

Обильные менструальные кровотечения и анемия: проблема нарастает и требует решения

Г.Е. Чернуха 

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Анемия – одна из глобальных проблем здравоохранения, затрагивающая около 1/4 мирового населения, особенно женщин репродуктивного возраста и детей раннего возраста. В 50–75% случаев анемия является вторичной по отношению к железодефициту (ЖД). Несмотря на высокую распространенность обильных менструальных кровотечений (ОМК), связанные с ними железодефицитные расстройства недооцениваются, хотя резко снижают качество жизни и несут значительные риски для матери, плода и новорожденного в случае наступления беременности. С этой целью рекомендуется рутинный скрининг девушек и женщин репродуктивного возраста на наличие ЖД и анемии. Новая инициатива FIGO призвана повысить осведомленность женщин и клиницистов о взаимосвязи ОКМ и железодефицитных состояний. Ключевое значение имеют: ранняя диагностика ОКМ, устранение возможной причины, выявление связанных с ней железодефицитных нарушений, особенно доклинических форм. Главной задачей гинеколога является назначение терапии, направленной на быстрое прекращение высоких ежемесячных потерь железа и восполнение имеющегося ЖД. Согласно Российским клиническим рекомендациям комбинированные оральные контрацептивы и внутриматочная система с левоноргестрелом относятся к терапии 1-й линии для снижения объема менструальной кровопотери у пациенток с ОКМ, нуждающихся в контрацепции. Препараты Клайра® и Мирена® являются единственными гормональными препаратами, зарегистрированными для контрацепции и лечения ОКМ, не связанных со структурными нарушениями матки, поскольку их значительный эффект в снижении менструальной кровопотери, восстановлении уровня гемоглобина и ферритина подтвержден в исследованиях с высоким уровнем доказательности.

Ключевые слова: обильное менструальное кровотечение, дефицит железа, железодефицитная анемия, качество жизни, менструальная кровопотеря, ферритин, комбинированный оральные контрацептив, эстрадиола валерат/диенгест, внутриматочная система с левоноргестрелом

Для цитирования: Чернуха Г.Е. Обильные менструальные кровотечения и анемия: проблема нарастает и требует решения. Гинекология. 2024;26(3):260–269.

DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202894

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Heavy menstrual bleeding and anemia: The problem is growing and requires a solution. A review

Galina E. Chernukha 

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Anemia is a global health problem, affecting about a quarter of the world's population, especially women of reproductive age and young children. In 50–75% of cases, anemia is secondary to iron deficiency (ID). Despite the high prevalence of heavy menstrual bleeding (HMB), the associated iron deficiency disorders are underestimated, although they sharply reduce the quality of life and carry significant risks for the mother, fetus and newborn in case of pregnancy. For this purpose, routine screening of girls and women of reproductive age for the presence of ID and anemia is recommended. The new FIGO initiative aims to raise awareness among women and clinicians about the relationship between HMB and ID conditions. Of key importance are: early diagnosis of HMB, elimination of the possible cause, identification of associated iron deficiency disorders, especially preclinical forms. The main task of the gynecologist is to prescribe therapy aimed at quickly stopping high monthly iron losses and replenishing the existing ID. According to Russian clinical guidelines, combined oral contraceptives and an intrauterine system with levonorgestrel are considered first-line therapy to reduce the volume of menstrual blood loss in patients with HMB who require contraception. Qlaira® and Mirena® are the only hormonal drugs registered for contraception and the treatment of HMB not associated with structural disorders of the uterus, since their high effectiveness in reducing menstrual blood loss, restoring hemoglobin and ferritin levels has been confirmed in studies with a high level of evidence.

Keywords: heavy menstrual bleeding, iron deficiency, iron deficiency anemia, quality of life, menstrual blood loss, ferritin, combined oral contraceptive, estradiol valerate/dienogest, levonorgestrel-releasing intrauterine system

For citation: Chernukha GE. Heavy menstrual bleeding and anemia: The problem is growing and requires a solution. A review. Gynecology. 2024;26(3):260–269.


DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202894


Введение

Анемия – одна из глобальных проблем здравоохранения, затрагивающая около 1/4 мирового населения, преимущественно женщин, особенно во время беременности (51%), и детей раннего возраста (43%) [1–3]. В 50–75% случаев анемия является вторичной по отношению к железоде-

фициту (ЖД), признанному наиболее распространенным дефицитом микроэлементов и одной из ведущих причин увеличения числа утраченных лет здоровой жизни (years lived with disability – YLD), согласно объединенным результатам исследования «Глобальное бремя болезней» от 2016 г. [4].

Информация об авторе / Information about the author

 Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_chernukha@oparina4.ru

 Galina E. Chernukha – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_chernukha@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9065-5689

Распространенность железодефицитной анемии (ЖДА) среди женщин, имеющих менструации, составляет от 30 до 60% в зависимости от региона проживания и чаще встречается в странах с низким и средним уровнем доходов [5]. По разным оценкам аномальные маточные кровотечения (АМК) являются причиной ЖДА в 25–50% случаев [6]. Эксперты Комитета FIGO по нарушениям менструального цикла – МЦ (Menstrual Disorders Committee – MDC) продолжают работу по стандартизации характеристик МЦ и симптомов АМК (FIGO System 1), включая обильные менструальные кровотечения (ОМК), а также потенциальных причин этих расстройств в зависимости от наличия или отсутствия органической патологии эндометрия (FIGO System 2, PALM-COEIN) [7]. В настоящее время активно продвигается новая инициатива FIGO MDC, призванная повысить осведомленность женщин и клиницистов о взаимосвязи ОМК и риска развития железодефицитных состояний [3, 8].

Снижение качества жизни женщин с ОМК определяется сочетанием циклического, регулярного менструального кровотечения с наличием постоянных сопутствующих ЖД/ЖДА-симптомов, хотя эта взаимосвязь нередко не прослеживается ни пациентками, ни их лечащими врачами [9]. Даже при установленном диагнозе ЖДА терапия пероральными препаратами железа является симптоматической, не устраняет основной причины заболевания, часто плохо переносится, что способствует снижению приверженности лечению и хроническому течению заболевания. Еще одна недооцененная проблема у женщин репродуктивного возраста – это здоровье будущих детей в случае наступления беременности и родов на фоне не диагностированного железодефицитного состояния. Развитие ЖДА сопряжено с повышенным риском гестационных осложнений, задержкой роста плода, рождением детей с нарушениями неврологического статуса и другими негативными последствиями для здоровья будущего потомства [10–12]. В связи с этим ключевое значение приобретают вопросы ранней диагностики ЖД, особенно доклинических форм, с выявлением возможной причины их возникновения, ее устранения и восполнения ЖД, что позволяет избежать нежелательных явлений, связанных с развитием анемии.

Эксперты FIGO надеются, что привлечение внимания женщин, клиницистов и организаторов здравоохранения к распространенной и все возрастающей проблеме взаимосвязи между ОМК и железодефицитными состояниями будет способствовать принятию мер, направленных на ее эффективное решение [3, 8]. В июне 2020 г. состоялся экспертный совет «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации», в резолюции которого отмечена необходимость проведения масштабных эпидемиологических исследований по изучению распространенности ЖДА в России как в целом, так и по отдельным регионам, со стратификацией по полу, возрасту, социально-экономическому положению. Кроме того, указывается на важность создания федерального регистра пациентов с ЖД/ЖДА, разработки и внедрения клинических рекомендаций и алгоритмов диагностики ЖД [13].

Дефиниции и последствия ОМК

Согласно общепризнанной классификации (FIGO System 1) нормальными показателями считаются: МЦ продолжительностью от 24 до 38 дней, длительность менструации ≤8 дней и объем менструальной кровопотери (МКП) ≤80 мл [7]. Однако в реальной клинической практике (РКП) объем МКП трудно оценить, поэтому эксперты FIGO реко-

мендуют клиницистам придерживаться определения NICE (National Institute of Health and Care Excellence), согласно которому ОМК трактуется как «чрезмерная ежемесячная кровопотеря, которая оказывает негативное влияние на физическое, социальное, эмоциональное состояние или существенно снижает качество жизни женщины» [14]. К сожалению, ОМК часто не рассматриваются в качестве ключевого фактора развития ЖД, тогда как даже незначительный недостаток железа, сохраняющийся в течение длительного времени, может оказывать негативное влияние на многие важные процессы в организме женщины.

Для оценки качества жизни женщин широко используется опросник SF-36 (Short Form-36), включающий 36 вопросов по 8 доменам (физическое функционирование, ролевая деятельность, соматическая боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальная функция, эмоциональное и психическое здоровье), из которых формируются 2 компонента здоровья: психологический и физический. По данным этого опросника, ассоциированные с ОМК симптомы оказывают значительное негативное влияние на качество жизни женщин [15], производительность труда, что приводит к прогулам на работе (абсентеизм) или пропуску школьных занятий, особенно при сопутствующем ЖД [16]. В целом связанные с ОМК железодефицитные состояния нередко имеют негативные социально-экономические последствия, которые могут испытывать не только пациентки, но и члены их семей, работодатели, медицинские работники и общество в целом.

Почему проблема ОМК недооценивается?

Распространенность ОМК среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 10 до 30% в зависимости от подхода к их оценке, клинических условий, социально-культурных и возрастных представлений о том, что отличает «нормальную» менструацию от «обильной» [14]. По оценке самих женщин репродуктивного возраста, ОМК встречаются в 25–50% случаев, при этом более 1/4 из них страдают от ЖДА [17]. Примерно у 2/3 пациенток репродуктивного возраста с ОМК развиваются железодефицитные расстройства различной степени тяжести, что может быть обусловлено регулярной кровопотерей во время менструаций, а также повышенной потребностью в железе во время беременности. Однако частота латентного ЖД, когда показатели гемоглобина еще в норме, но транспортные и органные запасы железа уже истощены, значительно выше при наличии ОМК [18].

Несмотря на высокую распространенность ОМК, их значение недооценивается как врачами, так и пациентками, которые часто не обращаются за медицинской помощью и не получают необходимого лечения. Препятствием для правильной и своевременной диагностики ОМК могут служить следующие факторы [14, 18, 19]:

- отсутствие четкой корреляции между оценкой женщинами объема МКП и фактической кровопотерей;
- низкий уровень осведомленности о рисках ОМК, а также склонность к адаптации к своему состоянию;
- недостаточная осведомленность врачей о возможных рисках ОМК и значимости проблемы в целом;
- отсутствие простых объективных методов измерения объема МКП в рутинной клинической практике, когда диагноз основывается на субъективной информации, предоставленной пациенткой;
- доступность услуг по диагностике и лечению ОМК может значительно различаться в отдельных медицинских учреждениях и регионах проживания женщин.

Таким образом, несмотря на очевидную взаимосвязь между ОМК и железодефицитными состояниями у женщин репродуктивного возраста, проблема не решается и в последние годы только нарастает. Причины неоптимального и непоследовательного ведения женщин с ОМК могут различаться, но во многом они являются следствием отсутствия четких рекомендаций, касающихся клинической и лабораторной оценки тяжести кровотечения, диагностики и лечения ЖД/ЖДА на фоне ОМК, недостатка знаний врачей об имеющихся в их распоряжении достаточно простых методах диагностики и малоинвазивных методах лечения [20]. В связи с этим назрела острая потребность в разработке междисциплинарных клинических рекомендаций по всем аспектам диагностики и лечения ОМК, ассоциированных с ЖД, который представляет угрозу не только здоровью и благополучию женщин, но и здоровью их потомства [8].

Дефицит железа и ЖДА

Железодефицитные состояния могут формироваться в результате многих причин: недостаточное поступление железа в организм (низкий социально-экономический статус, алиментарные факторы и др.) или нарушение его всасывания, увеличение потребности в железе (например, детский и подростковый возраст) или повышенные его потери. Согласно терминологии, указанной в клинических рекомендациях Минздрава России, «железодефицитная анемия (ЖДА) – это приобретенное заболевание, характеризующееся снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов, развиваются гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях» [21]. В этом документе в качестве основных причин развития ЖДА у женщин репродуктивного возраста указаны ОМК, беременность, роды (особенно повторные) и лактация.

Женщины чаще, чем мужчины, соблюдают различные ограничительные диеты (низкокалорийные, безглютеновые, вегетарианские/веганские и др.), оказывающие негативное влияние на обмен железа и синтез гемоглобина. Следует отметить также, что вследствие регулярной МКП потребность в железе у них почти вдвое выше, чем у мужчин, поэтому даже в развитых странах у большинства женщин при наступлении беременности запасы железа в организме оказываются недостаточными. К тому же у женщин часто выявляется дефицит не только железа, но и других микронутриентов, необходимых для кроветворения.

Железо в организме человека выполняет множество функций, поэтому понимание потенциального негативного воздействия ЖД требует от врача хотя бы минимального знания его метаболизма. Железо – важнейший микроэлемент, участвующий в сложных биохимических процессах, обеспечивающих дыхание, кроветворение и многие иммунобиологические реакции. Как известно, железо бывает двухвалентное (Fe^{2+}) и трехвалентное (Fe^{3+}), что предполагает его участие в окислительно-восстановительных реакциях. В организме человека железо содержится в нескольких формах: функциональное (60% в составе гемоглобина – гемовое), транспортное, связанное с белками плазмы (в основном, трансферрин), запасное (ферритин), а также клеточное (тканевое) железо в составе миоглобина и железосодержащих ферментов.

При развитии ЖД первоначально железо мобилизуется из ферритина, представляющего собой сложный белковый комплекс, выполняющий важную роль внутриклеточного депо легко метаболизируемого железа, которое локали-

зуется преимущественно в селезенке, печени и костном мозге. Несмотря на то, что в крови ферритин присутствует в небольших количествах, его концентрация отражает запасы железа в организме. По мере нарастания дефицита для поддержания нормального эритропоэза начинает расходоваться железо из указанных ферментов и белков, что происходит задолго до развития анемии, являющейся финальной стадией ЖД. Выделяют следующие последовательно развивающиеся стадии железодефицитного состояния [21].

- Предлатентный период, который характеризуется началом расходования железа из депо, но его участие в эритропоэзе не снижается, поэтому клинические и биохимические признаки ЖД отсутствуют, концентрация сывороточного железа (СЖ) остается в норме, но снижение уровня сывороточного ферритина (СФ) отражает скрытый ЖД.
- Латентный ЖД – это состояние, характеризующееся истощением запасов железа в организме, повышением общей железосвязывающей способности сыворотки и уровня трансферрина, снижением $СФ < 30$ мкг/л, при этом концентрация гемоглобина остается в пределах референсных значений. В этот период отмечается снижение уровня тканевого и транспортного железа, его концентрации в сыворотке и появляются характерные симптомы ЖД. При отсутствии терапии у 65% женщин с латентным ЖД развивается ЖДА.
- ЖДА – III стадия ЖД с гематологическими, биохимическими и клиническими проявлениями недостаточности железа. Основным признаком ЖДА – снижение уровня гемоглобина как следствие декомпенсации системы эритропоэза.

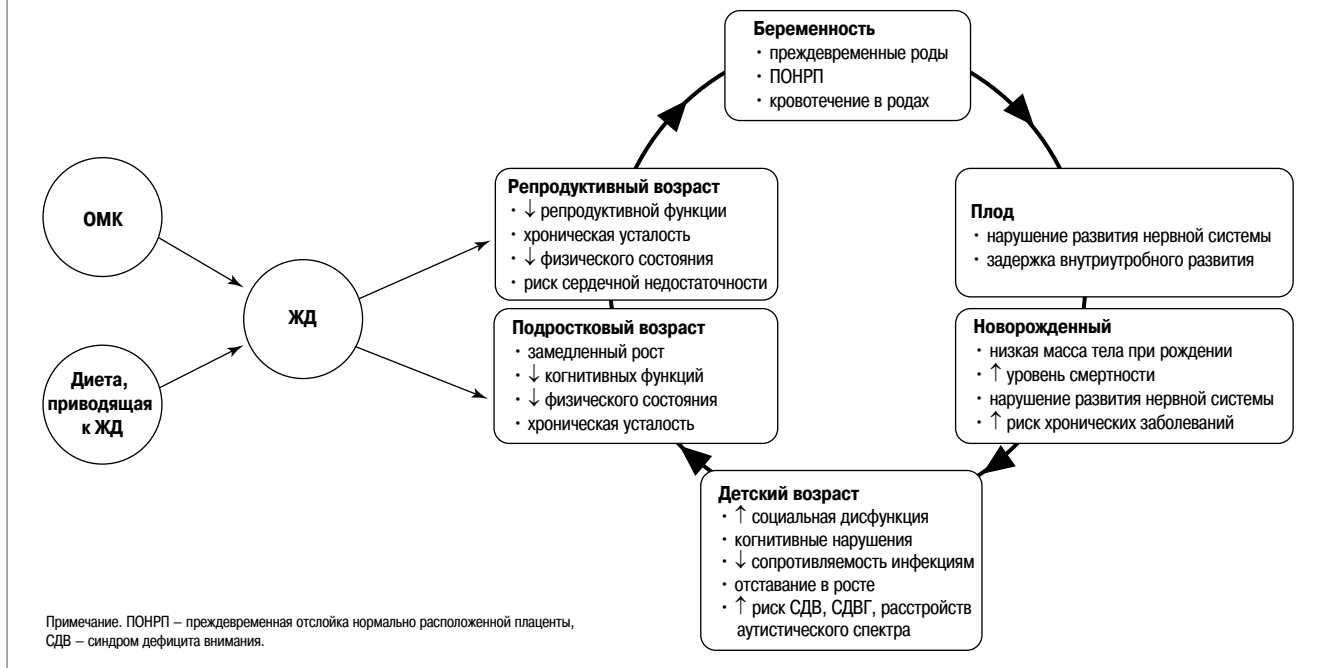
Негативные последствия ЖД для организма женщин

На недостаток железа в организме могут указывать не только бледность кожи и слизистых, но и такие симптомы, как частая головная боль, головокружение, повышенная тревожность, перепады настроения, депрессия, синдром беспокойных ног во сне, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос. Постоянное чувство усталости, снижение способности переносить даже незначительную физическую нагрузку и выполнять обычные когнитивные задачи также могут быть связаны с ЖД/ЖДА, что крайне негативно сказывается на работоспособности и повседневной жизни женщины в целом [22].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота возникновения анемии беременных превышает 40%, а в странах с низким и средним уровнем дохода может достигать 65% [1]. Поскольку более 1/2 всех случаев анемии беременных непосредственно связаны с ЖД (до 80%), это свидетельствует о том, что существующие вне беременности запасы железа являются недостаточными для компенсации возрастающей во время беременности потребности в этом микроэлементе. По данным отечественных авторов, подавляющее большинство женщин к концу беременности имеют то или иное железодефицитное состояние, что часто бывает связано со скрытым ЖД до беременности [10]. Учитывая высокую распространенность ЖД среди женщин репродуктивного возраста, в текущих руководящих документах подчеркивается важность раннего скрининга этого состояния, выявления возможных причин и консультирования по вопросам питания женщин в рамках пренатального ухода [3, 14, 21].

Согласно общемировым литературным данным анемия повышает риск таких серьезных осложнений, как преж-

Рис. 1. Негативные последствия ЖД в различные периоды жизни [8].
Fig. 1. Adverse consequences of iron deficiency (ID) in different periods of lives [8].



дверменные роды, кровотечения в родах, родоразрешение путем кесарева сечения, послеродовая депрессия, рождение ребенка с низкой массой тела, и оказывает негативное влияние на развитие нервной системы плода [7, 11, 23–27] (рис. 1).

В последнее время особенно широко обсуждается негативное влияние ЖД на развитие головного мозга плода в антенатальном периоде, поскольку оно происходит с активным участием железосодержащих ферментов [28]. Это может повышать риски нарушений психомоторного и интеллектуального развития детей в будущем, возникновения расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), снижения интеллектуальных способностей, причем даже в тех случаях, когда имеющийся ЖД не достигает уровня ЖДА [11, 12, 29–31].

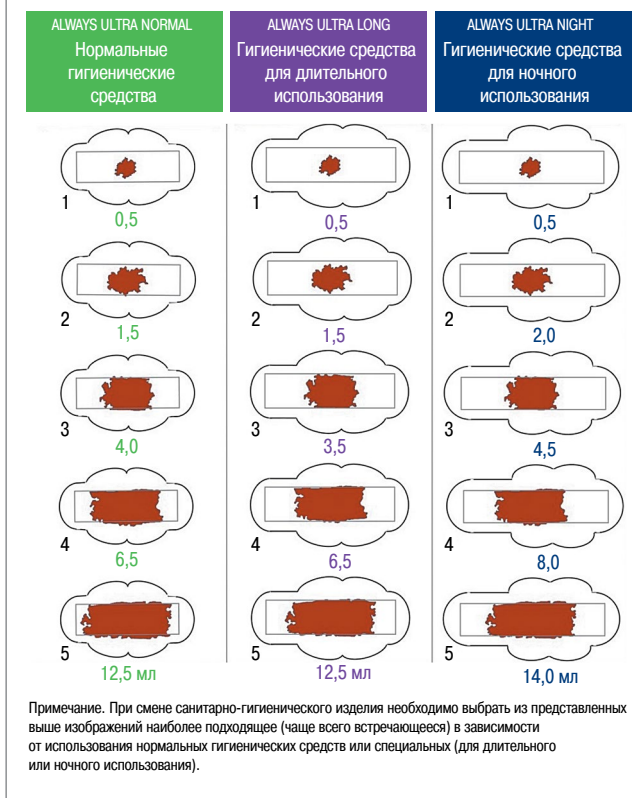
Пока точно не установлено, является ли наличие достаточного количества железа в организме матери особенно важным на определенных этапах развития головного мозга плода и возможна ли коррекция возникших нарушений при назначении добавок железа во время беременности [28, 32, 33]. В этом отношении большой интерес представляют результаты крупного шведского исследования, в котором учитывался гестационный срок при первом зарегистрированном диагнозе анемии (<30 или >30 нед) для оценки потенциальных критических «периодов» развития нарушений интеллектуального развития потомства в последующем [11]. В исследование была включена крупная когорта детей (n=532 232, 51,3% мужского пола), родившихся между январем 1987 и декабрем 2010 г., наблюдение за которыми осуществлялось до 31 декабря 2016 г. (средний возраст к этому моменту составил 17,6 года). Анемия, обнаруженная в течение первых 30 нед беременности, была связана с повышенным риском диагностики РАС (отношение шансов – ОШ 1,44), СДВГ (ОШ 1,37) и особенно снижением интеллектуальных способностей у потомства (ОШ 2,20) с учетом социально-экономических, материнских и связанных с беременностью факторов, которые могли повлиять на полу-

ченные результаты [11]. Важно отметить также, что тяжелая анемия во время беременности и родов значительно повышает риск материнской и детской смертности [34, 35].

Возможности ранней диагностики ОМК и железодефицитных нарушений

Несмотря на наличие характерных жалоб, обследование молодых женщин с регулярным МЦ, направленное на выявление чрезмерной МКП, проводится не всегда, хотя среди причин хронической постгеморрагической анемии на первом месте находятся именно АМК [2]. Актуальность проблемы АМК у женщин репродуктивного возраста трудно переоценить, и она требует комплексного решения на основе имеющихся отечественных и зарубежных руководящих документов последних лет [6, 20, 36]. Как уже отмечалось, поскольку величину МКП трудно точно определить, клиницисты должны придерживаться определения NICE [6, 14]. Следует информировать пациенток о том, как можно отличить обильные менструации от нормальных, в этом могут помочь специальные опросники, позволяющие заподозрить наличие ОМК. В одном из крупных наблюдательных исследований с участием 15 107 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, проживающих в Канаде, США, Бразилии, Франции и России, оценивалась распространенность ОМК среди женщин репродуктивного возраста и их «путь» к диагностике и терапии [19]. Авторы использовали анкету для первоначального скрининга ОМК, ранее предложенную группой независимых экспертов [Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-based Learning for best Practice (HELP) Group], имеющих клинический опыт в диагностике/лечении ОМК и заинтересованных в обучении врачей на основе доказательных данных. Положительный ответ как минимум на 3 из 7 следующих утверждений позволяет предположить наличие ОМК:

- «мои менструации длятся более 7 дней каждый месяц»;
- «мне приходится менять гигиенические прокладки в течение ночи»;

Рис. 2. Метод пиктограмм для оценки МКП [38].**Fig. 2. The pictogram method for assessing menstrual blood loss [38].**

- «я опасаясь неприятных инцидентов, связанных с кровотечением»;
- «в более „тяжелые“ дни я должна менять средства защиты чаще, чем через каждые 2 ч»;
- «я отмечаю выделение больших кровяных сгустков во время менструации»;
- «я ощущаю слабость или одышку во время менструации»;
- «я избегаю социальной активности или вынуждена использовать определенную одежду в менструальные дни».

По результатам опросника HELP Group, практически каждая вторая женщина (6210/41,1%) имела ОМК, при этом у 2711 (43,6%) участниц обнаружена какая-либо органическая патология (миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия и др.), чаще это были женщины более старшего возраста. Примерно 1/3 участниц (n=2011) поставлен диагноз ОМК без органической причины [19]. Женщины могут столкнуться с ОМК в любом возрасте, часто в молодом: в 27,3% случаев ОМК наблюдались с раннего возраста, в 21,9% дебют был после смены или прекращения контрацепции, в 23,8% ОМК начались после родов, в 22,3% случаев – в перименопаузе [19]. Следует отметить, что примерно 3/4 женщин активно искали информацию об обильных менструациях в интернете, обсуждали ее с членами семьи или с подругами. Женщины терпели бремя тяжелых симптомов кровотечения в течение длительного времени, прежде чем принять меры, поэтому среднее время от появления первых симптомов до обращения за медицинской помощью составило около 3 лет. Почти 1/2 (48%) женщин не обращались к врачу, поскольку считали обильные менструации своей «особенностью», а более 1/3 (36%) думали, что «должны справиться с этой проблемой самостоятельно».

». Всего 47% женщин обращались к гинекологу, чтобы понять, являются ли эти симптомы нормальными (66%) и почему они возникают (58%). Что касается российской когорты участниц этого исследования, то 54% женщин никогда не проходили диагностику и не лечились, 25% женщин сообщили, что врач не воспринял их жалобы на обильные менструации серьезно, у 13% женщин был поставлен диагноз ОМК, но лечение не назначено [19]. В целом только 20% опрошенных женщин назначено необходимое лечение, которое было успешным у 69% пациенток. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) были наиболее часто назначаемым методом лечения ОМК, внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ) использовалась лишь у небольшого числа женщин. Это исследование привнесло новые данные о распространенности ОМК, подтвердив, что обильные менструации встречаются гораздо чаще, чем это предполагалось ранее [19].

В РКП помочь оценить МКП может метод менструальных пиктограмм (рис. 2), который предлагает пациенткам на основе изображения степени пропитывания широко используемых гигиенических средств самостоятельно рассчитать приблизительный объем МКП, поскольку объективно он может быть оценен только с помощью «золотого стандарта» – алкалин-гематинового метода [37, 38]. Метод оценки менструальных пиктограмм может быть полезен как для постановки диагноза, так и для мониторинга эффективности гемостатической терапии.

Следует помнить, что только прицельный опрос пациенток, направленный на выявление возможных ОМК, и своевременная терапия могут служить реальной профилактикой развития железодефицитных состояний, что особенно важно при планируемой беременности из-за потенциальных негативных ее последствий для будущего ребенка.

Лабораторная диагностика железодефицитных состояний

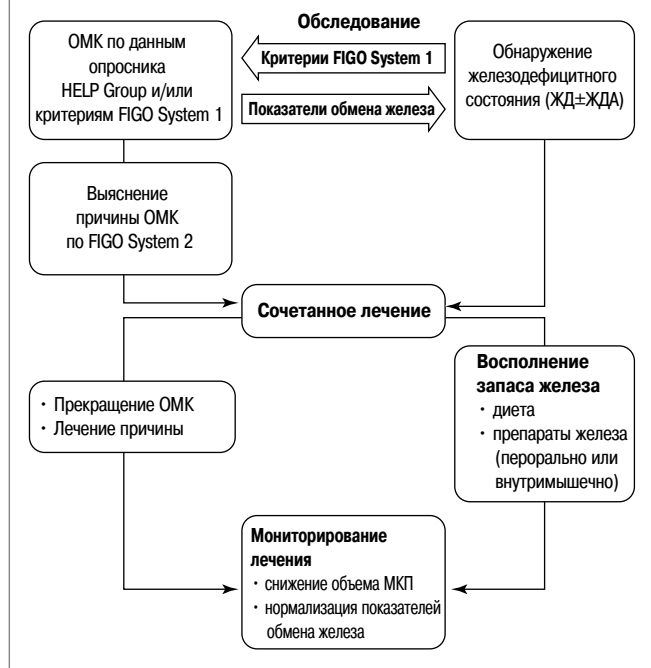
По данным ВОЗ в России 21% женщин в возрасте 15–49 лет страдают от анемии [1]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям скрининг по выявлению возможной анемии нужно проводить у всех небеременных женщин каждые 5–10 лет в течение всего репродуктивного периода, а ежегодный скрининг – при наличии факторов риска развития ЖД (ОМК или кровотечения иной природы, недостаточное потребление железа и предшествующий диагноз ЖДА) [6].

При подозрении на наличие ОМК по данным опросника HELP Group [19] и опираясь на номенклатурную классификацию симптомов нормальных и АМК в репродуктивном возрасте (FIGO System 1), необходимо одновременно обследовать пациентку в двух направлениях: первое – исключить органическую патологию или другие возможные причины АМК (например, коагулопатию), используя классификационную систему (FIGO System 2) [7]; второе – провести обследование на наличие железодефицитного состояния с использованием общепринятых лабораторных тестов, следуя принципу видного эксперта FIGO M. Munro: «Если вы видите пациентку с ОМК, подумайте о возможном дефиците железа» [8]. Аналогичным образом, если у женщины репродуктивного возраста случайно обнаруживается ЖД, ее следует обследовать на наличие ОМК с последующим назначением комплексного лечения и мониторинга показателей железа (рис. 3).

Учитывая гетерогенность и малую специфичность симптомов железодефицитных состояний, решающее значение в диагностике имеют лабораторные исследования с определением показателей функционального железа (гемоглобин,

Рис. 3. Ведение женщин с сочетанными нарушениями: ОМК+ЖД/ЖДА [8].

Fig. 3. Management of women with concomitant disorders: heavy menstrual bleeding +ID/iron deficiency anemia [8].



гематокрит), депонированного железа (СФ), транспортного железа (СЖ), а также трансферрина и коэффициента насыщения трансферрина железом.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям всем пациентам с подозрением на ЖДА необходимо провести следующие исследования [21]:

- общий (клинический) анализ крови, гематокрит, число эритроцитов, ретикулоцитов в крови с определением среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах и среднего объема эритроцитов;
- сывороточные показатели обмена железа: СФ, трансферрин, общая железосвязывающая способность сыворотки, СЖ и коэффициент насыщения трансферрина железом для верификации абсолютного ЖДА.

Таким образом, ЖДА характеризуют: снижение уровня гемоглобина, гематокрита, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, средней концентрации гемоглобина в эритроцитах и среднего объема эритроцитов, а морфологические признаки включают гипохромию эритроцитов и анизцитоз со склонностью к микроцитозу. Количество эритроцитов при ЖДА обычно находится в пределах нормы, ретикулоцитоз не характерен, но может присутствовать у пациенток с продолжающимися кровотечениями [21]. В сложных клинических случаях для выявления скрытого ЖДА рекомендуется определение в крови уровня растворимых рецепторов трансферрина (soluble transferrin receptor – sTfR), который увеличивается пропорционально дефициту тканевого железа, является чувствительным ранним маркером ЖДА и одним из способов оценки количества доступного железа в организме.

Своевременную диагностику железодефицитных состояний затрудняет отсутствие четких пороговых значений показателей клинического анализа крови для диагностики ЖДА. Так, в последних отечественных клинических рекомендациях есть только указание на целевые для женщин

уровни гемоглобина (120–140 г/л) и СФ (40–60 мкг/л) [2]. В заключении экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации» описаны критерии постановки диагноза ЖДА для женщин фертильного возраста при наличии факторов риска ЖДА: концентрация гемоглобина <120 г/л (110 г/л у беременных) и СФ <30 мкг/л. Указаны также критерии диагноза латентного ЖДА, к которым, несмотря на отсутствие анемии, относится наличие микроцитоза, гипохромии эритроцитов и/или содержание СФ <15 мкг/л [13].

Всем ли женщинам следует проводить измерение СФ, тем более при подозрении на ОМК? В результате недавнего исследования ВОЗ, целью которого явилось изучение концентрации железа и маркеров железодефицитного состояния в ряде популяций и у отдельных лиц, сделано заключение, что концентрация СФ должна использоваться для диагностики ЖДА у предположительно здоровых лиц [39]. В отсутствие какого-либо воспалительного процесса, хронического заболевания или аутоиммунного расстройства уровни СФ отражают запасы железа в организме и не меняются в случае приема железосодержащих препаратов перед исследованием, в отличие от показателей СЖ [40]. Согласно Российским клиническим рекомендациям по АМК определение уровня СФ является основным тестом для диагностики ЖДА и входит в перечень необходимых обследований, определяющих качество оказания медицинской помощи [6]. Однако клиницисту важно знать, что физиологические изменения гормонального фона, состава крови, гемодинамики и концентрации маркеров воспаления во время беременности способствуют повышению СФ и могут ошибочно указывать на достаточный запас железа в организме.

Профилактика и лечение железодефицитных состояний у женщин с ОМК

Дефицит железа является причиной или одним из ключевых факторов развития анемии у женщин репродуктивного возраста во всем мире [1]. В связи с этим первичной профилактикой латентного ЖДА может служить адекватное сбалансированное питание человека в любом возрасте, однако оно не может восполнить потери железа у страдающих ОМК женщин, имеющих повышенные потребности в этом микроэлементе [30]. Следует отметить также, что закисное гемовое двухвалентное железо, хотя и хорошо всасывается в кишечнике, но содержится в малом количестве не всегда полезных продуктов питания (в основном в красном мясе), а окисное негемовое трехвалентное железо имеет низкую биодоступность.

Главной задачей гинеколога при выявлении ОМК является назначение терапии, направленной на быстрое прекращение высоких ежемесячных потерь железа путем снижения избыточной МКП. Согласно Российским клиническим рекомендациям по АМК (2021 г.) основные медикаментозные методы лечения ОМК, не связанных с органической патологией, включают негормональные препараты (антифибринолитики, нестероидные противовоспалительные средства) и гормональные средства (КОК, прогестины в виде пероральных и внутриматочных форм) [6]. В этом документе указывается, что КОК относятся к терапии 1-й линии для снижения величины МКП у пациенток с ОМК, нуждающихся в контрацепции, а назначение прогестагенов в качестве альтернативы КОК возможно только в пролонгированном 21-дневном режиме, поскольку их применение в лютеиновую фазу цикла малоэффективно и не должно использоваться с гемостатической целью [6].

Поскольку все КОК снижают объем МКП, многие гинекологи неправомочно полагают, что это закономерно способствует повышению показателей гемоглобина и СФ, однако это не так. Снижение кровопотери <50% при проведении медикаментозной терапии ОМК может не приводить к нормализации показателей метаболизма железа и не оказывать желаемого лечебного эффекта, тем более что даже в случае выявления ЖД не всегда проводится необходимый мониторинг результатов лечения. Отсутствие положительной динамики гемоглобина и ферритина при снижении ОМК на 35–40% отмечено в двух более ранних рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с применением низкодозированного КОК, содержащего этинилэстрадиол 30 мкг / ЛНГ, или транексамовой кислоты [41, 42].

Комбинация идентичного эндогенному эстрадиолу (Э2) натурального эстрогена эстрадиола валерата (Э2В) и прогестина IV поколения диеногеста (ДНГ) в динамическом режиме дозирования (Э2В/ДНГ), приближенном к гормональным колебаниям в естественном цикле женщины, и короткий безгормональный интервал (всего 2 дня) являются ключевыми особенностями препарата Клайра®. Такой режим дозирования гормональных компонентов (первые две таблетки с 3 мг эстрогена вызывают раннюю пролиферацию эндометрия и способствуют повышению чувствительности к воздействию прогестина), наряду с мощным антипролиферативным влиянием ДНГ, обеспечивает стабильность эндометрия и может способствовать сокращению длительности и объема МКП, достигающему 88% после 6 мес лечения, что в итоге приводит к повышению уровней гемоглобина и ферритина. Эти выводы основаны на результатах объединенного анализа двух многонациональных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований III фазы, в которых препарат сравнивался с плацебо у женщин с ОМК и/или продолжительными менструальными кровотечениями [43]. К настоящему времени КОК, содержащая комбинацию Э2В/ДНГ, является одним из наиболее изученных в мире. Более 15 тыс. женщин приняли участие в РКИ и в исследованиях РКИ, посвященных в том числе его влиянию на объем МКП [44–46]. Максимальная продолжительность и интенсивность менструальных кровотечений значительно снижались в ходе крупного многоцентрового наблюдательного исследования CONTENT (n=3150), проводившегося в условиях РКИ. К концу этого исследования на фоне Э2В/ДНГ 54% женщин описывали кровотечения отмены как «незначительные/скудные», а у 48,7% женщин их длительность составляла всего 1–2 дня [46].

Стоит отметить также, что в отличие от других КОК препарат Клайра® имеет зарегистрированное показание для лечения ОМК и/или длительных менструальных кровотечений, что отражено в инструкции к препарату¹. Это подчеркивается в Российских клинических рекомендациях по АМК от 2021 г. [6] и в Национальных критериях приемлемости методов контрацепции от 2023 г. [47].

Несмотря на достаточно широкое применение в нашей стране препарата Э2В/ДНГ, удовлетворенность российских женщин и врачей этим методом должным образом не оценивалась, хотя данный показатель играет ключевую роль в обеспечении не только надежной контрацепции, но и приверженности лечению, имеющей принципиальное значение в отношении снижения объема МКП. Недавно опубликованы результаты проспективного многоцентрового наблюдатель-

ного исследования «Лебедь» (Q-SWAN – Qlaira, Satisfaction, WomAN – «Клайра, удовлетворенность, женщина»), которое проводилось в условиях РКИ в 28 российских исследовательских центрах [48]. Целью исследования было изучение удовлетворенности молодых женщин (18–35 лет, средний возраст 27,8 года), а также их лечащих врачей применением препарата Э2В/ДНГ за 6-месячный период наблюдения. В исследовании принимали участие как женщины с ОМК, так и без них. Хотя исследование Q-SWAN не было сравнительным, его результаты полностью согласуются с данными, полученными ранее в клинических и наблюдательных исследованиях, в том числе в РКИ, касающихся удовлетворенности пользователей и приверженности препарату Э2В/ДНГ [45, 46].

В исследовании «Лебедь» препарат оказывал положительное влияние на профиль кровотечений и контроль цикла, что нашло отражение в высокой приверженности женщин данному методу контрацепции: 98,4% женщин и 100% врачей были «очень довольны» или «довольны» лечением, независимо от наличия или отсутствия исходных ОМК. Препарату Э2В/ДНГ хорошо переносился, общая частота нежелательных явлений составила 7,1%. Большинство (97,8%) женщин решили продолжить прием препарата после завершения исследования.

В литературе довольно часто обсуждается вопрос контроля цикла при применении КОК с эстрогеном, идентичным натуральному 17β-эстрадиолу. В исследовании «Лебедь» межменструальные кровотечения исходно отмечали 4,3% участниц, небольшое увеличение наблюдалось после 3 мес (9,7%) приема Э2В/ДНГ, что было ожидаемо в период адаптации к гормональному препарату, о чем необходимо предварительно информировать женщин, при заключительном визите этот показатель был ниже исходного (2,6%). Ранее совокупный ретроспективный анализ первичных данных, полученных в 12 клинических исследованиях с применением данного препарата у женщин в двух возрастных группах – ≤25 (n=1309) и >25 (n=2132) лет, – показал его сходное влияние на профиль менструальных кровотечений [49].

Таким образом, к преимуществам препарата Клайра® в отношении характеристик МЦ, в том числе величины МКП, можно отнести доказанный профиль эффективности в отношении снижения кровопотери и нормализации показателей обмена железа, высокую приверженность лечению и возможность его применения в широком возрастном диапазоне в течение всего репродуктивного периода.

В Российских клинических рекомендациях по АМК большое внимание уделено также и другому эффективному методу лечения ОМК с помощью внутриматочного воздействия прогестагена: «Рекомендуется назначение ЛНГ в форме внутриматочной терапевтической системы с ЛНГ (ВМС-ЛНГ) для снижения величины МКП у пациенток с ОМК, не заинтересованных в беременности» [6], что соответствует инструкции по ее применению². В рекомендациях NICE по диагностике и лечению ОМК ВМС-ЛНГ (Мирена®) также рассматривается в качестве лечения первого выбора в отсутствие установленной органической патологии матки [14].

Результаты многих РКИ по сравнению Мирена® с другими методами лечения ОМК показали ее значительное преимущество в отношении снижения МКП и повышения качества жизни женщин [50, 51]. В. Chen и соавт. в многоцентровом исследовании изучали контрацептивную надежность и безопасность использования ВМС-ЛНГ у женщин

¹Актуальная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клайра® от 31.05.2023.

²Актуальная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мирена® от 22.03.2024.

в возрасте от 16 до 45 лет [52]. Кроме того, они оценивали изменения величины МКП в течение 28-дневных циклов вплоть до 26-го цикла лечения (2 года) у женщин, которые исходно считали ее чрезмерной (n=150), по сравнению с женщинами, не предъявлявшими таких жалоб (n=1513). Большинство женщин с ОМК отметили, что более не испытывают чрезмерной кровопотери уже к концу 1-го (74,7%) и 2-го (83,8%) циклов лечения. К концу 6, 13 и 26-го цикла 92,1, 92,7 и 97,1% женщин соответственно отметили отсутствие ОМК [52]. Показано, что Мирена® не уступает по своей эффективности в отношении ОМК абляции эндометрия, экономическая рентабельность при ее использовании выше, и к тому же этот метод лечения позволяет сохранить матку у молодых женщин [53, 54].

Таким образом, Клайра® и Мирена® являются единственными гормональными препаратами, зарегистрированными для контрацепции и лечения ОМК, не связанных со структурными нарушениями матки^{1,2}, поскольку их выраженный эффект в снижении МКП и восстановлении уровней гемоглобина и ферритина подтвержден в исследованиях с высоким уровнем доказательности.

При выявлении ОМК-ассоциированных железодефицитных состояний целесообразно назначать препараты для восполнения запаса железа, их выбор должен основываться на высокой биодоступности при минимальных побочных эффектах. Внутривенное лечение назначается пациенткам, которые не переносят пероральные препараты железа или на их фоне не удается достичь необходимых результатов. Лечение железосодержащими препаратами должно осуществляться на междисциплинарной основе. Акушеры-гинекологи часто не осведомлены о протоколах последующего наблюдения и оценки адекватного ответа на лечение [55]. К тому же, согласно имеющимся данным, для терапии анемии средней и тяжелой степени недостаточно перорального приема препаратов двух- или трехвалентного железа. В этом случае следует сочетать прием препаратов сульфата железа с назначением пролонгированного или рекомбинантного эритропоэтина с переходом на внутривенное введение препаратов железа [10].

В завершении необходимо остановиться на **наиболее частых ошибках, которые врачи допускают при ведении пациенток с ОМК:**

- назначение неэффективных (этамзилат, прогестагены во II фазу цикла) или устаревших (Викасол, окситоцин) лекарственных препаратов, а также препаратов в неадекватных терапевтических дозах (транексамовая кислота);
- проведение гормонального гемостаза без адекватной оценки состояния эндо- и миометрия (зачастую на фоне имеющейся патологии эндометрия), а также с нарушением схемы приема препаратов;
- неоптимальный выбор гормонотерапии для снижения кровопотери и вторичной профилактики ОМК (назначаются монофазные КОК или прогестагены в циклическом режиме).

Чтобы избежать ошибок, врачи должны обследовать и лечить пациенток в соответствии с текущими руководящими документами [3, 6, 14, 21].

Заключение

Несмотря на многообразие терапевтических подходов и достаточно полное понимание патологических процессов, лежащих в основе ОМК-ассоциированных железодефицитных расстройств, они остаются самыми частыми нарушениями, в том числе у женщин репродуктивного возраста. Эти расстройства несут значительные риски для матери,

плода и новорожденного в случае наступления беременности. Акушеры-гинекологи находятся в уникальном положении в вопросах оказания первичной медицинской помощи женщинам с такими нарушениями, поскольку от их компетенции и правильных решений зависят своевременная диагностика и терапия ОМК, направленная на устранение избыточной потери железа и профилактику нежелательных явлений, связанных с развитием анемии.

Действующие клинические рекомендации по АМК и ЖДА призваны помочь акушерам-гинекологам и гематологам в их ежедневной работе. Однако на настоящий момент возникла потребность в разработке междисциплинарного руководства, освещающего все аспекты ведения женщин с ОМК и железодефицитными состояниями, о чем свидетельствует призыв мировой научной общественности [8, 20].

Статья подготовлена при поддержке компании «Байер».

The article was prepared with the support of Bayer.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of authorship according to the international ICMJE criteria.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании «Байер». Компания «Байер» и ее сотрудники не принимали участие в формировании концепции и проведении поисково-аналитической работы, сборе и обработке проанализированных данных, не влияли на анализ и интерпретацию первоисточников, не принимали участие в написании и редактировании текста статьи. Автор декларирует отсутствие иных явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The article is prepared with the support of Bayer. The Bayer company and its employees did not participate in the article's concept formalisation and conduct of search and analytical work, did not influence on collection and processing of primary data, its analysis and interpretation, did not take part in writing and editing the manuscript. The author declares the absence of other obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

MA-M_QLA-RU-0057-1

Литература/References

1. WHO. The Global Prevalence of Anaemia in 2011. WHO. Accessed July 1, 2019. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/177094/9789241564960_eng.pdf. Accessed: 01.07.2024.
2. Баранов И.И., Сальникова И.А., Нестерова Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(2):56-64 [Baranov II, Salnikova IA, Nesterova LA. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency: the view from 2022. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2022;10(2):56-64 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64
3. International Federation of Gynecology and Obstetrics. FIGO Statement: Iron deficiency and anaemia in women and girls. 2023. Available at: www.figo.org/resources/figo-statements/iron-deficiency-and-anaemia-women-and-girls. Accessed: 01.07.2024.
4. Williams AM, Addo OY, Grosse SD, et al. Data needed to respond appropriately to anemia when it is a public health problem. *Ann NY Acad Sci*. 2019;1450(1):268-80. DOI:10.1111/nyas.14175
5. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):15-31. DOI:10.1111/nyas.14092
6. Аномальные маточные кровотечения. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ). 2021 [Anom-

- al'nye matochnye krovotecheniia. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov (ROAG). 2021 (in Russian)].
7. 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 Obstet Gynecol.* 2018;143(3):393-408. DOI:10.1002/ijgo.12666
 8. Munro MG, Mast AE, Powers JM, et al. The relationship between heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(1):1-9. DOI:10.1016/j.ajog.2023.01.017
 9. Kocaoz S, Cirpan R, Degirmencioglu AZ. The prevalence and impacts heavy menstrual bleeding on anemia, fatigue and quality of life in women of reproductive age. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):365-70. DOI:10.12669/pjms.35.2.644
 10. Романов А.Ю., Солдатова Е.Е., Гаджиева А.Р., Кесова М.И. Профилактика железодефицитной анемии при беременности и лактации. *Медицинский совет.* 2020;(3):85-9 [Romanov AY, Soldatova EE, Gadzhieva AR, Kesova MI. Prevention of iron deficiency anemia in pregnancy and lactation. *Medical Council.* 2020;(3):85-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-3-85-89
 11. Wieggersma AM, Dalman C, Lee BK, et al. Association of prenatal maternal anemia with neurodevelopmental disorders. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(12):1294-304. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2019.2309
 12. Janbek J, Sarki M, Specht IO, Heitmann BL. A systematic literature review of the relation between iron status/anemia in pregnancy and offspring neurodevelopment. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(12):1561-78. DOI:10.1038/s41430-019-0400-6
 13. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(4):28-36 [Expert council resolution on iron-deficiency anemia in women. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2020;8(4):28-36 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2020-14004
 14. National Institute of Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline. 2018. Last updated: 24 May 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>. Accessed: 01.07.2024.
 15. Shimamoto K, Hirano M, Wada-Hiraike O, et al. Examining the association between menstrual symptoms and health related quality of life among working women in Japan using the EQ-5D. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):325. DOI:10.1186/s12905-021-01462-7
 16. Schoep ME, Adang EMM, Maas JWM, et al. Productivity loss due to menstruation-related symptoms: a nationwide cross-sectional survey among 32 748 women. *BMJ Open.* 2019;9(6):e026186. DOI:10.1136/bmjopen-2018-026186
 17. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, et al. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):569e1-7. DOI:10.1016/j.ajog.2019.02.048
 18. Munro MG. Abnormal uterine bleeding: A well-travelled path to iron deficiency and anemia. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;150(3):275-7. DOI:10.1002/ijgo.13180
 19. Da Silva Filho AL, Caetano C, Lahav A, et al. The difficult journey to treatment for women suffering from heavy menstrual bleeding: a multinational survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2021;26(5):390-8. DOI:10.1080/13625187.2021.1925881
 20. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther.* 2021;38(1):201-25. DOI:10.1007/s12325-020-01564-y
 21. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации. 2021. [Zhelezodefitsitnaia anemiia. Klinicheskie rekomendatsii. 2021 (in Russian)].
 22. Dugan C, MacLean B, Cabolis K, et al. The misogyny of iron deficiency. *Anaesthesia.* 2021;76(Suppl. 4):56-62. DOI:10.1111/anae.1543224
 23. Beckert RH, Baer RJ, Anderson JG, et al. Maternal anemia and pregnancy outcomes: a population-based study. *J Perinatol.* 2019;39(7):911-9. DOI:10.1038/s41372-019-0375-0
 24. Adam I, Salih Y, Hamdan HZ. Association of Maternal Anemia and Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(2):490. DOI:10.3390/jcm12020490
 25. Ardic C, Usta O, Omar E, et al. Relationship between anaemia during pregnancy and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(7):903-6. DOI:10.1080/01443615.2019.1572726
 26. Azami M, Badfar G, Khalighi Z, et al. The association between anemia and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2019;10(2):115-24. DOI:10.22088/cjim.10.2.115
 27. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl. 2):22-33. DOI:10.1159/000371618
 28. Moos T, Skjærvinge T, Thomsen LL. Iron deficiency and iron treatment in the fetal developing brain – a pilot study introducing an experimental rat model. *Reprod Health.* 2018;15(Suppl. 1):93. DOI:10.1186/s12978-018-0537-0
 29. Ших Е.В., Бриль Ю.А. Железодефицит: катастрофа для нейрогенеза. *StatusPraesens.* 2018;5:82-8 [Shikh EV, Bril' YuA. Zhelezodefitsit: katastrofa dlia neurogeneza. *StatusPraesens.* 2018;5:82-8 (in Russian)].
 30. Виноградова М.А. Анемия у женщин репродуктивного возраста: диагностика и коррекция железодефицита. *Акушерство и гинекология.* 2019;6:140-5 [Vinogradova MA. Anemia in reproductive-aged women: diagnosis and correction of iron deficiency. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;6:140-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.6.140-145
 31. Georgieff MK. The importance of iron deficiency in pregnancy on fetal, neonatal, and infant neurodevelopmental outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;162(Suppl. 2):83-8. DOI:10.1002/ijgo.14951
 32. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(2):491. DOI:10.3390/nul2020491
 33. Athe R, Dwivedi R, Pati S, et al. Meta-analysis approach on iron fortification and its effect on pregnancy and its outcome through randomized, controlled trials. *J Fam Med Prim Care.* 2020;9(2):513-9. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_817_19
 34. Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and postpartum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health.* 2018;6(5):e548-54. DOI:10.1016/S2214-109X(18)30078-04
 35. Jung J, Rahman MM, Rahman MS, et al. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):69-82. DOI:10.1111/nyas.14112
 36. Чернуха Г.Е. Актуальность проблемы аномальных маточных кровотечений у молодых женщин и ее комплексное решение в свете российских рекомендаций 2021. *Гинекология.* 2022;24(3):198-205 [Chernukha GE. Relevance of abnormal uterine bleeding issue in young women and its comprehensive solution considering 2021 Russian Guidelines. *Gynecology.* 2022;24(3):198-205 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.3.201683
 37. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: a systematic literature review. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):24. DOI:10.1186/s12905-020-0887-y
 38. Singh SS, Calaf Alsina J, Vannuccini S, et al. Clinical perspectives on the menstrual pictogram for the assessment of heavy menstrual bleeding. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(4):hoac048. DOI:10.1093/hropen/hoac048
 39. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization, 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>. Accessed: 01.07.2024.
 40. Finkelstein JL, Fothergill A, Guetterman HM, et al. Iron status and inflammation in women of reproductive age: A population-based biomarker survey and clinical study. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;49:483-94. DOI:10.1016/j.clnesp.2022.02.123

41. Shabaan MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: A randomized clinical trial. *Contraception*. 2011;83(1):48-54. DOI:10.1016/j.contraception.2010.06.011
42. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):865-75. DOI:10.1097/AOG.0b013e3181f20177
43. 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(4):258-69. DOI:10.3109/13625187.2011.591456
44. Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception*. 2009;80(5):436-44. DOI:10.1016/j.contraception.2009.03.018
45. Fruzzetti F, Paoletti AM, Fidecicchi T, et al. Contraception with estradiol valerate and dienogest: adherence to the method. *Open Access J Contracept*. 2019;10:1-6. DOI:10.2147/OAJC.S204655
46. Briggs P, Serrani M, Vogtlander 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. DOI:10.2147/IJWH.S107586
47. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Прилепская В.Н. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции 2023: фокус на сохранение репродуктивного здоровья женщин. *Гинекология*. 2023;25(2):124-32 [Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Prilepskaya VN. National medical eligibility criteria for contraceptive use 2023: focus on women's reproductive health: A review. *Gynecology*. 2023;25(2):124-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2023.2.202236
48. Прилепская В.Н., Андреева Е.Н. Удовлетворенность молодых женщин препаратом Э2В/ДНГ в реальной клинической практике в России: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования «Лебедь». *Акушерство и гинекология*. 2024;3:108-17 [Prilepskaya VN, Andreeva EN. Satisfaction of young women with estradiol valerate/dienogest in real clinical practice in Russia: results of prospective multicenter observational study Q-SWAN. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;3:108-17 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2024.21
49. Jensen JT, Bitzer J, Nappi RE, et al. Pooled analysis of bleeding profile, efficacy and safety of oral oestradiol valerate/dienogest in women aged 25 and under. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(2):98-105. DOI:10.1080/13625187.2020.1731734
50. Gemzell-Danielsson K, Kubba A, Caetano CF. Thirty years of Mirena: a story of innovation and change in women's healthcare. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100:614-8. DOI:10.1111/aogs.14110
51. Agarwal M, Singh S, Sinha S, et al. Comparison of Bleeding Pattern and Quality of Life Before and After the Insertion of a Levonorgestrel Intrauterine System for Heavy Menstrual Bleeding: A Seven-Year Review. *Cureus*. 2023;15(3):36142. DOI:10.7759/cureus.36142
52. Chen BA, Eisenberg DL, Schreiber CA, et al. Bleeding changes after levonorgestrel 52-mg intrauterine system insertion for contraception in women with self-reported heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(4S):S888.e1-6. DOI:10.1016/j.ajog.2019.11.1288
53. Beelen P, van den Brink MJ, Herman MC, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):187.e1-10. DOI:10.1016/j.ajog.2020.08.016
54. Van den Brink MJ, Beelen P, Herman MC, et al. The levonorgestrel intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: a cost-effectiveness analysis. *BJOG*. 2021;128:2003-11. DOI:10.1111/1471-0528.16836
55. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. *Haematologica*. 2016;101:e6-7. DOI:10.3324/haematol.2015.129114

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2024

