

Н.М. ПОДЗОЛКОВА, д.м.н., профессор, В.А. ДАНЫШИНА

Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, Москва

НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ

Аномальные маточные кровотечения оказывают существенное негативное влияние на качество жизни пациенток, имеют значительные экономические последствия как для самих пациенток, так и для системы здравоохранения в целом. Обследование и ведение женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями затруднительно вследствие отсутствия стандартизированных методов выявления и классификации потенциальных причин. В настоящее время отсутствуют единые подходы к обследованию и лечению таких пациенток, неадекватная терапия может приводить к развитию осложнений, а необоснованное хирургическое лечение – к появлению комплекса соматических проблем и увеличению экономических затрат.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, регуляция менструального цикла

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – собирательное понятие различных видов нарушения менструального цикла, характерных для пубертатного, репродуктивного и перименопаузального периодов жизни женщины. На эту группу состояний приходится до 20% всех посещений кабинета гинеколога [1, 2].

АМК являются причиной значительного количества пропущенных рабочих дней и школьных занятий, имеют значительные экономические последствия для самих пациенток. У женщины с обильными менструациями снижение трудоспособности приводит к потере приблизительно 1 692 долл. в год [3–5].

Международные исследования показывают, что лишь каждая пятая больная с АМК обращается за помощью к врачу. Исходя из этого, оценить общие расходы, связанные с диагностикой и лечением АМК, сложно. Полагают, что большинство женщин самостоятельно принимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и гемостатические препараты, отпускаемые без рецепта [6]. Прямые затраты страховых компаний, связанные с АМК, составляют приблизительно 1 млрд долл. в год [7].

Ряд авторов отмечают существенное негативное влияние АМК на качество жизни женщины, утверждая, что хронические нарушения менструального цикла ассоциированы со злостью, страхом, немотивированными тревогой и агрессией [8, 9]. В исследовании Чара (2009) у 40% из 100 женщин с симптомами меноррагии отмечено ограничение повседневной и социальной деятельности, половое воздержание, снижение интереса к участию в развлекательных мероприятиях [10]. Данные других исследований показывают, что АМК коррелируют с низким социально-экономическим статусом, отсутствием занятости, болью в животе и психологическим стрессом [11].

Помимо непосредственного негативного влияния на качество жизни, АМК могут приводить к развитию различных осложнений, в частности, меноррагия является самой

частой причиной железодефицитной анемии в развитых странах [7].

Для того чтобы понять патогенез АМК, необходимо вкратце остановиться на процессах регуляции менструального цикла и фолликулогенеза у здоровых женщин репродуктивного возраста.

Выделяют пять уровней регуляции менструального цикла: 1-й – органы-мишени, 2-й – яичники, 3-й – гипофиз, 4-й – гипоталамус и 5-й – наивысший – области головного мозга, имеющие связи с гипоталамусом и влияющие на его функцию, включающие неокортекс. Закономерности функционирования репродуктивной системы представлены на *рисунке 1*.

Роль внегипоталамических структур головного мозга, в т. ч. коры большого мозга, заключается в синтезе нейронами нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, таких как ацетилхолин, катехоламины, серотонин, дофамин и гистамин, которые оказывают регулирующее воздействие на гипоталамические функции гипоталамуса.

Гипоталамус за счет синтеза в аркуатном и паравентрикулярном ядрах гонадолиберина (ГЛ) и пролактинингибирующего фактора оказывает прямое действие на гипофиз. На синтез гонадотропин-рилизинг-факторов оказывают влияние:

- нейротрансмиттеры и нейромедиаторы внегипоталамических структур ЦНС – прямые стимуляция и подавление;
- ауторегуляция секреции ГЛ – ультракороткая обратная связь;
- тропные гормоны гипофиза – короткая обратная связь;
- половые стероидные гормоны – длинная обратная связь.

В аденогипофизе осуществляется синтез различных веществ, в т. ч. гормонов, которые непосредственно участвуют в регуляции репродуктивной системы: ЛГ, ФСГ и пролактин. На уровень тонической секреции тропных гормонов оказывает влияние в основном циркулярный выброс ГЛ, т. е. гипоталамус, а циклическая секреция регулируется главным образом по механизму отрицательной и положительной обратной связи, следовательно, зависит от воздействия стероидов на гипофиз.

В яичниках происходит синтез стероидных гормонов, а также созревание и высвобождение гамет и формирование

желтого тела. К основным синтезирующим гормоны тканям яичника относят теку и гранулезу, в которых присутствует полный набор ферментов, позволяющих синтезировать все 3 класса половых стероидов: андрогены, эстрогены и прогестерон.

В результате сложных эмбриональных процессов дифференцировки, миграции и деления клеток к моменту рождения девочки в ее яичниках присутствует, по данным разных авторов, от 300 тыс. до 2 млн примордиальных фолликулов. К менархе численность фолликулов уменьшается до 200–400 тыс., из которых в дальнейшем становятся источником образования яйцеклетки около 400.

Механизм выхода фолликула из стадии примордиального до настоящего времени не расшифрован, он происходит в течение всего препубертатного, пубертатного, репродуктивного и пременопаузального периодов, этот процесс зависит от гормонального статуса организма. Он не прерывается во время беременности и лактации, в период ановуляции, при приеме гормональных контрацептивов и т. д. Однажды начав рост и пройдя гормонезависимую, гормоночувствительную и гормонезависимую стадии роста, фолликул либо достигает овуляции, либо подвергается атрезии.

Гормонезависимая фаза длится около 3 мес. до момента развития в примордиальном фолликуле приблизительно 8 слоев клеток гранулезы и происходит в отсутствие питания со стороны сосудов. Процессы, происходящие в фолликулах, не зависят от циркулирующих гормонов, регуляция осуществляется за счет местных факторов.

В гормоночувствительной фазе роста, которая длится около 70 дней, по мере утолщения слоя гранулезы преантральный фолликул становится умеренно чувствительным

к ФСГ. В этот период происходит значительное изменение морфологии и функционирования ооцита: появляется блестящая оболочка, а из окружающей стромы быстро формируется тека, чувствительная к ЛГ.

■ Помимо непосредственного негативного влияния на качество жизни, АМК могут приводить к развитию различных осложнений, в частности, меноррагия является самой частой причиной железодефицитной анемии в развитых странах

После достижения антральным фолликулом 2 мм в диаметре он способен расти только под действием высокой концентрации ФСГ – начинается гормонезависимая фаза. В каждом менструальном цикле в гормонезависимую фазу вступает не один фолликул, а т. н. когорта, из которой выбирается доминантный фолликул, остальные подвергаются атрезии. В гранулезе доминантного фолликула появляются рецепторы к ФСГ, под действием которого постоянно увеличивается продукция эстрадиола с формированием предовуляторного пика. В конце фолликулярной фазы менструального цикла происходит лютеинизация гранулезных клеток, синтезируются рецепторы к ЛГ.

Основными событиями фолликулярной фазы менструального цикла являются рост когорты фолликулов, в т. ч. одного доминантного фолликула (редко двух), и атрезия всех фолликулов когорты, кроме доминантного.

Последовательная смена пиков концентрации эстрадиола и ЛГ с ФСГ приводит к овуляции – разрыву фолликула и высвобождению яйцеклетки из яйценосного холмика.

Во второй фазе менструального цикла происходит увеличение массы желтого тела с нарастанием васкуляризации под влиянием тонической секреции ЛГ, синтезируется большее количество прогестерона и эстрадиола. При отсутствии оплодотворения яйцеклетки происходит неизбежный лютеолиз, приводящий к ликвидации блока ФСГ и ЛГ и наступлению нового менструального цикла.

В эндометрии в течение нормального менструального цикла различают 3 фазы:

■ фазу десквамации, когда под влиянием снижения концентрации стероидных гормонов при отсутствии оплодотворения происходят ишемические изменения и отторжение функционального слоя эндометрия на 2/3 из-за уменьшения просвета и скручивания спиральных артерий;

■ пролиферативную фазу, которая начинается в первые дни менструального цикла, наслаиваясь на фазу десквамации. Происходит восстановление утраченного функционального слоя эндометрия благодаря увеличению клеток, формируются маточные железы;

■ секреторную фазу, которая начинается после овуляции под действием прогестерона, митотическая активность эндометрия снижается, маточные железы разветвляются, начинают продуцировать секрет.

Рисунок 1. Центральные и периферические звенья регуляции репродуктивной системы

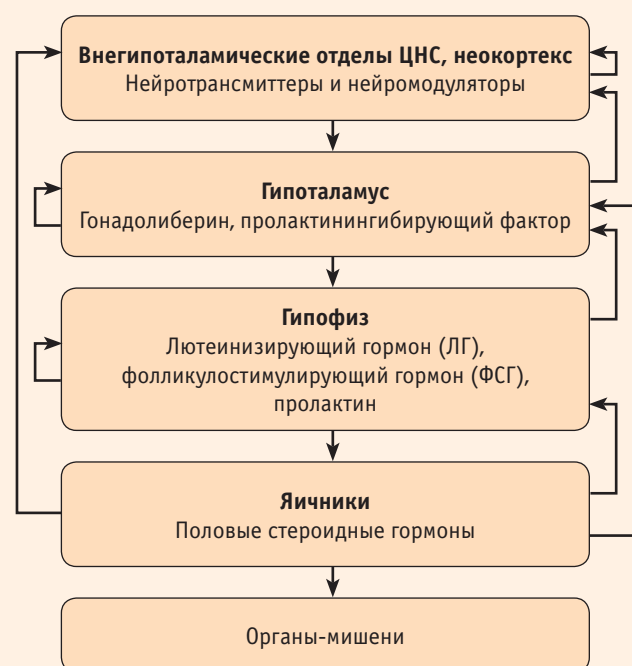


Таблица 1. Классификация причин аномальных маточных кровотечений у небеременных женщин репродуктивного возраста (FIGO, ВОЗ, 2009)

PALM (англ. – ладонь)		COEIN (по созвучию с англ. coin – монета)	
P	Polyps (полипы)	C	Coagulopathy (коагулопатии)
A	Adenomyosis (аденомиоз)	O	Ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция)
L	Leiomyomas (лейомиомы)	E	Endometrial dysfunction (связанные с эндометрием)
M	Malignancy/Hyperplasia (злокачественные процессы/гиперплазия)	I	Iatrogenic (ятрогенные)
		N	Not otherwise classified (неклассифицированные)

Гармоничность процессов, происходящих в менструальном цикле, осуществляется за счет полноценности гонадотропной стимуляции, адекватного функционирования яичников, синхронного взаимодействия периферического и центрального звеньев регуляции – обратной афферентации.

Основными причинами нарушения регуляции репродуктивной системы являются: стресс, резкое и/или значительное уменьшение массы тела, повышенные физические нагрузки, прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на синтез, метаболизм, рецепцию и обратный захват нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, функциональная гиперпролактинемия, повышенный синтез ингибина тканью яичников, а также нарушение метаболизма факторов роста и простагландинов овариальной тканью.

Обусловленные стрессом изменения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы сохраняются длительно после окончания воздействия стресс-фактора. У приматов, которых подвергли короткому стрессу, менструальные циклы оставались овуляторными, однако было отмечено снижение пикового подъема ЛГ и уровня прогестерона на 51,6% в случае, если стрессовое воздействие начиналось в фолликулиновую фазу, и на 30,9% – с началом лютеиновой фазы. Нарушения менструального цикла сохранялись на протяжении 3–4 циклов после окончания стрессового воздействия, что совпадает с персистенцией повышенного уровня кортизола. Очевидно, существование и адекватное функционирование желтого тела является наиболее уязвимой фазой менструального цикла.

Доказано, что одно и то же нарушение менструального цикла может быть вызвано различными причинами, и одна и та же причина может привести к формированию различных синдромов нарушения менструального цикла. При длительном существовании патологического процесса в него поэтапно вовлекаются все звенья регуляции, вплоть до изменения доминирующего фактора патогенеза, а клиническая картина может видоизмениться [12].

Обследование и ведение женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями затруднительно вследствие отсутствия стандартизированных методов выявления и классификации потенциальных причин АМК и

запутанности применяемой номенклатуры. Поэтому в 2009 г. была введена новая классификация патологических маточных кровотечений в репродуктивном периоде [13]. Причины маточных кровотечений были разделены на органические (PALM), определяемые при объективном визуальном исследовании и характеризующиеся структурными изменениями, и функциональные (COEIN), не связанные со структурными изменениями, в отдельную категорию выделены неклассифицированные патологии (N) (табл. 1).

АМК были разделены на острые и хронические (кровотечения из полости матки, отличающиеся по объему, длительности и периодичности от менструаций и присутствующие в течение 6 мес., как правило, не требующие немедленного медицинского вмешательства). Острое АМК – эпизод выраженного кровотечения, требующий немедленного медицинского вмешательства для предотвращения дальнейшей кровопотери, который может развиваться на фоне существующего хронического АМК или без такового в анамнезе [13].

Согласно рекомендациям экспертной группы FIGO, пациенткам с острым АМК необходимо проводить общее лабораторное обследование (общий анализ крови, группа крови и резус-фактор, тест на беременность), оценку системы гемостаза (общее тромбопластиновое время, протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген), а также определение фактора Виллебранда. Можно полагать, что у 13% женщин с АМК выявляются системные нарушения гемостаза, чаще всего именно болезнь Виллебранда [14]. Пока не ясно, как часто эти нарушения вызывают или способствуют возникновению АМК и как часто они протекают бессимптомно или с минимальными биохимическими отклонениями, однако очевидно, что они часто пропускаются врачами в плане обследования для выявления причин АМК [15]. Тщательный сбор анамнеза с 90%-ной чувствительностью позволяет выявить системные нарушения гемостаза (табл. 2) [16].

Удаление эндометрия при выскабливании стенок полости матки требуется далеко не всем пациенткам репродуктивного периода с АМК. Оно целесообразно у пациенток, имеющих несколько факторов, предрасполагающих к развитию атипической гиперплазии эндометрия и карциномы (ожирение или избыточная масса тела, гипертензия, метаболический синдром и др.). При определении показаний для раздельного диагностического выскабливания следует принять во внима-

Таблица 2. Первичный скрининг для выявления системных нарушений гемостаза у пациенток с АМК

Анамнестические данные (на основании опроса) Обильные менструации, начиная с менархе
Одно из перечисленного: Послеродовое кровотечение Кровотечение после хирургического вмешательства Кровотечение после стоматологического вмешательства
Два или более из следующих симптомов: Появление синяков 1–2 раза в месяц Носовое кровотечение 1–2 раза в месяц Частая кровоточивость десен Семейный анамнез кровотечений

ние сочетание личных и генетических факторов риска, оценку М-эхо при ТВ УЗИ. Считается, что выскабливание стенок полости матки показано всем пациенткам позднего репродуктивного периода (старше 45 лет).

У женщины с семейной историей колоректального рака пожизненный риск рака эндометрия составляет до 60%, со средним возрастом на момент постановки диагноза 48–50 лет [17, 18]. Скрининг на рак эндометрия в настоящее время является частью подхода к ведению больных с АМК [19, 20]. В первую очередь это относится к женщинам позднего репродуктивного и перименопаузального периодов. Для удаления эндометрия могут применяться разные техники, главное, чтобы был получен адекватный образец тканей, который позволит сделать заключение об отсутствии признаков злокачественного роста.

Учитывая высокую вероятность возникновения АМК при хламидийной инфекции, целесообразно исключить хламидийный эндометрит (ПЦР биоптата эндометрия).

У пациенток с АМК частота гиперплазии эндометрия составляет 2–10% и может достигать до 15% у женщин с рецидивирующими меноррагиями в периоде менопаузального перехода [28]. Прогрессирование гиперплазии до рака эндометрия происходит в 3–23% случаев в течение 13 лет, с частотой 5% для гиперплазии и карциномы эндометрия [27]. Отдельными факторам риска являются: вес ≥ 90 кг, возраст ≥ 45 лет, бесплодие в анамнезе, отсутствие родов в анамнезе, а также рак толстой кишки в семейном анамнезе.

Перечисленные диагностические мероприятия позволят предположить причину АМК, оценить тяжесть состояния больной, определить последовательность и направленность лечебных воздействий.

Общие расходы на лечение АМК у женщин, нуждающихся в хирургическом вмешательстве, составляют около 40 тыс. долл. Дополнительные расходы на лечение приравниваются к 2 291 долл. на одного пациента в год (95% ДИ, 1 847–2 752 долл.) [8]. База данных (NHS Hospital Episode Statistics) Великобритании (2010–2011) включает 36 129 эпизодов АМК, по поводу которых были проведены консультации специалистов. Госпитализированные пациенты провели в больницах 21 148 койко-дней, что составляет годовую стоимость для NHS в 5,3–7,4 млн ф. ст., исходя из диапазона стоимости койко-дня от 250 до 350 ф. ст. соответственно. Большинство специалистов полагают, в странах с эффективным национальным руководством экономия в лечении больных с АМК может быть достигнута прежде всего за счет сокращения проведения гистерэктомий [25].

Глобальный подход к лечению женщин репродуктивного возраста с хрониче-

скими АМК заключается в профилактике возможных осложнений [26, 27]. Исходя из этого, очевидна необходимость противорецидивного лечения АМК, основной задачей которого является регуляция менструального цикла для сведения к минимуму объема кровопотери и предотвращения чрезмерной стимуляции эстрогенами эндометрия [29]. В репродуктивном периоде возможно применение трех основных методов лечения острого АМК [21–24]:

■ негормонального с использованием антифибринолитиков (транексамовая кислота) или НПВС;

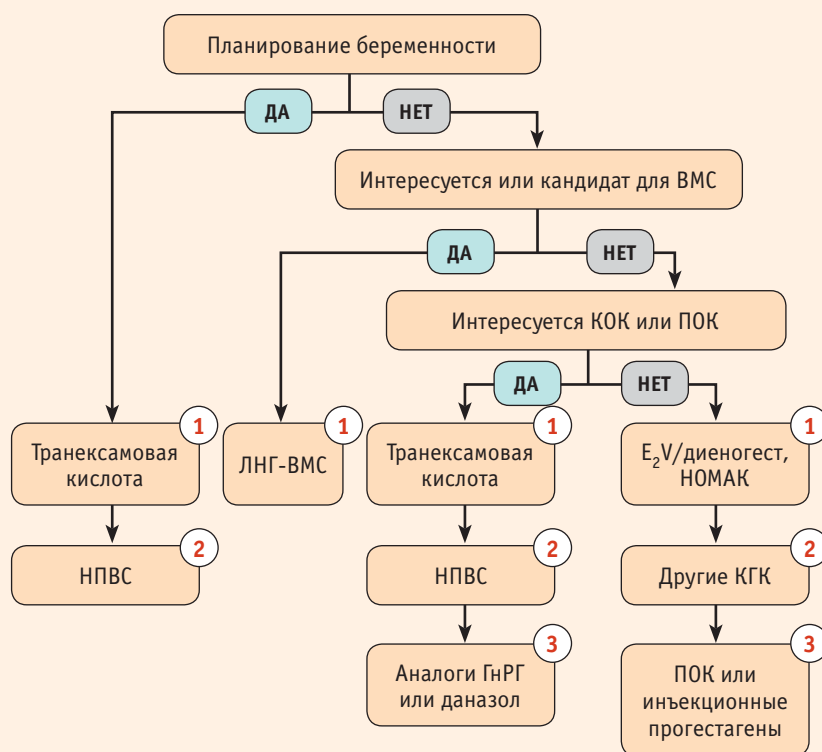
■ гормональный гемостаз – используют комбинированные гормональные контрацептивы (пероральные и парентеральные, преимущественно содержащие аналоги натуральных эстрогенов), прогестагены, в т. ч. в составе внутриматочной релизинговой системы Мирена, агонисты гонадотропин рилизинг-гормона;

■ хирургический гемостаз – удаление измененной ткани с визуальным контролем или без него с последующим морфологическим исследованием фрагментов эндометрия. К хирургическим методам остановки острого АМК прибегают в случаях нестабильности пациента, наличия противопоказания или неэффективности консервативных методов.

Алгоритм профилактики и медикаментозного лечения АМК в репродуктивном возрасте представлен на рисунке 2.

Одним из комбинированных оральных контрацептивов, применяемых для лечения аномальных маточных кровотечений, является Клайра. Это первый препарат с естественным эстрадиолом, идентичным натуральному, включающий ком-

Рисунок 2. Алгоритм выбора тактики ведения больных с АМК в репродуктивном периоде



**■ Клайра – первый препарат
с естественным эстрадиолом, идентичным
натуральному, включающий комбинацию
эстрадиола валерата с диеногестом.
Входящий в состав препарата диеногест
обладает выраженными
антипролиферативными
фармакологическими свойствами**

бинацию эстрадиола валерата с диеногестом. Входящий в состав препарата диеногест обладает выраженными антипролиферативными фармакологическими свойствами. Высокая терапевтическая эффективность Клайры в отношении АМК получила подтверждение в международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [30–33]. Анализ данных трех многоцентровых клинических исследований, проведенных в Европе и Северной Америке, в которых приняли участие 2 266 женщин, показал, что использование

Клайры сопровождается значительным уменьшением менструальной кровопотери и укорочением продолжительности кровотечения отмены [30, 32]. Препарат в 15,5 раза превосходит плацебо по количеству женщин, полностью излечившихся от АМК (42,0 против 2,7%, $p < 0,0001$), и в 4,9 раза – по динамике уменьшения кровопотери (76,2 против 15,5%, $p < 0,0001$) [30]. Его эффективность составляет 76,2%, при этом терапевтический эффект у женщин с обильными и/или длительными менструальными кровотечениями достигается на первых месяцах лечения и продолжается в течение всего применения независимо от исходного объема кровопотери [30, 32, 33].

Таким образом, актуальность изучения этиологии и патогенеза АМК у женщин репродуктивного возраста очевидна. В настоящее время отсутствуют единые подходы к обследованию и лечению таких пациенток, неадекватная терапия может приводить к развитию осложнений, а необоснованное хирургическое лечение – к появлению комплекса соматических проблем и увеличению экономических затрат.



ЛИТЕРАТУРА

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Practice Bulletins — Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 128. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstetrics and Gynecology*, 2012, 120: 197.
2. AskMayoExpert. What are the most common causes of abnormal uterine bleeding? Rochester, Minn.: Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2012.
3. Chongpensuklert Y, Kaewrudee S, Soontrapa S, Sakondhavut Ch. Dysmenorrhea in Thai Secondary School Students in Khon Kaen, Thailand. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2008, Jan., 16: 47-53-167.
4. Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol*, 2002, 100: 683-7.
5. El-Gilany AH, Badawi K & El-Fedawy S. Epidemiology of dysmenorrhoea among adolescent students in Mansoura, Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 11 (1/2): 155-163.
6. Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, Schulz KF Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use (Review). 2009 *The Cochrane Collaboration*. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
7. Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*, 2007, May-Jun, 10 (3): 183-94.
8. Frick KD, Clark MA, Steinwachs DM, Langenberg P, Stovall D, Munro MG, Dickersin K; STOP-DUB Research Group. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment. *Womens Health Issues*, 2009, Jan-Feb, 19 (1): 70-8.
9. Bushnell DM, Martin ML, Moore KA, Richter HE, Rubin A, Patrick DL. Menorrhagia Impact Questionnaire: assessing the influence of heavy menstrual bleeding on quality of life. *Curr Med Res Opin.*, 2010, Dec, 26 (12): 2745-55.
10. Chapa HO, Venegas G, Antonetti AG, Van Duyne CP, Sandate J, Bakker K. In-office endometrial ablation and clinical correlation of reduced menstrual blood loss and effects on dysmenorrhea and premenstrual symptomatology. *J Reprod Med.*, 2009, Apr., 54(4): 232-8.
11. Heli vaara-Peippo S, Hurskainen R, Teperi J, et al. Quality of life and costs of levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy in the treatment of menorrhagia: a 10-year randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209, 535: e1-14.
12. Подзолкова Н.М. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
13. Malcolm G Munro, Hilary OD Critchley, Michael S Broder, Ian S Fraser. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2011, 113: 3-13.
14. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG*, 2004, 111 (7): 734-40.
15. Dilley A, Drews C, Lally C, Austin H, Barnhart E, Evatt B. A survey of gynecologists concerning menorrhagia: perceptions of bleeding disorders as a possible cause. *J Womens Health Gend Based Med*, 2002, 11(1): 39-44.
16. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*, 1998, 351 (9101): 485-9.
17. Lu KH, Broaddus RR. Gynecological tumors in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: We know they are common—now what? *Gynecol Oncol*, 2001, 82 (2): 221-2.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.