

Персонализированный подход к выбору контрацептива: взвешиваем все за и против

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье представлены последние данные о рисках развития осложнений на фоне применения комбинированных оральных контрацептивов, а также освещены лечебные эффекты применения гормональных контрацептивов.

Ключевые слова: комбинированная оральная контрацепция, тромбоз, тромбоз эмболия, эстрадиола валерат, диенгест, лечебные аспекты комбинированных оральных контрацептивов.

✉ katanikitina@mail.ru

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Персонализированный подход к выбору контрацептива: взвешиваем все за и против. Гинекология. 2017; 19 (3): 40–44. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.40-44

The personalized approach to choosing a contraceptive: weighing the pros and cons

Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The article presents the latest data on the risks of complications development on the background of the use of combined oral contraceptives, as well as the treatment effects of the use of hormonal contraceptives.

Key words: combined oral contraception, thrombosis, thromboembolism, estradiol valerate, dienogest, combined oral contraceptives.

✉ katanikitina@mail.ru

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. The personalized approach to choosing a contraceptive: weighing the pros and cons. Gynecology. 2017; 19 (3): 40–44. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.40-44

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) пользуются большой популярностью во всем мире, обеспечивая высокую контрацептивную надежность, хорошую переносимость, доступность, простоту применения и адекватный контроль менструального цикла. Спектр их применения расширен за счет дополнительных лечебных эффектов у пациенток с гиперандрогенией, дисменорей и меноррагией [1].

Теоретический риск наступления беременности на фоне использования КОК составляет 0,1% и в основном связан с нарушением правил приема препарата. Для унификации подхода к назначению КОК экспертами Всемирной организации здравоохранения и Центра по контролю за заболеваниями США были сформулированы медицинские критерии приемлемости использования средств контрацепции [1, 2]. Для женщин без сопутствующих заболеваний применение внутриматочных контрацептивов, имплантов, депо медроксипрогестерона ацетата и прогестин-содержащих препаратов не имеет ограничений (класс I). Использование эстрогенсодержащих препаратов в составе КОК, пластыря и влагалищного кольца классифицируется как класс II, т.е. преимущества метода перевешивают теоретический или доказанный риск развития возможных осложнений. Класс III и IV означает, что применение КОК в значительной степени повышает риск развития осложнений или противопоказано.

При выборе метода контрацепции помимо надежной профилактики незапланированной беременности необходимо учитывать потенциальное влияние используемых препаратов на углеводный и липидный обмен, систему гемостаза, сердечно-сосудистую систему и функцию других органов [2].

Известно, что эстрогены способствуют развитию гиперволемии (за счет увеличения продукции альдостерона) и оказывают положительное инотропное действие, увеличивая систолический и минутный объем сердца. Гиперволемиа и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может способствовать развитию артериальной гипертонии у предрасположенных к ней женщин [1]. Эстро-

гены повышают агрегацию тромбоцитов и приводят к снижению продукции антитромбина III. КОК (даже низкодозированные) увеличивают тромбогенный потенциал крови, способствуя увеличению уровней протромбина, факторов VII, VIII, X и фибриногена, а также снижению уровня фактора V [1, 2].

Вместе с тем эстрогены оральных контрацептивов оказывают положительное воздействие на жировой обмен за счет повышения содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и уменьшения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Доказано, что прогестины, имеющие высокую андрогенную активность (левоноргестрел), увеличивают уровень ЛПНП и уменьшают продукцию ЛПВП. При этом прогестины III поколения (гестоден, норгестимат, дезогестрел) увеличивают уровень ЛПВП и снижают ЛПНП в крови. Таким образом, применение контрацептивов, содержащих прогестины с высокой андрогенной активностью, приводит к нивелированию положительного эффекта эстрогенов в отношении показателей липидного спектра крови. На фоне применения любых КОК происходит увеличение в крови уровня триглицеридов, однако как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза данная ситуация расценивается только у пациенток с исходной гипертриглицеридемией и метаболическим синдромом [3].

По данным ряда исследований, использование высокодозированных КОК (этинилэстрадиол более 35 мкг) или КОК, содержащих прогестин с андрогенным эффектом, в большинстве случаев нарушается толерантность к глюкозе и возрастает инсулинорезистентность [3]. Ранее сформулированные рекомендации Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), установившие возрастные ограничения для использования КОК до 35 лет для курильщиц и до 40 лет для некурящих, были пересмотрены и отменены в 1989 г., но только для здоровых некурящих женщин. Таким образом, некоторые КОК, согласно инструкции, могут быть безопасно использованы до периода наступления менопаузы [4].

Риски применения КОК

Наиболее распространенными побочными эффектами КОК являются вздутие живота, тошнота и нагрубание молочных желез, которые самостоятельно проходят в течение 2–3 мес [4]. Прорывное кровотечение развивается в результате атрофических процессов эндометрия и не свидетельствует о снижении контрацептивного эффекта. Данное осложнение чаще всего ассоциировано с использованием низкодозированных препаратов, пропуска в приеме таблеток, формирования фолликулярных кист, курения и параллельном использовании лекарственных средств, увеличивающих активность микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, фенитоин, рифампин) [5–7]. Применение прогестинов III поколения связано с меньшей частотой развития межменструальных кровотечений [8].

Если кровянистые выделения сохраняются более 3 мес, можно перейти на более дозированный препарат или на КОК, содержащий прогестины III поколения.

Аменорея является достаточно распространенным состоянием как на фоне непрерывного приема КОК, так и при их циклическом использовании. Чаще всего отсутствие менструальноподобной реакции в период перерыва развивается на фоне использования 20 мкг этинилэстрадиола и может быть устранено переводом пациентки на более дозированный препарат [7].

Ранее считалось, что при длительном использовании КОК повышается риск развития нерегулярных менструаций или аменореи после отмены препарата [9]. Согласно данным A.Davis и соавт., время восстановления самостоятельных регулярных менструаций после 1 года непрерывного применения КОК составляет 32 дня [10]. Если менструальный цикл не восстанавливается в течение 3 мес после отмены КОК, необходимо проведение обследования для установления причин аменореи, патогенетически не связанных с использованием контрацептивов.

Тяжелые осложнения при применении КОК развиваются только у пациенток с изначально неблагоприятным фоном (ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией). К ним относятся:

1. Увеличение риска развития инфаркта миокарда у курящих женщин в возрасте старше 35 лет [11–16].
2. Риск артериальных тромбозов – 2 дополнительных случая из 10 тыс. женщин в течение 1 года [12, 17].
3. Развитие артериальной гипертензии – дополнительные 41,5 случая на 10 тыс. человеко-лет. После прекращения использования КОК риск сравнялся с общим в популяции [18].
4. Незначительное увеличение риска ишемического инсульта (дополнительные 11,3 случая на 100 тыс. пациентов в год у женщин с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и ожирением) [19–23].
5. Риск развития геморрагического инсульта повышен при использовании КОК у пациенток старшего возраста, курящих, с артериальной гипертензией, мигренями с аурой, ожирением, дислипидемией и при наличии мутации генов тромбофилии [24, 25].
6. Риск венозных тромбозов и тромбоемболии возрастает в 2–4 раза [26–29].

Доказано, что наименьший риск развития венозных тромбозов связан с применением КОК, в состав которых входит прогестин II поколения (левоноргестрел). Однако абсолютный риск незначителен и считается приемлемым с медицинской точки зрения, учитывая многие преимущества КОК [29].

Результаты исследования, проведенного учеными Королевского колледжа врачей общей практики (RCGP), включившего 50 тыс. женщин, доказывают, что применение КОК значительно снижает риск развития колоректального рака, рака яичников и рака матки [30]. Заболеваемость раком молочной железы была сходной с популяционными показателями, однако наблюдались тенденции увеличения риска развития рака шейки матки и опухолей центральной нервной системы. Риск уменьшился после прекращения использования КОК и через 10 лет возвращался к популяционным показателям.

Обсуждается вопрос о длительности применения КОК и рисках развития осложнений в возрастном аспекте. Биологический возраст женщины не является достоверным маркером старения репродуктивной системы [31, 32]. В связи с этим рабочей группой экспертов STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) была разработана система критериев оценки возрастных изменений функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (STRAW+10). В ее основу легли результаты проспективного мультиэтнического исследования SWAN, посвященного изучению динамики изменений общеизвестных биомаркеров репродуктивного здоровья и выявлению их возможной корреляции с клиническими симптомами пери- и менопаузы. Когорта состояла из 3 тыс. женщин в возрасте от 42 до 52 лет, а продолжительность наблюдения была 15 лет [31–36].

В случае если пациентка использует оральные контрацептивы, что является безопасным до возраста менопаузы, трудно определить, в какой стадии репродуктивного здоровья она находится [37]. На фоне КОК, как правило, отсутствуют вазомоторные проявления и цикличность менструальноподобных реакций сохранена. Учитывая ограничения по времени безопасного применения менопаузальной гормональной терапии, экспертами было рекомендовано применение продленной оральной контрацепции до возраста менопаузы.

Лечебные аспекты КОК

По мере развития науки и накопления опыта применения КОК значительно расширился спектр показаний к их назначению. Помимо хорошо изученного контрацептивного эффекта все чаще препараты назначаются с лечебной целью. Лечебный эффект гормональных контрацептивов обуславливается их центральным и периферическим механизмами действия, основанными на подавлении овуляции в результате снижения циклической секреции гонадотропинов и в подавлении пролиферации эндометрия и эпителия желез.

Наиболее часто лечебные эффекты гормональной контрацепции используются для:

- нормализации менструального цикла;
- лечения дисменореи;
- уменьшения объема менструальной кровопотери и профилактики железодефицитной анемии;
- устранения овуляторных болей;
- уменьшения выраженности предменструального синдрома;
- купирования проявлений гиперандрогении;
- ускорения эпителизации после конизации шейки матки.

Первоначально с лечебной целью КОК использовались для проведения гормонального гемостаза при аномальных маточных кровотечениях (АМК) ювенильного периода. АМК являются достаточно частой патологией, характеризуются рецидивирующим течением и приводят к нарушению репродуктивной функции.

При умеренном АМК предпочтение отдается монофазным КОК, содержащим 30 мкг этинилэстрадиола. Терапия проводится по схеме: по 1 таблетке каждые 8 ч до остановки кровотечения (48 ч), далее по 1 таблетке каждые 12 ч (5 дней), далее по 1 таблетке 1 раз в день (21 день). Если кровотечение возобновилось при переходе на 1 таблетку в сутки, возможно увеличить дозу до 1 таблетки 2 раза в сутки все 21 день. Длительность терапии должна быть не менее 6 мес [38, 39].

При развитии тяжелого АМК гемостатическая терапия проводится с использованием КОК с содержанием 30–35 мкг этинилэстрадиола. Назначается по 1 таблетке каждые 4–6 ч до остановки кровотечения (обычно 24 ч), далее по 1 таблетке каждые 8 ч (3 дня), далее по 1 таблетке каждые 12 ч (минимум 2 нед). Если кровотечение не останавливается в течение 24 ч, необходимо перейти на внутривенное введение конъюгированных эстрогенов: по 25 мг каждые 4–6 ч до остановки кровотечения (максимум 6 доз).

Необходимо учитывать, что проведение высокодозной терапии КОК (монофазные КОК с 50 мкг этинилэстрадиола) повышает риск развития тромботических осложнений и по продолжительности не должно превышать 3 мес.

При наличии противопоказаний к применению эстрогенов (системные заболевания, мигрень с аурой, тромбозы, заболевания печени, опухоли) гемостаз достигается за счет назначения прогестерона.

Хорошо изучено и широко применяется назначение КОК для стимуляции овуляции по принципу развития ребаунд-эффекта отмены. Оно заключается в кратковременном торможении гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы на фоне применения КОК с последующим восстановлением ее функций после отмены использования препаратов. Период приема гормональных контрацептивов с этой целью составляет 2–3 мес.

КОК могут быть назначены пациенткам с миомой матки. Доказано, что на фоне их применения значительно снижается объем менструального кровотечения, а за счет антипролиферативного действия прогестерона стабилизируется или замедляется прогрессирование заболевания. Безусловно, назначение КОК не является методом лечения гиперпластических процессов матки, но оказывает благоприятное симптоматическое действие и в ряде случаев позволяет избежать оперативного лечения.

Выбор препарата для достижения лечебного эффекта определяется периферическим действием его гестагенного компонента. Так гестоден и дроспиренон помимо гестагеновых связываются с минералокортикоидными рецепторами, что обуславливает их антиминералокортикоидное действие. КОК, содержащие эти прогестины, эффективны при предменструальном синдроме и способствуют выведению лишней жидкости из организма.

Медроксипрогестерона ацетат взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами и благодаря этому обладает незначительной глюкокортикоидной активностью. Ципротерона ацетат, хлормадина ацетат, диенгест и дроспиренон связываются с рецепторами андрогенов и оказывают дополнительное антиандрогенное действие [1]. Эти препараты эффективны для достижения косметического эффекта у пациенток с акне, андрогенной алопецией и гирсутизмом.

Один из гестагенов III поколения – диенгест. Он является производным 19-нортестостерона. Фармакологический профиль диенгеста отличается высокой специфичностью в отношении прогестероновых рецепторов, избирательным действием на эндометрий и отсутствием эстрогенной и андрогенной активности. Антигонотропное действие выражено умеренно. К важным особенностям диенгеста относится его благоприятное действие на центральную нервную систему в виде улучшения сна, повышения концентрации внимания, а также когнитивных функций [1].

Долгие годы в качестве эстрогенного компонента КОК использовался этинилэстрадиол. Именно с его дозировкой было ассоциировано повышение вероятности венозной тромбоэмболии [10]. С целью снижения данных рисков были разработаны другие препараты, содержащие эстрадиол. К ним относится препарат Клайра®, содержащий эстрадиола валерат и диенгест. Эстрадиола валерат в организме быстро трансформируется в эстрадиол [1]. Проведенные исследования доказали высокую эффективность и более низкие риски развития тромботических и других осложнений на фоне использования эстрадиола валерата. Кроме того, препарат может быть использован в перименопаузальном возрасте (согласно критериям STRAW) и эффективен в отношении нормализации цикличности менструаций и уменьшения объема менструального кровотечения [32, 33].

Эпителиальные выстилки влагалища и уретры являются эстрогензависимыми тканями, а дефицит эстрогенов приводит к истончению эпителия, развитию атрофии, сопровождающейся симптомами сухости, зуда и диспареунии. Симптомы атрофии влагалища, как правило, прогрессируют и ухудшаются с течением времени. Дефицит эстрогенов приводит к снижению кровотока во влагалище и вульве, что является основной причиной уменьшения выработки смазки и развития сексуальной дисфункции [33]. Применение эстрадиола валерата в составе КОК Клайра® позволяет быстро купировать атрофические процессы и

нормализовать процессы пролиферации эпителия половых органов [20].

Заключение

По мере накопления знаний и создания новых форм значительно расширился спектр показаний для назначения гормональных контрацептивов. Контрацептивный эффект препаратов основан на центральном действии и связан с подавлением выработки гонадотропинов. Данный механизм реализуется вне зависимости от состава и дозировки оральных контрацептивов. Лечебный же эффект КОК обусловлен прежде всего периферическим действием гестагенного компонента, входящего в состав контрацептива. В связи с этим индивидуализированный подход к назначению КОК обусловлен учетом всех желаемых и возможных побочных эффектов выбранного препарата. Грамотное назначение КОК с учетом их возможных эффектов позволяет предотвратить реализацию риска развития побочных эффектов, обеспечивает надежную контрацепцию и при необходимости оказывает лечебное действие.

В настоящее время продолжаются поиск и разработка препаратов, применение которых не повышало бы риска развития тромботических осложнений, оказывало благоприятное влияние на липидный профиль без потери желаемого контрацептивного эффекта. Кроме того, возрастные ограничения по использованию оральных контрацептивов делают невозможным применение некоторых препаратов женщинами после 45 лет.

Появление на рынке препарата, содержащего прогестерон III поколения диенгест и эстрадиола валерат (препарат Клайра®), позволило решить многие проблемы одновременно. Прежде всего, хороший контрацептивный эффект при низкой дозировке лекарственных составляющих; во-вторых, широкий спектр лечебных эффектов (антипролиферативное и антиандрогенное действие); в-третьих, низкий риск развития осложнений, что позволяет использовать препарат до менопаузы [32, 33].

Литература/References

1. FDA Office of Surveillance and Epidemiology. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>
2. US Food and Drug Administration. Birth Control Pills Containing Drospirenone: Label Change-Products may be associated with a higher risk for blood clots. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm299605.htm>
3. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003; 349: 1443.
4. Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception* 1995; 51: 283.
5. ESHRE Capri Workshop Group, Collins J, Crosignani PG. Endometrial bleeding. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 421.
6. Endrikat J, Gerlinger C, Plettig K et al. A meta-analysis on the correlation between ovarian activity and the incidence of intermenstrual bleeding during low-dose oral contraceptive use. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 107.
7. Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:628.
8. Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD004861.
9. Jacobs HS, Kruth UA, Hull MG, Franks S. Post-"pill" amenorrhoea-cause or coincidence? *Br Med J* 1977; 2: 940.
10. Davis AR, Kroll R, Soltes B et al. Occurrence of menses or pregnancy after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril* 2008; 89: 1059.
11. Chasan-Taber L, Stampfer MJ. Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 467.
12. Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease (first of two parts). *N Engl J Med* 1981; 305: 612.
13. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1981; 1: 541.

14. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257.
15. Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1989; 298: 165.
16. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Shapiro S. Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1065.
17. Petitti DB. Hormonal contraceptives and arterial thrombosis – not risk-free but safe enough. *N Engl J Med* 2012; 366: 2316.
18. Curtis KM, Chisman CE, Peterson HB, WHO Programme for Mapping Best Practices in Reproductive Health. Contraception for women in selected circumstances. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1100.
19. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348: 498.
20. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348: 505.
21. Heinemann LA, Lewis MA, Thorogood M et al. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from International Study on Oral Contraceptives and Health of Young Women. *BMJ* 1997; 315: 1502.
22. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A et al. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 1996; 335: 8.
23. Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth WT Jr et al. Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med* 1997; 127: 596.
24. Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1202.
25. Bushnell C, McCullough LD, Avad IA et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 1545.
26. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
27. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
28. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015; 350: b2135.
29. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD010813.
30. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651.
31. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1159.
32. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 598.
33. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 746.
34. Randolph JF Jr, Sowers M, Gold EB et al. Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1516.
35. Van Voorhis BJ, Santoro N, Harlow S et al. The relationship of bleeding patterns to daily reproductive hormones in women approaching menopause. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 101.
36. Gold EB, Colvin A, Avis N et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health* 2006; 96: 1226.
37. Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38: 519.
38. APGO educational series on women's health issues. Clinical management of abnormal uterine bleeding. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics, 2006.
39. Rimsza ME. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Rev* 2002; 23: 227.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

E-mail: kalyanikitina@mail.ru