

Комплексная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин с избыточной массой тела и ожирением с применением миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1

А.В. Соловьева^{✉1}, И.Ф. Фаткуллин², А.Р. Ахметгалиев², Е.А. Винокурова³, Е.Ю. Алейникова¹, О.А. Кузнецова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Аннотация

Обоснование. Аномальные маточные кровотечения (АМК) в репродуктивном возрасте встречаются у 1/3 женщин и имеют значительное отрицательное влияние: вызывают анемию, нарушение социальной адаптации и неблагоприятно воздействуют на выполнение профессиональных обязанностей. Нередко причиной АМК-О (овуляторной дисфункции) являются избыточная масса тела (МТ) и ожирение (особенно висцеральное). Наиболее эффективным методом восстановления менструального цикла (МЦ) при ожирении является редукция МТ. Имеются данные о том, что комбинация инозитолов – миоинозитола (МИ) и D-хироинозитола (ДХИ) имела хорошие результаты в отношении потери МТ, частоты овуляции и наступления беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников.

Цель. Изучить влияние МИ и ДХИ в соотношении 5:1 в сочетании с диетой и физическими нагрузками на регуляцию МЦ у женщин с избыточной МТ и ожирением. **Материалы и методы.** На базе клиник Москвы, Казани и Тюмени на протяжении 2020–2021 гг. провели описательное исследование оценки эффективности модификации образа жизни (диета и физические нагрузки) с включением в качестве нутритивной поддержки комбинации 1000 мг МИ и 200 мг ДХИ (соотношение 5:1) у 353 женщин репродуктивного возраста с АМК-О, избыточной МТ или ожирением на протяжении 2–4 мес. Критерии эффективности: регулярность МЦ, динамика индекса МТ, окружности талии (ОТ), уровня глюкозы в сыворотке крови, свободного тестостерона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона. **Результаты.** Модификация образа жизни с включением комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 способствовала значительному укорочению МЦ до его физиологических параметров – средняя продолжительность 31±12,04 дня (на 1-м визите 44±19,51; $p=0,001$), уменьшению частоты обильных кровянистых выделений в 2,57 раза ($p=0,001$), увеличению частоты умеренных кровянистых выделений в 1,62 раза ($p=0,001$), повышению доли пациенток с регулярным МЦ в 2,69 раза ($p=0,001$). Это сопровождалось также снижением МТ (-3 кг; $p=0,001$), уменьшением ОТ (-2,5 см; $p=0,001$). Лабораторные тесты показали уменьшение содержания глюкозы в сыворотке крови (-1,3 ммоль/л; $p<0,05$), свободного тестостерона (-0,4 пг/л; $p<0,05$), лютеинизирующего гормона (-0,8 мМЕ/мл; $p<0,05$), увеличение уровня фолликулостимулирующего гормона (+0,1 мМЕ/мл; $p<0,05$).

Заключение. Результаты исследования (снижение МТ, уменьшение индекса МТ, ОТ, а также нормализация МЦ; $p<0,05$) позволяют рекомендовать женщинам с ожирением и избыточной МТ, страдающим АМК-О, средство Дикироген, содержащее МИ и ДХИ в соотношении 5:1, в качестве нутритивной поддержки в дополнение к модификации образа жизни.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, избыточная масса тела, ожирение, миоинозитол, D-хироинозитол, Дикироген

Для цитирования: Соловьева А.В., Фаткуллин И.Ф., Ахметгалиев А.Р., Винокурова Е.А., Алейникова Е.Ю., Кузнецова О.А. Комплексная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин с избыточной массой тела и ожирением с применением миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1. Гинекология. 2021; 23 (5): 402–406. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201200

Введение

Аномальные маточные кровотечения (АМК) в репродуктивном возрасте значительно влияют на здоровье женщин и встречаются с частотой до 30% случаев [1].

Традиционно АМК определяется как кровотечение свыше 80 мл в течение одного менструального цикла (МЦ) при объективном измерении [2, 3]. Однако диагноз АМК обыч-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Соловьева Алина Викторовна** – д-р мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: av_soloveva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6711-1563

Фаткуллин Ильдар Фаридович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: fatkullin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9673-9077

Ахметгалиев Артур Ринатович – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: ahmetgaliev.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-3415

Винокурова Елена Александровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: vinokurovaelena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6779-7566

Алейникова Екатерина Юрьевна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ketall@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1434-0386

Кузнецова Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: koa.15@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7093-877X

✉ **Alina V. Solovyeva** – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: av_soloveva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6711-1563

Ildar F. Fatkullin – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: fatkullin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9673-9077

Artur R. Akhmetgaliev – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: ahmetgaliev.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-3415

Elena A. Vinokurova – D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University. E-mail: vinokurovaelena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6779-7566

Ekaterina Yu. Aleynikova – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia. E-mail: ketall@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1434-0386

Olga A. Kuznetsova – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: koa.15@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7093-877X

Comprehensive therapy with myoinositol and D-chiroinositol in a 5:1 ratio for abnormal uterine bleeding in overweight and obese women

Alina V. Solovyeva^{✉1}, Ildar F. Fatkullin², Artur R. Akhmetgaliev², Elena A. Vinokurova³, Ekaterina Yu. Aleynikova¹, Olga A. Kuznetsova¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Abstract

Background. Abnormal uterine bleeding (AUB) occurs in one-third of women of reproductive age and has a significant impact on women's lives, causing anemia, impaired social adaptation and professional activity.

AUB-O (ovulatory dysfunction) is often caused by an excessive body mass (BM) and obesity (especially visceral). The most effective option for restoring menstrual cycle (MC) in obese women is BM reduction. There is evidence that the combination of inositols – myoinositol (MI) and D-chiroinositol (DCI) – has a beneficial effect on BM loss, ovulation frequency and getting pregnant in women with polycystic ovary syndrome.

Aim. To study the effect of MI and DCI in a 5:1 ratio in combination with diet and exercise on the regulation of MC in overweight and obese women.

Materials and methods. The study has been conducted in clinics of Moscow, Kazan and Tyumen for 2020–2021. It is a descriptive study assessing an efficacy of lifestyle modification (diet and exercise) plus a nutritional support with a combination of 1000 mg MI and 200 mg DCI (ratio 5:1) for 2–4 months in 353 women of reproductive age with AMK-O and overweight or obesity. Efficacy criteria include: MC regularity, BM index (BMI), waist circumference (WC), levels of serum glucose, free testosterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone.

Results. The study showed a significant shortening of MC to its physiological duration – 31 ± 12.04 days (vs 44 ± 19.51 days at the 1st visit; $p=0.001$), a decrease in the rate of heavy bloody vaginal discharge by 2.57 times ($p=0.001$), an increase in the rate of moderate bloody vaginal discharge by 1.62 times ($p=0.001$), an increase in the proportion of patients with regular MC by 2.69 times ($p=0.001$). These changes were accompanied by a decrease in BM (-3 kg; $p=0.001$), a decrease in WC (-2.5 cm; $p=0.001$). Laboratory tests revealed a decrease in serum glucose (-1.3 mmol/L; $p<0.05$), free testosterone (-0.4 pg/L; $p<0.05$), luteinizing hormone (-0.8 mIU/ml; $p<0.05$), and an increase in follicle-stimulating hormone (+0.1 mIU/ml; $p<0.05$) levels.

Conclusion. The results obtained (a decrease in BM, a decrease in BMI, WC, as well as MC restoration; $p<0.05$) make it possible to recommend Dikirogen containing MI and DCI in a 5:1 ratio as a part of comprehensive therapy for overweight and obese women with AUB-O.

Key words: abnormal uterine bleeding, overweight, obesity, myoinositol, D-chiroinositol, Dikirogen

For citation: Solovyeva AV, Fatkullin IF, Akhmetgaliev AR, Vinokurova EA, Aleynikova EYu, Kuznetsova OA. Comprehensive therapy with myoinositol and D-chiroinositol in a 5:1 ratio for abnormal uterine bleeding in overweight and obese women. *Gynecology*. 2021; 23 (5): 402–406. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201200

но основан на личном восприятии объема менструальной кровопотери и его отрицательном влиянии на повседневную жизнь: ограничение двигательной активности, повседневной деятельности, профессиональных функций и социальных взаимодействий [4, 5].

АМК бывает как при овуляторном, так и ановуляторном циклах. АМК на фоне овуляторного цикла характеризуется обильными, регулярными менструальными кровотечениями, возникающими между 21 и 32-м днями, тогда как в ановуляторных циклах обильное, часто продолжительное кровотечение происходит с интервалом 35 и более дней [6]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что около 1/2 больных женщин не обращаются за медицинской помощью, даже если она доступна. Анемизация женщин с АМК и нарушения здоровья (усталость, вялость, одышка при физической нагрузке) значительно снижают производительность труда, нарушают нормальную повседневную жизнь и влияют на социальное и эмоциональное благополучие женщин [7, 8].

В 2011 г., признавая назревшую необходимость, Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) опубликовала классификацию PALM-COEIN и клинические рекомендации с целью оказания помощи клиницистам в установлении диагноза, диагностических мероприятий и терапии АМК в репродуктивном возрасте [9]. В 2018 г. представили изменения в системе PALM-COEIN [1] но, по мнению ряда исследователей, нынешнее понимание механизмов менструальных кровотечений, а также многих патологических процессов АМК является неполным. Любой процесс, который нарушает нормальную эндокринную, паракринную или гемостатическую функции эндометрия, а также любое вмешательство в сократительную способность миометрия может вызвать АМК [7]. По мнению ряда авторов,

функциональные нарушения, в том числе и овуляторная дисфункция, являются самой частой причиной АМК и составляют 76% случаев [10]. Нередко к ановуляции и нарушениям МЦ приводят синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, избыточная масса тела (МТ), ожирение, гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы. Все более распространенным заболеванием, которое нарушает нормальное гормональное равновесие в эндометрии, является ожирение [11], наибольшее неблагоприятное влияние имеет висцеральное отложение жира (на талии) [12]. Превращение андростендиона, секретлируемого надпочечниками, в эстрон ароматазой в жировой ткани обеспечивает важный источник дополнительного эстрогена для эндометрия [13, 14]. Это приводит к чрезмерному росту эндометрия, обусловленному эстрогенами, и часто вызывает АМК, связанные с отторжением гиперплазированной функционального слоя. Наиболее эффективным методом восстановления МЦ при ожирении является редукция МТ. Недавно показано, что комбинация инозитолов – миоинозитола (МИ) и D-хироинозитола (ДХИ) имела хорошие результаты в отношении потери МТ, увеличения частоты овуляции и наступления беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников (ожирением, ановуляцией и гиперандрогемией) [15]. МИ и ДХИ являются вторичными мессенджерами, передающими сигналы от рецепторов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и инсулина, т.е. участвуют в регуляции действия половых гормонов и инсулина [16, 17].

Дополнительное свойство инозитолов – влияние на синтез грелина, что способствует снижению аппетита [17]. Кроме того, при пероральном применении инозитолы хорошо переносятся [18, 19] и практически не имеют побочных эффектов.

Таблица 1. Результаты сравнительного изменения МТ, ИМТ, ОТ по отношению к исходному

Table 1. Results of comparative changes in body mass, body mass index, waist circumference vs their baseline values

Визит		Изменение параметра	Wilcoxon Matched Pairs Test, p
1-й	2-й		
МТ, кг			
83 (±12,22)	80 (±11,98)	-3,0	0,001
ИМТ, кг/м²			
30,39 (±4,16)	29,06 (±4,2)	-1,33	0,001
ОТ, см			
90 (±12,09)	87,5 (±10,79)	-2,5	0,001

Таблица 2. Результаты сравнительного изменения параметров МЦ по отношению к исходному

Table 2. Results of comparative changes in menstrual cycle parameters vs their baseline values

Параметры МЦ	Визиты		Wilcoxon Matched Pairs Test, p
	1-й	2-й	
Регулярный, n (%)	109 (30,88)	293 (83)	0,001
Средняя продолжительность, дни	44±19,51	31±12,04	0,001
<i>Характер кровянистых выделений, %</i>			
Обильные	87 (24,65)	34 (9,6)	0,001
Умеренные	193 (54,67)	296 (83,9)	0,001
Скудные	68 (19,26)	18 (5,1)	0,001

С целью изучения влияния МИ и ДХИ в соотношении 5:1 в сочетании с диетой и физическими нагрузками на регуляцию МЦ у женщин с избыточной МТ и ожирением на базе клиник Москвы, Казани и Тюмени на протяжении 2020–2021 гг. провели наблюдательное описательное исследование. Под наблюдением находились 353 женщины.

Критерии включения: АМК-О (овуляторная дисфункция); избыточная МТ или ожирение; окружность талии (ОТ) более 80 см; отсутствие приема гормональных препаратов в течение 3 мес до включения в исследование; отсутствие заболеваний, требующих хирургического лечения; отсутствие заболеваний, требующих систематического приема лекарственных препаратов.

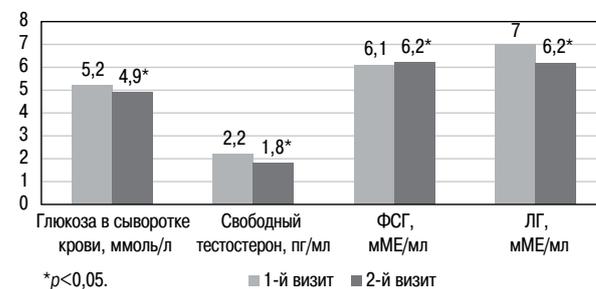
Критерии эффективности: регулярность МЦ, индекс МТ (ИМТ), ОТ, уровень глюкозы в сыворотке крови, уровень свободного тестостерона, ФСГ, ЛГ.

Всем женщинам в качестве 1-й линии терапии рекомендовали модификацию образа жизни – физические упражнения и правильное питание (на основании представленных дневников питания). В качестве нутритивной поддержки рекомендована комбинация МИ и ДХИ в соотношении 5:1 (Дикироген, производство Pizeta Pharma, номер свидетельства о государственной регистрации RU.77.99.88.003.R.003252.09.19, содержащий 1000 мг МИ и 200 мг ДХИ) по схеме: по 1 пакету 2 раза в день после приема пищи, предварительно разбавляя пакетик в 1/2 стакана воды. В состав Дикирогена входит также 200 мкг фолиевой кислоты и 5 мг марганца в форме органической соли – марганца пидолата (в связи с тем, что фолиевая кислота и марганец являются синергистами инозитолов) [17].

При первичном обследовании и на протяжении приема комбинации МИ и ДХИ (в соотношении 5:1) у женщины оценивали: МТ, рост, ИМТ, ОТ, характеристики МЦ (длительность менструальных выделений, объем кровопотери, регулярность, продолжительность). Лабораторные методы исследования включали определение в сыворотке крови

Рис. 1. Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей содержания глюкозы натощак, свободного тестостерона, ФСГ, ЛГ в сыворотке крови.

Fig. 1. Results of a comparative analysis of serum fasting glucose, free testosterone, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone levels.



глюкозы натощак, а также на 2–5-й день МЦ – ФСГ, ЛГ, свободного тестостерона. Через 2–4 мес после первичного осмотра запланировали 2-й визит.

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи программы IBM SPSS Statistics V.16. Оценку достоверности определяли тестом Уилкоксона для непараметрических показателей.

Результаты и обсуждение

При анализе антропометрических параметров 353 женщин с АМК установлено, что медиана (Me) возраста пациенток составляла 31 (±5,213) год при минимальном возрасте 18 лет и максимальном 46 лет.

МТ женщин в среднем составила 83 (±12,22) кг при минимальной массе 58 кг и максимальной 138 кг. ИМТ находился в пределах 25–47,75 кг/м², в среднем 30,39 (±4,16) кг/м². ОТ составляла 90 (±12,09) см.

Избыточную МТ имели 39,66% (140) женщин, ожирение той или иной степени – 60,34% (213), ожирение 1-й степени – 39,09% (138). Абдоминально-висцеральное ожирение (ОТ>80 см) выявили у 86,97% (307) пациенток.

Средний возраст менархе 13 (±1,6) лет, минимальный возраст – 10 лет, максимальный – 21 год. На момент первичного осмотра регулярный МЦ определен у 30,88% (109) женщин, а средняя продолжительность МЦ составляла 44 (±19,51) дня. АМК были у 244 (69,12%) пациенток. Умеренными определяли свои кровянистые выделения при менструации 193 (54,67%) женщины, обильными – 87 (24,65%), скудными – 68 (19,26%), менструации отсутствовали в течение 3–6 мес у 5 (1,42%) пациенток.

Уровень глюкозы натощак в среднем составлял 5,2 (±0,76) ммоль/л, при этом минимальное значение – 3,1 ммоль/л, а максимальное – 9,8 ммоль/л.

При первичном обследовании андрогенного статуса установили, что средний уровень свободного тестостерона равен 2,20 (±0,09) пг/л. Уровни же ФСГ и ЛГ в среднем составляли 6,10±7,68 и 7±5,1 мМЕ/мл соответственно.

На 2-м визите [Ме между визитами 64 (±21,62) дня, минимум 31 и максимум 136 дней] зафиксировано изменение ИМТ и уменьшение параметра на 1,33 кг/м² – 29,06 (±4,2) кг/м² (p<0,05); табл. 1.

Показатели Me МТ также статистически значимо снизились до 80 (±11,98) кг (см. табл. 1).

На 2-м визите также зафиксировали статистически значимое (p<0,05) уменьшение параметра Me ОТ на 2,5 см – 87,5 (±10,79) см (см. табл. 1), а число пациенток с абдоминально-висцеральным ожирением уменьшилось на 7,37% до 281 (79,6%).

Ко 2-му визиту МЦ стал регулярным у 293 (83%) пациенток, а средняя продолжительность МЦ составляла $31 (\pm 12,04)$ день. Характер маточных кровотечений во время менструации стал умеренным у 296 (83,9%) женщин, сохранился обильным – у 34 (9,6%), скудным – у 18 (5,1%), также отсутствовал – у 5 (1,42%) пациенток (табл. 2). Характер ациклических кровотечений статистически значимо изменился и отсутствовал ко 2-му визиту у 326 (92,4%) женщин, кровотечения стали скудными – у 14 (3,97%), умеренными – у 10 (28,35%), обильными – у 3 (0,85%) пациенток.

При вторичном обследовании андрогенного статуса установили, что средний уровень свободного тестостерона снизился до $1,80 (\pm 1,41)$ пг/л. Уровень ФСГ в среднем вырос до $6,2 (\pm 6,5)$ мМЕ/мл, а уровень ЛГ снизился в среднем до $6,2 (\pm 4,21)$ мМЕ/мл (рис. 1).

Ко 2-му визиту уровень глюкозы натощак снизился на $0,3$ ммоль/л и составлял в среднем $4,9 \pm 0,67$ ммоль/л (см. рис. 1).

Заключение

Механизм влияния избыточной МТ, метаболического синдрома и ожирения (особенно висцерального типа) на женскую репродуктивную систему в основном связан с избыточной продукцией лептина. Лептин действует на отдельные трансмембранные рецепторы цитокинов, называемые рецепторами лептина, участвующие в следующих процессах: регуляция потребления пищи и энергетического баланса путем воздействия на центры гипоталамуса; регуляция овариального фолликулогенеза; стимуляция секреции ГнРГ из гипоталамуса, ФСГ и ЛГ из гипофиза; повышение чувствительности к инсулину путем воздействия на секрецию β -клеточного инсулина; стимуляция активного транспорта глюкозы и синтеза гликогена; регуляция метаболизма жирных кислот; регуляция многочисленных эндокринных функций, воспаления, иммунного ответа и ангиогенеза. Как повышение лептина, так и его снижение одинаково неблагоприятно влияют на репродуктивную систему, т.е. приводят к нарушению пульсирующей секреции ГнРГ с подавлением стероидогенеза яичников и нарушением ароматизации андрогенов в эстрогены в тека-клетках. Происходит нарушение репродуктивной функции. К этому прибавляются активность ароматаз в жировой ткани, образование катехолэстрогенов, в итоге – повышение риска развития рака эндометрия и рака молочной железы. Лептин – цитокин, ключевой модулятор жировой ткани. Чем больше пролиферация адипоцитов, тем интенсивнее выработка провоспалительных цитокинов, в частности продукция лептина, которая регулируется и половыми стероидами, и тестостероном. Таким образом, порочный круг: избыточная продукция андрогенов, их периферическая конверсия в клетках жировой ткани, повышение продукции лептина приводят к нарушению овуляции и репродуктивной функции. При ожирении соотношение эстрон/эстрадиол меняется в сторону повышения уровня эстрогена и нарушается механизм обратной связи. Гиперэстрогемия сенсibiliзирует гонадотрофы гипофиза к ГнРГ и снижает пороговый уровень овариального эстрадиола, необходимого для начала овуляторного подъема ЛГ, поэтому наиболее часто у женщин с избыточной МТ, метаболическим синдромом, ожирением АМК имеют ановуляторный характер [20, 21]. Это наблюдалось и у обследованных пациенток – средняя продолжительность цикла составляла $44 \pm 19,51$ дня. После назначения МИ и ДХИ в соотношении 5:1 было отмечено значительное укорочение МЦ до его физиологических параметров – средняя длительность сократилась до $31 \pm 12,04$ дня, частота обильных кровянистых выделений уменьшилась в 2,57 раза, умеренных увеличилась в 1,62 раза, частота регулярного МЦ увеличилась в 2,69 раза.

Это сопровождалось также снижением МТ (-3 кг), уменьшением ОТ (-2,5 см). Лабораторные тесты показали снижение содержания глюкозы в сыворотке крови, свободного тестостерона, увеличение ФСГ и снижение ЛГ. Результаты исследования позволяют рекомендовать женщинам с ожирением и избыточной МТ, страдающих АМК, модификацию образа жизни, включающую в себя диету, физические нагрузки, а также нутритивную поддержку комбинацией МИ и ДХИ в соотношении 5:1 (средство Дикироген).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408.
- Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, et al. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1216-23.
- Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. Randomized trial 5-year follow-up. *JAMA.* 2004;291:1456-63.
- Tajjalal A, Zaman F. Severity of bleeding is a predictor of quality of life in women with heavy menstrual bleeding under dydrogesterone treatment in a prospective, multicenter, observational study. *Gazz Med Ital-Arch Sci Med.* 2015;174:391-8.
- Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(1):52-7.
- Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev.* 2006;27(1):17-46.
- Harangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. *Women's Health.* 2016;12(1):3-13. DOI:10.2217/whe.15.81
- Соловьева А.В., Стуров В.Г. Анемии и репродуктивное здоровье. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2019 [Soloveva AV, Sturov VG. Anemii i reproduktivnoe zdorove. Ed. VE. Radzinskogo. Moscow: StatusPraesens, 2019 (in Russian)].
- Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2204-8.
- Подзолкова Н.М. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. 3-е изд., исправ. и доп. Под ред. Н.М. Подзолковой, О.Л. Глазковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Podzolkova NM. Simptom, sindrom, diagnost. Differentsialnaia diagnostika v ginekologii. 3-e izd., isprav. i dop. Ed. NM Podzolkova, OL Glazkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian)].
- Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контрарверсии. Клинические практики. Перспективы. Под ред. В.Е. Радзинского, Т.Л. Боташевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Ozhirenije. Diabet. Beremennost. Versii i kontraversii. Klinicheskie praktiki. Perspektivy. Ed. VE. Radzinskogo, TL. Botashevoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
- Nouri M, Tavakkolian A, Mousavi SR. Association of dysfunctional uterine bleeding with high body mass index and obesity as a main predisposing factor. *Diabetes Metab Syndr.* 2014;8(1):1-2.
- Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):123-47.
- Bray GA. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J Nutr.* 2002;132(Suppl. 11):S3451-5.
- Wojciechowska A, Osowski A, Jżwik M, et al. Inositols Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5787. DOI:10.3390/ijms20225787
- Larner J, Brautigam DL, Thorner MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med.* 2010;16(11-2):543-52. DOI:10.2119/molmed.2010.00107
- Торшин И.Ю., Майорова Л.А., Уварова Е.В., и др. Хемореактомный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия миоинозитола и D-хироинозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* 2020;5(19):44-50 [Torshin Iu, Maiorova LA, Uvarova EV, et al. Khemoreaktomnyi analiz stereoisomeroz inozitola: razlichnye profili farmakologicheskogo deistviia mioinozitolata i D-khироinozitolata pri narusheniiakh zhenskoi reproduktivnoi sistemy. *Voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii.* 2020;5(19):44-50 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-5
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-79.
- Pintaudi B, Di Vieste G, Bonomo M. The Effectiveness of Myo-Inositol and D-Chiro Inositol Treatment in Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:9132052. DOI:10.1155/2016/9132052
- Воронцова А.В., Гаспарян С.А., Громова О.А., и др. Обоснование применения средства Дикироген на основе инозитола у пациенток с нарушениями менструального цикла. *Проблемы репродукции.* 2020;26(1):44-53 [Vorontsova AV, Gasparian SA, Gromova OA, et al. Obosnovanie primeneniia sredstva Dikirogen na osnove inozitola u patsientok s narusheniiami menstrualnogo tsikla. *Problemy reproduksii.* 2020;26(1):44-53 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20202601144
- Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А., и др. Результаты применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Гинекология.* 2020;22(6):84-9 [Oboskalova TA, Vorontsova AV, Zvychainyi MA, et al. Results of treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol combination in ratio 5:1 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecology.* 2020;22(6):84-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200548

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU