

Ключевые проблемы ведения подростков и молодых женщин с обильным менструальным кровотечением

Е.В. Уварова^{✉1,2}, И.А. Сальникова¹, Е.П. Хашченко¹, А.П. Соколова³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³АО «Байер», Москва, Россия

Аннотация

Несмотря на высокую распространенность обильных менструальных кровотечений (ОМК) у подростков и молодых женщин, большинство рекомендаций не являются специфическими для этой популяции, что затрудняет диагностику и ведение. Гинекологи должны уметь определять причины ОКМ, которые у подростков чаще носят неструктурный характер, тяжесть кровотечения, чтобы поставить ранний диагноз и назначить соответствующее лечение для улучшения качества жизни и профилактики железодефицита. Терапией 1-й линии являются гормональные препараты, одобренные для лечения ОКМ, способные нормализовать менструальную кровопотерю и параметры обмена железа.

Ключевые слова: обильное менструальное кровотечение, подростки, молодые женщины, менструальная кровопотеря, железодефицит, качество жизни, гормональная терапия

Для цитирования: Уварова Е.В., Сальникова И.А., Хашченко Е.П., Соколова А.П. Ключевые проблемы ведения подростков и молодых женщин с обильным менструальным кровотечением. Гинекология. 2021; 23 (4): 370–376. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201065

IN AID OF THE CLINICIAN

Key issues in the management of adolescents and young women with heavy menstrual bleeding

Elena V. Uvarova^{✉1,2}, Irina A. Salnikova¹, Elena P. Khashchenko¹, Arina P. Sokolova³

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³JSC "Bayer", Moscow, Russia

Abstract

Despite high prevalence of heavy menstrual bleeding (HMB) in adolescents and young women, most recommendations are not specific for this population, which makes the diagnosis and management challenging. Gynecologists should be able to establish underlying causes of HMB, which most common are nonstructural in adolescents, and the severity of bleeding, to provide early diagnosis, using appropriate therapy for improving quality of life and iron deficiency prevention. First line management consists of hormonal therapy approved for HMB treatment, capable to normalize menstrual blood loss and iron metabolism parameters.

Keywords: heavy menstrual bleeding, adolescents, young women, menstrual blood loss, iron deficiency anemia, quality of life, hormonal therapy

For citation: Uvarova EV, Salnikova IA, Khashchenko EP, Sokolova AP. Key issues in the management of adolescents and young women with heavy menstrual bleeding. Gynecology. 2021; 23 (4): 370–376. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201065

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Уварова Елена Витальевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. 2-м гинекологическим отд-нием (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: elena-uvarova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-5640

Сальникова Ирина Александровна – науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».
E-mail: i_salnikova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-6997-643X

Хашченко Елена Петровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».
E-mail: khashchenko_elena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3195-307X

Соколова Арина Павловна – ст. медицинский советник, АО «Байер»

[✉]Elena V. Uvarova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: elena-uvarova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-5640

Irina A. Salnikova – Res. Officer, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: i_salnikova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-6997-643X

Elena P. Khashchenko – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: khashchenko_elena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3195-307X

Arina P. Sokolova – Senior Medical Advisor, JSC "Bayer"

Введение

Аномальные маточные кровотечения (АМК) оказывают крайне негативное влияние на физическое, социальное, эмоциональное и материальное благополучие женщин и пока остаются достаточно распространенной нерешенной проблемой в гинекологии [1–3].

АМК в пубертатном периоде – кровотечение из матки, чрезмерное по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или наступающее с интервалом менее 24 дней у девочек-подростков в возрасте от момента менархе до 17 лет включительно [4]. По разным данным, частота АМК составляет 25–30% от числа всех обратившихся за медицинской помощью подростков, и в 33–69% случаев это расстройство имеет склонность к хроническому течению и рецидивам [4–7].

Сложность проблемы маточных кровотечений у подростков и молодых женщин усугубляется тем, что они могут быть проявлением разнообразных по своей биологической природе нарушений. До недавнего времени отсутствовали единая терминология и универсальная классификационная система для характеристик АМК. В настоящий момент при рассмотрении причин возникновения АМК в раннем репродуктивном возрасте необходимо следовать классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) PALM-COEIN, разделяющей эти причины на органические (структурные) и неорганические [8, 9]. У подростков органические причины АМК категории PALM (полип, аденомиоз, лейомиома и малигнизация/гиперплазия) встречаются редко; основные причины кровотечений в этой популяции женщин относятся к категории COEIN (коагулопатия, овуляторная дисфункция, нарушение функции эндометрия, ятрогенная и пока не поддающиеся определению нарушения) [4–7].

В категорию АМК входит обильное менструальное кровотечение (ОМК), встречающееся, по разным данным, у 25–50% женщин репродуктивного возраста в те или иные периоды жизни [1–3]. Согласно текущей дефиниции ОКМ определяется как избыточная менструальная кровопотеря (МКП), влияющая на физическое, эмоциональное, социальное и материальное благополучие женщины, может проявляться в качестве единственного симптома либо в сочетании с другими симптомами [3].

Важной проблемой, которой в последнее время уделяется все больше внимания, остается формирование дефицита железа у значительного числа молодых женщин с ОКМ вплоть до развития железодефицитной анемии (ЖДА) примерно в 25% случаев [10]. О ее актуальности свидетельствует провозглашенная недавно Комитетом по менструальным расстройствам (Committee on Menstrual Disorders – MDC) FIGO инициатива, цель которой – повышение информированности пациенток, медицинской общественности и средств массовой информации о наличии прямой взаимосвязи между менструальными кровотечениями и дефицитом железа/развитием ЖДА для скорейшего решения этой злободневной проблемы на мировом уровне [11].

Таким образом, ОКМ – крайне распространенное нарушение в популяции подростков и молодых женщин. Необходимо всячески поощрять гинекологов своевременно выявлять пациенток с симптомами и признаками ОКМ, проводить необходимое обследование для установления их причин и назначать адекватное лечение для улучшения качества жизни и профилактики возможного развития ЖДА, несущей существенные риски для здоровья в настоящем и будущем.

Причины ОКМ

Отсутствие регулярной овуляции вследствие незрелости репродуктивной системы в близкие к менархе сроки (до 3 лет), эндокринная патология (синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников, дисфункция гипоталамуса и щитовидной железы, гиперпролактинемия и др.), хронические стрессовые воздействия, нарушение пищевого поведения (ожирение, анорексия), чрезмерные физические нагрузки могут привести к избыточной пролиферации и несбалансированному отторжению эндометрия в условиях дефицита прогестерона и как следствие – к длительному и/или обильному маточному кровотечению [4, 12, 13]. Нарушения иммунной системы (функции иммуноцитов и их цитокиновых медиаторов) и ее неспособность эффективно регулировать процессы дегенерации эндометрия, а затем его регенерации и репарации во время менструации могут играть ключевую роль в патогенезе кровотечений у женщин с ОКМ категории COEIN [14].

Важно помнить, что более чем у 1/3 подростков с регулярными тяжелыми маточными кровотечениями с менархе выявляются нарушения свертывающей системы крови, включая болезнь Виллебранда (до 36%), дисфункцию тромбоцитов, идиопатическую тромбоцитопению, дефицит факторов коагуляции и др. [5, 7, 15]. В случае сочетания болезни Виллебранда с ановуляторной кровотечением у подростков могут быть особенно тяжелыми.

Клинические проявления и риски ОКМ

В результате длительного существования/частых рецидивов ОКМ и возможного развития анемии могут возникать симптомы, которые сами подростки и их родители не связывают с «гинекологическими» причинами и не сообщают о них. Обусловленное ОКМ низкое содержание железа (даже без анемии!) отражает снижение уровня ферритина, на фоне которого могут появляться постоянное чувство усталости и снижение когнитивной функции, особенно словесного обучения (verbal learning) и памяти в целом [16, 17], что крайне негативно сказывается на успехах в учебе школьников и студентов. Пропуски учебных занятий или работы у молодых женщин, снижение социальной активности, участия в спортивных соревнованиях неблагоприятно сказываются на их самооценке и ощущении общего благополучия.

Одна из причин широкой распространенности дефицита железа (у $\geq 25\%$ женщин с ОКМ), заключается в том, что в начале он может носить латентный (скрытый) характер, когда показатели гемоглобина еще находятся в границах нормы, несмотря на истощение транспортных и органических запасов железа [18]. Помимо бледности кожи и слизистых на недостаток железа в организме могут указывать множество других симптомов и признаков: частая головная боль и головокружение, повышенная тревожность, перепады настроения, депрессия, синдром беспокойных ног в течение сна, ломкость ногтей, сухость, выпадение волос и др. Постоянное чувство усталости, снижение способности переносить даже незначительную физическую нагрузку и выполнять когнитивные задачи – все эти проявления дефицита железа и ЖДА оказывают крайне негативное воздействие на качество жизни [16–18]. К тому же происходит снижение иммунитета и повышается риск возникновения инфекционных заболеваний.

Во время беременности, родов и грудного вскармливания потребность организма в железе резко возрастает, поэтому важно вступать в беременность с достаточными запасами железа. К сожалению, до настоящего времени недостаточно внимания уделяется проблеме возможного наступления

беременности у молодых женщин с недиагностированным, латентным дефицитом железа (ЛДЖ) и тем более с ЖДА в результате неадекватного лечения длительно существующих ОМК [19, 20]. У таких женщин во время беременности могут возникнуть серьезные осложнения: гипертензивные нарушения, гестационный диабет, хориоамнионит, преждевременные роды, они хуже переносят перинатальные кровотечения, и может потребоваться переливание крови. Если беременность наступает у женщины с недостаточными запасами железа, увеличивается риск неблагоприятных исходов для плода, а именно: низкого, не соответствующего гестационному возрасту, веса новорожденного, развития ЖДА у ребенка, задержки его психического и умственного развития в будущем [21].

Таким образом, ОМК часто сопровождается развитием дефицита железа и в тяжелых случаях – ЖДА, что в комплексе приводит к появлению у подростков и молодых женщин различных изнуряющих, снижающих качество жизни симптомов. Это может иметь большое значение для правильного физического и интеллектуального развития подростков, поддержания на должном уровне иммунитета, а в дальнейшем важно для нормального течения и исходов беременности.

Диагностика

Диагноз АМК у подростков и молодых женщин устанавливается на основании жалоб, данных анамнеза и физического обследования [4–7]. Как уже отмечалось, согласно современной дефиниции АМК – это избыточное по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или наступающее с интервалом менее 24 дней кровотечение.

Диагностирование чрезмерной кровопотери у подростков часто бывает затруднительным, потому что они не могут точно описать объем менструального кровотечения. Поэтому следует попросить их подсчитать количество используемых прокладок/тампонов (в норме за одну менструацию менее 21), поинтересоваться наличием сгустков крови и необходимостью частой смены гигиенического средства, что в норме происходит с интервалом 3 ч и более и в ночное время требуется редко [4–7]. Использование пиктограмм, специально разработанных для оценки кровопотери (Pictorial blood loss assessment charts) может быть полезным для оценки эффективности проводимого лечения, особенно у подростков с коагулопатией, но чаще применяется в научных исследованиях [22]. На практике объем МКП > 80 мл можно заподозрить в случае совокупности трех показателей: частой смены санитарных средств защиты, наличия сгустков крови и низкого уровня ферритина. В целом субъективная негативная оценка пациенткой величины МКП, которая нарушает качество жизни, вполне достаточна для проведения более углубленного обследования, в том числе на наличие дефицита железа/ЖДА.

Лабораторное обследование

Обследование подростков и молодых женщин с ОМК должно включать выявление возможной анемии вследствие регулярной чрезмерной потери крови, наличие эндокринных расстройств, приводящих к ановуляции, и проведение диагностики на коагулопатию [4]. Уровень ферритина в сыворотке должен измеряться у всех молодых женщин с ОМК [16, 23]. Оценка уровня гемоглобина, порогом которого, по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, у подростков в возрасте старше 12 лет, как и у молодых женщин, является <120 г/л [10, 24], позволит оценить наличие

анемии. Однако подтвердить железодефицитное состояние может только снижение уровня ферритина в сыворотке крови, определяющего запас железа в организме и являющегося надежным тестом для диагностики ЛДЖ (снижение уровня сывороточного ферритина ниже 30 мкг/л), когда могут еще не наблюдаться существенные изменения показателя гемоглобина в отличие от ЖДА (уровень сывороточного ферритина ниже 15 мкг/л).

Подростки с тяжелым ежемесячным кровотечением характеризуются более высоким риском развития дефицита железа (потеря 0,4–0,5 мг железа с каждым 1 мл крови). Если частота дефицита железа среди подростков с ОМК составляет 9%, то этот показатель увеличивается до 15–20%, когда в качестве параметра обследования включается дефицит железа без анемии [7]. Определение уровня ферритина в динамике имеет особую важность для подтверждения полного разрешения проблемы дефицита железа. Однако следует учитывать тот факт, что нормальный уровень ферритина не исключает наличия ЖДА при разных воспалительных состояниях [10, 25]. Повышенные уровни ферритина и С-реактивного белка являются признаком системного воспалительного ответа организма при различных состояниях и заболеваниях.

Комплексная оценка основных параметров коагулограммы позволит выявить изменение функции свертывающей системы крови как причины АМК. При подозрении на врожденные нарушения системы гемостаза у подростков в возрасте от менархе до 17 лет включительно рекомендуется консультация врачом-гематологом и тестирование на наличие наследственных коагулопатий [3, 4, 7, 26].

Ведение женщин с ОМК

Современные методы терапии маточных кровотечений включают негормональные препараты, а именно антифибринолитики (транексамовая кислота) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также гормональные препараты: прогестагены в виде пероральных и внутриматочных форм (левоноргестрелвыделяющая внутриматочная система – ЛНГ-ВМС Мирена®) и комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [3]. Хирургические методы лечения АМК (абляция эндометрия и гистерэктомия) неприемлемы у молодых женщин. Выбор метода лечения должен быть тщательно продуман, так как не все варианты терапии имеют подтверждение в исследованиях с участием женщин с ОМК и не все имеют зарегистрированное показание для таких случаев [27].

Медикаментозное лечение ОМК

Цели медикаментозного лечения ОМК:

- улучшение качества жизни;
- снижение боли и кровотечений;
- возможность избежать хирургического лечения;
- сохранение фертильности;
- лечение ЖДА в случае ее выявления.

Медикаментозная терапия является 1-й линией выбора у подростков с АМК при отсутствии органической патологии органов малого таза [4–7]. Для лечения хронического ОМК прием транексамовой кислоты в дозе 15–25 мг/кг 2–3 раза в сутки (максимально не более 3 г/сут [4]) в первые 4 дня менструации уменьшает объем кровопотери на 25–50%. Антифибринолитики не регулируют менструальный цикл, но уменьшают кровотечение за счет ингибирующего влияния на систему фибринолиза в эндометрии. НПВП (например, мефенамовая кислота в дозе 500 мг 3 раза в сутки, напроксен в дозировке 500 мг 2 раза в сутки) за счет подавления

активности циклооксигеназы и изменения соотношения простаглицина и тромбосана снижают кровопотерю на 20–60% и могут быть особенно эффективными при наличии сопутствующей дисменореи [4, 26].

Рекомендуется прекращать лечение НПВП и/или транексамовой кислотой и делать выбор в пользу иной терапии, если лечение оказалось неэффективным в течение 3 менструальных циклов.

Гормональное лечение

Пациенткам, имеющим противопоказания к эстрогенам, могут быть предложены прогестагены перорально (норэтистерон в дозе 5–10 мг/сут с 16 по 25-й день или дидрогестерон в дозе 20 мг/сут с 11 по 25-й день менструального цикла) в течение 6 мес, что позволяет в 2 раза снизить объем МКП и достигнуть регулирующего эффекта у 76–93% подростков [4]. При назначении прогестагенов необходимо получить индивидуальное согласие в связи с отсутствием исследований у несовершеннолетних.

В Российской Федерации представлены следующие гормональные препараты, одобренные для лечения АМК, неорганического происхождения с доказанным профилем эффективности: ЛНГ-ВМС Мирена® и КОК с динамическим режимом дозирования эстрадиола валерата (Э2В) и диеногеста (ДНГ) Клайра® для лечения «идиопатической меноррагии» и «обильных и/или длительных менструальных кровотоков без органических причин у женщин, желающих применять пероральные контрацептивы», соответственно, хотя другие КОК также могут снижать объем МКП.

Мирена®

В последние годы наметилась тенденция к использованию так называемых «обратимых контрацептивных методов длительного действия» (Long-acting reversible contraception – LARC), включая ЛНГ-ВМС, у подростков [28, 29]. Использование ЛНГ-ВМС у подростков имеет ряд преимуществ: более высокие показатели эффективности, продолжения и удовлетворения избранным методом контрацепции по сравнению с контрацептивными средствами краткосрочного действия [30]. Возможность сочетания надежной контрацепции и лечения ОМК в популяции подростков и молодых женщин при использовании Мирены трудно переоценить.

Во многих исследованиях ЛНГ-ВМС продемонстрировала свои преимущества по сравнению с пероральными прогестинами и КОК в отношении снижения ОМК и улучшения качества жизни [31, 32]. В настоящее время ЛНГ-ВМС рассматривается в качестве наиболее надежного метода лечения ОМК, поскольку после 3 мес приводит к снижению МКП от 86 до 97% спустя год использования [31–33]. Имеются данные о благоприятном профиле безопасности при применении ЛНГ-ВМС у подростков в качестве терапии 1-й линии с учетом того, что они являются нерожавшими женщинами [15, 34–36].

В сравнительном исследовании ЛНГ-ВМС с КОК, содержащим ЛНГ 150 мкг/этинилэстрадиол 30 мкг (режим 21/7), более 12 мес продемонстрировано снижение объема кровопотери на 87,4 и 35,0% соответственно, что в первом случае сопровождалось повышением уровней гемоглобина и ферритина [32]. Уменьшение кровопотери до 50% при проведении медикаментозной терапии ОМК может не нормализовать показатели метаболизма железа (гемоглобин, гематокрит и ферритин). Немаловажно, что ЛНГ-ВМС можно использовать для лечения ОМК и анемии, в том числе у подростков с коагулопатиями [35].

Таким образом, результаты многих исследований показали, что ЛНГ-ВМС может стать надежным терапевтическим

выбором у подростков с ОМК, который демонстрирует значимый уровень комплаентности и снижения МКП.

КОК как наиболее распространенный метод лечения ОМК

После исключения структурных нарушений матки как причины АМК гинекологи широко используют КОК, однако не все препараты этого класса имеют одинаковый профиль эффективности для снижения величины МКП, улучшения гемоглобина и ферритина. Характерное для большинства низкодозированных КОК снижение объема менструального кровотечения на 35–40% [37] не во всех случаях может приводить к повышению уровня гемоглобина/ферритина, поскольку существует порог снижения кровопотери, после которого эти показатели начинают улучшаться. Несмотря на широкое использование КОК для лечения ОМК, пока недостаточно данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), касающихся их профиля эффективности [38], за исключением таковых с применением препарата Клайра®.

Комбинация Э2В/ДНГ является единственным КОК, одобренным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA), для лечения ОМК, принимая во внимание доказанное значимое уменьшение ежемесячной МКП по сравнению с плацебо во многих РКИ [39–41]. Результаты РКИ показали значимый профиль эффективности комбинации Э2В/ДНГ в отношении снижения МКП: на 71–79% после 3 мес и на 88% после 6 мес приема препарата суммарно, что коррелировало со значимым улучшением параметров метаболизма железа (гемоглобин, гематокрит и ферритин) и уменьшением таких симптомов дефицита железа, как слабость и утомляемость [39–41].

Такой профиль эффективности препарата в отношении МКП может быть связан с динамическим режимом дозирования гормональных компонентов: постепенным повышением дозы ДНГ в середине цикла и далее, обеспечивающим стабильность стромы эндометрия, особенно к концу цикла. К тому же ДНГ обладает высокой биодоступностью при пероральном применении (более 90%) и выраженным прогестагенным влиянием на эндометрий, в том числе благодаря тому, что в отличие от большинства других прогестинов, активность которых зависит от концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, он в значительной степени находится в более слабом соединении с альбумином [42]. Принимая во внимание важную роль воспалительного компонента в качестве биологической основы менструального кровотечения как в норме, так и при патологических состояниях, нельзя не упомянуть о выраженном противовоспалительном влиянии ДНГ, что может оказывать дополнительное благоприятное воздействие при ОМК [43]. Результаты систематического обзора показали, что ДНГ оказывает значительное противовоспалительное воздействие не только на эктопическую эндометриоидную ткань, но и на эутопический эндометрий в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [44].

Результаты РКИ [39–41] делают возможным применение этого препарата у заинтересованных в контрацепции сексуально активных подростков с хроническими ОМК, в том числе для снижения объема МКП [4, 36]. В этой связи для клинициста могут представлять значительный интерес результаты нового исследования, в котором проведен ретроспективный анализ данных, полученных в 12 клинических исследованиях II и III фазы с применением комбинации Э2В/ДНГ у женщин, стратифицированных по возрасту (25 и старше [n=1309] и старше 25 [n=2132] лет) [45].

Полученные результаты показали отсутствие различий по таким показателям, как профиль контрацептивной надежности, безопасности и паттерну кровотечений между изучаемыми возрастными группами (25 лет и старше vs старше 25 лет).

В связи с рассматриваемой темой важно отметить, что одинаковые благоприятные результаты в отношении профиля кровотечений получены у женщин с обильными и/или продолжительными менструальными кровотечениями в изучаемых возрастных группах участниц. Это противоречит устоявшемуся мнению, что препарат Клайра® больше подходит женщинам в позднем репродуктивном возрасте благодаря наличию в его составе идентичного натуральному эстрогена и метаболитически нейтрального прогестина. Как и в случае с использованием Мирены® у подростков и нерожавших молодых женщин с ОМК, результаты этого нового исследования свидетельствуют о том, что клиницистам пора менять стереотипы, касающиеся лечения этой патологии!

Таким образом, на основании приведенных выше данных можно полагать, что комбинация Э2В/ДНГ является важным методом лечения ОМК у женщин без органической патологии, поскольку может регулировать патофизиологические механизмы чрезмерного маточного кровотечения, обеспечивая значительное стойкое снижение МКП и улучшение показателей метаболизма железа.

Немаловажно, что комбинация Э2В/ДНГ доказала свой благоприятный профиль эффективности в отношении ОМК и безопасности в качестве контрацептивного средства не только в РКИ [39–41], но и в ряде наблюдательных исследований в реальной клинической практике [46–48]. Так, в крупномасштабном международном исследовании, посвященном изучению риска сердечно-сосудистых осложнений при приеме комбинации Э2В/ДНГ по сравнению с другими КОК, показано, что по частоте возникновения венозной тромбоэмболии препарат с Э2В/ДНГ продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности: риски венозной тромбоэмболии оказались на 60% ниже в сравнении с другими КОК, а частота артериальной тромбоэмболии была даже меньше предполагаемой. Такие результаты, по-видимому, объясняются наличием в его составе идентичного натуральному эстрогена [49]. Результаты этой работы учтены в разделе о риске тромбозов и стали основанием для детализации инструкции по медицинскому применению (актуальная инструкция по медицинскому применению препарата Клайра® №ЛП-000010 от 29.11.2019).

Исследования в условиях реальной клинической практики являются не только важным источником информации о профиле эффективности и безопасности избранного метода терапии или конкретного препарата, но и отражают разнообразие пациенток и клинических ситуаций, с которыми врач сталкивается в своей каждодневной работе, и могут помочь более продуктивно построить диалог с женщиной при выборе той или иной терапии. В последнее время признана острая необходимость в улучшении медицинской помощи, которая должна быть в первую очередь ориентирована на потребности пациентки (англ. patient-centered disease management).

Комплексное решение проблемы ОМК у подростков и молодых женщин

Сбалансированное питание не сможет восполнить потери железа у женщин, страдающих ОМК [10]. При наличии ЛДЖ и тем более ЖДА, согласно всем текущим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЖДА у лиц разного возраста у подростков и молодых женщин с ОМК, помимо оптимизации питания показана терапия препара-

тами железа до момента полного восстановления депо этого микроэлемента в организме [23].

В статье М. Munro, касающейся новой инициативы МДС, предусматривается трехступенчатый подход к решению проблемы менструальных расстройств [11]:

- повышение осведомленности не только пациенток, но и представителей семьи, школы, работодателей и медицинских работников («ОМК не является нормой, и его не следует терпеть»);
- расширение использования диагностических методов и тестов, разработанных для обнаружения железодефицитных состояний, а также выяснение причины ОМК на основе классификационной системы FIGO PALM-COEIN;
- внедрение эффективной комплексной медикаментозной терапии ОМК и дефицита железа.

Актуальность проблемы железодефицитных состояний и недостатки существующей нормативной базы Минздрава России в отношении диагностики и лечения ЖДА у подростков и молодых женщин осознают и врачи разных специальностей в РФ. В ходе проведенного в июне 2020 г. экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации» обсуждались важнейшие аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения данного состояния, а также предложены перспективные направления для исправления существующей в стране ситуации [50]. Решение проблемы состоит в первую очередь в эффективном лечении заболеваний, приводящих к развитию железодефицитных состояний, как действенной меры их профилактики.

Заключение

Несмотря на высокую распространенность АМК у подростков, большинство рекомендаций не являются специфическими для этой популяции, что делает диагностику и лечение своеобразным вызовом для врачей, которым приходится опираться на регламентирующие документы, разработанные для взрослых женщин [51, 52]. Отсутствие стандартизированного подхода к ведению подростков и молодых женщин с ОМК связано с отсутствием доказательств, на которые можно было бы опереться при принятии клинического решения, что, в свою очередь, может привести к вариативности и недостаточной эффективности лечения. Необходимо проведение дополнительных исследований для оценки профиля эффективности и безопасности лечения ОМК у подростков с целью разработки специфических для них рекомендаций.

Клиницистам пора ломать стереотипы, касающиеся назначения комбинации Э2В/ДНГ или ЛНГ-ВМС. Клайра® и Мирена® – зарегистрированные препараты для лечения ОМК, не связанных со структурными нарушениями матки, значимо снижают МКП и способствуют восстановлению гемоглобина и ферритина (что доказано в РКИ и подтверждено в исследованиях реальной клинической практики) и могут быть полезными у заинтересованных в контрацепции молодых женщин.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании «Байер».

Conflict of interests. This article was prepared with the support of "Bayer".

МА-М_QLA-RU-0036-1

Литература/References

1. Fraser IS, Mansour D, Breyman C, et al. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;128(3):196-200. DOI:10.1016/j.ijgo.2014.09.027

2. 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-e7. DOI:10.1016/j.ajog.2019.02.048
3. NICE. NG88: Heavy menstrual bleeding: assessment and management National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>. Accessed: 06.08.2021.
4. Клинические рекомендации. Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде. *Клинические рекомендации.* 2021 [Klinicheskie rekomendatsii. Anomal'nye matochnye krvotecheniia v pubertatnom periode. *Klinicheskie rekomendatsii.* 2021 (in Russian)].
5. Naamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy menstrual bleeding in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:335-40. DOI:10.1016/j.jpag.2017.01.002
6. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2018;1:64-91 [Uvarova EV. Anomal'nye matochnye krvotecheniia pubertatnogo perioda. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov.* 2018;1:64-91 (in Russian)].
7. Committee on Adolescent Health Care. Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding: ACOG Committee Opinion, Number 785. *Obstet Gynecol.* 2019;134(3):e71-e83. DOI:10.1097/AOG.0000000000003411
8. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113:3-13. DOI:10.1016/j.ijgo.2010.11.011
9. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143:393-408. DOI:10.1002/ijgo.12666
10. Виноградова М.А. Анемия у женщин репродуктивного возраста: диагностика и коррекция железодефицита. *Акушерство и гинекология.* 2019;6:140-5 [Vinogradova MA. Anemiia u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: diagnostika i korrektsiia zhelezodefitsita. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;6:140-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.6.140-145
11. Munro MG. Abnormal uterine bleeding: a well-travelled path to iron deficiency and anemia. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;150:275-7. DOI:10.1002/ijgo.13180
12. ACOG Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):176-85. DOI:10.1097/01.AOG.0000431815.52679.bb
13. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3572-83. DOI:10.1210/jc.2013-1770
14. Berbic M, Ng CH, Fraser IS. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric.* 2014;17(Suppl. 2):47-53. DOI:10.3109/13697137.2014.963964
15. Zia A, Jain S, Kouides P, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica.* 2020;105(7):1969-76. DOI:10.3324/haematol.2019.225656
16. Johnson S, Lang A, Sturm M, O'Brien SH. Iron deficiency without anemia: a common yet under-recognized diagnosis in young women with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(6):628-31. DOI:10.1016/j.jpag.2016.05.009
17. 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):e02618. DOI:10.1136/bmjopen-2018-026186
18. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-9. DOI:10.1182/blood-2018-05-815944
19. Smith C, Teng F, Branch E, et al. Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated With Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;134:1234-44. DOI:10.1097/AOG.0000000000003557
20. Beckert RH, Baer RJ, Anderson JG, et al. Maternal anemia and pregnancy outcomes: a population-based study. *J Perinatol.* 2019;39:911-9. DOI:10.1038/s41372-019-0375-0
21. 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
22. El-Nashar SA, Shazly SA. Pictorial blood loss assessment chart for quantification of menstrual blood loss: a systematic review. *Gynecol Surg.* 2015;12:157-63.
23. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28:729-45. DOI:10.1016/j.hoc.2014.04
24. McLean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12:444-54. DOI:10.1017/S1368980008002401
25. Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Kunselman AR, Paul IM. Identifying factors predicting iron deficiency in United States adolescent females using the ferritin and the body iron models. *Clin Nutr ESPEN.* 2015;10:e118-2. DOI:10.1016/j.clnesp.2015.03.001
26. The Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia. Clinical Practice Guideline on Adolescent gynaecology. Heavy menstrual bleeding Last Updated August 2020. Available at: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Adolescent_Gynaecology_Menorrhagia/ Accessed: 06.08.2021
27. Андреева Е.Н. Обильные менструальные кровотечения: современный подход к проблеме и пути ее решения. *Проблемы репродукции.* 2015;6:39-47 [Andreeva EN. Obil'nye menstrual'nye krvotecheniia: sovremennyyi podkhod k probleme i puti ee resheniia. *Problemy reproduktcii.* 2015;6:39-47 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201521639-47
28. Romero L, Pazol K, Warner L, et al. Vital Signs: Trends in Use of Long-Acting Reversible Contraception Among Teens Aged 15–19 Years Seeking Contraceptive Services – United States, 2005–2013. *MMWR.* 2015;64(13):363-9. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6413a6.htm>. Accessed: 06.08.2021
29. Diedrich JT, Klein DA, Peipert JF. Long-acting reversible contraception in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):364.e1-364.e12. DOI:10.1016/j.ajog.2016.12.024
30. Counseling adolescents about contraception. Committee Opinion No. 710. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e74-80. DOI:10.1097/AOG.0000000000002234
31. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD002126. DOI:10.1002/14651858.CD002126.pub3
32. 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;83:48-54. DOI:10.1016/j.contraception.2010.06.011
33. Levy-Zauberman Y, Pourcelot AG, Capmas P, Fernandez H. Update on the management of abnormal uterine bleeding. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46:613-2.
34. Kowalczyk Mullins TL, Miller RJ, Mullins ES. Evaluation and management of adolescents with abnormal uterine bleeding. *Pediatr Ann.* 2015;44:e218-22. DOI:10.3928/00904481-20150910-09
35. Adeyemi-Fowode OA, Santos XM, Dietrich JE, Srivaths L. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use in female adolescents with heavy menstrual bleeding and bleeding disorders: single institution review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;30:479-83. DOI:10.1016/j.jpag.2016.04.001
36. Moon LM, Perez-Milicua G, Dietrich JE. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29:328-36. DOI:10.1097/GCO.0000000000000394
37. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, et al. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2):CD000154. DOI:10.1002/14651858.CD000154.pub3
38. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;4:CD000154. DOI:10.1002/14651858.CD000154
39. Fraser IS, Jensen JT. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol

- valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2698-708. DOI:10.1093/humrep/der224
40. Jensen JT, Parke S, Mellinger U. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):777-8. DOI:10.1097/AOG.0b013e3182118ac3
 41. Yu Q, Zhou Y, Suturina L, et al. Efficacy and Safety of Estradiol Valerate/Dienogest for the Management of Heavy Menstrual Bleeding: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Clinical Trial. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(10):1225-32. DOI:10.1089/jwh.2017.6522
 42. Guida M, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, et al. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the combined dienogest/estradiol valerate contraceptive pill. *Intern J Women's Health.* 2010;2:279-90. DOI:10.2147/IJWH.S6954
 43. Maybin JA, Hirani N, Brown P, et al. The Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor by Hypoxia and Prostaglandin F2 α during Human Endometrial Repair. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2475-83.
 44. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res.* 2016;65(3):183-92. DOI:10.1007/s00011-015-0909-7
 45. 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
 46. Герасимов А.М. Опыт использования комбинации эстрадиола валерата и диеногеста с целью контрацепции и лечения обильных менструальных кровотечений в программе прегравидарной подготовки женщин с хроническим эндометритом. *Проблемы репродукции.* 2016;22(6):44-50 [Gerasimov AM. Opyt ispol'zovaniia kombinatsii estradiola valerata i dienogesta s tsel'iu kontratsepsii i lechenia obil'nykh menstrual'nykh krvotocchenii v programme pregravidarnoi podgotovki zhenshchin s khronicheskim endometritom. *Problemy reproduksii.* 2016;22(6):44-50 (in Russian)].
 47. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Гришин И.И. Меноррагия: есть ли пути решения? *Медицинский совет.* 2016;(12):12-3 [Dobrokhotova IuE, Ibragimova DM, Grishin II. Menorragia: est' li puti resheniia? *Meditsinskii sovet.* 2016;(12):12-3 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-12-12-13
 48. Прилепская В.Н. Эстрадиола валерат и диеногест в гормональной контрацепции. Приемлемость и эффективность в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2018(13):20-4 [Prilepskaia VN. Estradiola valerat i dienogest v gormonal'noi kontratsepsii. Priemlemost' i effektivnost' v real'noi klinicheskoi praktike. *Meditsinskii sovet.* 2018(13):20-4 (in Russian)].
 49. Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Combined oral contraceptives containing dienogest and estradiol valerate may carry a lower risk of venous and arterial thromboembolism compared to conventional preparations: Results from the extended INAS-SCORE study. *Front Womens Health.* 2020;5:1-8. DOI:10.15761/FWH.1000178
 50. Драпкина О.М., Мартынов А.И., Байда А.П., и др. Резолюция экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2700 [Drapkina OM, Martynov AI, Baida AP, et al. Rezoliutsiia ekspertnogo soveta "Aktual'nye voprosy zhelezodefitsita v Rossiiskoi Federatsii". *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika.* 2020;19(5):2700 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2700
 51. Ramalho I, Leite H, Águas F. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *Acta Med Port.* 2021;34(4):291-7. DOI:10.20344/amp.12829
 52. Cooke AG, McCavit TL, Buchanan GR, Powers JM. Iron deficiency anemia in adolescents who present with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:247-50. DOI:10.1016/j.jpag.2016.10.010

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU