

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.2.001>
УДК 618.14-005.1-007-055.2



Можейко Л.Ф.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Аномальные маточные кровотечения раннего репродуктивного периода

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 04.04.2023

Принята: 07.04.2023

Контакты: ginekolog@bsmu.by

Резюме

Введение. Аномальные маточные кровотечения раннего репродуктивного периода (АМК) – патологические кровотечения, обусловленные функциональными или структурными изменениями эндо- и миометрия с возраста менархе до 35 лет включительно. В статье представлен обзор собственных исследований и современных литературных данных, посвященных рекомендациям по тактике ведения таких пациентов, методам лечения, способствующим остановке кровотечений, регуляции менструальной функции для профилактики рецидивов АМК и коррекции репродуктивных нарушений с целью сохранения фертильной функции.

Цель. Оптимизация терминологии, диагностики, лечения и тактики ведения женщин раннего репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями в современных условиях.

Результаты. Проведено исследование 63 женщин, средний возраст которых составил $27,1 \pm 0,5$ года. Изучался анамнез и профиль менструальных кровотечений. Диагностика АМК включала общий осмотр и гинекологическое исследование, анализ показателей системы гемостаза, УЗИ органов малого таза, выполнение в соответствии с показаниями гистероскопии с биопсией эндометрия или раздельным выскабливанием цервикального канала и полости матки. Лечение проводили с использованием симптоматической терапии (кровоостанавливающие лекарственные средства, фитопрепараты, нестероидные противовоспалительные средства, иммуномодуляторы), при отсутствии эффекта назначали гормональный гемостаз с последующей медикаментозной коррекцией для профилактики рецидивов.

Выводы. Частота аномальных маточных кровотечений в структуре гинекологических заболеваний раннего репродуктивного периода составляет 11,5–37,9%. Свыше 50% всех обращений молодых женщин к врачу – акушеру-гинекологу обусловлены аномальными маточными кровотечениями. Обследование пациентов с АМК должно включать тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр, проведение клинико-лабораторной и визуальной диагностики; в случаях рецидивов обильных маточных кровотечений, особенно с возраста менархе, необходима консультация гематолога для исключения патологии в системе гемостаза.

Предложенная схема лечения оказалась эффективной у 92,7% пациентов. В течение 6–9 месяцев сформировался полноценный овуляторный цикл с нормальной менструальной функцией. При аномальных маточных кровотечениях в раннем

репродуктивном периоде необходимо динамическое наблюдение пациентов ежемесячно до стабилизации характера менструальной функции, в дальнейшем контрольное обследование рекомендуется проводить 1–2 раза в год.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, ранний репродуктивный период, обильные кровотечения, диагностика, лечение, медицинская профилактика

Mozheyko L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Abnormal Uterine Bleeding in the Early Reproductive Period

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 04.04.2023

Accepted: 07.04.2023

Contacts: ginekolog@bsmu.by

Abstract

Introduction. Abnormal uterine bleeding of the early reproductive period (AUB) is pathological bleeding caused by functional or structural changes in the endo- and myometrium from the age of menarche to 35 years inclusive. The article presents a review of our own research and current literature data on recommendations on the tactics of managing such patients, methods of treatment that help stop bleeding, regulation of menstrual function to prevent recurrence of AUB and correction of reproductive disorders in order to preserve fertility.

Purpose. Optimization of terminology, diagnosis, treatment and management of women of early reproductive age with abnormal uterine bleeding in modern conditions.

Results. A study was conducted on 63 women, whose average age was 27.1 ± 0.5 years. The history and profile of menstrual bleeding was studied. Diagnosis of AUB included a general examination and gynecological examination, analysis of indicators of the hemostasis system, ultrasound of the pelvic organs, performance in accordance with the indications of hysteroscopy with endometrial biopsy or separate curettage of the cervical canal and uterine cavity. The treatment was carried out using symptomatic therapy (hemostatic drugs, herbal remedies, non-steroidal anti-inflammatory drugs, immunomodulators), in the absence of an effect, hormonal hemostasis was prescribed, followed by drug correction to prevent relapses.

Conclusions. The frequency of abnormal uterine bleeding in the structure of gynecological diseases of the early reproductive period is 11.5–37.9%. Over 50% of all young women's visits to an obstetrician-gynecologist are due to abnormal uterine bleeding. Examination of patients with AUB should include a thorough history taking, physical examination, clinical, laboratory and visual diagnostics; in cases of recurrence of heavy uterine bleeding, especially from the age of menarche, a hematologist should be consulted to exclude pathology in the hemostasis system. The proposed treatment regimen was effective in 92.7% of all patients. Within 6–9 months, a full-fledged ovulatory cycle with

normal menstrual function was formed. In case of abnormal uterine bleeding in the early reproductive period, it is necessary to dynamically monitor patients every month until the nature of the menstrual function stabilizes; in the future, a follow-up examination is recommended to be carried out 1–2 times a year.

Keywords: abnormal uterine bleeding, early reproductive period, heavy bleeding, diagnosis, treatment, medical prevention

■ ВВЕДЕНИЕ

Частота аномальных маточных кровотечений (АМК) раннего репродуктивного периода в структуре гинекологических заболеваний колеблется от 11,5 до 37,9%. Более половины всех обращений к акушеру-гинекологу связаны с проблемой аномальных маточных кровотечений [1]. Сложность ведения таких пациентов обусловлена психологическими особенностями их организма в условиях увеличения гинекологической и соматической патологии, при которой АМК являются одним из ведущих клинических проявлений [2].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация терминологии, диагностики, лечения и тактики ведения женщин раннего репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями в современных условиях.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 63 женщины с АМК, которые находились на лечении в гинекологическом отделении УЗ «1-я ГКБ» г. Минска. Возраст пациентов находился в пределах от 15 до 35 лет, в среднем составил $27,1 \pm 0,5$ года.

Объем исследований включал оценку жалоб, тщательный сбор анамнеза, уточнение вопросов наследственной патологии системы гемостаза, общий и гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. Всем женщинам выполняли общеклинические исследования в соответствии с клиническим протоколом, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аномальные маточные кровотечения раннего репродуктивного периода – это кровотечения из матки, не связанные с беременностью и не соответствующие параметрам нормальной менструальной функции (5–80 мл 4–8 суток каждые 24–38 дней), вызывающие физический и психический дискомфорт с возраста менархе до 35 лет включительно [1]. Аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода (АМК ПП) называются кровотечения, чрезмерные по длительности (более 7 дней), объему кровопотери (более 80 мл), с интервалом менее 21 дня или более 45 дней.

АМК могут иметь различный генез, определяющий тактику ведения. Термин «дисфункциональное маточное кровотечение», который ранее использовался в тех случаях, когда не было выявлено никакой системной или локальной структурной причины кровотечения, не включен в новую классификационную систему. От этого

термина решено отказаться, так как такие пациенты, как правило, имели одну или несколько причин АМК либо их сочетание: коагулопатию, нарушение овуляции или локальное нарушение гемостаза в эндометрии [2].

Термин «меноррагия», обозначающий чрезмерную менструацию по объему кровопотери, заменен на термин «тяжелое менструальное кровотечение». Термин «метроррагия», обозначающий кровотечения, возникающие между регулярными менструациями эпизодически либо в четко определенные дни, заменен на термин «межменструальное кровотечение» [3].

Хроническое АМК определяют как кровотечение из матки, которое является ненормальным по объему, частоте и продолжительности, повторяющееся на протяжении более 3 месяцев за последние полгода. Хроническое АМК, как правило, не требует немедленного вмешательства.

Острое АМК – эпизод сильного маточного кровотечения, требующий немедленного вмешательства для предотвращения дальнейшей кровопотери. Острое АМК может быть самостоятельным либо может возникать на фоне хронического АМК (табл. 1).

Отсутствие единой терминологии и универсальной классификационной системы АМК существенно затрудняло проведение научных исследований и разработку стандартов ведения таких пациентов. В связи с этим международной экспертной группой под эгидой FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) была создана новая классификация маточных кровотечений – PALM-COEIN [4], которая принята во многих европейских странах, США, Канаде, а также в России, Казахстане и др. В классификационной системе PALM-COEIN представлено 9 категорий АМК: polyp (полип); adenomyosis (аденомиоз); leiomyoma (лейомиома); malignancy (малигнизация) и hyperplasia (гиперплазия); coagulopathy (коагулопатия); ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция); endometrial (эндометриальное); iatrogenic (ятрогенное) и not yet classified (еще не классифицировано); наличие любой из указанных категорий обозначается цифрой 1, отсутствие – 0 [2, 4].

Согласно классификации все аномальные маточные кровотечения разделены на 9 основных категорий, которые расположены в соответствии с причинами PALM-COEIN (табл. 2).

Первые четыре категории, объединенные в группу PALM, отражают структурные изменения, которые могут быть диагностированы методами визуализации и/или гистологически. Категория лейомиома (L) подразделена на две: субмукозная миома (LSM) и другие виды миом, не деформирующих полость матки (LO).

Группа COEIN включает четыре категории неорганических причин АМК, не поддающихся объективизации, а также еще одну категорию неклассифицированных нарушений [3].

В пубертатном периоде АМК преимущественно обусловлены ановуляцией в результате незрелости и дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Следует отметить, что причинами АМК в этой возрастной группе могут быть наследственные нарушения в системе гемостаза, частота которых постоянно растет, а также воспалительные заболевания органов малого таза [1, 3, 7].

Многочисленные исследования последних лет убеждают, что АМК в этом возрасте могут быть проявлением не только гинекологических заболеваний, но и соматической патологии. При диагностике маточного кровотечения следует



Таблица 1
Терминология маточного кровотечения
Table 1
Terminology of uterine bleeding

Характеристика	Терминология	Описание
Объем	Тяжелое менструальное кровотечение	Тяжелая менструальная потеря крови, которая нарушает физическую, эмоциональную, социальную, материальную составляющую качества жизни женщины, которая может быть единственным признаком либо может сочетаться с другими симптомами (более 80 мл)
	Легкое менструальное кровотечение	Менструальная кровопотеря менее 5 мл
Интервал	Нерегулярное менструальное кровотечение	Менее 8 менструальных циклов в год
	Отсутствие менструального кровотечения	Отсутствие менструального кровотечения в течение 90 дней
Частота	Редкие менструальные кровотечения	Кровотечение с интервалом >38 дней (1–2 эпизода за 90-дневный период)
	Частые менструальные кровотечения	Кровотечение с интервалом <24 дней (более 4 эпизодов за 90-дневный период)
Продолжительность	Пролонгированное менструальное кровотечение	Длительность менструальной кровопотери превышает 8 дней
	Укороченное менструальное кровотечение	Длительность менструальной кровопотери менее 4,5 дня
Нерегулярные, кровотечения вне менструального кровотечения	Межменструальное кровотечение	Нерегулярные эпизоды маточного кровотечения, обычно легкие и короткие, возникающие между нормальными менструальными кровотечениями
Острое либо хроническое аномальное маточное кровотечение	Острое АМК	Эпизод кровотечения у небеременной женщины репродуктивного возраста в объеме, требующем немедленного вмешательства для предотвращения дальнейшей кровопотери
	Хроническое АМК	Кровотечение, аномальное по объему, продолжительности и/или частоте, которое присутствует в большинстве менструальных циклов за последние 6 месяцев

Таблица 2
Причины аномальных маточных кровотечений
Table 2
Causes of abnormal uterine bleeding

Polip (полип)		Coagulopathy (коагулопатия)
Adenomyosis (аденомиоз)		Ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция)
Leiomyoma (лейомиома)	Субмукозная (LSM) Другие виды (LO), не деформирующие полость матки	Endometrial (эндометриальное)
Malignancy (малигнизация) и hyperplasia (гиперплазия)		Iatrogenic (ятрогенное) Not yet classified (не классифицированное)
PALM	COEIN	

исключить: самопроизвольное прерывание беременности, особенно у сексуально активных женщин; патологию матки (миому, полипы эндометрия, эндометрит, аденомиоз, аденокарциному); патологию влагалища и шейки матки (вульвовагинит, эрозию, полип); патологию яичников (поликистозные яичники, опухоли и опухолевидные образования); эндокринную патологию (гипотиреоз, гипертиреоз, болезнь Аддисона или Кушинга, гиперпролактинемию, постпубертатную форму врожденной дисфункции коры надпочечников, опухоли надпочечников, синдром «пустого турецкого седла», мозаичный вариант синдрома Тернера), а также заболевания печени и почек. Кроме того, при рецидивирующих АМК с возраста менархе необходимо исключить наследственную патологию системы гемостаза (болезнь Виллебранда и дефицит плазменных факторов гемостаза, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, тромбастению Гланцмана, Бернара – Сулье, Гоше, лейкемию, апластическую анемию и железодефицитную анемию) [5, 6]. Следует также учитывать, что АМК могут возникать на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, глюкокортикостероидов, длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов, антиагрегантов, антикоагулянтов, психотропных средств, химиотерапии [7].

Для диагностики АМК предлагается учитывать следующие параметры: продолжительность менструаций более 8 дней на фоне укорочения (менее 21–24 дней) или удлинения (более 38–45 дней) менструального цикла, объем кровопотери более 80 мл при отсутствии структурной патологии эндометрия, наличие межменструальных или посткоитальных кровянистых выделений. Для подтверждения ановуляторного менструального цикла следует определять концентрацию прогестерона в сыворотке крови (менее 9,5 нмоль/л на 21–25-й дни менструального цикла); измерять базальную температуру (монофазный характер) и оценивать результаты УЗИ (отсутствие преовуляторного фолликула) [7].

Обследование пациентов с АМК должно включать тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр, проведение соответствующей клинико-лабораторной и визуальной диагностики, а в случаях неэффективности медикаментозной терапии обильных маточных кровотечений, особенно повторяющихся, необходима консультация гематолога для исключения патологии в системе гемостаза [8].

При выборе тактики ведения молодых женщин с АМК важная роль отводится общемедицинскому, наследственному и акушерско-гинекологическому уточнению анамнестических данных. Необходимо выяснить возраст менархе, так как при менархе в возрастной группе старше 15 лет отмечается более высокая вероятность ановуляторных менструальных циклов [7, 9]. Уже на первом визите к врачу необходимо уточнять семейный анамнез в отношении характера менструальной функции, скрытых нарушений в системе гемостаза, аутоиммунной патологии, эндокринных нарушений и онкологических заболеваний [8].

Следует обратить внимание на качество питания, использование диет, характер физической активности, а также на наличие факторов психосоциального стресса, которые могут являться причиной патологических кровотечений.

Каждая девушка начиная с подросткового возраста должна вести менструальный календарь с указанием продолжительности месячных и межменструальных интервалов, обязательно необходимо отмечать случаи нерегулярных кровотечений, а также количество используемых прокладок ежедневно. Использование более 3 прокладок

или 6 тампонов в день на протяжении 3 или более дней, особенно при наличии сгустков крови, свидетельствует о значительном объеме кровопотери (более 80 мл).

Изменения массы тела, ночная потливость могут указывать на эндокринные нарушения (гипотиреоз). Часто возникающие носовые кровотечения, кровоподтеки, частые кровотечения из десен характерны для скрытых дефектов в системе гемостаза [9]. Гирсутизм, акне и выпадение волос – частые признаки синдрома поликистозных яичников, а отделяемое из сосков может указывать на микропролактиному [17].

Важно проводить тщательное обследование всех органов и систем, в особенности мочеполовой системы. Гинекологическое исследование включает осмотр наружных половых органов, осмотр в зеркалах, влагалищное, ректальное и бимануальное исследование. При этом важно обращать внимание на болезненность при тракциях шейки, матки и ее придатков, так как нередко это является симптомом воспалительных заболеваний органов малого таза. Кроме того, важно оценивать характер отделяемого из влагалища и шейки матки, а также необходимо уточнять наличие болезненности во время менструаций и половых контактов [10].

Медикаментозное лечение аномальных маточных кровотечений должно быть направлено на коррекцию психологического статуса, стабилизацию ритма менструаций, профилактику рецидивов АМК [11, 12]. В случаях отсутствия эффекта от лечебных мероприятий на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи следует своевременно госпитализировать таких пациентов в гинекологический стационар. Показаниями для госпитализации являются маточное кровотечение, сопровождающееся снижением гемоглобина (<100 г/л) и гематокрита ($<25\%$), обильные и продолжительные менструации или профузное кровотечение.

Терапевтические мероприятия необходимо начинать с назначения кровеостанавливающих средств (дицинон, этамзилат натрия), а также ингибиторов перехода плазминогена в плазмин [13]. Транексамовая кислота вводится внутримышечно или внутривенно капельно в дозе 15 мг/кг не более 5 дней, при этом снижение кровопотери достигается в 40–60% случаев [14]. Кроме того, возможно назначение аминокaproновой кислоты. В случаях дисменореи целесообразно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в соответствии с клиническими протоколами рекомендуется ацеклофенак (аэртал) по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Показано назначение иммуномодулирующей терапии (полиоксидоний 6 или 12 мг ректально на ночь ежедневно 10 дней).

Параллельно проводится симптоматическая терапия: рекомендуется использовать кровеостанавливающие травяные сборы, витамины С и группы В, фитопрепараты на основе экстракта плодов *Vitex agnus castus* (мастодинон, циклодинон по 1 таблетке 2 раза в сутки) [13].

В случаях неэффективности гемостатической терапии назначается гормональный гемостаз с использованием монофазных комбинированных оральных контрацептивов или современных гестагенов [15, 16].

При толщине эндометрия до 8 мм назначаются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с этинилэстрадиолом и дезогестрелом или гестоденом (регулон, новинет, линдинет 20 или линдинет 30). При толщине эндометрия более 12–15 мм назначаются современные гестагены (дезогестрел 75 мкг и др.) по 2 таблетки в сутки в течение 10 дней [16, 17].

В последние годы нами одобрена схема с доказанной эффективностью применения монофазного КОК регулона по 1 таблетке каждые 6–8 часов (не более 100 мг/сут) до полного гемостаза с последующим постепенным снижением дозы до 1 табл/сут; продолжительность терапии – 21 день от начала лечения. Основанием явились данные о том, что максимальная концентрация КОК в крови достигается через 3–4 часа после перорального приема и снижается в последующие 3 часа [17].

При профузном маточном кровотечении, угрожающем жизни, вторичной постгеморрагической анемии тяжелой степени (гемоглобин ≤ 70 г/л, гематокрит менее 20%), подозрении на патологическую структуру эндометрия (полип, гиперплазия и др.) или в случаях рецидивирующих АМК, неэффективности гормонального гемостаза в течение 7 дней показано выполнение гистероскопического исследования с биопсией эндометрия или раздельным выскабливанием цервикального канала и полости матки с обязательным морфологическим исследованием полученного материала.

С целью регуляции менструальной функции девочкам подросткового возраста рекомендуется назначение фитопрепаратов (мастодинон или циклодинон по 1 таблетке 2 раза в сутки – 2 месяца, далее по 1 таблетке 1 раз в сутки – 2 месяца). Молодым женщинам с лечебной и контрацептивной целью назначаются низкодозированные монофазные КОК с этинилэстрадиолом (новинет, линдинет 30, линдинет 20) по стандартной схеме (21-дневные курсы с 7-дневным перерывом). Курс лечения – 4–6 месяцев. Хороший эффект достигается при назначении дезогестрела 75 мкг по 2 таблетки в сутки в течение 14 дней во вторую фазу менструального цикла или в пролонгированном режиме, курс лечения – 4–6 месяцев.

■ ВЫВОДЫ

1. Частота аномальных маточных кровотечений в структуре гинекологических заболеваний раннего репродуктивного периода колеблется от 11,5 до 37,9%. Свыше 50% всех обращений подростков и молодых женщин к акушеру-гинекологу обусловлены аномальными маточными кровотечениями.
2. Предложенная схема лечения оказалась эффективной у 92,7% всех пациентов, включенных в исследование. В течение 6–9 месяцев сформировался полноценный овуляторный цикл с нормальной менструальной функцией.
3. Терапия АМК в раннем репродуктивном периоде считалась эффективной при нормализации менструальной функции, отсутствии обильных и продолжительных менструаций, сопровождающихся дисменореей, и при нормальной структуре эндометрия по данным УЗИ.
4. При аномальных маточных кровотечениях в раннем репродуктивном периоде необходимо динамическое наблюдение пациентов ежемесячно до стабилизации характера менструальной функции, в дальнейшем контрольное обследование рекомендуется проводить 1–2 раза в год.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Uvarova E.V. Abnormal uterine bleeding during puberty. *Reproductive health of children and adolescents*. 2018;1:64–91. (in Russian)
2. Mozhejko L.F., Rubahova N.N., Vasil'eva L.N. *Terminology, diagnosis and therapy of abnormal uterine bleeding in reproductive age: a teaching aid*. Minsk: UO "BGMU", 2021. (in Russian)

3. Mozhejko L.F. Classification system for abnormal uterine bleeding in reproductive age. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2018;5:104–110. (in Russian)
4. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113:3–13.
5. James A.H. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2005;11:295–307.
6. Shankar M., Lee C.A., Sabin C.A. Disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG*. 2004;111:734–40.
7. Mozhejko L.F., Guzej I.A. *Uterine bleeding during puberty: diagnosis, treatment, rehabilitation. Teaching aid*. Minsk: BGMU. 2016;2. (in Russian)
8. Chernuha G.E., Il'ina L.M., Ivanov I.A. Abnormal uterine bleeding: making a diagnosis and choosing a treatment. *Gynecology*. 2018;20(4):4–8. (in Russian)
9. Vihko R., Apter D. Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycles: impact of early menarche. *J Steroid Biochem*. 1984;20(1):231–6.
10. *Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline 44*. London National Institute for Health and Clinical Excellence. 2007.
11. Matteson K.A., Rahn D.D., Wheeler T.L. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2013;121(3):632–43.
12. Deligeorgiou E., Karountzos V., Creatsas G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(1):74–8.
13. Gerasimova T.V. Abnormal uterine bleeding during puberty. *Medical aspects of women's health*. 2016;4:22–35. (in Russian)
14. Karounkos V., Cimaris P., Delegeorgiou E. Abnormal uterine bleeding during puberty. Examination, tactics of management and treatment – the current state of affairs. *Reproductive health of children and adolescents*. 2019;15(3):53–62. (in Russian)
15. Lethaby A., Faruhar C., Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000;4.
16. Mozhejko L.F. Modern hormonal contraception in early reproductive age. *Maternal and child health*. 2021;2(38):68–71. (in Russian)
17. Mozhejko L.F. Polycystic ovary syndrome: a modern view of the problem (literature review). *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2022;12(3): 390–403. (in Russian)