

Современная классификация и методы коррекции аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста

Е.В.Сибирская^{1✉}, Л.Г.Пивазян², И.Е.Колтунов³, Ю.В.Выхристюк⁴

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³РУДН, Москва, Российская Федерация

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

✉ул. Делегатская, д.20, стр.1, г. Москва, 127473. elsibirskaya@yandex.ru

Резюме

Аномальное маточное кровотечение (АМК) – распространенное заболевание, которое приводит к снижению качества жизни женщин всех возрастов. Системный подход к оценке АМК может улучшить ведение пациенток и их самочувствие. АМК описывается как любое отклонение от нормального характера кровотечения у небеременных женщин репродуктивного возраста после менархе, длящегося не менее 6 мес. Неоднозначное и непоследовательное использование терминологии и определений для характеристики АМК в последние десятилетия потребовало нового, основанного на консенсусе, подхода к номенклатуре и оценке аномальных кровотечений. Это привело к созданию Системы 1 Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) в 2007 г., которая стандартизировала номенклатуру, установила параметры и дала точное определение нормальным и аномальным кровотечениям на основе данных крупномасштабных эпидемиологических исследований. Система 1 FIGO, одобренная несколькими национальными и международными сообществами, улучшила глобальную коммуникацию между педагогами, клиницистами и исследователями. Система 2 FIGO, опубликованная в 2011 г., сфокусирована на классификации этиологии АМК и разделила их на структурные и неструктурные причины с использованием PALM-COEIN (полип, аденомиоз, лейомиома, злокачественные новообразования, коагулопатия, овуляторная дисфункция, эндометриальные нарушения, ятрогенные и еще не классифицированные). Классификация PALM-COEIN обеспечивается полным анамнезом пациента в сочетании с соответствующей визуализацией, гистопатологическим анализом или лабораторной оценкой для обеспечения точных диагностических и лечебных подходов к АМК. В своей работе мы описываем современный подход к оценке АМК у женщин позднего репродуктивного возраста, согласно международным данным.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение; АМК; внутриматочная спираль; ВМС; гиперплазия эндометрия; гормональная терапия; комбинированные оральные контрацептивы; КОК.

Для цитирования: Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Колтунов И. Е., Выхристюк Ю.В. Современная классификация и методы коррекции аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. Трудный пациент. 2021; 19 (4): 18–24. doi: 10.224412/2074-1005-2021-4-18-24

Modern Classification System and Treatment Options for Abnormal Uterine Bleeding in Patients of Late Reproductive Age

Elena V. Sibirskaya¹, Laura G. Pivazyan², Igor E. Koltunov³, Yulia V. Vichristuck⁴

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Moscow, Russian Federation

³RUDN University, Moscow, Russian Federation

⁴N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

✉20/1 Delegatskaya st., Moscow, 127473 Russian Federation. elsibirskaya@yandex.ru

Abstract

Abnormal uterine bleeding (AUB) is a widespread disease that leads to a decrease in the life quality of women of all ages. A systematic approach to assessing AUB can improve patient management and their well-being. AUB is described as any deviation from the normal bleeding pattern in non-pregnant women of reproductive age after menarche lasting at least 6 months. The ambiguous and inconsistent use of terminology and definitions to characterize AUB in recent decades has led to the need of a new, consensus-based approach to the nomenclature and assessment of abnormal bleeding. This caused the creation of System 1 of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) in 2007, which standardized nomenclature, established parameters, and specifically defined normal and abnormal bleeding based on the data from large-scale epidemiological studies. FIGO AUB System 1, endorsed by several national and international communities, has improved global communication between educators, clinicians, and researchers. FIGO AUB System 2, published in 2011, focuses on the classification of AUB etiology and subdivides them into structural and non-structural causes using PALM-COEIN classification system (polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignant

neoplasms, coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial disorders, iatrogenic, and not yet classified). The PALM-COEIN classification is attained from the patient's complete medical history, combined with appropriate imaging, histopathologic analysis, or laboratory assessment to provide accurate diagnostic and therapeutic approaches to AUB. The article describes a modern approach to assessing AUB in women of late reproductive age, according to international data.

Keywords: abnormal uterine bleeding; AUB; intrauterine device; IUD; endometrial hyperplasia; hormone therapy; combined oral contraceptives; COCs.

For citation: Sibirskaya E.V., Pivazyan L.G., Koltunov I.E., Vichristuck Yu.V. Modern Classification System and Treatment Options for Abnormal Uterine Bleeding in Patients of Late Reproductive Age. *Trudnyj Pacient = Difficult Patient*. 2021; 19 (4): 18–24. doi: 10.224412/2074-1005-2021-4-18-24

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – это одна из основных проблем в позднем репродуктивном периоде, которая затрагивает около 25% женщин в современном мире [1]. Данное нарушение определяется как «чрезмерная менструальная кровопотеря, которая влияет на физическое, эмоциональное, социальное и материальное качество жизни женщины, и которая может возникнуть как самостоятельно, так и в сочетании с другими симптомами» [2]. АМК – частая причина амбулаторных приемов и обращений в отделения неотложной помощи женщин репродуктивного возраста, что может существенно повлиять на качество жизни. Диагностика и лечение АМК связаны с высокими расходами здравоохранения, особенно с учетом все более частого выбора клиницистов в пользу гистерэктомии. К счастью, с АМК часто можно справиться при помощи безопасных, эффективных и неинвазивных медицинских методов лечения, направленных на источник кровотечения [3].

К сожалению, на данный момент многие женщины придерживаются мнения, что тяжелые и обильные менструации являются нормой. Такие симптомы, как протекание через одежду, дискомфорт при выходе из дома и необходимость частой смены личных средств гигиены даже ночью, для многих считающиеся рутинным преодолением менструации, однако вышеперечисленные явления говорят о сильном менструальном кровотечении [2–4].

АМК – это определение, которое в настоящее время используется для обозначения изменения менструальной кровопотери. Такие термины как дисфункциональное маточное кровотечение или меноррагия устарели и были отменены [4, 5]. АМК – это любое отклонение от нормального менструального цикла, включающее в себя изменения в регулярности и частоте менструаций, в продолжительности кровотечения или в объеме кровопотери [4, 6].

Диапазон вариантов лечения тяжелых менструальных кровотечений достаточно расширился с 1970- и 1980-х годов, когда впервые было отмечено, что частота гистерэктомии при нарушениях менструального цикла относительно высока [2]. Хотя гистерэктомия все еще остается вариантом хирургического лечения АМК, она, как правило, не является терапией первой линии и применяется при неэффективности других малоинвазивных методов. Согласно данным Австралийского института здравоохранения и социального обеспечения, гистерэктомия связана со второй по величине частотой повторных госпитализаций после операции [4, 7]. Краткосрочные осложнения включают инфицирование, кровотечение, повреждение кишечника или мочевыводящих путей и другие. Долгосрочные последствия частично зависят от подхода к операции, но включают недержание мочи, пролапс тазовых органов и при удалении яичников раннюю менопаузу [4, 8].

В 2011 г. Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) опубликовала набор клинических рекомендаций с целью оказания помощи кли-

ницистам и исследователям в разработке и интерпретации диагностических исследований при АМК в репродуктивном возрасте, а также предоставила доказательные клинические данные [4, 9]. FIGO ввела концепцию острого негестационного АМК в репродуктивные годы, что отличает данное кровотечение от хронического АМК. Данный подход был одобрен Американским колледжем акушеров и гинекологов [4, 10]. Хроническое негестационное АМК в репродуктивном возрасте определяется как кровотечение из тела матки, которое является аномальным по продолжительности, объему, частоте и/или регулярности и присутствует в течение большей части предшествующих 6 мес. Острое АМК, с другой стороны, определяется как эпизод сильного кровотечения, которого, по мнению врача, достаточно, чтобы потребовать немедленного вмешательства для минимизации или предотвращения дальнейшей кровопотери. Острое тяжелое менструальное кровотечение может манифестировать во время хронического АМК или может возникнуть спонтанно [4, 9–10].

Основные изменения, произошедшие с момента первоначальной публикации в 2011 г.: осталось девять основных категорий, упорядоченных в соответствии с аббревиатурой PALM-COEIN – полип; аденомиоз; лейомиома; малигнизация и гиперплазия; коагулопатия; овуляторная дисфункция; эндометрий; ятрогенный механизм и «не классифицировано иначе». Категория N претерпела изменение с «еще не классифицировано» на «не классифицировано иным образом». Компоненты группы PALM, как правило, представляют собой структурные причины, которые могут оцениваться или измеряться визуально с использованием комбинации методов визуализации и морфологии. Группа COEIN включает патологические механизмы, которые не могут быть определены визуализацией или морфологией, т.е. неструктурные. Система была разработана с пониманием того, что у данного пациента может быть одно или несколько причин, которые могут вызывать или способствовать развитию симптомов АМК, и что структурно определяемые объекты, такие как аденомиоз, лейомиомы и эндометриальные полипы, часто бывают бессимптомными и, следовательно, это не всегда может не способствовать появлению кровотечения [4, 9–10].

АМК, связанные с использованием системной фармакотерапии или внутриматочных систем, или устройств, классифицируются как ятрогенные (АМК-Я). В дополнение к гонадным стероидам, таким как эстрогены, прогестины и андрогены, и агентам, которые непосредственно влияют на их продукцию или местную функцию, в эту категорию в настоящее время входят нестероидные лекарственные средства, которые способствуют нарушению овуляции, также как и препараты, которые влияют на метаболизм дофамина, включая фенотиазины и трициклические антидепрессанты. В первоначальной классификации женщины с АМК, которые связаны с использованием антикоагулянтов, данный

вид кровотечений был классифицирован как коагулопатия (АМК-К). В современном пересмотре они считаются ятрогенными и классифицируются как АМК-Я. Включают в себя ривароксабан, который оказывает больше влияние на объем менструального кровотечения, чем традиционные антагонисты витамина К [4, 11–13].

Категория «N», «не классифицированная как-либо иначе» была создана в исходной системе для причин, которые встречаются редко или плохо определены. Они включают (но не ограничиваются ими) артериовенозные мальформации [4, 14], рубец на матке или «истмоцеле», которые часто встречаются в связи с предыдущим кесаревым сечением и иногда считаются причиной АМК [4, 15].

АМК-К и АМК, связанное с нарушением овуляции (АМК-О), в большинстве случаев могут быть заподозрены при сборе анамнеза пациентки. АМК-К должно быть подтверждено гематологическими тестами. АМК, связанное с дисфункцией эндометрия (АМК-Э), является диагнозом исключения, когда другие причины не выявлены [10].

АМК, связанное с коагулопатией (АМК-К), включает в себя спектр системных нарушений гемостаза. В исследовании [8], которое было проведено в сотрудничестве с гематологическим отделением, авторы сообщают, что 33% женщин с нарушениями свертываемости крови имели АМК в анамнезе. И наоборот, по оценкам, у 13% женщин с АМК диагностирована болезнь фон Виллебранда, которая является одним из наиболее распространенных расстройств гемостаза [4]. Специализированные тесты (фактор Виллебранда, кофактор ристоцетина) должны быть проведены пациентам с положительным результатом скрининга нарушений гемостаза. Скрининг основан на истории болезни пациента. Он считается положительным, если включает в себя любое из следующих пунктов: обильные кровотечения с менархе, послеродовое кровотечение, кровотечение, связанное с хирургическим вмешательством. А также два или более из следующих симптомов: кровоподтеки от одного до двух раз в месяц, носовое кровотечение от одного до двух раз в месяц, частая кровоточивость десен и семейная история обильных кровотечений [4, 12–13]. Ранее, по соглашению, лица с АМК, принимавшие антикоагулянтную терапию, были отнесены к категории АМК, ассоциированных с коагулопатией. Однако сейчас они включены в категорию ятрогенных АМК [4, 10].

АМК-О возникает при ановуляции и отсутствии желтого тела. В этой ситуации наблюдается дефицит прогестерона и неконтролируемая секреция эстрогенов, ведущая к непрерывной пролиферации эндометрия, что вызвано низким уровнем прогестерона. Эндометрий хрупкий и лишен достаточной стромальной поддержки. Существуют различные ситуации, вызывающие ановуляцию, такие как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперпролактинемия и заболевания щитовидной железы, а также преждевременная недостаточность яичников. Однако ановуляция может также происходить физиологически, особенно в подростковом возрасте (из-за незрелости оси гипоталамус-гипофиз) или во время перименопаузы, когда нарушения овуляции предшествуют менопаузе [4, 10–11].

АМК-Э может быть рассмотрено после исключения структурных причин, ановуляции или коагулопатии. Согласно данным, первичная дисфункция эндометрия вызывает АМК. Первичное заболевание может быть связано с дефицитом локальной продукции вазоконстрикторов (эндотелин-1 и про-

стагландин F2α), ускоренным лизисом ступка эндометрия (избыточная продукция активатора плазминогена) или с увеличением локальной продукции простагландина E₂ и простаглицлина (I₂). АМК-Э также может быть вызван инфекцией или воспалением эндометрия [16]. Согласно консенсусу FIGO, в этой ситуации нет диагностических тестов, которые будут информативны.

Клиницистам следует проводить тщательную оценку состояния здоровья женщины с АМК, чтобы убедиться, что кровотечение не связано с беременностью и травмой наружных половых органов [17]. Кроме того, необходимо собрать структурированный анамнез, включая возраст женщины, регулярность менструального цикла и сопутствующие проблемы с менструацией (например, дисменорея), начало и частоту АМК, а также симптомы или признаки склонности к кровотечению, синяки, кровоизлияния и семейный анамнез. Следует проконсультироваться с гематологами при невозможности полностью исключить нарушения гемостаза, которые возникают примерно у 13% женщин с АМК [4, 17].

Не все АМК нуждаются в хирургическом лечении, но оно требует обследования с подробным сбором анамнеза и гинекологическим осмотром. Лабораторное тестирование должно включать полный подсчет клеток крови и измерение уровня ферритина, ХГЧ, тесты на коагуляцию, гормональные тесты и визуализацию по показаниям. Вопросы качества жизни и потенциальной анемии, а также обсуждение того, что ожирение и овуляторная дисфункция могут увеличить риск злокачественных новообразований являются ключевыми темами для обсуждения с пациенткой [11, 16].

Методы гормональной терапии АМК

Комбинированные оральные контрацептивы, вагинальные кольца и трансдермальные пластыри обеспечивают контроль за менструальным циклом, значительно снижая кровопотерю и частоту нерегулярных кровотечений [18–19].

Компонент эстрогена в комбинации оральных контрацептивов эстроген–прогестин предотвращает секрецию ФСГ и развитие доминантного фолликула. Это также обеспечивает стабильность и рост эндометрия и усиливает гестагенное воздействие. Прогестин предотвращает секрецию ЛГ, овуляцию и создает атрофическую слизистую оболочку эндометрия, тем самым уменьшая общую кровопотерю [4, 11, 20–23].

Кроме того, все формы монофазных комбинированных оральных контрацептивов легко используются для успешного лечения острых и хронических форм АМК. РКИ продемонстрировало эффективность кратковременного введения микродозированного монофазного ОК (норэтиндрон 1 мг и этинилэстрадиол 35 мг 3 раза в день в течение 1 нед., с последующим ежедневным дозированием в течение 3 нед.) по сравнению с пероральным приемом медроксипрогестерона ацетата (МПА) 20 мг с той же схемой дозирования. Кровотечение прекратилось в течение 3 дней после введения препарата у 88 и 76% женщин, соответственно, при лечении острого АМК у гемодинамически здоровых пациентов [3–4, 23].

Трехфазная комбинация ОК (норгестимат / этинилэстрадиол) успешно справляется с АМК и межменструальными кровотечениями у женщин с овуляторной дисфункцией.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), трансдермальные пластыри или вагиналь-

ные кольца используются в расширенном (12-недельный цикл) или непрерывном (365 дней) виде. Объем кровопотери за цикл и количество эпизодов кровотечения в год, по сравнению с циклическими КОК, уменьшается. Расширенная или непрерывная схема применения также может быть эффективна при лечении женщин с дисменореей и хронической тазовой болью [3–5, 23–24].

Парентеральный эстроген

Внутривенные конъюгированные лошадиные эстрогены (КЛЭ) были одобрены FDA в ноябре 2009 г. для лечения острых форм АМК. Высокие дозы эстрогена показали свою эффективность, вызывая быстрый рост эпителия эндометрия и стромы, спазм сосудов матки, стимулирование агрегации тромбоцитов и свертываемости, увеличение уровня фибриногена, фактора V и фактора XI и увеличение активности рецепторов как эстрогена, так и прогестерона [23].

В рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором парентеральное введение КЛЭ привело к прекращению маточного кровотечения у 72% пациентов по сравнению с 38%, получавшими плацебо, даже при наличии структурной патологии матки, такой как полипы, гиперплазия и эндометрит [23].

У гемодинамически нестабильных женщин с острым АМК КЛЭ в дозировке 25 мг можно вводить каждые 4–6 ч в течение до 24 ч, а затем вводить только прогестерон или комбинацию оральных контрацептивов в течение 10–14 дней. Пациенты должны получать КЛЭ не более чем за 24 ч до перехода на ОК, чтобы уменьшить продолжительность воздействия эстрогена без «защиты» прогестероном. Если кровотечение при острой форме АМК не уменьшается в течение 24 ч, дальнейшую оценку полости эндометрия следует проводить посредством диагностической гистероскопии с целевым удалением внутриматочной патологии [23].

Гестагенные препараты

Гестагенные препараты являются идеальной альтернативой для женщин, у которых есть противопоказания к применению эстрогенов. Прогестерон является одним из методов терапии АМК, стабилизируя строму эндометрия, ингибируя рост эндометрия путем запуска апоптоза. Также препараты прогестерона подавляют ангиогенез, стимулируют превращение эстрадиола в менее активный эстрон. Он предотвращает овуляцию и стероидогенез в яичниках, прерывая выработку рецепторов эстрогена и эстрогензависимую стимуляцию эндометрия [4, 23].

Оральные прогестины

Овуляторный статус определяет режим перорального применения прогестина. Например, у женщин с овуляторным АМК, пероральный МПА (2,5–10 мг/сут), норэтиндрон (2,5–5 мг/сут), ацетат мегестрола (40–320 мг/сут) или микронизированный прогестерон (200–400 мг/сут), принимаемый циклически (начиная с 5-го дня менструального цикла в течение 21 дня) или постоянно, обеспечивают контроль цикла и уменьшение менструальной кровопотери.

Использование одного прогестина в лютеиновой фазе не оказалось успешным при лечении овуляторного АМК. У женщин с ановуляторным кровотечением циклический прогестин (то есть МПА, норэтиндрон или норэтистерон), который применяется в течение 12–14 дней каждый месяц, приводит к регуляции менструального цикла у 50% жен-

щин. У пациентов с острым АМК прогестин (т.е. МПА 20 мг 3 раза в день в течение 1 нед. с последующим ежедневным дозированием в течение 3 нед.) может значительно уменьшить менструальную кровопотерю [25].

Инъекционный прогестерон

Медроксипрогестерона ацетат (МПА) – эффективное контрацептивное средство, вызывающее аменорею более чем у 50% пациентов через 1 год. Тем не менее, многие женщины сообщают о кровотечениях в течение первых нескольких месяцев использования. В крупных клинических испытаниях, которые включали около 3900 женщин, 57,3% испытывали аномальное кровотечение через 12 мес. и 32,1% – через 24 мес., а 37,7% женщин также получили прибавку в массе тела. Прекращение приема из-за побочных эффектов произошло по меньшей мере у 2% пациентов (аномальное кровотечение – 8,2%, увеличение массы – 2,0%). В целом, отсутствуют клинические данные об эффективности МПА при парентеральном введении для лечения острого или хронического АМК [23, 25].

Внутриутробные системы

Внутриутробная система, высвобождающая левоноргестрел (ЛНГ-ВМС) в дозировке 20 мг прогестина каждые 24 ч локально в эндометрий, уменьшает толщину эндометрия и среднюю плотность сосудов матки. ЛНГ-ВМС был одобрен FDA в октябре 2009 г. для лечения обильных кровотечений у женщин, которым также требуется контрацепция. Данная система остается эффективной в качестве контрацептива и лечения АУБ в течение 5 лет. Исследования продемонстрировали снижение менструальной кровопотери на 86% через 3 мес. и на 97% – через 12 мес. применения ЛНГ-ВМС. Другие исследования дали аналогичные результаты [4, 23].

Исследования внутриматочного высвобождения левоноргестрела для контрацепции начались в 1970-х годах. Вскоре стало очевидно, что маточное кровотечение сильно сокращается при использовании ЛНГ-ВМС. Среднее снижение на 82% обильности кровотечений наблюдалось в течение первых 3 мес. использования. Таким образом, предположение о том, что ВМС может быть важной альтернативой пероральному лечению и гистерэктомии при лечении АМК, было высказано в начале 1990-х годов [26].

Внутриутробные спирали с левоноргестрелом превосходят пероральный МПА в лютеиновой фазе и норэтиндрон в течение 21 дня, пероральный прогестин (норэтистерон в длительном применении), инъекционный прогестерон и комбинированные оральные контрацептивы. Уровни гемоглобина и ферритина в сыворотке значительно улучшаются после введения внутриматочных систем у женщин с железодефицитной анемией.

Качество жизни женщин с обильными маточными кровотечениями улучшается после введения ЛНГ-ВМС. В многоцентровом рандомизированном исследовании 571 женщины с АМК были рандомизированы на ЛНГ-ВМС или медикаментозное лечение (транексамовая кислота, мефенамовая кислота, комбинация эстроген–прогестерон или только прогестерон) в течение 2 лет. Социальная и семейная жизнь, работа и распорядок дня, психологическое благополучие и физическое здоровье были значительно лучше среди женщин, использующих внутриматочную систему. Частота хирургического вмешательства и сексуальная активность были сопоставимы между двумя группами [27].

Многие клинические исследования сравнивали эффективность ЛНГ-ВМС и хирургическое лечение АМК. При сравнении менструальной потери и качества жизни между ЛНГ-ВМС и аблацией эндометрия, ВМС либо превосходили, либо были сопоставимы с аблацией. Когда ЛНГ-ВМС сравнивали с гистерэктомией для лечения АМК, большинство испытаний показали аналогичное качество жизни спустя годы, а также более низкую стоймость ЛНГ-ВМС.

Что касается механизма действия внутриматочных систем, то в первых гистологических исследованиях при использовании ЛНГ-ВМС наблюдалось сильное подавление эпителия эндометрия и желез. Однако строма была отмечена интенсивной децидуальной реакцией, что характерно для ранних сроков гестации. Так, в строме эндометрия были найдены такие же маркеры децидуализации, что и в первом триместре беременности.

Медиаторы стероидного действия, а именно стероидные рецепторы и стероид-метаболизирующие ферменты, изменяются в эндометрии под действием ЛНГ-ВМС. Наблюдается заметное снижение как эпителиальной, так и стромальной экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона. Описана повышенная экспрессия эндометриальной 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2, которая отвечает за превращение эстрадиола в эстрон. Эти изменения, возможно, уменьшают пролиферативное действие эстрадиола на эндометрий и частично объясняют стабилизацию эндометрия и уменьшение кровотечений при использовании ЛНГ-ВМС [27].

Кроме того, экспрессия инсулиноподобного фактора роста усиливается при использовании внутриматочной системы с левоноргестрелом, что приводит к секвестрации эндометриального инсулиноподобного фактора роста-1, тем самым уменьшая его пролиферативные эффекты. Это может быть одним из механизмов, приводящих к подавлению эпителия эндометрия при использовании ВМС.

Даназол

Даназол является синтетическим стероидным эстроном, который ингибирует секрецию ФСГ и ЛГ в гипофизе и обладает слабым андрогенным влиянием, вызывая истончение или атрофию тканей эндометрия. В клинических испытаниях даназол уменьшал менструальную кровопотерю на целых 80% [26]. Однако даназол связан со значительно более неблагоприятными эффектами, включая увеличение массы тела, акне и другие нежелательные андрогенные эффекты по сравнению с другими методами терапии.

Низкие дозы вагинального даназола – это альтернатива, рассматриваемая как способ сохранить преимущества препарата при одновременном снижении системных побочных эффектов, хотя в настоящее время доступно немного данных для определения эффективности применения более низких доз даназола [28].

Агонисты ГнРГ

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) подавляют рецепторы ГнРГ, тем самым ингибируя секрецию гонадотропина и создавая гипогонадотропное состояние, которое приводит к атрофии эндометрия. При лечении АМК, вызванного гормональным дисбалансом и связанным с лейомиомой, агонисты ГнРГ оказались эффективными, но побочные эффекты климактерических расстройств, включая вазомоторные симптомы, вагинальную атрофию или сухость влагалища, потерю

прочности костей, ограничивают их длительное применение [4, 29].

Терапия низкими дозами эстрогена и норэтиндрона помогает минимизировать побочные эффекты и должна рассматриваться, если ожидаемая продолжительность терапии превышает 6 мес. Краткосрочное и долгосрочное применение следует рассматривать в клинических случаях, которые имеют сильные противопоказания ко всем другим медицинским или хирургическим вмешательствам [30].

Немногие РКИ исследовали эффективность агонистов ГнРГ при лечении АУБ. Они были одобрены FDA для краткосрочного использования в предоперационном лечении лейомиомы матки и для снижения интраоперационной кровопотери. Объем матки может быть уменьшен на 30–60%, а анемия и показатели гемоглобина и ферритина улучшены у женщин с АМК и миомой.

Терапия гиперпластических процессов эндометрия

Гиперплазия эндометрия без атипии

Как непрерывные комбинированные оральные контрацептивы, так и местные внутриматочные (левоноргестрел-рилизинг системы) прогестагены эффективны в достижении регрессии гиперплазии эндометрия без атипии [31].

ЛНГ-ВМС должен быть лечением первой линии, потому что по сравнению с оральными прогестагенами он имеет более высокий уровень регрессии заболевания с более благоприятным профилем кровотечения и связан с меньшим количеством побочных эффектов [31].

Прогестагены были предложены для лечения гиперплазии эндометрия, потому что они изменяют пролиферативное действие эстрогена на эндометрий. Лечение прогестагенами первоначально ограничивалось оральными прогестагенами, такими как норэтистерон, ацетат медроксипрогестерона и ацетат мегестрола [32].

Свидетельства, сравнивающие использование ВМС и пероральных прогестагенов, были выявлены в семи рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых участвовало в общей сложности 766 женщин с умеренным риском предвзятости [33]. Доступные рандомизированные контролируемые исследования суммированные в метаанализе, который показал, что ВМС достигли более высокой степени регрессии по сравнению с оральными прогестагенами через 3 мес. (ОШ 2,30; 95% ДИ 1,39–3,82), 6 мес. (ИЛИ 3,16; 95% ДИ 1,84–5,45), 12 мес. (ИЛИ 5,73; 95% ДИ 2,67–12,33) и 24 мес. лечения (ИЛИ 7,46; 95% ДИ 2,55–21,78). Женщины, получавшие ЛНГ-ВМС по сравнению с оральными прогестагенами, с меньшей вероятностью нуждались в гистерэктомии во время наблюдения (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,15–0,45). Не было обнаружено различий в частоте нерегулярных вагинальных кровотечений в двух группах (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,54–2,32) [33–34].

Было идентифицировано только одно рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивались различные типы, дозы и схемы приема оральные прогестагенов. В этом исследовании сравнивали эффективность трех различных 10-дневных циклических прогестагенов при использовании в течение 3 мес. для лечения простой гиперплазии без атипии. Наблюдаемые уровни регрессии заболевания были одинаковыми для всех лекарств: 60% (18/30) – для медроксипрогестерона (10 мг/сут), 44% (11/25) – для линестренола (15 мг/сут) и 59% (16/27) – для норэтистерона (15 мг/сут).

Метаанализ семи рандомизированных контролируемых испытаний и 24 неконтролируемых обсервационных исследований показал, что наиболее часто используемыми прогестагенами были медроксипрогестерон (диапазон доз 10–20 мг / день) и норэтистерон (диапазон доз 10–15 мг/сут) [31].

Лечение оральными прогестагенами или ЛНГ-ВМС должно проводиться не менее 6 мес., чтобы вызвать гистологическую регрессию гиперплазии эндометрия без атипии. Если побочные эффекты терпимы, а беременность не планируется, рекомендовано применение ЛНГ-ВМС до 5 лет, поскольку это снижает риск рецидива, особенно если это облегчает симптомы аномального маточного кровотечения [31, 34].

Гистерэктомия не должна рассматриваться как лечение первой линии при гиперплазии без атипии, поскольку прогестагенная терапия вызывает гистологическую и симптоматическую ремиссию у большинства женщин и позволяет избежать потребности в хирургии [31].

Гистерэктомия показана женщинам при полной реализации репродуктивной функции, а также, когда прогрессирование до атипичной гиперплазии происходит во время наблюдения, или нет гистологической регрессии гиперплазии, несмотря на 12 месяцев лечения. При рецидивировании гиперплазии эндометрия после завершения лечения прогестагенами также показана гистерэктомия [29]. Лапароскопический подход к полной гистерэктомии предпочтительнее открытого доступа, поскольку он связан с более коротким пребыванием в стационаре, меньшим количеством послеоперационных осложнений и более быстрым выздоровлением [31].

Гиперплазия эндометрия с атипией

Согласно данным Королевского колледжа акушеров-гинекологов, женщинам с атипичной гиперплазией рекомендована тотальная гистерэктомия из-за риска возникновения злокачественной опухоли или прогрессирования рака. Интраоперационный анализ эндометрия или рутинная лимфаденэктомия не считаются необходимыми при лечении атипичных форм гиперплазии [31–35].

Женщинам в постменопаузе с атипичной гиперплазией должна быть предложена двусторонняя сальпингофоректомия вместе с общей гистерэктомией. Для женщин в пременопаузе решение об удалении яичников должно быть индивидуальным. Тем не менее, следует рассмотреть возможность двусторонней сальпингэктомии, поскольку это может снизить риск развития злокачественной опухоли яичников в будущем [35].

Абляция эндометрия не рекомендуется, потому что полное и постоянное выскабливание эндометрия не всегда может быть обеспечено, и внутриматочная адгезия может препятствовать гистологическому наблюдению эндометрия [36].

Не было найдено исследований, которые сравнивали бы хирургическое лечение с сохранением фертильности у женщин с атипичной гиперплазией. Из-за риска возникновения злокачественной опухоли или прогрессирования рака рекомендуется полная гистерэктомия. Методы минимально инвазивного доступа позволяют снизить послеоперационные риски. В Нидерландах было проведено рандомизированное исследование, в котором сравнивалась полная лапароскопическая гистерэктомия с полной абдоминальной гистерэктомией через разрез по срединной линии с участием 283 женщин с раком эндометрия I стадии или атипичной гиперплазией.

Не было различий в основных осложнениях между лапароскопическим и брюшным доступом. Тем не менее, лапароскопическая гистерэктомия была лучше с точки зрения более короткого пребывания в больнице, меньшего количества осложнений и более быстрого возобновления повседневной деятельности [31].

Заключение

Аномальные маточные кровотечения у женщин позднего репродуктивного возраста являются причиной частых посещений врачей первичного звена и отделений неотложной помощи. После полного сбора анамнеза и исключения беременности, клиницисты могут начать оценку АМК, используя терминологию PALM-COEIN, и назначить лечение, которое будет направлено на улучшение качества жизни. Гормональная терапия с помощью комбинированных оральных контрацептивов, прогестинов или ЛНГ-ВМС стала первой линией лечения АМК у женщин репродуктивного возраста. Медикаментозное лечение острых и хронических форм маточных кровотечений было одобрено несколькими национальными и международными клиническими рекомендациями по АМК и ведению гиперплазии эндометрия в течение последнего десятилетия. Данные рекомендации меняют стратегию лечения аномальных маточных кровотечений в пользу отсутствия инвазивных вмешательств, что приводит к снижению потребности в хирургическом лечении, включая гистерэктомию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Davies J, Kadir R.A. Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thromb Res.* 2017 Mar; 151: Suppl 1: S70–S77. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30072-5. PMID: 28262240.
- Lethaby A, Wise M.R., Weterings M.A., Bofill Rodriguez M., Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb 11; 2 (2): CD000154. doi: 10.1002/14651858.CD000154.pub3. PMID: 30742315; PMCID: PMC6369862.
- Marnach M., Laughlin-Tommaso S. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clinic Proceedings.* 2019; 94 (2): 326–335. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.12.012.
- Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. Гормональная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020; 19 (2): 129–135. doi: 10.20953/1726-1678-2020-2-129-135. [Sibirskaja E.V., Pivazjan L.G. Gormonal'naja terapija anomal'nyh matochnykh krvotocchenij u zhenshin pozdnego reproductivnogo vozrasta. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2020; 19 (2): 129–135. doi: 10.20953/1726-1678-2020-2-129-135. (in Russian)]
- Cristina Laguna Benetti-Pinto, Ana Carolina Japur de Sá Rosa-e-Silva, Daniela Angerame Yela, José Maria Soares Júnior Abnormal Uterine Bleeding *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017 Jul; 39 (7): 358–368. doi: 10.1055/s-0037-1603807.
- No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women *J Obstet Gynaecol Can.* 2018; 40 (5): e391–e413. doi: 10.1016/j.jogc.2018.03.007.
- Bofill Rodriguez M., Lethaby A., Farquhar C., Duffy J.M. Interventions commonly available during pandemics for heavy menstrual bleeding: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 23; 7 (7): CD013651. doi: 10.1002/14651858.CD013651. pub2. PMID: 32700364. PMCID: PMC7388826.
- Marjoribanks J, Lethaby A., Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016: CD003855. doi: 10.1002/14651858.CD003855.pub2.
- Khrouf Mohamed , Terras Khaled Diagnosis and Management of Formerly Called "Dysfunctional Uterine Bleeding" According to PALM-COEIN FIGO Classification and the New Guidelines *J Obstet Gynecol India.* November–December 2014; 64 (6): 388–393. doi 10.1007/s13224-014-0641-1.

10. Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Critchley, Ian S. Fraser 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 Gynecol Obstet*. 2018; 143: 393–408. doi: 10.1002/ijgo.12666.
11. Адамян Л.В., Петрайкина Е.Е., Сибирская Е.В., Осипова Г.Т., Пивазян Л.Г. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода у девочек-подростков: ведение, диагностика и лечение. *Проблемы репродукции*. 2019; 25 (3): 99–103. doi: 10.17116/repro20192503199.
[Adamjan L.V., Petrjajkina E.E., Sibirskaja E.V., Osipova G.T., Pivazjan L.G. Anomallye matochnye krvotocchenija pubertatnogo perioda u devoček-podrostkov: vedenie, diagnostika i lechenie. *Problemy reprodukcii*. 2019; 25 (3): 99–103. doi: 10.17116/repro20192503199. (in Russian)]
12. De Crem N., Peerlinck K., Vanassche T., et al. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. *Thromb Res*. 2015; 136: 749–753. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.030.
13. Bryk A.H., Pirog M., Plens K., Undas A. Heavy menstrual bleeding in women treated with rivaroxaban and vitamin K antagonists and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Vascul Pharmacol*. 2016; 87: 242–247. doi: 10.1016/j.vph.2016.11.003.
14. Yoon D.J., Jones M., Taani J.A., Buhimshi C., Dowell J.D. A systematic review of acquired uterine arteriovenous malformations: Pathophysiology, diagnosis, and transcatheter treatment. *AJP Rep*. 2016; 6: e6–e14. doi: 10.1055/s-0035-1563721.
15. Tulandi T., Cohen A. Emerging manifestations of cesarean scar defect in reproductive-aged women. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016; 23: 893–902. doi: 10.1016/j.jmig.2016.06.020.
16. Heavy menstrual bleeding: Assessment and management [N688]. London; 2018.
17. Chen Y., Li Y., Huang B., Yen M., Sheu B., Chow S., Wang P. Medical treatment for heavy menstrual bleeding. 2015. doi: 10.1016/j.tjog.2015.08.001.
18. Mittermeier T., Farrant C., Wise M.R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 6; 9: CD012658. doi: 10.1002/14651858. CD012658. pub2. PMID: 32909630.
19. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Пивазян Л.Г., Ищенко А.И. Эстрогены и комбинированные оральные контрацептивы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19 (2): 118–123. doi: 10.20953/1726-1678-2020-2-118-123.
[Unanjan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Pivazjan L.G., Ishhenko A.I. *Jestrogeny i kombinirovannye oral'nye kontratseptivy. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2020; 19 (2): 118–123. doi: 10.20953/1726-1678-2020-2-118-123. (in Russian)]
20. Yael Levy-Zauberman Anne-Gaelle, Pourcelot Perrine, Capmas Herve Fernandez Update on the management of abnormal uterine. *Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 Oct; 46 (8): 613–622. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.07.005. Epub 2017 Jul 15.
21. Singh S., Best C., Dunn S., Leyland N., Wolfman W.L., Clinical Practice – Gynaecology C., et al. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013; 35 (5): 473–9. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30939-7.
22. Сибирская, Е. В., Адамян, Л. В., Яцык, С. П., & Гераскина, С. Г. Боли в животе у девочек, связанные с гинекологической патологией: ошибки диагностики и лечения. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (4): 23–28. doi: 10.15690/pf.v11i4.1059.
[Sibirskaja, E. V., Adamjan, L. V., Jacyk, S. P., & Geras'kina, S. G. *Boli v zhivote u devoček, svjazannye s ginekologicheskoj patologiej: oshibki diagnostiki i lechenija. Peditricheskaja farmakologija*. 2014; 11 (4): 23–28. doi: 10.15690/pf.v11i4.1059. (in Russian)]
23. Bradley L., Gueye N. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *American J Obstet Gynecol*. 2016; 214: 31–44. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.044.
24. Singh S.S., Belland L. Contemporary management of uterine fibroids: focus on emerging medical treatments. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31: 1–12. doi: 10.1185/03007995.2014.982246.
25. Гевогрян А.П., Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Сибирская Е.В., Казначеева Т.В. Значимость преморбидного фона при развитии первичной дисменореи у девочек-подростков. *Проблемы репродукции*. 2019; 25 (1): 60. doi: 10.17116/repro20192501160.
[Gevorgjan A.P., Adamjan L.V., Arslanjan K.N., Sibirskaja E.V., Kaznacheeva T.V. *Znachimost' premorbidnogo fona pri razvitii pervichnoj dismenorei u devoček-podrostkov. Problemy reprodukcii*. 2019; 25 (1): 60. doi: 10.17116/repro20192501160. (in Russian)]
26. Heikinheimo O., Fraser I. The current status of hormonal therapies for heavy menstrual bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 40: 111–120. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.01.001. Epub 2017 Jan 21.
27. Gupta J., Kai J., Middleton L., Pattison H., Gray R., Daniels J. ECLIPSE Trial Collaborative Group. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. *N Engl J Med*. 2013; 368: 128–37. doi: 10.1056/NEJMoa1204724.
28. Brayfield A., ed. Danazol. In: *Martindale: The Complete Drug Reference*, 37th ed. London: Pharmaceutical Press; 2013. doi: 10.3163/1536-5050.100.1.018.
29. Archer D., Bernick B., Mirkin S. A combined, bioidentical, oral, 17 β -estradiol and progesterone capsule for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms due to menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 Aug; 12 (8): 729–739. doi: 10.1080/17512433.2019.1637731. Epub 2019 Jul 22.
30. Stuenkel C., Davis S., Gompel A., Lumsden M., Murad M., Pinkerton J., Santen R. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2015; 100: 3975–4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
31. Lethaby A., Hussain M., Rishworth J.R., Rees M.C. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 30; (4): CD002126. doi: 10.1002/14651858. CD002126.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 12; 6: CD002126. PMID: 25924648.
32. Abu Hashim H., Ghayaty E., El Rakhawy M. Levonorgestrel releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213: 469–78. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.037.
33. Ørbo A., Vereide A.B., Arnes M., Pettersen I., Straume B. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG*. 2014; 121: 477–86. doi: 10.1111/1471-0528.12499.
34. Bian J., Shao H., Liu H., Li H., Fang L., Xing C., et al. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on IVF-ET outcomes in PCOS with simple endometrial hyperplasia. *Reprod Sci*. 2015; 22: 758–66. doi: 10.1177/1933719114561553.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Gynecologic Oncology. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2015; 125: 1006–26. doi: 10.1097/01.AOG.0000462977.61229.de.
36. Jernigan A.M., Maurer K.A., Cooper K., Schauer P.R., Rose P.G., Michener C.M. Referring survivors of endometrial cancer and complex atypical hyperplasia to bariatric specialists: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 350.e1–10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.015.

Информация об авторах / About the authors

Сибирская Елена Викторовна – д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ, главный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Московской области, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4540-6341. eLibrary SPIN: 1356-9252. Researcher ID: AAG-5102-2021

Пивазян Лаура Горовна – студентка 5 курса Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, староста СНО кафедры акушерства и гинекологии №1 ИКМ, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-6844-3321. eLibrary SPIN: 3949-2120. Researcher ID: AAG-5107-2021

Колтунов Игорь Ефимович – д.м.н., зав. кафедрой доказательной медицины медицинского института РУДН, Москва, Российская Федерация. RID: M-2516-2017. ORCID: 0000-0002-3041-5384. Scopus Author ID: 650703370. SPIN-код: 4283-2321

Выхристок Юлия Владимировна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация. SPIN-код: 2895-2327. Scopus Author ID: 57202235598. ORCID: 0000-0002-1656-6565. Researcher ID: AAG-9931-2021

Elena V. Sibirskaya – D.Sc. in medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4540-6341. eLibrary SPIN: 1356-9252. Researcher ID: AAG-5102-2021

Laura G. Pivazyan – the 5th year student at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6844-3321. eLibrary SPIN: 3949-2120. Researcher ID: AAG-5107-2021

Igor E. Koltunov – D.Sc. in medicine, RUDN University, Moscow, Russian Federation. RID: M-2516-2017. ORCID: 0000-0002-3041-5384. Scopus Author ID: 650703370. SPIN: 4283-2321

Yulia V. Vykhristyuk – Ph.D. in medicine, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation. SPIN: 2895-2327. Scopus Author ID: 57202235598. ORCID: 0000-0002-1656-6565. Researcher ID: AAG-9931-2021

Статья поступила / The article received: 08.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.07.2021