированные пероральные эстроген-прогестиновые

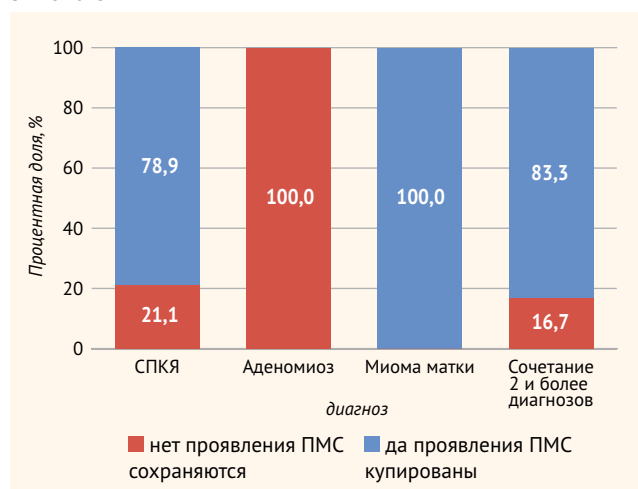
контрацептивы (терапия первой линии при отсутствии заинтересованности в беременности), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) – терапия второй линии) и витаминно-минеральных комплексов и биологически активных добавок [12–14]. При заинтересованности женщины в контрацепции на момент обращения с перечисленными жалобами, особенно при выраженных симптомах и отсутствии эффекта от других перечисленных методов, следует в первую очередь рассмотреть тактику подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и овуляции для нивелирования циклических изменений, обусловленных флюктуацией гонадных стероидов, при помощи назначения комбинированных эстроген-прогестиновых пероральных контрацептивов [15].

Содержащие дроспиренон КОК (особенно с сокращенным перерывом в приеме таблеток (например, 3 мг дроспиренона + 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ): четыре, а не семь дней) эффективны и одобрены для лечения ПМДР [16]. Как было показано в представленном нами исследовании, уже через 3 мес. от начала применения препарата Димиа купирование симптомов предменструального синдрома отметили 77,8% (21 из 27) женщин с достижением полного регресса через 6 мес. применения препарата (подробные данные представлены на рис. 2). Данные об эффективности препарата были также получены отечественными исследователями, что было показано в ранее опубликованных работах Е.В. Сибирской, И.В. Кузнецовой, Н.Х. Хаджиевой и М.А. Геворкян и других авторов [17–20].

Если симптомы ПМДР сохраняются и/или наблюдается прорывное кровотечение, которое не проходит через три месяца, возможно увеличение дозы до 3 мг дроспиренона + 30 мкг ЭЭ. Если симптомы ПМДР не купируются при приеме более высоких доз эстрогена и КОК на основе дроспиренона, мы часто предлагаем попробовать гормональные КОК, которые принимают постоянно. Кроме того, следует наблюдать за женщинами с ПМДР, начинающими

● **Рисунок 2.** Частота купирования симптомов на фоне применения препарата, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол, через 3 мес.

● **Figure 2.** The frequency of relief of symptoms, associated with the use of drospirenone/ethinyl estradiol tablet after 3 months



прием КОК, поскольку у некоторых из них может наблюдаться ухудшение настроения при лечении КОК [21]. Если облегчение симптомов при монотерапии КОК неполное, можно добавить СИОЗС.

Данные исследований [16, 22] показывают, что КОК, содержащие этинилэстрадиол (ЭЭ) в дозе 20 мкг и дроспиренон в дозе 3 мг, с четырехдневным перерывом в приеме таблеток более эффективны, чем плацебо, для уменьшения симптомов ПМДР. Другие КОК могут быть эффективными, но они недостаточно изучены. В одном метаанализе девяти исследований КОК улучшили общие симптомы, но не симптомы депрессии при ПМС/ПМДР по сравнению с плацебо [15].

Хотя мы иногда предлагаем использование комбинированных КОК в непрерывном режиме, данные по этому подходу в процессе изучения неоднозначны. В одном исследовании не было обнаружено преимуществ непрерывного приема КОК при ПМДР по сравнению с плацебо или циклическим приемом КОК [23, 24]. Несмотря на эти ограничения, непрерывное применение КОК может рассматриваться как разумный вариант для женщин с ПМДР, которые не ответили на другие варианты лечения, в т. ч. такие как применение КОК с дроспиреноном с четырехдневным перерывом в приеме таблеток.

При анализе изменения профиля кровотечений на фоне применения препарата через 6 мес. 91,3% (n = 21/23) женщин с обильными болезненными менструациями отметили улучшение, что проявлялось в снижении объема (интерпретация по количеству используемых средств гигиены) и длительности кровянистых выделений, а также в субъективном улучшении самочувствия в виде снижения болезненных ощущений и усталости, сопутствующих менструациям ранее, до применения препарата. У 59,3% женщин с данными жалобами был установлен СПКЯ, у 14,8% – внутренний генитальный эндометриоз, у 3,7% – миома матки, у 22,2% – сочетание 2 и более из перечисленных диагнозов. Данный показатель улучшения качества жизни мы считаем одним из ключевых достижений применения комбинированного гормонального препарата у женщин репродуктивного возраста.

В проведенном нами исследовании также показана высокая эффективность в снижении выраженности гиперандрогении (преимущественно акне и в ряде случаев гирсутизма) на фоне применения препарата [25]. Гирсутизм чаще всего является проявлением синдрома поликистозных яичников или неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит фермента стероидогенеза 21-гидроксилазы) [26]. Согласно рекомендациям Эндокринологического общества от 2018 г. [2], первой линией лечения (за исключением женщин, имеющих установленные противопоказания или отказывающихся от данного вида терапии) являются комбинированные эстроген-прогестинные оральные контрацептивы. Механизмы действия КОК при гиперандрогении/гирсутизме заключаются в первую очередь в подавлении секреции гонадотропинов: снижении выработки андрогенов яичниками за счет ингибирования секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и в меньшей

степени фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что приводит к снижению продуцируемого яичниками тестостерона и других андрогенов. В исследованиях секреции гонадотропинов у женщин с СПКЯ концентрации ФСГ в сыворотке падали быстрее, чем концентрации ЛГ в сыворотке, но падение уровня ЛГ в сыворотке было более значительным (70% против 50%) [25].

На сегодняшний день накоплены данные, свидетельствующие о том, что КОК, содержащие дроспиренон или ципротерона ацетат, обладают сопоставимой клинической эффективностью при гирсутизме [2, 27, 28]. При выборе препарата следует руководствоваться не только эффективностью, но в первую очередь его безопасностью. Обеспокоенность тем, что дроспиренон может быть связан с более высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), чем некоторые другие прогестины, требует некоторых разъяснений. В 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) добавило пересмотренную маркировку КОК, содержащих дроспиренон, заявив, что они могут быть связаны с более высоким риском ВТЭ по сравнению с левоноргестрелом и некоторыми другими прогестинами. Особенно взвешенным решение должно быть при рассмотрении соотношения «риск – польза» у пациентов старше 40 лет и/или с ожирением. Однако следует отметить, что риск ВТЭ при приеме дроспиренона невелик и все же ниже, чем риск ВТЭ во время беременности. В настоящее время FDA не рекомендует женщинам прекращать прием КОК, содержащих дроспиренон, но предлагает во всех случаях оценивать индивидуальный риск ВТЭ перед назначением дроспиренон-содержащих КОК. Пациентам с наличием факторов рисков ВТЭ (ожирение, возраст старше 39 лет) следует отдавать предпочтение в назначении КОК, содержащих 20 мкг этинилэстрадиола. Были опасения, что КОК с более низкими дозами этинилэстрадиола (20 мкг по сравнению с 30–35 мкг) являются менее эффективны для купирования гиперандрогении. Однако в метаанализе 42 исследований было показано, что подавление концентрации общего и свободного тестостерона в сыворотке является сходным при приеме таблеток с дозой 20 мкг и 30–35 мкг [29].

Оценка эффективности терапии при гирсутизме целесообразна не ранее чем через 6 мес. применения препарата, поскольку фаза роста волосного фолликула длится примерно шесть месяцев; до этого момента значительное снижение роста волос может не произойти. При каждом визите до истечения 6 мес. возможна оценка промежуточных результатов в виде опроса пациентки, включающего вопросы ее удовлетворенности методом контрацепции и неконтрацептивным, в т. ч. косметическим, эффектом, а также в форме оценки изменения гирсутизного числа, рассчитанного по шкале Ф-Г для оценки оптимальности ответа на терапию.

Женщины с выраженным гирсутизмом и пациентки с субоптимальным эффектом от проводимой терапии КОК в монорежиме через 6 мес. являются кандидатами для рассмотрения вопроса о проведении комбинированной терапии (КОК + андрогены) [30]. Важно отметить, что

необходимо подождать не менее шести месяцев, прежде чем вносить какие-либо изменения в дозу назначенного препарата, добавлять препарат из другой группы или переходить на новое лекарство.

Также, согласно полученным нами данным, отмечена высокая комплаентность при применении препарата Димиа, в первую очередь связанная с благоприятным профилем переносимости данного препарата, а также высокой частотой достижения неконтрацептивных эффектов в группах пациентов, заинтересованных в них. Также следует отметить высокий процент женщин, выразивших готовность в дальнейшем использовании препарата, на момент проведения заключительного преаналитического опроса. 13 женщин отмечали появление мажущих кровянистых выделений в период адаптации (в течение 3 мес.). Только 6 из них (женщины, у которых не было беременностей и родов в анамнезе) в последующем отказались от продолжения использования препарата, сославшись на неудовлетворенность, связанную с необходимостью иметь при себе средство гигиены постоянно, а также с отсутствием заинтересованности в продолжении применения контрацепции в связи с отсутствием полового партнера ($n = 2$) или отсутствием ожидаемого результата в достижении неконтрацептивного эффекта ($n = 4$). Остальные пациенты (7 человек) продолжили принимать Димиа и отметили регресс данной жалобы по истечении 6 мес. применения препарата.

Обращает внимание факт, что преимущественно поводом для прекращения использования контрацепции послужило планирование беременности (24% женщин), что подчеркивает важность безопасности при назначении, и в особенности при длительном использовании, препарата у женщин в репродуктивном возрасте. Полная обратимость контрацептивного действия препарата, подтвержденная сопоставимой с общепопуляционной частотой наступления самопроизвольной беременности (29,2% в проведенном исследовании по сравнению с 30% в общей популяции), после отмены контрацептива в связи с появлением репродуктивных планов благоприятно характеризует препарат Димиа [31].

Ключевым, наряду с эффективностью, является показатель безопасности фармакологического средства: в результате проведенного нами исследования за время наблюдения ни одна пациентка не отметила появления новых симптомов, указывающих на манифестацию

тромбоэмболических или ишемических осложнений при применении препарата Димиа.

Ограничениями данного исследования является относительно малая выборка пациентов, однако следует отметить однородность когорты.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о фармакологической безопасности и благоприятной клинической переносимости данного препарата наряду с 100%-ной контрацептивной и высокой неконтрацептивной эффективностью. Благодаря антиминералокортикоидному и антиандрогенному действию применение препарата Димиа предупреждает увеличение массы тела и появление отеков, связанных с задержкой жидкости, вызываемой эстрогенами, что обеспечивает хорошую переносимость препарата, а также приводит к достижению косметического улучшения у пациенток с симптомами гиперандрогении и оказывает положительное воздействие на тягостные проявления предменструального синдрома, такие как выраженные психоэмоциональные нарушения, нагрубание молочных желез, головная боль, боль в мышцах и суставах и другие симптомы, ассоциированные с менструальным циклом. Информированность женщин о возможных побочных эффектах, об их обратимости, а также о преимуществах того или иного препарата способствует улучшению понимания возможных изменений, снижению тревожности и повышению комплаентности в продолжении применения эффективного и безопасного препарата.

Таким образом, препарат Димиа обладает благоприятным профилем клинической и фармакологической безопасности и эффективности, в связи с чем может быть рекомендован женщинам репродуктивного возраста, включая пациентов с СПКЯ, эндометриозом и миомой матки, в качестве надежного контрацептивного средства, а также для достижения неконтрацептивных эффектов в виде купирования проявлений предменструального синдрома и снижения выраженности косметических несовершенств кожи (высыпания по типу акне, гирсутизм) при полной обратимости контрацептивного действия у женщин, заинтересованных в реализации репродуктивных планов.



Поступила / Received 29.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2024

Принята в печать / Accepted 26.02.2024

Список литературы / References

1. Сухих ГТ, Прилепская ВН (ред.). *Национальные критерии приемлемости методов контрацепции*. М.; 2023. 270 с. Режим доступа: <https://phlebounion.ru/files/uploads/News/files/2023%20Национальные%20критерии%20приемлемости%20контрацепции%202023.pdf?ysclid=ltsgel31a7262359499>.
2. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1233–1257. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00241>.
3. Zorbas KA, Economopoulos KR, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):37–43. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3641-1>.
4. Bedaiwy MA, Allaire C, Yong P, Alfaraj S. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):38–53. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597308>.
5. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):223–236. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e8b073>.
6. Rousset P, Gregory J, Rousset-Jablonski C, Hugon-Rodin J, Regnard JF, Chapron C et al. MR diagnosis of diaphragmatic endometriosis. *Eur Radiol*. 2016;26(11):3968–3977. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4226-5>.
7. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoe M. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017;108(5):798–805. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.1165>.
8. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003;21(2):209–222. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41327>.
9. Harada T, Momoe M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis:

- a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1583–1588. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.051>.
10. Guzik DS, Huang LS, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1568–1573. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.027>.
 11. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD001019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001019.pub3>.
 12. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD001396. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001396.pub3>.
 13. van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79(7):562–575. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327831>.
 14. Bedaiwy MA, Casper RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril*. 2006;86(1):220–222. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.030>.
 15. de Wit AE, de Vries YA, de Boer MK, Scheper C, Fokkema A, Janssen CAH et al. Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(6):624–633. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.090>.
 16. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception*. 2005;72(6):414–421. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.08.021>.
 17. Рухляда НН. Доказательная медицина и модель алгоритма выбора гормонального контрацептивного препарата. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):107–111. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.107-111>.
Rukhlyada NN. Evidence-based medicine and a model for an algorithm to choose the best hormonal contraceptive. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(4):107–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.4.107-111>.
 18. Кузнецова ИВ. Выбор комбинированной оральной контрацепции для подростков и молодых женщин. *Акушерство и гинекология*. 2018;(1):35–40. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.35-40>.
Kuznetsova IV. Choice of combined oral contraception for adolescent girls and young women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(1):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.35-40>.
 19. Хаджиева НХ, Кузнецова ИВ. Возможности КОК-ДРСП у женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла. *Медицинский алфавит*. 2021;(26):23–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-26-23-27>.
Khadzhieva NH, Kuznetsova IV. Possibilities of COC-DRSP in women with stress-dependent menstrual irregularities. *Medical Alphabet*. 2021;(26):23–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-26-23-27>.
 20. Геворкян МА, Манухин ИБ, Кузнецов МИ, Смирнова СО. Контрацептивные и лечебные эффекты дроспиренонсодержащего гормонального контрацептива с режимом 24/4. *Гинекология*. 2013;15(3):14–16. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28196>.
Gevorkian MA, Manukhin IB, Kuznetsov MI, Smirnova SO. Contraceptive and therapeutic effects of drospirenone-containing hormonal antifertility agent with 24/4 dosage regimen. *Gynecology*. 2013;15(3):14–16. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28196>.
 21. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1154–1162. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>.
 22. Lopez LM, Kaptein A, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD006586. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006586.pub2>.
 23. Eisenlohr-Moul TA, Girdler SS, Johnson JL, Schmidt PJ, Rubinow DR. Treatment of premenstrual dysphoria with continuous versus intermittent dosing of oral contraceptives: Results of a three-arm randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2017;34(10):908–917. <https://doi.org/10.1002/da.22673>.
 24. Freeman EW, Halbreich U, Grubb GS, Rapkin AJ, Skouby SO, Smith L et al. An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levonorgestrel 90 mcg/ethinyl estradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception*. 2012;85(5):437–445. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.09.010>.
 25. Barbieri R, Chang J. *Management of hirsutism in premenopausal women*. UpToDate®, Wolters Kluwer; 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-hirsutism-in-premenopausal-women/print>.
 26. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1135–1142. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2429>.
 27. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N et al. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1258–1264. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02052>.
 28. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N et al. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1258–1264. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02052>.
 29. Zimmerman Y, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ, Blankenstein MA, Fauser BC. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(1):76–105. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt038>.
 30. Ezech U, Huang A, Landay M, Azziz R. Long-Term Response of Hirsutism and Other Hyperandrogenic Symptoms to Combination Therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(7):892–902. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6833>.
 31. Корсак СВ, Долгушина НВ, Корнеева ИЕ, Колода ЮА, Смирнова АА, Аншина МБ и др. *Женское бесплодие: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii-ZHenskoe-besplodie.pdf>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова
 Концепция и дизайн исследования – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова
 Написание текста – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова
 Сбор и обработка материала – Е.А. Межевитинова, П.Р. Абакарова
 Обзор литературы – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова
 Анализ материала – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова
 Статистическая обработка – М.В. Юрова
 Редактирование – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, П.Р. Абакарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova
 Study concept and design – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova
 Text development – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova
 Collection and processing of material – Elena A. Mezhevitinova, Patimat R. Abakarova
 Literature review – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova
 Material analysis – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova
 Statistical processing – Mariia V. Iurova
 Editing – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova, Patimat R. Abakarova
 Approval of the final version of the article – Elena A. Mezhevitinova, Mariia V. Iurova

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

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

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Юрова Мария Владимировна, 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; ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института последипломного образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; m_yurova@oparina4.ru

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; e_mezhevitinova@oparina4.ru

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; p_abakarova@oparina4.ru

Information about the authors:

Mariia V. Iurova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Postgraduate Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; m_yurova@oparina4.ru

Elena A. Mezhevitinova, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, 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; e_mezhevitinova@oparina4.ru

Patimat R. Abakarova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Senior researcher of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; p_abakarova@oparina4.ru