

Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение

Г.Е.Чернуха, Л.М.Ильина, И.А.Иванов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

✉ g_chernukha@oparina4.ru

Аномальные маточные кровотечения (АМК) являются одной из наиболее частых причин обращения к гинекологу и проведения внутриматочных вмешательств. АМК вызывают железодефицитную анемию и снижение качества жизни женщин, что обуславливает социальную и клиническую значимость этих проблем. На основе анализа данных литературы и международных рекомендаций в обзоре изложены основные принципы диагностики, негормональной и гормональной терапии АМК. Представлены преимущества непрерывного режима применения прогестагенов, в частности левоноргестрелвыделяющей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС), а также комбинированных оральных контрацептивов, содержащих эстрадиол валерат, для снижения менструальной кровопотери. Показана необходимость дифференцированного подхода к выбору терапии с учетом возраста, причины кровотечения, а также баланса пользы и риска лекарственных средств.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение, патология эндометрия, диагностика, медикаментозная терапия, левоноргестрелвыделяющая внутриматочная система, комбинированные оральные контрацептивы, гестагены, транексам.

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение. Гинекология. 2018; 20 (4): 4–8. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.4-8

Review

Abnormal uterine bleeding: we diagnose and choose treatment

G.E.Chernuha, L.M.Ilina, I.A.Ivanov

V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

✉ g_chernukha@oparina4.ru

Abstract

Abnormal uterine bleeding (AUB) is one of the most common frequent reasons for contacting a gynecologist and conducting intrauterine interventions. AUB causes iron deficiency anemia and a decrease quality of life of women, which in turn is the reason of their social and clinical significance. Based on the analysis of literature and international data recommendations, the review outlines the basic principles of AUB diagnosis, non-hormonal and hormone therapy. Advantages of continuous regimen for the administration of progestogens, in particular the LNG-IUS, and COCs containing estradiol valerate, to reduce menstrual flow blood loss are presented in the article. The need for a differentiated approach of choosing the therapy based on age, causes of bleeding, and balance benefits and risks of medicines.

Key words: abnormal uterine bleeding, pathology endometrium, diagnosis, drug therapy, LNG-IUS, COC, gestagens, tranexam.

For citation: Chernuha G.E., Ilina L.M., Ivanov I.A. Abnormal uterine bleeding: we diagnose and choose treatment. Gynecology. 2018; 20 (4): 4–8. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.4-8

Проблема аномальных маточных кровотечений (АМК), не связанных с беременностью, не теряет своей актуальности. В течение репродуктивного периода АМК встречается хотя бы один раз в жизни более чем у 1/2 женщин, однако лишь 1/4 из них обращаются за врачебной помощью. О важности решения данной проблемы свидетельствуют многочисленные рекомендации ведущих обществ акушеров-гинекологов разных стран, направленные на стандартизацию и оптимизацию подходов к диагностике и лечению АМК [1–3]. АМК, возникающие в репродуктивном периоде, не связанные с беременностью, характеризуются увеличением продолжительности менструаций, величины кровопотери или учащением эпизодов кровотечения. Это проявляется анемией, чувством усталости, болью, снижением качества жизни вследствие не только неприятных симптомов, но и ограничения социальной активности и/или увеличения материальных затрат на покупку дополнительных санитарных средств, лекарств, а также потерю в заработной плате из-за временной нетрудоспособности. Таким образом, АМК оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье и общее благополучие женщин [4].

Терминология и классификация

Необходимость стандартизации терминологии и параметров менструального цикла, как для клинической практики, так и для разработки дизайна и интерпретации результатов научных исследований, послужила основой для разработки современной классификации АМК. Под эгидой Международной федерации по гинекологии и акушерству (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) была создана постоянно действующая группа экспертов по нарушениям менструального цикла. Она предложила отказаться от общепринятых и устаревших терминов («меноррагия», «гиперменорея», «гипоменорея», «меномет-

роррагия»), заменив их простыми описательными терминами, понятными для врачей и пациенток, такими как АМК, «обильное менструальное кровотечение» (ОМК), «обильное и длительное менструальное кровотечение», «межменструальное кровотечение» и др. [5]. Эксперты рекомендовали также не применять термин «дисфункциональное маточное кровотечение», поскольку АМК, попадающие под данное описание, имеют такие расстройства, как нарушение гемостаза, овуляции, функции эндометрия и др.

В 2011 г. экспертная группа FIGO, в состав которой вошли представители 17 стран мира, предложила достаточно простую классификационную систему PALM-COEIN, выделяющую две основные группы АМК, связанные и не связанные с органической патологией матки (табл. 1) [6]. Первая группа (PALM) включает четыре категории нарушений, определяемых при использовании визуальных методов диагностики: полип, аденомиоз, лейомиома и малигнизация/гиперплазия, вторая группа (COEIN) также включает четыре категории нарушений, обусловленных коагулопатией, овуляторной дисфункцией, эндометриальными изменениями функционального характера или ятрогенными, а также категорию, включающую пока не классифицированные нарушения.

Характеристики нарушений менструального цикла и основные методы диагностики

Для клинициста важно выделить группу женщин, имеющих истинное увеличение объема кровопотери, изменение регулярности, частоты или продолжительности менструальных кровотечений. На практике выявить эти нарушения помогает менструальный календарь, женщина должна заполнять его в течение двух и более циклов. В табл. 1 представлена характеристика параметров нормального цикла и

Таблица 1. Характеристика параметров нормального менструального цикла и АМК у женщин репродуктивного возраста [7]

Клинические показатели менструального кровотечения/цикла	Описательные термины	Нормальные показатели и их нарушения
Частота (интервал между кровотечениями), дни	Частая	<24
	Нормальная	24–38
	Редкая	>38
Регулярность (интервалы без кровотечений более 20 дней в течение 90-дневного периода), дни	Отсутствие	Нет кровотечений
	Регулярные	<20
	Нерегулярные	>20
Продолжительность кровотечения, дни	Длительное	>8
	Нормальное	4,5–8
	Короткое	<4,5
Объем менструальной кровопотери, мл	Обильное	>80
	Нормальное	5–80
	Скудное	<5

возможных нарушений, основанная на результатах эпидемиологических исследований, предложенная FIGO.

АМК классифицируют также на острые, требующие немедленного врачебного вмешательства, и хронические, повторяющиеся в течение последних 6 мес и более.

Как отмечалось, такие параметры менструального цикла, как регулярность, частота и длительность, легко устанавливаются на основе данных менструального календаря, тогда как величина менструальной кровопотери (МКП) является весьма субъективным показателем. Установленным порогом для диагностики ОМК считается показатель МКП 80 мл, однако нарушения обмена железа обычно отмечаются уже на фоне ежемесячной кровопотери более 60 мл. Объективно подтвержденное повышение МКП (>80 мл на один цикл) в популяционных исследованиях встречается примерно у 9–14% менструирующих женщин, в то время как субъективное ощущение ОМК, по разным данным, отмечается у 20–52% женщин [3]. В норме примерно 90% объема ежемесячной кровопотери приходится на первые 3 дня менструации, у женщин с ОМК эта закономерность, как правило, не прослеживается, характеристики кровотечений могут значительно варьировать [7].

Увеличение объема МКП>80 мл клиницист может заподозрить при сочетании трех признаков: снижение уровня ферритина в сыворотке крови, появление сгустков крови и необходимость в частой смене санитарных средств защиты в течение дня. Известно, что ферритин играет важную роль в механизмах гомеостаза внутриклеточного железа и создания его депо, поэтому снижение уровня расценивается как индикатор дефицита железа в организме. Нормальный диапазон уровня ферритина у женщин составляет 18–160 нг/мл, при этом желательным является показатель более 50 нг/мл [8]. Снижение содержания ферритина и наличие железодефицитной анемии коррелируют с объективно подтвержденным АМК, однако отсутствие этих признаков его не исключает. Поэтому согласно мнению экспертов (рекомендации UK National Institute for Health and Care Excellence – NICE от 2007 г., пересмотренные в 2016 и 2018 г. и оставшиеся неизменными по этому пункту), учитывая трудности в оценке ежемесячной кровопотери, выбор тактики ведения определяет не результат измерения кровопотери, а самоощущение пациентки (дисстресс, нарушение работоспособности, сексуальной активности и качества жизни в целом) [3].

Обследование женщин с АМК должно включать тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр, проведение соответствующей лабораторной и визуальной диагностики. Представляется важным разграничить овуляторные и ановуляторные кровотечения. Овуляторное АМК происходит ежемесячно с нормальными интервалами, характеризуется чрезмерной продолжительностью и объемом кровопотери (нормативы менструального цикла представлены в табл. 2). Причинами такого кровотечения могут быть органические нарушения эндо- и миометрия, относящиеся к категории PALM (см. табл. 1), которые прежде всего следует исключить, а также функциональные нарушения эндометрия в виде дисбаланса простагландинов, матриксных металло-

протеиназ, увеличение локального фибринолиза. Оценку состояния свертывающей системы крови следует проводить женщинам, имеющим АМК с менархе, при наличии неблагоприятного личного или семейного анамнеза. Болезнь Виллебранда относится к наиболее распространенным формам наследственной патологии гемостаза и выявляется примерно у 13% пациенток с ОМК (чаще у подростков). В отличие от ановуляторных при овуляторных АМК, не связанных с органической патологией матки, прогестерон способствует регулярному и полному отторжению эндометрия, что минимизирует риск развития гиперплазии или рака эндометрия. К сожалению, примерно у 1/2 женщин с овуляторными АМК причина их возникновения так и остается невыясненной (неклассифицированные АМК согласно критериям FIGO). Пациентки с ановуляторными АМК, как правило, не испытывают циклического дискомфорта в молочных железах, увеличения слизистых выделений из влагалища, предменструальных болей или вздутия живота в отличие от женщин с овуляторными АМК. Результатом характерного для ановуляции непрерывного воздействия эстрогенов является нециклическое, непредсказуемое, вариабельное по объему кровотечение, вызванное неравномерным отторжением эндометрия. По некоторым данным, у 14% женщин с рецидивирующими ановуляторными АМК развивается гиперплазия или рак эндометрия [9]. Длительность менструального цикла более 35 дней позволяет диагностировать олигоменорею, в большинстве случаев ассоциированную с хронической ановуляцией. В случаях длительности менструальных циклов до 35 дней требуется диагностика наличия ановуляции [9]. Клиницисты хорошо знают, что причинами олиго-/ановуляции наиболее часто является синдром поликистозных яичников. Его распространенность варьирует от 6 до 20% в зависимости от диагностических критериев. Овуляторная дисфункция встречается у 75–85% пациенток с синдромом поликистозных яичников [10, 11]. В 10–15% случаев даже нормальные по длительности менструальные циклы могут быть ановуляторными [10].

Оценка уровня прогестерона в сыворотке крови в середине лютеиновой фазы цикла (20–24-й день) является информативным методом выявления ановуляции в независимости от ее причин [11]. Прогестерон выделяется в импульсном режиме, отражающем выброс лютеинизирующего гормона (1 импульс в 60–90 мин). В связи с колебаниями уровня прогестерона его определение следует проводить в трех последовательных циклах или двух измерениях, произведенных с интервалом в 1 ч. Максимальная концентрация прогестерона отмечается в утренние часы (наименьшее воздействие циркадного ритма), которые являются лучшим временем для анализа. О наличии хронической ановуляции свидетельствует ее отсутствие в двух из трех последовательных циклов.

Визуальные методы диагностики, прежде всего трансвагинальное ультразвуковое исследование, дают врачу важную информацию о возможных причинах АМК, позволяют заподозрить или исключить патологию эндо- и миометрия. Показаниями для проведения биопсии эндометрия или ги-

Таблица 2. Методы медикаментозной терапии АМК [2]				
Виды терапии	Дозы/режим	Механизм действия	Эффективность/преимущества	Неблагоприятные эффекты
Негормональные				
НПВП	Напроксен 500 мг (1–2 раза в день), ибупрофен 600–1200 мг в день, мефенамовая кислота 500 мг в день	Снижение уровня простагландинов в эндометрии	↓МКП на 20–40% ↓Дисменореи на 70%	Диспепсия, ухудшение течения астмы, гастрита или язвы желудка
Антифибринолитики	Транексамовая кислота 1 г 3–4 раза в день в дни менструации	Обратимая блокада пламиногена, подавление фибринолиза	↓МКП на 30–50%	Диспепсия, диарея, головные боли, судороги нижних конечностей
Гормональные				
КОК	Циклический, пролонгированный или непрерывный режим	Подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, атрофия эндометрия	Контроль цикла ↓МКП на 20–50% ↓ПМС и дисменореи Контрацепция +	Мастодиния, лабильность настроения, задержка жидкости, крайне редко ВТЭ
ЛНГ-ВМС	20 мкг/сут, одна система на 5 лет	Подавление пролиферации эндометрия	↓МКП на 70–97%, амеорея у 80% через 1 год ↓Дисменореи Контрацепция +	Нерегулярные кровотечения первые 6 мес, мастодиния, акне, головные боли, судороги нижних конечностей
Циклические пероральные прогестины	МПА 5–10 мг/сут в течение 10–14 дней, НЭТ 5 мг с 5 по 26-й день цикла	Подавление пролиферации эндометрия	↓МКП >80% в случае пролонгированного режима Контрацепция – возможность наступления беременности снижается	Мастодиния, лабильность настроения, вздутие живота, акне, головные боли, прибавка массы тела
Примечание. ПМС – предменструальный синдром, МПА – медроксипрогестерона ацетат, НЭТ – норэтистерон.				

стероскопии с кюретажем у женщин с АМК при отсутствии очевидной внутриматочной патологии являются: возраст более 40 лет, наличие факторов риска развития рака эндометрия, неэффективность медикаментозного лечения или наличие противопоказаний к его проведению [2]. Есть точка зрения о целесообразности проведения биопсии эндометрия у женщин с хронической ановуляцией в возрасте менее 35 лет, имеющих один и более из следующих факторов риска: сахарный диабет, семейный анамнез рака кишечника, бесплодие, отсутствие родов и ожирение – для исключения пролиферативных процессов в эндометрии [9].

Медикаментозное лечение

Согласно имеющимся международным рекомендациям по ведению женщин с АМК медикаментозное лечение (негормональное и гормональное) следует рассматривать в качестве терапии 1-й линии при исключении внутриматочной патологии или другой существенной патологии органов малого таза. У женщин с анемией, обусловленной ОМК, дополнительно должна проводиться терапия препаратами железа.

В систематическом обзоре результатов 26 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [12] приводятся следующие данные о снижении МКП при использовании различных медикаментозных методов лечения: транексамовая кислота (26–54%), нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (10–52%), комбинированные оральные контрацептивы – КОК (35–69%), левоноргестрел выделяющая внутриматочная система – ЛНГ-ВМС (71–95%), пролонгированный режим пероральных прогестинов (87%). Малоэффективным считается применение прогестагенов в лютеиновую фазу цикла, снижающее кровопотерю на 20% и менее. Назначение негормональных средств, таких как НПВП и антифибринолитики (транексамовая кислота) с целью уменьшения МКП может быть достаточно эффективным методом лечения обильных предсказуемых маточных кровотечений. Клинические исследования, сравнивающие НПВП с другими медикаментозными средствами, показали, что они менее эффективны в отношении объективно подтвержденного снижения ежемесячной МКП по сравнению с транексамовой кислотой, КОК, даназолом или ЛНГ-ВМС [2]. Согласно рекомендациям NICE при наличии дисменореи предпочтительны НПВП (снижение проявлений у 70% пациенток) по сравнению с транексамовой кислотой [3]. Лечение НПВП и/или транексамовой кислотой при ОМК может проводиться до тех пор пока оно эффективно и хорошо переносится. Однако его следует прекратить и назначить другую терапию при неэффективности лечения в течение трех менструальных циклов [2]. Следует не забывать о частом возникновении гастроинтестинальных жалоб и возможных сердечно-сосудистых рисках при длительном применении НПВП, особенно в вы-

соких дозах [13]. Актуален также вопрос о риске венозных тромбозов (ВТЭ) на фоне длительного приема транексамовой кислоты. Следует заметить, что результаты целого ряда исследований не выявили взаимосвязи повышения риска тромбозов на фоне приема транексамовой кислоты. Так, например, анализ базы данных врачей общей практики показал отсутствие различий в риске ВТЭ при сравнении транексамовой кислоты с другими негормональными и гормональными лекарственными средствами [14]. Однако, несмотря на нехватку доказательств, некоторые эксперты предостерегают от использования антифибринолитиков у пациенток, имеющих ВТЭ в анамнезе [15].

Важно отметить, что нерегулярное или продолжительное АМК наиболее эффективно поддается гормональному лечению, которое позволяет осуществлять контроль цикла, снизить вероятность появления незапланированных и потенциально тяжелых эпизодов кровотечения и уменьшить объем кровопотери в целом.

Пероральные прогестагены

Циклический режим назначения прогестагенов в нашей стране является достаточно распространенным методом лечения ОМК. Однако в России нет пероральных прогестагенов, зарегистрированных для лечения ОМК, у некоторых из них имеется лишь показание «регуляция менструального цикла». Кохрановский систематический обзор 2008 г. и метаанализ, включающий 7 РКИ, показали, что циклический режим прогестагенов менее эффективен для лечения меноррагий даже по сравнению с НПВП и транексамовой кислотой [16]. Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что часто с легкостью назначаемые врачами в лютеиновую фазу цикла прогестагены недостаточно эффективны для снижения МКП и поэтому не должны предлагаться в качестве специфического лечения АМК [1–3].

Следует заметить, что назначение пероральных прогестагенов в более высоких дозах в пролонгированном циклическом или непрерывном режиме существенно уменьшает ежемесячную кровопотерю при ОМК. Сравнение эффективности норэтистерона ацетата (НЭТА) в дозе 15 мг/сут в течение 21 дня с влиянием ЛНГ-ВМС показало значительное снижение величины МКП на обоих видах терапии, хотя более выраженный эффект наблюдался на фоне ЛНГ-ВМС. Кроме того, пациентки, получавшие НЭТА в большой дозе, чаще испытывали побочные эффекты, 78% из них после 1 мес отказались от продолжения терапии. Высокая вероятность побочных эффектов при использовании НЭТА в большой дозе ограничивает его применение в клинической практике [17].

В нашей стране представлены два гормональных лекарственных препарата, одобренных для лечения АМК без орга-

нической патологии: ЛНГ-ВМС Мирена® и КОК с динамическим режимом дозирования эстрадиола валерат/диеногест – Э2В/ДНГ (Клайра®), их можно отнести к препаратам первого выбора. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило комбинацию Э2В/ДНГ для лечения АМК в 2012 г., а Мирену – в 2015 г. [18–21].

ЛНГ-ВМС имеет эффективность, схожую с абляцией эндометрия при лечении тяжелых ежемесячных кровотечений [2]. Результаты метаанализа указывают на то, что снижение МКП на фоне ЛНГ-ВМС к 3-му месяцу достигает 86%, к 12-му – 97%. У женщин с анемией это сопровождается значительным повышением концентрации ферритина в сыворотке крови и показателей гемоглобина [18, 19]. Частота возникновения аменореи на фоне воздействия ЛНГ-ВМС варьирует от 20 до 80% [22].

Комбинированные оральные контрацептивы

КОК можно рассматривать как терапию выбора при лечении АМК у женщин, на момент обращения не заинтересованных в беременности [1, 2]. При назначении КОК должны быть исключены все возможные противопоказания, которые отражены в Медицинских критериях приемлемости Всемирной организации здравоохранения для методов контрацепции [23].

КОК обеспечивают надежный контроль цикла, значительно уменьшают ежемесячную кровопотерю и выраженность дисменореи. Как известно, прогестагенный компонент опосредует подавление овуляции, ингибирует стероидогенез в яичниках, приводит к атрофии эндометрия, в то время как эстрогенный компонент благоприятно влияет на регенерацию эндометрия, снижает вероятность прорывного кровотечения. Немаловажно также, что прием КОК значительно снижает риски развития ряда онкологических заболеваний. Результаты 36 эпидемиологических исследований, проведенных на разных континентах (27 276 случаев рака эндометрия и 115 743 женщины без этого заболевания – контрольная группа), убедительно показали, что чем дольше женщины получали КОК, тем более значительным было снижение риска возникновения рака эндометрия. Каждый 5-летний период приема КОК ассоциировался со снижением относительного риска заболеваемости на 0,76 (95% доверительный интервал 0,73–0,78; $p < 0,0001$) [24]. Обращает на себя внимание значительная вариабельность данных литературы о снижении МКП (от 35 до 69%) на фоне КОК [12]. Это, вероятно, свидетельствует о том, что не все препараты данного класса обладают одинаковым гемостатическим эффектом. Несмотря на широкое использование КОК, содержащих этинилэстрадиол (ЭЭ), для лечения ОМК (off-label), пока недостаточно данных об эффективности разных препаратов для снижения МКП [21]. Анализ результатов 2 крупных РКИ показал высокую эффективность комбинации Э2В/ДНГ в динамическом режиме (Клайра®) для снижения МКП у женщин с ОМК по сравнению с группой плацебо (до 88% после 6 мес лечения; $p < 0,001$). Это сопровождалось значимым улучшением показателей метаболизма железа (гемоглобина, гематокрита и ферритина) и купированием таких симптомов, как слабость и утомляемость [25]. В сравнении с препаратом Клайра® фактически только ЛНГ-ВМС обеспечивает более высокую эффективность лечения ОМК у женщин репродуктивного возраста. В недавнем исследовании было показано, что прием препарата Клайра® способствует улучшению показателя качества жизни (quality-of-life index) в доменах «общее состояние здоровья» и «жизненная активность». Это, по мнению авторов, в значительной степени связано со снижением МКП и уменьшением анемии [26]. Высокие показатели эффективности препарата в отношении снижения МКП могут определяться не только выраженным антипролиферативным эффектом диеногеста, но и динамическим режимом дозирования Э2В и ДНГ с укороченным безгормональным интервалом, обеспечивающим постепенное снижение дозы эстрогена и повышение дозы прогестагена на протяжении 26 дней приема таблеток. Высокие концентрации эстрогена с постепенным снижением дозы с 3 до 1 мг вызывают пролиферацию эндометрия уже после приема первых трех таблеток и способствуют повы-

шению чувствительности к воздействию прогестина. Постепенно повышающаяся доза ДНГ (от 0 до 2–3 мг) обеспечивает преобладание прогестагенного влияния, стабильность стромы эндометрия и благоприятное влияние на величину МКП в целом [27]. В исследовании CONTENT было показано, что менструальные кровотечения становятся более короткими и скудными после смены ЭЭ-содержащих КОК на препарат Клайра® [28]. Это является еще одним свидетельством более высокой гемостатической эффективности данного препарата.

Что касается болевого синдрома, часто сопутствующего обильным и длительным маточным кровотечениям, то имеется ряд исследований, подтверждающих эффективность препарата Клайра® в купировании менструальной мигрени [29], дисменореи [30] и тазовой боли [31]. Ранее изменения настроения, снижение когнитивной функции и концентрации внимания у женщин с ОМК и дисменореей связывали только с железодефицитной анемией. В настоящее время появляется все больше данных в пользу того, что биологической основой ОМК, дисменореи и нарушений центральной нервной системы является воспаление [32].

При обсуждении проблемы медикаментозного лечения АМК у женщин репродуктивного возраста нельзя не коснуться вопроса правильного консультирования и обоснованного выбора наиболее подходящего лекарственного препарата. Что касается назначения КОК с «натуральным» эстрогеном, безотносительно к наличию АМК, в ходе недавнего опроса немецкие гинекологи во главу угла поставили более старший возраст женщины (62%) [33].

Вместе с тем Э2В/ДНГ имеет высокую контрацептивную эффективность и отлично переносится женщинами разного возраста, включая молодых пациенток. Более того, в исследовании CONTENT 3152 участницы, принимавшие ЭЭ-содержащий КОК, были переведены на комбинацию Э2В/ДНГ или на чисто прогестиновые оральные контрацептивы по разным причинам. Примечательно, что именно в группе молодых пациенток в возрасте от 18 до 25 лет среди принимавших препарат Клайра® оказались удовлетворены и очень удовлетворены 80,2%, а среди пациенток 26–50 лет высоко оценили препарат 78,4% [28]. В этом же опросе около 1/3 (27%) немецких гинекологов также интересуются возможностью назначения КОК с «натуральным» эстрогеном при повышенном риске тромбозов [33]. Действительно, по сравнению с КОК, содержащими в своем составе ЭЭ, КОК с натуральным эстрогеном оказывают меньшее воздействие на суррогатные маркеры тромботического риска [34]. В 2016 г. были опубликованы результаты крупномасштабного проспективного контролируемого когортного исследования с активным наблюдением International Active Surveillance study «Safety of Contraceptives: Role of Estrogens» (INAS-SCORE; n=50 203), которое проводилось в США и 7 европейских странах с целью оценки сердечно-сосудистых рисков на фоне Э2В/ДНГ в сравнении с другими КОК, в частности с комбинацией ЭЭ/ЛНГ, наиболее изученной в отношении ВТЭ [35]. Первичный анализ европейских данных показал, что применение комбинации Э2В/ДНГ в течение 2–5 лет (в среднем в течение 2,1 года) сопровождалось более низким риском ВТЭ по сравнению с ЭЭ/ЛНГ и другими КОК (скорректированный относительный риск 0,4 и 0,5 соответственно). Эти данные важны, поскольку персистирующие АМК сами по себе могут способствовать повышению тромботического риска. Однако более благоприятное воздействие эстрадиолсодержащих КОК в отношении риска развития тромбозов пока не доказано в РКИ и эпидемиологических исследованиях, поэтому согласно Медицинским критериям приемлемости гормональной контрацепции Всемирной организации здравоохранения КОК с натуральными эстрогенами имеют те же противопоказания, что и ЭЭ-содержащие препараты [20].

Заключение

Чрезмерная МКП оказывает негативное влияние на физическое, эмоциональное, социальное и материальное благополучие женщины. Трудности для клинициста могут быть связаны с проведением адекватной оценки величины МКП, выявлением скрытого дефицита железа, который в

европейских странах достигает 30–40% [36]. Тактика ведения АМК должна основываться на результатах адекватно проведенной диагностики причин кровотечения, с учетом оценки возраста, репродуктивных планов и состояния здоровья женщин. Назначение гемостатической терапии, в том числе гормонотерапии, позволяет снизить количество госпитализаций в гинекологические стационары и число неоправданных внутриматочных оперативных вмешательств, что улучшает качество жизни и показатели общего благополучия пациенток с ОМК. Выбор терапии должен проводиться дифференцированно с учетом баланса пользы и риска лекарственных препаратов, а также личных предпочтений пациенток.

Литература/References

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion №557. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 891–6.
- SOGC Practice Bulletin No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL; Clinical practice – Gynaecology Committee. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35 (5): 473–5.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE guideline [NG88]. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. March 2018.
- Jensen JT, Lefebvre P, Lalibert F et al. Cost burden and treatment patterns associated with management of heavy menstrual bleeding. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21 (5): 539–47.
- Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG et al. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2008; 90 (6): 2269–80.
- Munro MG, Critchley HOD, Brode MS, Fraser IS; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. Intern. Special Communication. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *J Gynecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
- Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011; 29 (5): 383–90.
- Calboun AH, Gill N. Presenting a New, Non-Hormonally Mediated Cyclic Headache in Women: End-Menstrual Migraine. *Headache* 2017; 57: 17–20.
- Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician* 2012; 85 (1): 35–4.
- Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *PCOS Best Practices, Endocr Pract* 2015; 21 (11): 1291–300.
- Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 10.06.2015 г. №15–4/10/2–2814. / Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 10.06.2015 г. №15–4/10/2–2814. [in Russian]
- Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (3): 632–43.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 7086–9.
- Sundstrom A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia; a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG* 2009; 116: 91–7.
- Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in management of menorrhagia. *Drugs* 2003; 63: 1417–33.
- Lethaby A, Irvine GA, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD001016.
- Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD001895.
- Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD002126.
- Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD000154.
- Cooper K, Lee A, Chien P et al. Outcomes following hysterectomy or endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: Retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *BJOG* 2011; 118 (10): 1171–9.
- Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD000154.
- ACOG practice bulletin no. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 206–18.
- Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition – Executive Summary. Publication date: 2015. WHO reference number: WHO/RHR/15.07.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015; 16 (9): 1061–70.
- Fraser IS, Parke S, Mellinger U et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 258–26.
- Di Carlo C, Gargano V, De Rosa N et al. Effects of estradiol valerate and dienogest on quality of life and sexual function according to age. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (12): 925–8.
- Abrendt HJ, Makalova D, Parke S et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomised comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80 (5): 436–44.
- Briggs P, Serrani M, Vogländer K, Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int J Womens Health* 2016; 8: 477–87.
- Nappi RE, Terreno E, Sances G et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception* 2013; 88 (3): 369–75.
- Petraglia F, Parke S, Serrani M et al. Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125 (3): 270–4.
- Macias G, Merki-Feld GS, Parke S et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 591–6.
- Чернуха Г.Е., Ильина Л.М. Воспаление – биологическая основа обильного менструального кровотечения, дисменореи и нарушений ЦНС. Комплексное решение проблемы. *Мед. совет. Гинекологическая эндокринология*. 2015; с. 20–7. / Chernuha G.E., Ilina L.M. Vospalenie – biologicheskaya osnova obil'nogo menstrual'nogo krovotечения, dismenorei i narushenij CNS. Kompleksnoe reshenie problemy. *Med. sovet. Ginekologicheskaya endokrinologiya*. 2015; s. 20–7. [in Russian]
- Bubling KJ, Klovekorn L, Daniels B et al. Contraceptive counselling and self-prescription of contraceptives of German gynaecologists: Results of a nationwide survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2014; 19 (6): 448–56.
- Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive. *Clin Drug Investig* 2011; 31 (8): 573–84.
- Dinger J, Minb TD, Heinemann K. Impact of Estrogen Type on Cardiovascular Safety of Combined Oral Contraceptives. *Contraception* 2016; 94: 328–39.
- Graziottin A, Zanello PP. Menstruation, inflammation and comorbidities: implications for woman health. *Minerva Gynecol* 2015; 67: 21–34.
- Agren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrol acetate and 17 β -estradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 444–57.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: g_chernukha@oparina4.ru

Ильина Лилия Михайловна – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова», мед. советник по менопаузе Ассоциации гинекологов-эндокринологов

Иванов Илья Андреевич – аспирант ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова»