
Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	11
Предисловие к изданию на английском языке	12
Список литературы	13
Посвящение	14
Список сокращений и условных обозначений	15
РАЗДЕЛ I. Женский взгляд и физиология перехода к менопаузе	19
Глава 1. Исторический и обзорный взгляд на менопаузу	21
1.1. Эволюционные теории менопаузы	21
1.2. История менопаузы	23
1.3. Стадии менопаузы	31
1.4. Возраст естественной менопаузы	34
1.5. Характер симптомов в период перехода к менопаузе	40
1.6. Динамика и продолжительность симптомов менопаузы	44
1.7. Концепция клинического ведения симптомов	45
1.8. Клиницист и женщина в период перехода к менопаузе	48
Список литературы	48
Глава 2. Голоса женщин: собственный опыт на пути к менопаузе	49
2.1. Точка зрения автора и контекст главы	49
2.2. Недостаток образования приводит к неправильному объяснению, замешательству и страху	50
2.3. Спектр симптомов шире, чем обычно считается	53
2.4. Стремление определить источник новых переживаний является бессистемным	56
2.5. Сбивающие с толку сообщения об исследованиях	58
2.6. Интернет-поддержка	59
2.7. Неудовлетворенность взаимодействием в сфере здравоохранения	64
2.8. Отслеживание менструального цикла дает информацию о начале гормональных изменений и является источником расширения возможностей женщин	67
2.9. Оптимизация времени посещения врача	68
2.10. Более поздний симптом: в основном не обсуждаемый, но поддающийся лечению	69
2.11. Влияние симптомов на взаимоотношения и работу	70

2.12. Что могло бы стать принципиально новым в ведении менопаузы: признание поздней репродуктивной стадии.....	72
Список литературы	74
Глава 3. Общение с женщинами в период перехода к менопаузе.....	75
3.1. Введение	75
3.2. Культурная компетентность в сравнении с культурным смирением	76
3.3. Помощь и общение, ориентированные на пациента.....	86
3.4. Модель обучения «Цянь» в сфере здравоохранения.....	87
3.5. Эффективное общение с культурным смирением	88
Список литературы	98
Глава 4. Физиология менопаузы.....	99
4.1. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система и контроль менструального цикла	99
4.2. Физиология менструальных изменений, предшествующих последней менструации.....	109
4.3. Физиология снижения фертильности	111
4.4. Роль анализа на гормоны и прогнозирование последней менструации	112
4.5. Интракринология.....	114
4.6. Физиология менопаузы при эндокринных заболеваниях репродуктивной системы.....	116
4.7. Характеристика физиологических симптомов менопаузы.....	122
Список литературы	122
Глава 5. Взаимосвязь менопаузы и хронических заболеваний.....	123
5.1. Обзор хронических заболеваний	123
5.2. Сердечно-сосудистые заболевания	126
5.3. Тромбоэмболия	130
5.4. Инсульт.....	132
5.5. Диабет и метаболический синдром	134
5.6. Хронические заболевания легких	136
5.7. Хронические заболевания почек	138
5.8. Заболевания желчного пузыря.....	140
5.9. Рак.....	141
Список литературы	151
Глава 6. Гормональная терапия при менопаузе	152
6.1. Введение	152
6.2. Эстрогены	152

6.3. Прогестерон.....	154
6.4. Комбинированное применение эстрогенов и прогестагенов у женщин с маткой.....	157
6.5. Биоидентичные эстроген и прогестерон.....	160
6.6. Риски применения только эстрогена или эстрогена с прогестероном при гормональной терапии в период менопаузы ...	165
6.7. Прекращение гормональной терапии в период менопаузы	173
6.8. Тиболон	173
6.9. Тканеселективный комплекс эстрогенов: конъюгированный эстроген и базедоксифен	175
6.10. Заключение	175
Список литературы	176
РАЗДЕЛ II. Лечение симптомов менопаузы	177
Глава 7. Аномальное маточное кровотечение	179
7.1. Обзор параметров нормального менструального цикла и аномального маточного кровотечения.....	179
7.2. Лечение острого тяжелого кровотечения	183
7.3. Хронические обильные менструальные кровотечения в среднем возрасте	186
7.4. Подход к оценке хронического тяжелого менструального кровотечения.....	190
7.5. Редкие кровотечения.....	197
7.6. Кровотечения в постменопаузе	199
Список литературы	200
Глава 8. Вазомоторные симптомы	201
8.1. Эпидемиология вазомоторных симптомов	201
8.2. Продолжительность и динамика вазомоторных симптомов	202
8.3. Влияние вазомоторных симптомов на жизнь женщин.....	203
8.4. Физиология вазомоторных симптомов менопаузы	204
8.5. Оценка вазомоторных симптомов	205
8.6. Лечение вазомоторных симптомов.....	206
8.7. Новые методы лечения вазомоторных симптомов	220
Список литературы	221
Глава 9. Нарушения сна	222
9.1. Введение	222
9.2. Психические и физические последствия нарушений сна	222
9.3. Характеристики сна во время перехода к менопаузе	224

9.4. Нарушения сна в период перехода к менопаузе.....	227
9.5. Биопсихосоциальная этиология и контекст нарушения сна во время перехода к менопаузе	230
9.6. Оценка и вмешательства при нарушениях сна во время перехода к менопаузе	237
9.7. Заключение.....	249
Список литературы	249
Глава 10. Настроение и когнитивная деятельность	250
10.1. Введение.....	250
10.2. Анамнез нарушений настроения, связанный с явлениями со стороны эндокринной системы женщин	251
10.3. Хронология перехода к менопаузе	255
10.4. Депрессия.....	257
10.5. Оценка и лечение.....	260
10.6. Оценка.....	260
10.7. Методы лечения.....	263
10.8. Тревожность.....	265
10.9. Описание симптомов	269
10.10. Влияние на женщин, их партнеров и семьи	272
10.11. Супружеская поддержка	275
10.12. Лечение	276
10.13. Психотерапия депрессии и тревожности.....	278
10.14. Комплементарная и альтернативная медицина при симптомах расстройства настроения в менопаузе.....	279
10.15. Связь когнитивных изменений и деменции с менопаузой	283
10.16. Оценка.....	287
10.17. Лечение	288
10.18. Роль медицинских работников	290
10.19. Резюме.....	292
Список литературы	293
Глава 11. Здоровье мочеполовой системы и сексуальное здоровье.....	294
11.1. Введение.....	294
11.2. Распространенные проблемы со здоровьем мочеполовой системы и сексуальным здоровьем в период менопаузы	295
11.3. Влияние проблем, связанных со здоровьем мочеполовой системы и сексуальным здоровьем, на международном уровне	297
11.4. Последствия гормональных изменений в период перехода к менопаузе	299

11.5. Медицинское обследование.....	301
11.6. Мультидисциплинарный подход к лечению	304
11.7. Интервенционные методы лечения.....	318
11.8. Хирургическое вмешательство.....	319
11.9. Заключение	320
Список литературы	320
Глава 12. Правильное питание и контроль массы тела в среднем	
возрасте.....	321
12.1. Введение.....	321
12.2. Социокультурные факторы и сообщения о симптомах.....	321
12.3. Влияние на здоровье старения по сравнению с переходом к менопаузе	325
12.4. Энергетический баланс и контроль массы тела при переходе к менопаузе	326
12.5. Информированность об углеводах.....	333
12.6. Рекомендации по питанию	333
12.7. Рекомендации по потреблению жидкостей.....	334
12.8. Модели питания и симптомы менопаузы	335
12.9. Осознанный контроль массы тела	336
12.10. Выполнение рекомендаций относительно метаболизма глюкозы	337
12.11. Метаболизм липидов	338
12.12. Гипертензия	340
12.13. Выполнение рекомендаций по поддержанию здоровья сердца и артериального давления.....	341
12.14. Здоровье костей	343
12.15. Мышечная масса тела.....	345
12.16. Физическая активность	347
12.17. Заключение: менопауза — это естественный переходный период, а не заболевание	347
Список литературы	348
Глава 13. Здоровье костно-мышечной системы в менопаузе	349
13.1. Физиология костей.....	349
13.2. Остеопороз.....	357
13.3. Саркопения.....	386
13.4. Артралгия и миалгия	388
13.5. Заключение	395
Список литературы	396

Глава 14. Здоровье молочных желез	397
14.1. Введение: заболеваемость раком молочной железы	397
14.2. Расовые/этнические различия в диагностике, лечении и выживаемости при раке молочной железы.....	397
14.3. Препятствия на пути скрининга, диагностики и лечения рака молочной железы	401
14.4. Скрининг состояния молочных желез.....	409
14.5. Плотность молочных желез.....	414
14.6. Определение женщин с высоким риском развития рака молочной железы	421
14.7. Инструменты оценки риска	426
14.8. Генетика	430
14.9. Наследственный рак молочной железы.....	435
14.10. Генетическое консультирование и тестирование.....	438
14.11. Химиопрофилактика у женщин из группы высокого риска и лечение ранней стадии гормон-рецептор-положительного рака молочной железы	445
14.12. Ятрогенная менопауза после химиотерапии	459
14.13. Лечение симптомов менопаузы у пациенток с раком молочной железы	460
Список литературы	463
Предметный указатель.....	464

Предисловие к изданию на русском языке

Уважаемые коллеги!

Менопауза долгое время оставалась *terra incognita* современной медицины — областью, где клиническая практика часто строилась на мифах, субъективном опыте и, к сожалению, на страхах, а не на убедительных данных доказательной медицины. К счастью, наука последних двух десятилетий рисует принципиально иную картину.

То, что вы держите в руках, — это не просто сборник рекомендаций. Это манифест рационального подхода. Автор этой книги, чья работа базируется на строгом анализе когортных исследований, рандомизированных клинических испытаний и метаанализов, разрушает устаревшие догмы. Мы переходим от вопроса «Нужно ли лечить менопаузу?» к вопросу «Как персонализированно управлять рисками и качеством жизни пациентки на десятилетия вперед?».

Особую ценность, на мой взгляд, представляет доказательный разбор «темных сторон» менопаузальной гормональной терапии. В эпоху информационного шума, когда пациентки иногда разбираются в молекулярной биологии лучше, чем практикующие врачи, мы обязаны оперировать цифрами абсолютного риска, а не эмоциями. Автор блестяще показывает, как современные схемы менопаузальной гормональной терапии трансформировали парадигму лечения: из средства облегчения «приливов» — в метод профилактики остеопороза, кардиометаболических нарушений и когнитивного снижения.

Благодарю автора за скрупулезный труд и смелость назвать вещи своими именами. Уверена, что для клинициста это издание станет настольным, а для молодых специалистов — фундаментом для формирования правильного клинического мышления.

Давайте лечить женщину, а не ее возраст. И лечить, опираясь на факты.

*С уважением и верой в прогресс,
профессор, доктор медицинских наук
Лапина Ирина Александровна*

Предисловие к изданию на английском языке

Менопауза — это переходный период в развитии каждой женщины в мире, которой посчастливилось прожить жизнь нормальной продолжительности. Однако опыт и возможности лечения симптомов сильно различаются у разных групп и отдельных людей. Название этой книги («Менопауза. Доказательный подход») выбрано для того, чтобы подчеркнуть это разнообразие, а также важность адаптации совокупности знаний к каждому человеку. Каждый автор стремился охватить тему максимально полно. В медицинской литературе трудно преодолеть отождествление одной популяции с «нормой», которая затем классифицирует всех остальных индивидов как «других». Врачи, работающие за пределами Европы или Северной Америки и с различными группами в этих регионах, часто сталкиваются с тем, что пациенты, которых они лечат, не отображаются в общих данных. Авторы столкнулись с той же проблемой. История менопаузы включает в себя истории женщин со всех континентов. Аналогично, изучение симптомов менопаузы иллюстрирует различия в опыте и воздействии на людей в разных регионах и с разными социальными возможностями для поддержания здоровья. Влияние хронических заболеваний и возможность оптимизировать связанные с возрастом изменения здоровья зависят как от региона, так и от ресурсов конкретного человека. И, наконец, лечение симптомов и связанных с ними проблем включает в себя широкодоступные методы лечения, а также варианты, применимые к конкретным регионам.

Каждый из нас находится на своем уровне удовлетворения потребностей в области женского здоровья. В странах с высоким уровнем дохода активно поддерживают планирование беременности и ее исход. В менее обеспеченных странах не всегда доступна даже элементарная базовая помощь при менструации, а при переходе к менопаузе женщина часто сталкивается с культурными барьерами. Все люди заслуживают получить образование и необходимую поддержку. Недостаточное лечение пациентов с умеренными или тяжелыми симптомами увеличивает расходы на здравоохранение, ухудшая финансовое положение и здоровье. Если подходить к лечению менопаузы так же ответственно, как к беременности, разница будет очевидна. Цель — чтобы у женщин не было невыносимых симптомов менопаузы без их согласия. Для этого нужны глубокие

научные знания, множество эффективных методов лечения и квалифицированные специалисты.

Эта книга также была написана в ответ на потребности медицинских работников. В разделах, посвященных жизненному опыту женщин, рассказывается о женщинах, находящихся на поздних стадиях репродуктивного периода, в перименопаузе и постменопаузе, которые все чаще отстаивают свои интересы и ищут решения, но сталкиваются с нехваткой врачей, готовых им помочь. Подготовка по вопросам перехода к менопаузе в рамках медицинских, сестринских, диетологических и других программ повышения квалификации либо отсутствует, либо крайне ограничена [1, 2]. Материалы о женском здоровье отсутствуют на большинстве общемедицинских конференций. Эта пропасть делает женщин уязвимыми для вмешательств, не имеющих доказательной базы, увеличения расходов и отвлечения ресурсов в пользу тех, кто готов использовать в своих интересах нуждающихся людей. Наука и ответы существуют. Эта книга объединяет опыт многопрофильной команды, чтобы специалисты здравоохранения в различных условиях могли удовлетворить потребности своих клиентов.

Патриция Джерати
Уолнат-Крик, Калифорния, США

Список литературы



Глава 7. Аномальное маточное кровотечение

Патриция Джерати

7.1. Обзор параметров нормального менструального цикла и аномального маточного кровотечения

Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) определила две системы: систему 1 для номенклатуры симптомов нормальных и аномальных маточных кровотечений (АМК) и систему 2 для классификации этиологий аномальных кровотечений [1]. Пересмотр прежней терминологии менструального цикла, впервые введенной в 2007 г. и пересмотренной в 2018 г., повысил точность и единообразие оценки АМК на протяжении всей жизни для использования в клинической практике и научных исследованиях (табл. 7.1). Менструации оцениваются по таким показателям, как регулярность, частота, продолжительность и объем. Регулярный или нормальный менструальный цикл примерно определяется по типу менструального цикла, с которым сталкиваются 90% населения, аналогично определению норм по другим параметрам здоровья. Несмотря на элегантность этой системы, внедрение ее во многие диагностические руководства шло медленно [2, 3].

Таблица 7.1. Терминология менструальных циклов Международной федерации гинекологии и акушерства (основано на данных Fraser et al. 2007 [2], Munro et al. [1]. Использовано с разрешения John Wiley and Sons Publishing)

Параметр	Описательные категории	
Регулярность от цикла к циклу в течение 12 мес	<i>Регулярные</i>	<i>Нерегулярные</i> (типичное колебание >7–9 дней между самым длинным и самым коротким интервалом)

Окончание таблицы 7.1

Параметр	Описательные категории			
	<i>Отсутствуют</i>	<i>Нечастые (>38 дней)</i>	<i>Нормальные</i>	<i>Частые (<24 дней)</i>
Частота				
Продолжительность			<i>Нормальная</i>	<i>Длительная (>8 дней)</i>
Объем (определенный пациентами)	<i>Незначительный</i>		<i>Нормальный</i>	<i>Обильный</i> (мешает повседневной деятельности)
Межменструальный	<i>Беспорядочный</i>			
	<i>Циклический</i>		<i>Ранний межменструальный цикл</i> <i>Поздний межменструальный цикл</i>	
Непредвиденные кровотечения при применении гонадных стероидов (гормональная контрацепция)	<i>Неприменимо</i>		Гонадные стероиды не применяются	
	<i>Отсутствуют</i>		Применение гонадных стероидов и отсутствие кровотечений	
	<i>Присутствуют</i>			

Вероятно, именно первое изменение цикла, а не обязательно самое значительное, побуждает женщину обратиться за консультацией и лечением. Врач должен быть осведомлен о возможности других причин обильных менструаций (ОМ), которые могут накладываться на ожидаемые изменения цикла, связанные с возрастом. Женщины в ПРС часто сообщают о том, что менструации отличаются от нормальных по регулярности, частоте, продолжительности и объему, и эти женщины должны пройти обследование. Врач должен быть внимателен при дифференциации менструальных и ановуляторных кровотечений. Женщины могут считать все вагинальные кровотечения менструацией и сообщать о них как о таковых, но истинное менструальное кровотечение подразумевает развитие фолликулов и овуляцию, за которыми следуют менструальные выделения. Тяжелое менструальное кровотечение больше не определяется количественно, что было трудно внедрить в клиническую практику, а определяется как кровотечение, которое ухудшает физическое, эмоциональное и материальное качество жизни жен-

щины. В руководствах Национального института клинического совершенствования (National institute for clinical excellence; NICE) также говорится, что любая женщина, которая считает, что ее циклы мешают повседневной деятельности или отклоняются от установленной картины, должна пройти обследование. Все оценки менструального кровотечения должны включать обсуждение его влияния на жизнь женщины [4–6].

Вторая система FIGO организует подход к диагностике АМК. Несмотря на то, что беременность становится все более маловероятной этиологией АМК на пятом десятке лет, осложнения беременности всегда следует учитывать и устранять на первом этапе диагностики. Остальные этиологические факторы сгруппированы в классификации PALM-COEIN [5] (рис. 7.1). Категории PALM по своей природе являются структурными или неопластическими, включая полипы эндометрия или шейки матки АМК-Р, аденомиоз или эндометриоз АМК-А, лейомиомы АМК-Л и злокачественные новообразования и гиперплазию АМК-М. Категории COEIN являются системными или эндокринологическими, включая коагулопатию АМК-С, овуляторную дисфункцию АМК-О, заболевания эндометрия АМК-Е, ятрогенные аномалии АМК-І, обусловленные лекарственными препаратами, включая антикоагулянтную терапию, медицинскими изделиями или медицинскими процедурами, и АМК-Н, без классификации [1]. Системные или эндокринологические заболевания, ассоциирующиеся с АМК, могут впервые проявиться на поздних репродуктивных стадиях и в перименопаузе или могут накладываться на изменения цикла, ожидаемые на этих этапах жизни. Сама природа перехода



Рис. 7.1. Классификация аномальных маточных кровотечений PALM-COEIN Международной федерации гинекологии и акушерства (основана на данных Munro et al. [1]. Использовано с разрешения John Wiley and Sons Publishing)

к менопаузе заключается в усилении нерегулярной ановуляции. В прочих случаях заболевания неопластической этиологии являются наиболее вероятными причинами аномальных кровотечений на позднем репродуктивном этапе и в перименопаузе.

7.1.1. Эпидемиология аномальных маточных кровотечений

АМК являются распространенным симптомом в клинической практике и составляют 30% всех посещений гинекологов в Соединенных Штатах. Распространенность этой патологии среди населения во всем мире колеблется от 3 до 30%. До 50% женщин с АМК не обращаются за лечением, независимо от доступа к медицинской помощи, что приводит к недостаточной точности эпидемиологических оценок [1, 7]. Исследование, проведенное в сельских районах Индии, в ходе которого сравнивались сообщения женщин о нарушениях менструального цикла с частотой, выявленной при обследовании, показало, что только 5% женщин сообщили о сильных менструальных кровотечениях, а обследование выявило, что заболеваемость в 3 раза выше [8]. Нарушения менструального цикла не включены в глобальное бремя болезней. Большинству обследований в странах с низким и средним уровнем ресурсов, проводившихся с 1970 по 2002 г., препятствуют отсутствие определений, различные интерпретации нарушений менструального цикла и методологические несоответствия [9].

Такие патологии, как лейомиомы и нарушения свертываемости крови, демонстрируют различные расовые/этнические и географические особенности распространения. Эта вариабельность обусловлена совокупным влиянием генетики, культурных традиций родственных браков, модифицируемых рисков и пробелов в данных. Одна классификация АМК может быть независимой от других классификаций.

Исследования лейомиомы матки (ЛМ) у близнецов указывают на наследуемость [10]. GWAS 35 474 случаев ЛМ и 267 505 контрольных случаев у женщин европейского происхождения выявил многочисленные локусы, ассоциированные с риском ЛМ, при этом четыре локуса специфически ассоциировались с ОМ и четыре локуса совпадали с риском эндометриоза. Эпидемиологический метаанализ, проведенный среди 402 868 женщин, предполагает, по меньшей мере, удвоение риска постановки диагноза ЛМ у женщин с эндометриозом в анамнезе [11]. У женщин африканского происхождения в Соединенных Штатах в 2–3 раза чаще диагностируются лейомиомы, они появляются в более молодом возрасте и чаще подвергаются хирургическому вмешательству, чем у женщин европейского происхожде-

ния. В ходе проспективного универсального ультразвукового скрининга женщин в пременопаузе разница в распространенности сократилась, но все еще оставалась значительно более высокой у женщин африканского происхождения [совокупная частота возникновения опухолей к 50 годам >80% у чернокожих и почти 70% у белых] [12]. Исследование GWAS выявило уникальные локусы наследуемости среди женщин африканского происхождения. При попытке репликации плотного набора маркерных полиморфизмов в разных локусах, ассоциированных с ЛМ у японских женщин, не удалось воспроизвести ассоциации у женщин африканского происхождения. Это указывает на то, что генетические вариации в отношении наследуемости ЛМ могут различаться в разных популяциях [13]. Необходимо также учитывать различное воздействие эпигенетических триггеров.

Болезнь фон Виллебранда — это наиболее распространенное наследственное нарушение свертываемости крови, распространенность которого в общей популяции, по оценкам, составляет 1%, а среди женщин с ОМ — 11–16% [14]. Данные о заболеваемости болезнью фон Виллебранда, по-видимому, занижены в регионах с ограниченными ресурсами, исходя из увеличения процента выявленных тяжелых форм и низкого соотношения менее тяжелой формы болезни фон Виллебранда к распространенности гемофилии А. Наследуемость, по-видимому, зависит от культуры, поскольку в культурах с высокой распространенностью кровнородственных браков частота болезни фон Виллебранда выше [15]. Эта закономерность сходна с распространенностью более редких аутосомно-рецессивных нарушений свертываемости крови, таких как комбинированный дефицит фактора V и фактора VIII [16]. Таким образом, различное влияние культуры и ресурсов здравоохранения или их отсутствие приводят к пробелам в нашем понимании эпидемиологии и последствий АМК.

7.2. Лечение острого тяжелого кровотечения

Острое обильное кровотечение — это эпизод кровотечения, требующий купирования кровотечения, прежде чем рассматривать вопрос о лечении основной этиологии [1]. Оценка стабильности гемодинамики и возможной беременности определяет первоначальную сортировку. Женщину с нестабильной гемодинамикой следует осмотреть в отделении неотложной помощи. Лечение острых ОМ у женщин со стабильной гемодинамикой может проводиться в поликлинических или амбулаторных условиях. Женщинам необходимо провести общий анализ крови. По возможности, обследование при остром обильном маточном кровотечении начинается с трансвагинального ультразвукового исследования для оценки толщины эндометрия.

7.2.1. Комбинированное применение эстрогенов и прогестина при острых обильных менструациях

При нормальной толщине эндометрия назначают пероральные монофазные комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), содержащие 20–25 мкг ЭЭ и прогестина в нескольких дозах (табл. 7.2). Начальная доза составляет одну таблетку четыре раза в день. Это помогает уменьшить кровотечение, как правило, в течение 48 ч. Как только кровотечение уменьшится, продолжают применять КГК три раза в день в течение недели, затем дважды в день в течение недели, а затем один раз в день в течение недели. После прекращения кровотечения применение КГК следует продолжать в течение 1 нед. Пациентке может потребоваться более высокая доза противорвотного средства, и ее следует предупредить о том, что кровотечение, вероятно, возобновится после завершения протокола [17].

Таблица 7.2. Лечение острого тяжелого менструального кровотечения у женщин со стабильной гемодинамикой

Протокол	Начальное лечение	После уменьшения кровотечения
Эстроген и прогестин с трансвагинальным ультразвуковым исследованием для оценки эндометрия перед лечением	Нормальная толщина эндометрия Монофазный пероральный КГК 20–25 мг ЭЭ/прогестин 4 раза в день	КГК 3 раза в день в течение 7 дней, затем КГК 2 раза в день в течение 7 дней, затем КГК 1 раз в день. После завершения ожидается кровотечение отмены
	Тонкий эндометрий Пероральный КЭ 2,5 мг 4 раза в день	КЭ 2,5 мг в день плюс МПА 5–10 мг в день в течение 7–10 дней
Прогестин	МПА 20 мг 3 раза в день в течение 7 дней	МПА 20 мг в день в течение 21 дня
Антифибринолитик	Транексамовая кислота 1,3 г перорально 3 раза в день в течение 5 дней	

Примечание. ЭЭ — этинилэстрадиол, КГК — комбинированный гормональный контрацептив, КЭ — конъюгированный эстроген, МПА — медроксипрогестерона ацетат.

Источник. Основано на данных Taylor et al. [17], James et al. [18], American College of Obstetricians and Gynecologist [4].

При обнажении эндометрия начинают с конъюгированного лошадиного эстрогена 2,5 мг 4 раза в день для восстановления эпителия и стабилизации лизосомальных ферментов [17]. Вместе с КЭ назначают

противорвотное средство. При таком режиме лечения следует учитывать риск ВТЭ у женщины. Сообщалось об эмболии легочной артерии при внутривенном введении высоких доз эстрогена [19]. Как только кровотечение уменьшится, приступают к постепенному снижению дозы КЭ до 2,5 мг/сут и добавляют прогестин, такой как МПА, в дозе 5–10 мг/сут в течение 7–10 дней [17].

7.2.2. Только прогестин при острых обильных менструациях

Рекомендуется лечение высокими дозами прогестина, особенно при наличии опасений по поводу ВТЭ, например при наличии ВТЭ в анамнезе, ожирении или снижении физической активности. Женщинам, страдающим мигренью с аурой, рекомендуется воздержаться от использования эстрогенсодержащих контрацептивов [20]. Не существует рекомендаций, касающихся экстренного применения эстрогенов, как в этом случае. Невозможность своевременно получить доступ к ультразвуковой оценке эндометрия также может повлиять на принятие решений о лечении. Врач может учитывать мнение эксперта и совместно с женщиной принимать решения при определении протокола лечения. МПА в дозе 20 мг применяют 3 раза в день в течение 7 дней, затем ежедневно в течение 3 нед (см. **табл. 7.2**). Исследование ЭЭ с применением НЕТА в сравнении с применением только МПА продемонстрировало равную медиану дней до прекращения кровотечения (3 дня), при этом в группе МПА прекращение кровотечения отмечалось у 76% и отказ от хирургического вмешательства у 100% и прекращение кровотечения у 88% и предотвращение хирургического вмешательства у 95% в группе ЭЭ/НЕТА. Удовлетворенность была одинаковой и высокой в обеих группах [21].

7.2.3. Антифибринолитики при острых обильных менструациях

Антифибринолитики блокируют сайты связывания лизина плазминогена, предотвращая деграцию фибрина и уменьшая кровотечение. Транексамовая кислота широко используется в Европе и одобрена к применению в Соединенных Штатах для лечения ОМ. Ее применяют при острых кровотечениях, вызванных травмами, и послеродовых кровотечениях [22, 23]. Транексамовая кислота соответствует европейским рекомендациям и рекомендациям АСОГ по лечению острого ОМ [4, 18]. Курс лечения составляет 1,3 г перорально каждые 8 ч в течение

5 дней (см. табл. 7.2). Существует обеспокоенность по поводу риска ВТЭ в связи с механизмом действия транексамовой кислоты. Фактический риск ВТЭ является предметом споров. В ходе 19-летнего наблюдательного популяционного исследования у 238 000 женщин за годы лечения транексамовой кислотой не было случаев ВТЭ [24]. Вложенное исследование случай–контроль, проведенное в Швеции, выявило повышенный риск ВТЭ при применении транексамовой кислоты, который не достиг статистической значимости, что частично обусловлено низкой общей заболеваемостью ВТЭ и наличием ВТЭ в других группах лечения ОМ. Авторы пришли к выводу, что анемия как индикатор ОМ может быть независимым фактором риска ВТЭ [25]. Применение транексамовой кислоты противопоказано при приобретенных нарушениях цветового зрения и текущих тромботических или тромбоэмболических заболеваниях. Следует соблюдать осторожность при тромбозах в анамнезе и одновременном применении КГК [26].

7.3. Хронические обильные менструальные кровотечения в среднем возрасте

Хроническое ОМ определяется как обильное кровотечение, которое наблюдается чаще всего в предшествующие 6 мес или циклов [1]. У многих женщин впервые наблюдаются обильные менструальные кровотечения или обострение ранее умеренно обильных выделений при переходе от поздней репродуктивной стадии к ранней перименопаузе. Первые изменения могут касаться кровотечения и быть незначительными, включая вариабельность продолжительности цикла менее чем на 7 дней. Поскольку повышенная ароматизация приводит к повышению уровня эстрадиола в некоторых, но не во всех циклах, менструальные выделения меняются от цикла к циклу [27] (см. главу 4). Hae и соавт. измеряли кровопотерю в овуляторных и ановуляторных циклах на стадиях от середины репродуктивного периода до поздней перименопаузы. В овуляторных циклах кровопотеря лишь незначительно увеличивалась с середины до конца репродуктивного возраста, а затем почти удваивалась в начале перименопаузы. Самый интенсивный поток крови наблюдался в редкие овуляторные циклы поздней перименопаузы [28]. Изменения жизненного этапа являются наиболее распространенным фактором, способствующим нарушению овуляции, что, в свою очередь, может приводить к ОМ. Это может отмечаться еще за десять лет до последней менструации [27].

7.3.1. АМК-О: овуляторная дисфункция

СПКЯ — это наиболее распространенная менструальная эндокринопатия, заболеваемость которой в мире достигает 20%, а численность пораженной популяции составляет более 10 млрд женщин по всему миру [29]. Географическая распространенность широко варьируется, в некоторых регионах она составляет всего 3%. Отсутствие эпиднадзора, неадекватная диагностика и нехватка ресурсов для постановки диагноза приводят к пробелам в эпидемиологических данных по расам и регионам [30].

Хроническая овуляторная дисфункция, как и при СПКЯ, характеризуется нерегулярными кровотечениями с обильным или непостоянным истечением крови. При СПКЯ наблюдается повышенная периферическая ароматизация превращения андрогенов в эстрогены, снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, при увеличении свободного тестостерона и эстрогена и повышение периферической инсулинорезистентности, что приводит к увеличению уровня инсулина и увеличению выработки андрогенов яичниками. Это способствует формированию физиологического состояния с доминированием эстрогенов и/или андрогенов. Эстроген, действующий без уравнивающего влияния прогестерона и на фоне гиперандрогении, приводит к разрастанию эндометрия, что вызывает его нестабильность и обильные менструальные кровотечения. Кровотечение может быть обильным без типичных предменструальных симптомов, в сочетании с легкими кровотечениями или мажущими выделениями вследствие частичного отслоения эндометрия [17, 29, 31].

Единого диагностического метода для выявления СПКЯ не существует. Международный консенсус Роттердамских критериев определяет четыре фенотипа СПКЯ. Фенотип А, представляющий 75% популяции с СПКЯ, включает клиническую и/или биохимическую гиперандрогению (НА), олигоменорею/редкие менструации и морфологию поликистозных яичников (РСОМ) при ультразвуковом исследовании (объем яичников >10 мл или ≥25 фолликулов размером 2–9 мм). Остальные фенотипы включают в себя любую комбинацию двух из этих признаков. Фенотип В (НА, ОА) наряду с фенотипом А считается «классическим» СПКЯ, в то время как фенотип С (НА, РСОМ) иногда называют «овуляторным» СПКЯ, а фенотип D (редкие менструации, РСОМ) является «негиперандрогенным» СПКЯ [31, 32]. Многие исследования показывают нормализацию менструального цикла у женщин с СПКЯ по мере приближения менопаузы [33–35]. Возрастное снижение уровня ингибина В и АМГ может способствовать отбору доминантных фолликулов и овуляции у женщины с СПКЯ, несмотря на снижение уровня гонадотропинов [33–35].

7.3.2. АМК-А: аденомиоз

Эндометриоз, имплантация ткани эндометрия за пределами эндометриальной выстилки, и подтип аденомиоза — наличие ткани эндометрия внутри стенки матки — это заболевание, при котором эстрогензависимое воспаление, как правило, проявляется в виде некоторого сочетания обильных болезненных менструаций, боли при половом акте и неменструальной боли в области таза. Клиническое течение варьирует: симптомы со временем ухудшаются, наступает спонтанная ремиссия или симптомы проявляются позже. Существует незначительная корреляция или ее отсутствие между количеством эндометриальных имплантатов, выявленных хирургическим путем, и профилем симптомов. У женщин с эндометриозом и аденомиозом, как правило, симптомы наблюдались в течение многих лет до постановки диагноза. Возможно, что у женщины с АМК-А могут впервые начаться новые или усиливающиеся болезненные и обильные менструации на поздней репродуктивной стадии [17, 36]. В связи с недавним отказом от инвазивной биопсии матки или дорогостоящей визуализации, было показано, что двухмерное ультразвуковое исследование не менее чувствительно, чем МРТ, для выявления аденомиоза. В настоящее время разрабатываются точные критерии определения морфологических показателей, выявляемых при ультразвуковом исследовании, для постановки диагноза [1].

7.3.3. АМК-L: лейомиомы/фибромиомы матки

ЛМ, обычно называемые «фибромами», представляют собой доброкачественные новообразования из волокнистой соединительной ткани. FIGO классифицирует лейомиомы в зависимости от их локализации. Большинство лейомиом являются бессимптомными, и большую их часть обнаруживают случайно. Ультразвуковые признаки ЛМ были обнаружены у 51% женщин в перименопаузе без предшествующего клинического диагноза [12]. Реальную распространенность трудно оценить без универсального ультразвукового скрининга [37]. Симптомы, если они присутствуют, могут включать бесплодие, обильное менструальное кровотечение и «объемные» симптомы, такие как боль, вздутие живота, а также изменения в моче или кишечнике. Наличие и тяжесть симптомов коррелируют с размером опухоли и массой матки, а не с локализацией лейомиомы [37]. 25-летний обзор госпитализаций по поводу ЛМ в Южной Нигерии показал, что у женщин, проходивших лечение, средний размер матки составлял $15 \pm 9,7$ нед. Отмечаемыми жалобами были нарушения менструального цикла (47,7%), вздутие живота (39,1%) и бесплодие (31,9%) [38]. Аналогич-

ные результаты были представлены во втором обзоре, демонстрирующем, что данные о лейомиомах в Нигерии соответствуют паттернам, аналогичным наблюдаемым в других частях мира [39]. Масса матки, обусловленная лейомиомами, увеличивается на протяжении репродуктивных стадий жизни под влиянием репродуктивных гормонов. Обильное кровотечение может потребовать внимания только на поздних репродуктивных стадиях или ранних стадиях перименопаузы. В Соединенных Штатах пик госпитализаций по поводу ЛМ приходится на пятое десятилетие жизни [40].

7.3.4. АМК-I: ятрогенные

Ятрогенные обильные менструальные кровотечения прямо или косвенно вызваны лекарствами или медицинскими изделиями. Медная ВСМ первоначально увеличивает продолжительность и объем менструальной кровопотери до 50% по сравнению с исходным уровнем, хотя кровопотеря может вернуться к исходному уровню при продолжительном применении [41, 42]. С возрастом количество медицинских диагнозов увеличивается. Женщины на поздних репродуктивных стадиях и в перименопаузе чаще принимают лекарственные препараты, которые могут влиять на менструальные кровотечения. У женщин, проходящих антикоагулянтную терапию, у которых все еще продолжаются менструации, наблюдаются ОМ. В одном исследовании ривароксабан продемонстрировал двукратное увеличение ОМ по сравнению с антикоагулянтами-антагонистами витамина К. В группе ривароксабана наблюдалось больше перерывов в терапии, возможно, связанных с кровотечениями, с последующим увеличением частоты рецидивов ВТЭ [43]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) взаимодействуют с гонадными стероидами и ассоциируются с усилением желудочно-кишечных кровотечений. В обзоре были обнаружены скудные данные о взаимодействии с менструальными кровотечениями [44].

7.3.5. АМК-С: коагулопатия

Наследственная коагулопатия проявляется наличием в анамнезе ОМ на протяжении всей жизни. Представляется вероятным, что диагноз АМК-С будет поставлен в подростковом или раннем взрослом возрасте. Однако у 47% женщин с ОМ были выявлены нарушения гемостаза, и распространенность впервые выявленного диагноза АМК-С не различалась в возрастных группах <20 лет, 21–44 лет и >44 лет [45]. Международное сотрудничество профессиональных гематологических обществ разрабатыва-

ет рекомендации по выявлению и лечению наиболее распространенного нарушения свертываемости крови, болезни фон Виллебранда. В настоящее время соответствующий скрининг с использованием структурированного анамнеза позволяет точно выявить 90% женщин с АМК-С и направить на дальнейшее обследование (табл. 7.3) [46]

Таблица 7.3. Скрининг на наследственную коагулопатию при тяжелых менструальных кровотечениях

Наличие	Тяжелых менструальных кровотечений после менархе			
Наличие одного из	Послеродового кровотечения в анамнезе	Кровотечения, обусловленного хирургическим вмешательством	Кровотечения, связанного с лечением зубов	—
Наличие двух и более	Кровоподтеков 1–2 раза в месяц	Кровотечения из носа 1–2 раза в месяц	Частого кровотечения из десен	Семейного анамнеза симптомов кровотечения

Источник. На основании данных Kouides et al. [46]

7.3.6. АМК-Е: эндометриальные

На АМК-Е указывают регулярные обильные менструации при нормальной структуре матки и исключении коагулопатии и овуляторной дисфункции. События, приводящие к отслаиванию, восстановлению и повторному росту эндометрия, запускаются гормональными изменениями и опосредуются простагландинами, фактором 1, индуцируемым гипоксией, плазминогеном и местным метаболизмом глюкокортикоидов, которые участвуют в АМК-Е [47]. В настоящее время нет клинических тестов на АМК-Е, поэтому он остается полезной категорией для исследований и диагностики исключения в клинических условиях [48].

7.4. Подход к оценке хронического тяжелого менструального кровотечения

Подход к исследованию хронических обильных менструальных кровотечений на поздней репродуктивной стадии начинается со сбора струк-

турированного анамнеза и физикального обследования. Сбор анамнеза позволит выявить сопутствующие заболевания, лекарственные препараты и влияние образа жизни, а также определить необходимость скрининга на наследственную коагулопатию [1]. Всем женщинам необходимо провести общий анализ крови. Дополнительные лабораторные исследования могут включать обследование щитовидной железы при наличии редких обильных менструаций. Гормональные исследования не помогают определить АМК-Е на поздней репродуктивной стадии или в стадии перименопаузы у женщин, не прошедших обследование на бесплодие. Одно лабораторное значение не может адекватно отражать высокую вариабельность уровня половых гормонов в этой возрастной группе [1, 17, 49]. Европейские руководства и руководства FIGO не рекомендуют использовать ферритин сыворотки при первоначальном обследовании [1, 6]. Если у пациентки положительный результат скрининга на нарушение гемостаза, лабораторное исследование первого уровня при подозрении на коагулопатию включает общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, ферритин, частичное тромбопластиновое и протромбиновое время, а также активность и антиген кофактора ристоцетина (фактор Виллебранда) и фактор VIII [50].

После первоначального клинического обследования наиболее эффективным методом является исключение новообразований с помощью обследования матки. Трансвагинальное ультразвуковое исследование является визуализацией первой линии на ЛМ. При проведении визуализации в отдельном учреждении, отправка специальных запросов на определение толщины эндометрия, размера и морфологии яичников, а также структуры стенки матки помогает как специалистам, направляющим пациента, так и специалистам, проводящим визуализацию, в постановке правильного диагноза. При отсутствии другой четкой этиологии диагноз ОМ связан с АМК-О или АМК-Е [1].

7.4.1. Медикаментозное лечение хронических обильных менструальных кровотечений

Эмпирическое лечение следует начинать, основываясь на индексе клинического подозрения, даже в ожидании результатов анализов. Многие методы лечения дают сходные результаты независимо от этиологии. В большинстве национальных руководств медикаментозное лечение рассматривается как терапия первой линии [51]. Врач должен обсудить все доступные варианты с каждой конкретной женщиной, учитывая ее желание иметь возможность зачатия в будущем и культурные особенности [52].

7.4.1.1. Эстрогены и прогестагены или только прогестагены при хронических обильных менструациях

Несмотря на ее широкое применение для уменьшения менструальной кровопотери, существует мало эмпирических доказательств того, что комбинированная гормональная контрацепция эффективна для этой цели. Исследование двух комбинированных гормональных препаратов и двух препаратов, ингибирующих простагландины, продемонстрировало снижение кровопотери на 40% при применении ЭЭ и прогестина [53]. Комбинированные гормональные препараты обладают дополнительным преимуществом, обеспечивая высокое качество контрацепции и регулярность кровотечений. Женщины среднего возраста чаще страдают такими заболеваниями, как гипертония, или употребляют табак, что исключает использование контрацептивов, содержащих эстроген [20].

Прогестерон или только прогестины когда-то были наиболее распространенным медикаментозным методом лечения ОМ. Антиэстрогенная активность снижает объем выделяемой крови, но увеличивает нерегулярность кровотечений. Медроксипрогестерон (Депо-Провера*) обеспечивает преимущества контрацептивов, но циклический прогестин короткого и длительного действия не оказывает такого эффекта. Короткий курс (МПА или норэтистерон в течение 7–10 дней, начиная с 15-го или 19-го дня цикла) уступал другим медикаментозным методам лечения по показателям уменьшения кровопотери и количества дней кровотечений. Длительный курс (МПА 10–20 мг или норэтистерон по 5 мг три раза в день) при ежедневном применении с 5-го по 26-й день менструального цикла уступал в уменьшении кровотечений ЛНГ-ВМС или транексамовой кислоте и не уступал комбинированному гормональному вагинальному кольцу. Удовлетворенность пациенток комбинированным гормональным вагинальным кольцом была одинаковой. Данных по сравнению удовлетворенности пациентов ЛНГ-ВМС и транексамовой кислотой нет [54].

7.4.1.2. Нестероидные противовоспалительные препараты при хронических обильных менструациях

Простагландины контролируют объем менструальных выделений. Простагландин E2 (PGE2) вызывает расширение сосудов и подавляет агрегацию тромбоцитов, в то время как простагландин F2-α (PGF2α) стимулирует сужение сосудов и в сочетании с тромбоксаном способствует агрегации тромбоцитов [17]. Уровень обоих простагландинов повышается при приближении менструации, при этом соотношение PGF2α : PGE2 увеличивается во время менструации, стимулируя постепенное уменьшение и прекращение кровотока. У женщин с ОМ при мен-

струации повышены уровни простагландинов и простаглицлина, а также больше рецепторов простагландина (PG) в эндометрии [17]. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов до начала менструации и непрерывное применение для поддержания уровней гормонов в сыворотке крови в течение 3–5 дней снижает менструальный кровоток на 30%. Ни один из режимов приема нестероидных противовоспалительных препаратов не превосходит другие. Преимущество этого метода лечения заключается в отсутствии воздействия экзогенных гормонов, но он не обеспечивает контрацепцию для женщины, желающей контролировать фертильность. Нестероидные противовоспалительные препараты менее эффективны при лечении ОМ, чем антифибринолитики или ЛНГ-ВМС [55].

7.4.1.3. Внутриматочная система с левоноргестрелом при хронических обильных менструациях

ЛНГ-ВМС подавляет развитие эндометрия за счет действия прогестина и обеспечивает постоянную высоконадежную контрацепцию для женщины, желающей контролировать фертильность. Внутриматочная система с левоноргестрелом в дозе 52 мг является наиболее эффективным медицинским средством для лечения обильных менструальных кровотечений. Не все дозы и марки ЛНГ-ВМС были оценены или одобрены для данного показания к применению. Менструальная боль и менструальная кровопотеря уменьшаются на 97% за 6 мес применения. Удовлетворенность пациенток при ОМ превосходит все другие методы лечения и сравнима с удовлетворенностью при абляции эндометрия [56]. ОМ при наличии лейомиомы требует особого внимания. Деформация полости матки может препятствовать установке устройства. Эффективность в отношении снижения кровопотери была продемонстрирована в небольших исследованиях, но этому может препятствовать влияние фиброзных образований на контрактуру мышц матки, которая приводит к постепенному уменьшению и прекращению менструации [57].

7.4.1.4. Антифибринолитики при хронических обильных менструациях

Антифибринолитики ингибируют активатор плазминогена, снижая кровопотерю во время менструации на 40–60% [56]. По этому показанию разрешена транексамовая кислота по 1,3 г перорально 3 раза в день в течение 5 дней во время менструации. Транексамовая кислота в силу своего механизма действия противопоказана к применению пациентам с ВТЭ в анамнезе и сопутствующим применением КГК. См. дальнейшее обсуждение в разделе «Лечение острых ОМ» [26].

7.4.1.5. Модуляция гонадотропин-рилизинг-гормона при обильных менструациях

Медикаментозное лечение ОМ первой линии при наличии лейомиомы включает в себя потенциальные преимущества и ограничения методов, рассмотренных ранее. Аналоги ГнРГ использовались в качестве вмешательства второго уровня для уменьшения размера миомы, но гипоэстрогенная потеря костной массы ограничивает продолжительность лечения до 6 мес. Эти препараты обычно используются до хирургического вмешательства или в качестве вспомогательного средства при хирургическом вмешательстве [58]. Антагонист ГнРГ элаголикс[®] с возвратной терапией эстрогеном и прогестином показан при ОМ, ассоциированном с фибромами. Элаголикс[®] быстро и дозозависимо снижает выработку гонадных стероидов за счет конкурентного связывания с рецепторами ГнРГ гипофиза, что приводит к ингибированию высвобождения фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона. Утвержденный протокол лечения ОМ при наличии ЛМ предусматривает прием 300 мг элаголикса[®] 2 раза в день с возвратной терапией гормонами (1 мг эстрадиола/0,5 мг норэтиндрона ацетата[®]) 1 раз в день в течение 12 мес. В ходе клинических исследований элаголикс[®] по сравнению с плацебо продемонстрировал снижение объема кровопотери до ≤ 80 мл (72,2% против 9,3%), среднее изменение менструальной кровопотери ($-172,5$ мл против $-0,8$ мл), аменореи (50,4% против 4,5%), снижение выраженности симптомов ($-37,1$ против $-9,2$) и улучшение показателей качества жизни, связанных со здоровьем (39,9 против 8,9) [59]. Второй антагонист ГнРГ, релуголикс, в комбинации с эстрадиолом и норэтиндрона ацетатом[®] также одобрен для применения по этим показаниям. Элаголикс[®] эффективен для облегчения боли в эндометрии при приеме по 150 мг в день в течение 24 мес или по 200 мг дважды в день в течение 6 мес. Хотя клинические исследования в этой популяции также продемонстрировали уменьшение менструальных кровотечений, это не было конечной точкой исследования, и уменьшение ОМ не является одобренным показанием при эндометриозе [60]. Элаголикс[®] и релуголикс противопоказаны к применению при тяжелой дисфункции печени. Их необходимо применять в сочетании с контрацепцией, а гормональная контрацепция может повлиять на результаты лечения. В клинических исследованиях элаголикса[®] гипоэстрогенные побочные эффекты включали вазомоторные симптомы (в 6,9% случаев — приливы жара и в 3,2% — ночную потливость), а также головную боль (в 5,5%) и тошноту (в 4,1%). Продолжительность лечения ограничена снижением минеральной плотности костной ткани [61].

7.4.1.6. Селективная модуляция рецепторов прогестерона при обильных менструациях при лейомиоме матки

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона подавляют экспрессию гена рецептора прогестерона, противодействуя стимулирующему рост воздействию прогестерона и эстрогена на лейомиомы. Было разработано несколько селективных модуляторов рецепторов прогестерона. Дозировки и режимы применения широко варьируются, и нет явного преимущества какого-либо препарата или протокола [58]. Наиболее широко применяемым является улипристал в дозе 5 мг, одобренный в Европе в 2012 г., но не в Соединенных Штатах. Улипристал был изучен у женщин с ЛМ и ОМ в виде серии ежедневных пероральных доз по 5 и 10 мг в течение 12 нед с последующим перерывом в применении препарата для индукции менструаций и последующим повторением до восьми последовательных курсов лечения. Уменьшение боли, кровотечения и размера опухоли было значимым [62]. Имели место доброкачественные изменения эндометрия с тенденцией к разрешению по завершении терапии [63]. В 2018 г. сообщения о печеночной недостаточности и смерти женщин, принимавших улипристал ацетат[®] в дозе 5 мг, привели к тому, что Европейское агентство по лекарственным средствам проанализировало препарат и пришло к выводу, что причинно-следственную связь установить не удалось, но также ограничило применение до 3 мес в качестве вспомогательного средства при хирургическом вмешательстве [64–66].

7.4.2. Минимально инвазивные процедуры и хирургические вмешательства при хронических обильных менструациях

Абляция эндометрия показана женщинам с нормальной полостью эндометрия, у которых медикаментозная терапия не привела к удовлетворительному результату, которые не хотят в будущем иметь детей и пользуются высоконадежными средствами контрацепции. Женщинам с факторами высокого риска развития карциномы эндометрия, такими как ожирение, сложная атипичная гиперплазия эндометрия, диабет и гипертензия, настоятельно рекомендуется перед процедурой установить нормальную гистологию эндометрия или выбрать другой метод лечения [52]. Процедура может проводиться в амбулаторных условиях с минимальным обезболиванием и требует более короткого периода восстановления, чем гистерэктомия. Абляция эндометрия широко распространена в странах со средним и высоким уровнем доходов. В настоящее время существует пять методов абляции эндометрия с использованием теплового баллона, нагретой сво-

бодной жидкости, криоабляции, радиочастотного и двух микроволновых устройств.

По сравнению с гистерэктомией только на 11% меньше женщин после абляции эндометрия отметили улучшение симптомов кровотечения через 1 год (ОР 0,89, ДИ 0,85–0,93; четыре исследования, 650 женщин). Этот разрыв сохранялся, но сократился за 4 года последующего наблюдения. По сравнению с ЛНГ-ВМС при абляции эндометрия отмечалась одинаковая удовлетворенность пациенток, качество жизни и неэффективность лечения в течение 8 лет последующего наблюдения [67]. У более молодых женщин (средний возраст ≤ 42 года), которым проводили абляцию эндометрия, в дальнейшем чаще возникала необходимость в гистерэктомии, чем у женщин, получавших ЛНГ-ВМС (ОР=5,26, 95% ДИ 1,21–22,91, $p=0,03$, $I^2=0\%$, три исследования, 189 женщин) [68].

Неудача абляции эндометрия с поздним началом (LOEAF) проявляется стойкими или рецидивирующими вагинальными кровотечениями, циклической тазовой болью или невозможностью оценить состояние эндометрия по мере необходимости. Этиология неустранимых кровотечений включает как недостаточную первоначальную абляцию, так и повторный рост эндометрия. Неожиданный аденомиоз и внутриматочные рубцы способствуют как кровотечению, так и боли [69]. В группе из 377 женщин, перенесших резекцию эндометрия, у 22% после процедуры был диагностирован аденомиоз [69]. Возраст на момент проведения первой процедуры является основным фактором риска LOEAF, а также анатомических деформаций матки, включая лейомиомы и перегородку. Женщины в возрасте до 45 лет на момент абляции в 2 раза чаще, а женщины в возрасте до 36 лет в 3 раза чаще нуждаются в последующей гистерэктомии [69, 70].

Две малоинвазивные процедуры — эмболизация маточных артерий (ЭМА) и высокочастотное ультразвуковое исследование под контролем МРТ, позволяющие уменьшить объем опухоли и уменьшить ОМ, доступны для пациентов с ОМ с ЛМ. ЭМА — это малоинвазивная интервенционная радиологическая процедура, выполняемая с помощью катетеризации бедренной артерии и эмболизации двусторонних маточных артерий. Это приводит к некрозу лейомиомы с сохранением матки. Первое крупное исследование с участием 305 женщин с фибромиомой матки, перенесших селективную ЭМА, продемонстрировало удовлетворительный контроль ОМ у 86% через 3 мес после процедуры и у 92% через 12 мес [71]. Исходы при ЭМА аналогичны результатам, полученным после миомэктомии, при этом частота последующих вмешательств через 5 лет составляет 20–30% [72]. Кокрановский обзор не выявил различий в удовлетворенности пациенток ЭМА по сравнению с гистерэктомией и миомэктомией через 2

и 5 лет после процедуры. Послеоперационный риск серьезных осложнений был одинаковым при всех процедурах, с несколько более высоким риском незначительных осложнений при ЭМА и большей вероятностью последующей операции при ЭМА (15–32% против 7%) [73]. Несмотря на то, что после ЭМА наступали здоровые беременности, влияние на фертильность и последующие нежелательные явления четко не определено [74].

Метод термической абляции с фокусированным ультразвуком под контролем МРТ приводит к коагуляционному некрозу в целевом участке [58]. Было задокументировано повреждение окружающих тканей, и будущая фертильность может быть поставлена под угрозу. Стоимость может оказаться непомерно высокой. Пока нет большого объема данных о результатах [62].

7.5. Редкие кровотечения

Редкие кровотечения — это ожидаемый характер кровотечений в период перехода к менопаузе. Это является определяющим критерием поздней стадии перименопаузы [75]. Постепенная возрастная потеря фолликулярной массы яичников и снижение чувствительности фолликулов к ФСГ первоначально компенсируются постепенным снижением уровня АМГ, снижением ингибина и возрастным повышением ароматазы, поддерживая нормальный уровень 17β -эстрадиола и овуляцию [76–77]. При переходе к поздней стадии перименопаузы критически низкий порог фолликулов приводит к снижению фолликулогенеза и уменьшению размера фолликулов при овуляции, что приводит к ограниченной выработке прогестерона. Циклы нерегулярны и чередуются с периодами более 60 дней без кровотечений. Преобладание эстрогенов может привести к гиперплазии эндометрия [78] (см. главу 4).

Редкие кровотечения в возрасте, не соответствующем норме для перехода к менопаузе, следует расценивать как эндокринопатию (см. главу 4). Проблемы со здоровьем, развившиеся в среднем возрасте, могут непосредственно влиять на менструальный цикл. Заболевания щитовидной железы, печени и хронические заболевания почек ассоциируются с редкими менструациями [17]. Кроме того, при нарушениях менструального цикла, вызванных лечением, могут наблюдаться ухудшения состояния здоровья. Самый частой причиной АМК-I редких менструаций является использование экзогенных гормонов [48]. Медикаментозная гиперпролактинемия и редкие или отсутствующие менструации могут быть вызваны различными классами часто используемых лекарственных препаратов: антипсихотиками, антидепрессантами, включая трициклические антидепрессанты,

СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и моноаминоксидазу I, а также гипотензивными средствами, верапамилом, α -метилдопой[®], резерпином и лабеталолом (только внутривенно) и прокинетическими препаратами метоклопрамидом и домперидоном. Возникает вопрос, способствуют ли блокаторы H_2 -рецепторов циметидин и ранитидин возникновению гиперпролактинемических редких менструаций. Наконец, при гиперпролактинемических редких менструациях отмечается применение рекреационных наркотиков, включая марихуану, героин, метадон, кокаин и алкоголь [79].

Для защиты от гиперплазии эндометрия женщинам, у которых есть матка, необходимо всегда назначать прогестаген при начале применения эстрогена, независимо от менструального статуса [80]. В многочисленных исследованиях сравнивались протоколы применения прогестагена. Непрерывный прием 100 мг микронизированного прогестерона перорально в день, 1 мг норэтистерона или 1,5 мг МПА или последовательный прием 10–14 дней в месяц по 200 мг микронизированного прогестерона перорально в день эффективны для профилактики гиперплазии эндометрия в присутствии экзогенного эстрогена [81, 82]. Vjarnason и соавт. [83], сравнивая прогестерон, применяемый последовательно в течение длительного цикла (10 дней каждые 12 нед), с прогестероном, принимаемым последовательно ежемесячно, продемонстрировали увеличение частоты неоплазий в группе с длительным циклом (см. главу 6). В другом исследовании ЛНГ-ВМС была более эффективной в подавлении эндометриоза, чем последовательный МПА, но была сопоставима с другими формами системного прогестагена [84].

Клиническая задача состоит в том, чтобы определить, какие женщины в перименопаузе с редкими кровотечениями нуждаются в дальнейшем исследовании состояния эндометрия. Необходим тщательный сбор анамнеза для выявления ятрогенных и связанных со здоровьем причин, помимо ожидаемых возрастных изменений в менструальном цикле. Рекомендуется провести ультразвуковое обследование женщин:

- с нетипичным возрастом для перименопаузы;
- симптомами или признаками, характерными для приобретенной сопутствующей патологии: эндокринопатии щитовидной железы, заболеваний печени и почек;
- применением лекарственных средств, вызывающих гиперпролактинемия;
- наличием дополнительных факторов риска развития сложной гиперплазии и карциномы эндометрия: ожирением, СПКЯ, наличием в семейном анамнезе рака эндометрия или генетического онкологического синдрома, такого как HNPCC [85].

Менеджмент эндометрия >4 мм по данным УЗИ или имеющего неоднородную структуру проводят в соответствии с протоколом оценки, как при кровотечениях в постменопаузе. У женщины с редкими менструациями и отсутствием кровотечений менее 6 мес может быть рассмотрен вопрос об отмене прогестагена при наличии однородной эндометрия толщиной более 4 мм на УЗИ. Микронизированный прогестерон в дозе 200 мг/сут или МПА 10 мг/сут в течение 10–12 дней должны стимулировать отслаивание эндометрия. Повторное ультразвуковое исследование эндометрия следует проводить на 3–7-й день кровотечения отмены. Если толщина эндометрия по-прежнему составляет более 4 мм, рекомендуется взятие его образца [17, 86].

Лечение редких кровотечений при отсутствии гиперплазии эндометрия в перименопаузе в значительной степени является выжидательным. Постоянное наблюдение за женщиной с редкими менструациями и отсутствием дополнительных факторов риска развития гиперплазии и карциномы эндометрия направлено на защиту от влияния эстрогена, не вызывающего противодействия, в ановуляторных циклах. Она может использовать постоянную низкую дозу 1,5 мг МПА или 100 мг микронизированного прогестерона, или циклического прогестагена в течение 12–15 дней по 10–15 мг МПА или 200 мг микронизированного прогестерона, или комбинированных гормональных контрацептивов, особенно если требуется контрацепция [17].

7.6. Кровотечения в постменопаузе

Наибольший риск развития гиперплазии эндометрия связан с воздействием эстрогена, не вызывающего противодействия. Период воздействия обычно приходится на возраст чуть старше 50 лет, с прогрессированием атипии эндометрия в начале шестого десятка лет, а пик заболеваемости раком приходится на возраст после 70 [87]. Кровотечения в постменопаузе могут быть обусловлены применением экзогенных гормонов, доброкачественными новообразованиями, такими как полипы эндометрия или эндоцервикальные полипы, атрофией эндометрия, гиперплазией или карциномой эндометрия [88]. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена, в частности тамоксифен, демонстрируют активность и стимуляцию эндометрия, что приводит к риску гиперплазии эндометрия. Ралоксифен, базедоксифен и оспемифен[®] не повышают активность эндометрия по сравнению с плацебо [81].

Имеются лишь очень ограниченные доказательства безопасности для эндометрия у женщин, использующих комбинированный биоидентич-

ный прогестерон (сВНТ). Национальные академии наук, инженерии и медицины [89] в отчете о применении сВНТ в Соединенных Штатах рассмотрели только три исследования крема с рецептурным прогестероном, два из которых были фармацевтическими лекарственными формами. Ни одно из исследований не было достаточно мощным или длительным, чтобы определить долгосрочную безопасность для эндометрия. Кроме того, при производстве препаратов сВНТ обычно отсутствует контроль, обеспечивающий единообразие дозировки и доставки. Многие женщины могут быть не уверены в рецептурах, которые они использовали в настоящее время или ранее (см. главу 6).

Любая пациентка с кровотечениями в постменопаузе, независимо от объема и продолжительности кровотечения и независимо от того, применяет ли она МГТ, СМРЭ или не принимает никаких лекарств, нуждается в обследовании. Хотя только у 1–14% таких пациенток на самом деле обнаруживается рак эндометрия, поскольку пик заболеваемости приходится на возраст старше 60 лет, клиницист должен предполагать этиологию рака эндометрия, пока не будет доказано обратное [90]. Первым шагом в оценке является ультразвуковое исследование [88]. Равномерная толщина эндометрия ≤ 4 мм более чем в 99% случаев является отрицательным предиктором развития карциномы эндометрия [91].

При наличии утолщенного эндометрия следующим обоснованным шагом является взятие образца эндометрия без визуального контроля, который может быть выполнен в качестве амбулаторной процедуры. При неправильном профиле эндометрия на УЗИ или постоянном кровотечении, несмотря на нормальную толщину эндометрия и отрицательный результат исследования образца эндометрия, взятого без визуального контроля, показаны гистероскопия и прицельная биопсия [86, 88, 91]. Такую женщину и любую другую женщину с атипией эндометрия или карциномой, выявленными при слепом взятии образцов эндометрия, следует направить в специализированное отделение гинекологической онкологии, если таковое имеется, или в отделение гинекологии для проведения лечения.

Список литературы

