



## ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ, НЕ СВЯЗАННЫХ СО СТРУКТУРНЫМИ АНОМАЛИЯМИ МАТКИ

**Бахорова Бибисора Самадовна**

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

**Абдивохидова Наргиза Комиловна**

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

**Нормуродова Шахноза Гафоровна**

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

**Аннотация:** Негормональные лекарственные средства имеют сходную эффективность в купировании АМ без анатомического субстрата, но уступают КОК. При хронических АМК средствами первой линии являются ВМС-ЛНГ и КОК, содержащие Э2В/ДНГ, которые способствуют нормализации менструального цикла и объема менструальной кровопотери с доказанной эффективностью.

**Ключевые слова:** аномальные маточные кровотечения, левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, эстрадиола валерат, диеногест, гестагены, нестероидные противовоспалительные средства, транексамовая кислота.

Согласно рекомендациям Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) 2011 года, параметры нормального менструального цикла включают: регулярность (с отклонениями от 2 до 20 дней при наблюдении в течение 12 месяцев), длительность цикла – 24–38 дней, продолжительность менструального кровотечения – 4,5–8 дней и объем кровопотери – от 5 до 80 мл [1].

Термин «аномальные маточные кровотечения» (АМК) подразумевает любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста [1, 2]. Это состояние затрагивает приблизительно 30% женщин в течение репродуктивных лет и оказывает существенное влияние на их качество жизни [3].

На XIX Всемирном конгрессе акушеров и гинекологов FIGO (4–9 октября 2009 г., Кейптаун, Южно-Африканская Республика) Malcolm G. Munro предложил базовую классификацию АМК, которая была одобрена Исполнительным комитетом FIGO как «Классификационная система FIGO





ISSN (E): 2181-4570 ResearchBib Impact Factor: 6,4 / 2023 SJIF(2023)-3,778 Volume-1, Issue-12

(PALM-COEIN) причин аномальных маточных кровотечений у небеременных женщин репродуктивного возраста» [4]. В этой системе причины АМК классифицируются как «связанные со структурными аномалиями матки» (PALM: полип, аденомиоз, лейомиома, малигнизация или гиперплазия) и «не связанные со структурными аномалиями матки» (COEIN: коагулопатии, овуляторная дисфункция, эндометриальная дисфункция, ятрогенные и неклассифицированные причины).

Рабочая группа XIX Всемирного конгресса акушеров и гинекологов установила, что маточные кровотечения могут быть аномальными по всем вышеперечисленным показателям и классифицируются на: острые – эпизод обильного кровотечения, требующего срочного врачебного вмешательства с целью предотвращения дальнейшей кровопотери; хронические – в случае непредсказуемых, чрезмерно продолжительных, патологических по объему и/или частоте менструаций в течение 3 мес. и более, что, как правило, не требует экстренного врачебного вмешательства; межменструальные – характеризуются обычно незначительными кровянистыми выделениями между четко предсказуемыми сроками менструации [4].

Широко использовавшийся в прошлые годы термин «дисфункциональное маточное кровотечение» в настоящее время в системе терминов, предложенных FIGO, следует рассматривать как АМК овуляторные, эндометриальные или коагулопатические.

На данный момент остается актуальным изучение механизмов маточного кровотечения в отсутствие анатомического субстрата. Определение наиболее вероятной этиологии АМК имеет большое значение для выбора эффективного метода лечения для отдельного пациента и осуществляется путем изучения анамнеза, проведения физического обследования и анализа лабораторных тестов [2, 4, 5].

В этиопатогенезе АМК при нарушениях овуляции (овуляторные АМК) играют роль: отсутствие циклического производства прогестерона; эндокринопатии (СПКЯ, гипотиреоз, гиперпролактинемия, стресс, ожирение, анорексия, профессиональный спорт); необъяснимые нарушения овуляции (незрелость гипоталамо-гипофизарной системы в подростковом возрасте и угасание функции яичников в период менопаузального перехода) [4].





АМК, связанные преимущественно с нарушением ритма менструаций, нередко сопровождающиеся обильными менструальными выделениями, обусловлены изменениями координации между компонентами гипоталамогипофизарно-гонадной оси и органов-мишеней – нарушениями механизмов «положительной и отрицательной обратной связи» – и проявляются аномалиями синтеза эстрадиола или отражают внешние воздействия, которые могут влиять на нормальную функцию гипоталамуса – генератора импульсов гонадотропин-рилизинг гормонов. Она может включать в себя ряд изменений: от «качественных» нарушений в цикле, таких как недостаточность лютеиновой фазы, до прекращения циклической активности и ановуляции, как, например, при аменорее [6].

До недавнего времени уделялось недостаточное внимание вопросам физиологии эндометрия, его паракринной и аутокринной регуляции, а также роли эндометриальных факторов в патогенезе физиологического и патологического маточного кровотечения. Фундаментальные исследования последних десятилетий дали возможность изучить локальные биохимические процессы в эндометрии [4, 6]. Индукцию АМК связывают с изменениями в связях между сывороточными и клеточными концентрациями вазоактивных соединений, таких как простагландины, эндотелины, простаглицлины и фосфолипазы. Особое значение придается дефициту местного производства вазоконстрикторов, включая эндотелин-1 (сосудосуживающий пептид) и простагландин F<sub>2a</sub> (вызывающий сокращения матки) [4].

Кроме этого, считается, что важную роль в менструальном гемостазе, а также в процессах отторжения и восстановления ткани эндометрия оказывают фибринолитические ферменты последнего. Повышение активности плазмина и избыточное образование активатора плазминогена в эндометрии приводит к усилению фибринолиза, что обуславливает один из основных механизмов патогенеза эндометриальных АМК [4, 7, 8].

Для процесса нормального отторжения эндометрия (менструации) и своевременного прекращения кровотечения необходимо равновесие механизмов, способствующих возникновению кровотечения, и факторов, принимающих участие в его остановке, то есть обеспечивающих коагуляционный гемостаз. Естественная система ингибиторов активатора плазминогена, антиплазмина и





других протеаз направлена на поддержание равновесия между фибринообразованием и фибринолизом путем замедления и локализации процессов последнего. При избыточной активации плазмينا может развиваться патологическое состояние – гиперфибринолиз, что может инициировать АМК и препятствовать его остановке [9].

Наконец, в генезе АМК может иметь место недостаточность молекулярных механизмов восстановления эндометрия (на фоне инфекции и воспаления) [10].

После исключения структурной патологии эндометрия медикаментозная терапия АМК является методом «первого выбора» [2, 5, 11].

С целью медикаментозной гемостатической терапии при острых АМК могут применяться негормональные препараты различных групп: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС: мефенамовая кислота, ибупрофен и др.), антифибринолитики (транексамовая кислота), препараты, усиливающие агрегационные свойства тромбоцитов (этамзилат) [11, 12]. Эффективность указанных средств была оценена в метаанализе, где сравнивалась эффективность норэтистерона, вводимого в лютеиновой фазе цикла, с транексамовой кислотой, мефенамовой кислотой и этамзилатом. Снижение среднего объема теряемой крови было сопоставимо и составило, соответственно, -111,0; -110,2; -73,0 и -100,0 мл [12].

Варианты лечения острого эпизода АМК с использованием гормональных средств включают конъюгированные эстрогены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и пероральные прогестины. В рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что препарат из конъюгированных эстрогенов останавливал кровотечение у 72% участников в течение 8 часов после введения по сравнению с 38% участников, получавших плацебо [13]. Исследование, в котором сравнивались участники, принимавшие КОК три раза в день в течение 1 недели, с теми, кто проходил терапию ацетатом медроксипрогестероном, вводимым три раза в день в течение 1 недели, показало, что кровотечение прекратилось у 88 и 76% женщин соответственно [14].

В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях изучалась эффективность КОК (эстрадиола валерат и диеногест – Е2В/ДНГ) в остановке острого эндометриального кровотечения и последующего лечения в течение 6 мес. по сравнению с плацебо, где было показано снижение объема





ISSN (E): 2181-4570 ResearchBib Impact Factor: 6,4 / 2023 SJIF(2023)-3,778 Volume-1, Issue-12

менструальной кровопотери на 88% и 24% соответственно [15], полностью излечились 43,8% пациенток против 4,2% соответственно, медиана снижения кровопотери составила 64,2% против 7,8% соответственно [16].

В метаанализе было показано, что эффективность любых КОК в купировании тяжелого кровотечения составляет 66,8% и не уступает таким средствам, как напроксен (58,4%), даназол (47,5%), мефенамовая кислота (84,2%) [17]. Лечение даназолом ограничивается тем, что вызывает больше неблагоприятных эффектов, чем НПВС (ОР = 7,0; 95% ДИ: 1,7–28,2) и прогестагены (ОР = 4,05; 95% ДИ: 1,6–10,2) [11]. НПВС, как и прогестагены в циклическом режиме, продемонстрировали меньшую эффективность по сравнению с даназолом и транексамовой кислотой [18, 19]. Пациенты с кровотечением и аномалиями функции тромбоцитов должны избегать НПВС из-за их влияния на агрегацию тромбоцитов и их взаимодействия с лекарственными средствами, которые могут влиять на функцию печени и производство факторов свертывания крови [20].

После купирования острого эпизода кровотечения для лечения хронического АМК можно использовать также несколько вариантов лечения: внутриматочное средство с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ), КОК (циклические или пролонгированные режимы), прогестиновую терапию (оральную или внутримышечную), транексамовую кислоту и НПВС [5].

В рандомизированном сравнительном исследовании в течение 12-месячного наблюдения в группе женщин, использовавших ВМС-ЛНГ, средняя месячная менструальная кровопотеря, измеренная методом щелочного гематина, упала с 300 мл в начале исследования до 44 мл через 12 месяцев, тогда как в группе КОК (30ЭЭ/ЛНГ) – с 274 мл до 118 мл. Среднее количество ежегодных дней кровотечения составило 34 против 65 соответственно. Женщины обеих групп сообщили об улучшении качества жизни, связанного со здоровьем [21]. Кроме того, ВМСЛНГ требовало более низких общих затрат по сравнению с абляцией эндометрия или гистерэктомией [23].

КОК снижают вероятность незапланированных или длительных и тяжелых эпизодов кровотечения, обеспечивает стабильность менструального цикла, уменьшают объем кровопотери, могут применяться в циклическом или непрерывном режиме и являются хорошим вариантом для женщин,





ISSN (E): 2181-4570 ResearchBib Impact Factor: 6,4 / 2023 SJIF(2023)-3,778 Volume-1, Issue-12

нуждающихся в надежной контрацепции. В настоящее время именно КОК рассматривают в качестве гормональных средств «первой линии» для лечения овуляторных и эндометриальных АМК и «второй линии» (после транексамовой кислоты) – при коагулопатиях [2, 5, 23].

Механизм, обеспечивающий контрацептивное действие, а именно подавление циклической выработки гонадотропных и половых гормонов, является также и механизмом регуляции продолжительности менструального цикла и объема кровопотери, которые контролируются поступлением в организм стабильной дозы гестагена, содержащегося в КОК [6].

Нет никаких доказательств того, что один тип КОК (содержащие этинилэстрадиол и любой из гестагенов) более эффективен, чем другой, но рекомендуется выбирать препарат, содержащий по меньшей мере 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ), что обеспечивает лучший контроль цикла. Показано, что такая доза эстрогена способствует сохранению толщины эндометрия на уровне, предотвращающем его атрофию, что характеризуется меньшей частотой межменструальных кровотечений [23]. Юридическим основанием для применения препаратов в целях коррекции АМК является инструкция по медицинскому применению препарата.

Использование КОК в целях коррекции менструального цикла и объема кровопотери поддерживается в зарубежных и отечественных руководствах по клинической практике [27–29].

Отечественные клинические рекомендации [29] содержат информацию о необходимости использования у женщин зрелого возраста только КОК с натуральными эстрогенами. Известно, что эстрадиол (Э2) и Э2В обладают менее выраженным влиянием на систему печени по сравнению с ЭЭ и, как следствие, на гемостатические параметры [30–32]. В ходе масштабного исследования INAS SCORE изучался риск развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне краткосрочного и долгосрочного приема Э2В/ДНГ и других КОК в условиях реальной клинической практики (50203 пациентки, 105761 женщин-лет, из которых 20,3% пациенток получали Э2В/ ДНГ) [33]. Авторы пришли к выводу, что коэффициенты риска ВТЭ и других серьезных сердечно-сосудистых событий достаточно отличаются от единицы (приблизительно 0,5), чтобы показать





ISSN (E): 2181-4570 ResearchBib Impact Factor: 6,4 / 2023 SJIF(2023)-3,778 Volume-1, Issue-12

превосходство Э2В/ДНГ по сравнению с другими КОК и ЭЭ/ЛНГ, учитывая достаточную статистическую мощность исследования.

Норэтистерон является наиболее часто используемым пероральным прогестогеном в лечении АМК. Препарат рекомендуется назначать по 5 мг внутрь три раза в день с 5-го по 26-й день менструального цикла. Было показано, что этот режим снижает потерю крови более чем на 80% [34]. Напротив, введение норэтистерона в лютеиновой фазе (16–25 дни) цикла не имело эффекта и не рекомендуется [34]. Несмотря на значительное снижение объема кровопотери при лечении норэтистероном, удовлетворенность пациентов может ограничивать долгосрочное использование из-за высокой распространенности прогестагенных побочных эффектов. Поэтому его чаще назначают как краткосрочную меру, например, для прекращения тяжелого кровотечения или регулирования менструации в преддверии какого-либо важного жизненного события.

Транексамовая кислота обычно используется для противодействия этой aberrации у женщин с тяжелым менструальным кровотечением. Препарат имеет короткий период полувыведения, что требует регулярного введения 1 г внутрь три-четыре раза в день во время менструации. Поскольку это требуется только во время тяжелых кровотечений (приблизительно 4 дня в месяц), побочные эффекты минимальны, но могут включать желудочнокишечные симптомы. Транексамовая кислота приемлема для женщин, которые пытаются забеременеть, или тех, кто испытывает значительные побочные эффекты при использовании гормональных препаратов. Сообщается, что транексамовая кислота приводит к 50%-ному снижению менструальной кровопотери [35].

Исследования неоднократно демонстрировали, что повышенное местное воспаление связано с увеличением менструальной кровопотери. Провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$ , а также фермент, участвующий в синтезе простагландинов ЦОГ-2, были значительно повышены в менструальной крови женщин с тяжелым менструальным кровотечением по сравнению с женщинами с нормальными менструациями [36, 37]. НПВС оказывают противовоспалительный эффект путем ингибирования циклооксигеназы, которая является ферментом, который катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксаны. Мефенамовая кислота является наиболее часто используемым в





исследованиях НПВС для лечения и приводит к снижению кровопотери на 25–50% [35]. Другие НПВП показывают сходную эффективность [35]. Однако, несмотря на значительное снижение кровопотери, у 52% женщин, получавших мефенамовую кислоту в течение 2 месяцев, наблюдалась кровопотеря более 80 мл за цикл [35].

Как и антифибринолитические препараты, НПВС предлагают негормональное лечение для женщин, желающих забеременеть или избежать гормональных побочных эффектов, но имеют дополнительное преимущество от болеутоляющих свойств. Побочные эффекты включают желудочно-кишечные эффекты, и эти препараты не подходят для тех женщин, которые ранее имели язвенную болезнь или у которых имеются расстройства коагуляции.

НПВП и антифибринолитические препараты могут использоваться вместе, но их следует прекратить через 3 месяца, если нет симптоматического улучшения. Если они полезны, их можно продолжать неограниченно и также можно использовать в качестве адъювантной терапии с гормональными препаратами.

Таким образом, негормональные лекарственные средства имеют сходную эффективность в купировании АМК без анатомического субстрата, но уступают КОК. При хронических АМК средствами первой линии являются ВМС-ЛНГ и КОК, содержащие Э2В/ДНГ, которые способствуют нормализации менструального цикла и объема менструальной кровопотери с доказанной эффективностью.

#### **Adabiyotlar ro‘yxati:**

1. Fraser I.S., Critchley H.O., Broder M., Munro M.G. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med.* 2011; 29(5): 383-90.
2. Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive aged women. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 557. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(4): 891-896.
3. Matteson K.A., Abed H., Wheeler T.L., Sung V.W. et al. A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19(1): 13–28.





4. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 113(3): 3-13.

5. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Institute of Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline 44. London: RCOG Press; 2007. UpDate 2018. Available at: <http://www.nice.org.uk>.

6. Ferin M. The Hypothalamic-Hypophyseal Ovarian Axis and the Menstrual Cycle. *Glob. libr. women's med.* 2008 (ISSN: 1756-2228) [web] [viewed 31 August 2014] Available from: <http://www.glowm.com>.

7. Kadir R.A., Economides D.L., Sabin C.A., Owens D., Lee C.A. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet.* 1998; 351(9101): 485-9.

8. Munro M.G. *Abnormal Uterine Bleeding.* Cambridge University Press. 2010:978-0-521-72183-7.

9. Kolev K, Longstaff C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2016; 175(1): 12-23.

10. Toth M., Patton D.L., Esquenazi B., Shevchuk M., Thaler H., Divon M. Association between Chlamydia trachomatis and abnormal uterine bleeding. *Am J Reprod Immunol.* 2007; 57(5): 361-6.

11. Bradley L.D., Gueye N.A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(1): 31-44.

12. Lethaby A., Farquhar C., Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2000, Issue 4. Art. No.: CD000249.

13. DeVore G.R., Owens O., Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding—a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol.* 1982; 59: 285-91.

