

# ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

## КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

Аномальные маточные кровотечения (АМК) являются распространенной патологией у женщин репродуктивного возраста. В обзоре представлены современная классификация и терминология АМК, рассмотрены основные причины и механизмы возникновения кровотечений. Гормональная контрацепция успешно используется с целью контроля менструального цикла у сексуально активных женщин. В статье приводятся данные исследований, посвященных вопросам применения гормональных контрацептивов, оцениваются возможности использования гормональных противозачаточных средств в терапии АМК, обусловленных различными заболеваниями, дается характеристика гормональных противозачаточных средств, имеющих хорошую доказательную базу применения у женщин с АМК различного происхождения, нуждающихся в предохранении от нежеланной беременности.

**Ключевые слова:** аномальные маточные кровотечения, обильные (тяжелые) менструальные кровотечения, ановуляция, эндометрий, гиперплазия эндометрия, контроль менструального цикла, гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, диеногест/эстрадиола валерат.

I.V. KUZNETSOVA, MD, Prof., Sechenov First Moscow State Medical University  
HORMONAL CONTRACEPTION AS TREATMENT FOR ANOMALOUS UTERINE BLEEDING

Abnormal uterine bleeding (AMC) is a common pathology in women of childbearing age. The review gives the current classification and terminology of AMC, the main causes and mechanisms involved in bleeding. Hormonal contraception has been successfully used to control the menstrual cycle in sexually active women. The article is intended to provide research data on the use of hormonal contraceptives, assess the use of hormonal contraceptives in AMC therapy caused by various diseases, and describe the characteristics of evidence-based hormonal contraceptives to be used by women with AMC of various origins who need protection against unwanted pregnancy.

**Keywords:** abnormal uterine bleeding, heavy (heavy) menstrual bleeding, anovulation, endometrium, endometrial hyperplasia, menstrual cycle control, hormonal contraception, combined oral contraceptives, dienogest/estradiol valerate.

**А**номальные маточные кровотечения (АМК) определяются как повышение частоты кровотечений, или увеличение продолжительности менструаций и/или интенсивности кровопотери при регулярных кровотечениях, или появление межменструальных кровотечений, или непредсказуемые обильные и/или длительные кровотечения у женщин фертильного возраста (от менархе до менопаузы), не связанные с беременностью [1]. Диагностика этих отклонений базируется, во-первых, на сформировавшемся в репродуктивном периоде индивидуальном ритме менструаций и, во-вторых, на представлениях об усредненных параметрах нормального менструального цикла, свойственных зрелому репродуктивному возрасту [2].

В соответствии с современными представлениями о нормальном менструальном цикле длительность межменструального промежутка составляет от 24 до 38 дней с возможными индивидуальными колебаниями. Сокращение менструального цикла менее 24 дней (в индивидуальных случаях – менее 21 дня) обозначается термином «полименорея» [2].

Продолжительность менструального кровотечения составляет от 2 до 8 дней при менструальной кровопотере не более 80 мл. При этом под кровотечением подразумеваются кровяные выделения, для контроля которых в течение суток недостаточно одного стандартного гигиенического средства. Кровяные выделения меньшей интен-

сивности обозначаются как кровомазанье и не учитываются при подсчете дней нормальной менструации. Увеличение продолжительности менструального кровотечения или повышение его объема обозначается термином «тяжелые менструальные кровотечения», или «обильные менструальные кровотечения» [2, 3].

Нормальный менструальный цикл характеризует отсутствие кровотечений и кровомазанья, помимо циклических менструаций. Появление кровяных выделений (кровотечение или кровомазанье) между четко предсказуемыми регулярными менструациями обозначается термином «межменструальные кровотечения» [2]. Кровомазанье непосредственно перед началом менструации (предменструальное) или по его окончании (постменструальное) считается патологическим, если общая продолжительность менструации превышает 8 дней. Длительные необильные ациклические кровотечения или кровомазанье при отсутствии предсказуемых менструаций могут обозначаться как метроррагии, хотя этот термин не применяется в качестве диагностического заключения. При наличии обильных ациклических кровотечений, связанных с избыточной кровопотерей, субъективно оцениваемой женщиной как превышающей кровопотерю при обычной менструации, допустимо использовать термин «менометроррагия».

АМК широко распространены в популяции. В зрелом репродуктивном возрасте они встречаются примерно у

20%, в перименопаузе примерно у 50% женщин, но, по некоторым данным, до 79% женщин старшей фертильной группы переносят хотя бы одно кровотечение, по критериям отвечающее понятию АМК [4, 5].

***Непосредственной причиной кровотечений становятся расстройства сосудистого гомеостаза и репаративных процессов в эндометрии, которые возникают вторично при наличии структурной патологии или любых других причин, действующих за пределами эндометрия, и первично при независимой эндометриальной дисфункции***

Непреходящее внимание к АМК обусловлено двумя обстоятельствами: во-первых, кровотечение может быть симптомом серьезного заболевания, угрожающего здоровью, репродуктивному потенциалу и даже жизни женщины, во-вторых, и избыточная кровопотеря, и непредсказуемые кровяные выделения значительно снижают качество жизни пациенток, приводя к множественным симптомам железодефицита и психологическому дистрессу. Исходя из этих положений, алгоритм ведения больных, страдающих от АМК, строится не совсем привычным образом: на первом этапе он подразумевает обследование с целью поиска причины данного нарушения, но результаты проведенного обследования и установленная или предполагаемая причина только отчасти определяют дальнейшее лечение, которое имеет целью главным образом контроль менструального цикла [6]. Противоречивость подобного подхода кажется таковой только на первый взгляд.

Классификация Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) разделяет причины возникновения АМК на две категории [7]. Категория PALM (Polyp – Adenomyosis – Leiomyoma – Malignancy & hyperplasia) объединяет структурные изменения матки: полип эндометрия, аденомиоз, миома матки и гиперпластические/неопластические заболевания эндометрия. Категория COEIN (Coagulopathy – Ovulatory dysfunction – Endometrial – Iatrogenic – Not yet classified) включает кровотечения, не связанные со структурными изменениями матки и обусловленные нарушениями свертывания крови (первичные либо приобретенные, или симптоматические, коагулопатии), овуляторной дисфункцией, дисфункцией эндометрия, ятрогенией или артериовенозной мальформацией (еще не классифицированная причина). Бесспорно, при наличии структурной патологии матки возникновение кровотечения объясняется анатомическими и морфологическими отклонениями. Но хорошо известно, что заболевания, входящие в категорию PALM, далеко не всегда проявляются маточными кровотечениями. То же самое можно сказать о кровотечениях, обусловленных овуляторной дисфункцией. Это хорошо иллюстрируется на примере перименопаузы, когда разные по продолжительности и характеристикам фолликулогенеза ановуляторные циклы все же намного чаще заканчиваются нор-

мальным по длительности и кровопотере кровотечением. Следовательно, существует некий общий обязательный механизм реализации АМК, связанный с нарушением отторжения эндометрия. Этот же механизм известен как единственная причина АМК, связанных с эндометриальной дисфункцией.

Непосредственной причиной кровотечений становятся расстройства сосудистого гомеостаза и репаративных процессов в эндометрии, которые возникают вторично при наличии структурной патологии или любых других причин, действующих за пределами эндометрия, и первично при независимой эндометриальной дисфункции [8]. В свою очередь, расстройства сосудистого гомеостаза и репарации обуславливаются многими факторами, в числе которых персистирующее воспаление, дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилаторных простагландинов (увеличение локального синтеза простагландина  $E_2$  и простаглицина), активация процессов локального фибринолиза, усиление ангиогенеза с повышением плотности сосудов, рост содержания оксида азота (антиагреганта и вазодилатора), ускоренный лизис образующихся во время менструации сгустков крови в результате избыточной продукции активатора плазминогена и др.

Учитывая общий механизм реализации АМК, их лечение строится на общих принципах [6]. Основная причина АМК (заболевание/состояние, описываемое категориями PALM-COEIN) подлежит устранению, если это возможно. При наличии патологии миометрия такое этиологическое лечение АМК часто сопряжено с удалением органа, следовательно, малопримлемо, структурная патология эндометрия склонна к рецидивированию, как и овуляторная дисфункция, а лечение коагулопатий носит симптоматический характер, поэтому целью терапии АМК становится стабилизация состояния эндометрия – непосредственного «виновника» маточных кровотечений. Разумеется, при планировании лечения всегда учитываются

***АМК широко распространены в популяции. В зрелом репродуктивном возрасте они встречаются примерно у 20%, в перименопаузе примерно у 50% женщин, но, по некоторым данным, до 79% женщин старшей фертильной группы переносят хотя бы одно кровотечение, по критериям отвечающее понятию АМК***

патофизиологические особенности основного заболевания и возможности его консервативной терапии, а также особенности общего статуса здоровья пациентки и ее жизненные цели. Данный подход к лечению АМК получил название «контроль менструального цикла», или «контроль маточных кровотечений». Одним из широко распространенных вариантов контроля менструального цикла у женщин с АМК, живущих половой жизнью и не планирующих беременность, вне зависимости от частоты и регулярности половых актов, стала гормональная контрацепция [9, 10].

Противозачаточный эффект комбинированных оральных контрацептивов (КОК) включает несколько позиций, полезных для контроля маточных кровотечений. Во-первых, активные компоненты КОК подавляют овуляцию, снижают интенсивность гормональных флуктуаций в пределах менструального цикла и обеспечивают контроль уровня эндогенных половых стероидов на протяжении периода приема таблеток. После отмены таблеток происходит закономерное отторжение эндометрия – менструальноподобное кровотечение, и, таким образом, контролируется длительность промежутка между кровотечениями, т. е. их частота. Это особенно важно при овуляторной дисфункции, когда нарушается нормальный ритм менструаций.

Во-вторых, прогестин в составе КОК оказывает антипролиферативное действие на митотическую активность эндометриальных клеток, снижая количество эстрогеновых рецепторов, и ускоряет катаболизм эстрогенов, стимулируя  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу и сульфотрансферазу. Регресс железистого эпителия с одновременной децидуализацией стромы эндометрия становится основой уменьшения кровотечения, связанного с отторжением эндометрия. Данный эффект значим для контроля обильности и длительности кровотечений, как ритмичных (тяжелые менструальные кровотечения), так и ациклических. Дополнительная польза антипролиферативного эффекта состоит в профилактике гиперпластических процессов и рака эндометрия, но при назначении КОК с этой целью следует учитывать выраженность прогестагенного эффекта комбинированного препарата. В этом отношении заслуживают внимания прогестины – производные норгестостерона, в т. ч. гибридный прогестин диеногест. Сильный прогестагенный потенциал диеногеста, наряду с продленным до 26 дней циклом приема активных компонентов, обеспечивает преимущества комбинации диеногеста и эстрадиола валерата (Клайра®) в контроле менструального цикла и избыточной пролиферации эндометрия [11].

***При планировании лечения всегда учитываются патофизиологические особенности основного заболевания и возможности его консервативной терапии, а также особенности общего статуса здоровья пациентки и ее жизненные цели***

В-третьих, эстрогенный компонент в составе КОК нивелирует избыточное прогестагенное влияние на эндометрий, связанное с сосудистой дестабилизацией и провоцирующее кровомазанье. Этот эффект не только улучшает лечебный профиль прогестинов, но и имеет самостоятельную ценность в терапии межменструального кровомазанья.

Теоретические предпосылки возможности использования КОК при АМК поддерживаются хорошей доказательной базой. По данным обзоров Cochrane, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) предоставляют доказательства в пользу эффективности КОК

для редукции менструальной кровопотери по сравнению с другими видами терапии [12]. Наблюдательные исследования также демонстрируют положительный результат применения КОК в отношении АМК [13]. Совокупность результатов РКИ и наблюдательных исследований стала основой для формирования современных клинических рекомендаций, предлагающих использовать КОК в качестве метода: а) остановки острого маточного кровотечения; б) контроля менструального цикла при АМК; в) терапии обильных (тяжелых) менструальных кровотечений [6, 9, 14].

При обильных менструациях КОК редуцируют кровопотерю на 40–50%. Более выраженный эффект (до 90% после 6 месяцев терапии) достигается при использовании контрацептива Клайра®, содержащего диеногест и эстрадиола валерат, в динамическом режиме дозирования [15, 16]. Данный лекарственный препарат зарегистрирован во многих странах мира, включая Россию, для лечения тяжелых (обильных) менструальных кровотечений, не связанных со структурной патологией матки [17]. При сравнении Клайры с низкодозированным КОК, содержащим левоноргестрел, применяемым в стандартном режиме, был продемонстрирован лучший профиль Клайры в отношении количества дней кровотечений и кровопотери за отслеживаемые интервалы времени [18]. В плацебо-контролируемых исследованиях была показана достоверно более существенная редукция менструальной кровопотери на 353–373 мл за 90-дневный интервал наблюдения по сравнению с плацебо (130 мл), сопровождавшаяся существенным повышением уровня гемоглобина и концентрации ферритина [19, 20].

Следует отметить условность ограничения применения КОК Клайра® при АМК категории PALM.

Особняком в контексте назначения КОК при заболеваниях категории PALM стоит гиперплазия эндометрия. Теоретическая поддержка использования КОК обеспечивается их доказанным антипролиферативным эффектом и регрессом железистого эпителия. В клинической практике продемонстрировано, что частота рецидивов простой гиперплазии в течение года после шестимесячного приема КОК составляет не более 7–16% [21]. Но, рекомендуя прием КОК пациенткам с гиперплазией эндометрия, врач должен хорошо представлять резерв и ограничения такой терапии. Эндометриальная гиперплазия эндометрия – это неоднородная группа заболеваний, которые существенно различаются по патогенезу и прогнозу. Простая гиперплазия эндометрия без атипии в большинстве случаев является следствием неприкрытой эстрогенной стимуляции слизистой оболочки тела матки у женщин с ановуляцией. При ациклических кровотечениях, обусловленных ановуляторной дисфункцией яичников, простую гиперплазию можно рассматривать не как самостоятельную патологию, а как функциональное состояние – естественный ответ нормального эндометрия на гормональный дисбаланс. В подобных ситуациях мы можем говорить не столько о лечении гиперплазии, сколько о профилактике ее рецидива с помощью контроля менструального цикла. Вне всяких сомнений, КОК

отвечают такой цели. С другой стороны, если простая гиперплазия эндометрия диагностируется у женщины с нормальным менструальным ритмом и наличием овуляции, речь пойдет об участии иных, не эстрогензависимых механизмов в ее развитии. Назначение КОК таким пациенткам может не достичь желаемого эффекта, поскольку действие препаратов реализуется через подавление эстроген-зависимой пролиферации. И однозначно недопустимо назначение КОК пациенткам с атипической гиперплазией эндометрия.

***Теоретическая поддержка использования КОК обеспечивается их доказанным антипролиферативным эффектом и регрессом железистого эпителия. В клинической практике продемонстрировано, что частота рецидивов простой гиперплазии в течение года после шести-месячного приема КОК составляет не более 7–16%***

При отсутствии структурных нарушений матки КОК являются одним из ведущих способов терапии АМК, особенно у женщин с врожденными коагулопатиями (приобретенные и симптоматические коагулопатии часто связаны с заболеваниями, при которых назначение гормональных стероидных средств невозможно), а также у пациенток с овуляторной либо эндометриальной дисфункцией [9]. В тех случаях, когда клиническая картина АМК сопряжена с тяжелыми менструальными кровотечениями (обильными менструациями), предпочтение отдается комбинации эстрадиола валерата и диеногеста (Клайра®) ввиду доказанной эффективности и наличия зарегистрированного показания к применению при обильных менструальных кровотечениях [22].

Комбинированная гормональная контрацепция несет в себе не только лечебный, но и профилактический потенциал, что чрезвычайно важно в контексте проблемы АМК. Женщины, использующие КОК в течение 5 лет, имеют на 17% меньший риск лейомиомы матки. Применение КОК в 5 раз снижает риск гиперплазии эндометрия и редуцирует риск рака эндометрия в прямой зависимости от длительности приема [23, 24].

Важным аспектом применения КОК является переносимость и безопасность. По этим параметрам Клайра® демонстрирует один из наилучших среди комбинированных гормональных контрацептивов профиль, обладая рядом преимуществ перед КОК, содержащими этинилэстрадиол. Отличие эстрадиола валерата от этинилэстрадиола состоит в особенностях фармакокинетики: этинильный радикал делает этинилэстрадиол устойчивым к печеночному метаболизму, тогда как эстрадиола валерат быстро метаболизируется в гормоны, идентичные натуральным эстрогенам:  $17\beta$ -эстрадиол, эстрон и эстриол. В отношении синтеза печеночных белков эффект 2–3 мг  $17\beta$ -эстрадиола в несколько раз ниже, чем активность 20–30 мкг этинилэстрадиола, что влечет за собой в несколько раз менее выраженную активацию свертывания крови и ренин-ангиотензин-альдостероновой систе-

мы, следовательно, меньшую вероятность побочных реакций и осложнений. Это подтверждается наблюдениями, согласно которым комбинация диеногеста с эстрадиола валератом повышает уровень D-димера существенно меньше, чем КОК, содержащий левоноргестрел и этинилэстрадиол [25].

Вместе с тем восполнение утраченных в связи с подавлением фолликулогенеза позитивных эффектов эндогенных гормонов достигается лучше при приеме Клайры, чем при использовании этинилэстрадиол-содержащих препаратов. Объясняется это следующими обстоятельствами. Во-первых, особенности метаболизма Клайры компенсируют снижение продукции всех трех фракций эстрогенов. Во-вторых, метаболиты эстрадиола валерата реализуют свое действие не только через рецепторы эстрогенов 1-го типа (тип  $\alpha$ ), как этинилэстрадиол, но и через рецепторы 2-го типа (тип  $\beta$ ), преобладающие в сосудах и центральной нервной системе. Эффекты связывания лиганда с  $\alpha$ -рецептором эстрогенов носят пролиферативный характер, тогда как эффекты, транслируемые рецепторами 2-го типа, улучшают сосудистую функцию и положительно влияют на обмен нейротрансмиттеров в головном мозге. Результат связывания эстрогенного компонента Клайры с  $\beta$ -рецептором реализуется в улучшении переносимости препарата, что было отмечено в клинических исследованиях [26].

Таким образом, КОК, особенно препарат Клайра®, аннотированный для терапии тяжелых (обильных) менструальных кровотечений, предоставляют хороший метод контроля менструального цикла у женщин с АМК. Общим правилом предпочтения КОК другим видам терапии АМК является наличие сексуальной активности пациентки. Но пользу регуляции нарушенного менструального цикла и профилактики пролиферативных заболеваний одновременно с достижением контрацептивного эффекта следует соотносить с возможными рисками применения КОК. Поэтому вторым обязательным условием назначения комбинированных гормональных средств является исключение противопоказаний, обозначенных в Руководстве по медицинским критериям приемлемости методов контрацепции ВОЗ [27]. Дальнейшие исследования профиля безопасности контрацептивов, содержащих аналог натурального эстрадиола, вероятно, позволят сократить количество противопоказаний к их применению по сравнению с этинилэстрадиол-содержащими КОК. Но до настоящего времени клинических доказательств большей безопасности эстрадиол-содержащих КОК не получено, и противопоказания к применению комбинированных гормональных контрацептивов остаются общими для всей группы [27]. При наличии противопоказаний к применению КОК, связанных с присутствием в препаратах эстрогенного компонента, для предохранения от беременности и контроля маточных кровотечений можно выбирать чисто прогестагенные контрацептивы.

Медикаментозное и хирургическое лечение АМК включает достаточно большое число методов. Гормональная терапия широко используется для контроля менструального цикла и маточных кровотечений при различных

заболеваниях/состояниях. Среди методов гормональной терапии большую долю назначений занимают контрацептивные средства – комбинированные и чисто прогестагенные препараты. Индивидуальный подбор гормональной контрацепции женщинам, живущим половой жизнью и не планирующим беременность, позволяет решать терапевтические задачи редукции менструальной кровопотери и регуляции ритма менструаций.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка N, 38 лет, обратилась с жалобами на нарушение менструального цикла в виде укорочения межменструальных промежутков до 25–26 дней вместо привычных 30–32 дней, которое отмечает в течение последнего года. Одновременно отмечает ухудшение общего самочувствия: усталость, раздражительность, нарушение сна. Менструальное кровотечение продолжается 4–5 дней, сопровождается кровомазаньем 1–2 дня до и 1–2 дня после менструации (длительность менструации, считая перименструальное кровомазанье, – от 6 до 9 дней). Величину кровопотери женщина оценивает как нормальную, характер менструации на протяжении жизни не менялся. При детальном опросе пациентка сообщает, что в дни наиболее сильного кровотечения для контроля выделений использует гигиенические средства с максимальным уровнем абсорбции, но иногда их приходится менять уже через 40–60 минут. Это вынуждает женщину ограничивать свою социальную активность, организуя ее таким образом, чтобы не покидать дом или офис в «плохие дни». Тем не менее она не считает свои менструации обильными, аргументируя это тем, что «так было всегда». Отмечает также боль в 1-й день кровотечения, в связи с чем иногда пользуется ибупрофеном. Со слов пациентки, болезненные симптомы преимущественно беспокоили в детстве, в настоящее время она не считает наличие менструальной боли проблемой.

**При отсутствии структурных нарушений матки КОК являются одним из ведущих способов терапии АМК, особенно у женщин с врожденными коагулопатиями (приобретенные и симптоматические коагулопатии часто связаны с заболеваниями, при которых назначение гормональных стероидных средств невозможно), а также у пациенток с овulatoryной либо эндометриальной дисфункцией**

Наследственность не отягощена. Из общего анамнеза: аутоиммунный тиреоидит без нарушения функции щитовидной железы. Наблюдается у эндокринолога.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, через 30–32 дня, в течение последнего года через 25–26 дней, регулярные. Половая жизнь с 19 лет. Замужем, контрацепция барьерная. Беременностей – 3, первая – в 24 года, прервана в сроке 25 недель по причине множественных пороков развития плода. После родов прошла

обследование, обнаружен полиморфизм генов фоллатного цикла. Вторая беременность в 25 лет прервалась самопроизвольно в сроке 8 недель; третья беременность в 32 года на фоне перигравидарной поддержки протекала без осложнений, завершилась своевременными родами здорового ребенка. В настоящее время в беременности не заинтересована. Гинекологические заболевания: в 33 года проведена лазерная коагуляция по поводу заболевания шейки матки (точных данных нет).

**При наличии противопоказаний к применению КОК, связанных с присутствием в препаратах эстрогенного компонента, для предохранения от беременности и контроля маточных кровотечений можно выбирать чисто прогестагенные контрацептивы**

Пациентка считает себя больной с 37 лет, когда менструации стали приходиться чаще и одновременно начало ухудшаться общее самочувствие; расценивает беспокоящие ее симптомы как признаки «раннего климакса» и настаивает на назначении заместительной гормональной терапии.

При гинекологическом осмотре патологических изменений не обнаружено; результаты цитологического скрининга соответствуют норме. Данные общеклинического обследования: уровень гемоглобина 122 г/л, показатели клинического анализа крови в пределах референсных значений. В биохимическом анализе крови уровень ферритина – 12 мкг/л. При трансвагинальном УЗИ на 6-й день от начала менструального кровотечения размеры матки составляют 55–46–51 мм, отмечены диффузные изменения миометрия по задней стенке матки; М-эхо 4 мм; размеры и структура яичников в пределах нормы.

*Клинический диагноз* «Обильные менструальные кровотечения (N92). Латентный дефицит железа (E61.1). Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)».

Рекомендовано применение КОК Клайра® с целью предохранения от беременности и контроля обильных менструаций; применение фолиевой кислоты в дозе 1–5 мг постоянно в виде монопрепарата или в составе витаминно-минеральных комплексов; прием препаратов железа в дозе 40–60 мг в виде монопрепарата или в составе витаминно-минеральных комплексов вплоть до восстановления уровня ферритина.

Через три месяца на приеме пациентка жалоб не предъявляет, отмечает значительное сокращение менструальных выделений, самочувствие и настроение хорошее, сон нормализовался, методом контрацепции полностью удовлетворена.

## Комментарии

Демонстрируемое клиническое наблюдение представляет довольно типичный случай недооценки тяжести менструальной кровопотери, что свойственно не только женщинам, считающим обильные менструации нормой, но и медицинским работникам, не вдающимся в подробности

самочувствия пациенток в дни менструальных кровотечений. В данном случае состояние женщины было декомпенсировано закономерным возрастным укорочением менструального цикла. Учащение менструаций привело к тому, что запас железа перестал восстанавливаться до надлежащего уровня и начал формироваться латентный дефицит железа, который вызвал ухудшение общего самочувствия и расстройства психоэмоциональной сферы.

Исходный запрос пациентки на восстановление длительности менструального цикла и лечение несуществующего климактерического синдрома в процессе консультирования был переформатирован в задачу контроля менструальных кровотечений и восстановления баланса гормонов и других жизненно необходимых веществ в организме. Клайра® как нельзя более соответствует такой задаче, поскольку препарат аннотирован для контроля обильных менструаций, а наличие эстрадиола валерата, подвергающегося метаболизму с образованием трех фракций естественных эстрогенов, способствует улучшению функционирования центральной нервной системы. Вместе с тем КОК обеспечит надежное предохранение от беременности женщине, ведущей регулярную половую жизнь и не планирующей деторождение.

Одновременное назначение препаратов железа в профилактической дозе продиктовано необходимостью компенсации латентного железодефицита. Рекомендация длительного приема препаратов фолиевой кислоты в дозе, превышающей суточную потребность, обоснована наличием у пациентки полиморфизма генов фолатного цикла. Следует также учитывать, что недостаток фолатов может играть независимую роль в формировании психических расстройств, а дополнительное снижение их уровня на фоне применения гормональных препаратов порой становится причиной плохой переносимости КОК и отказа от применения эффективного противозачаточного метода, имеющего дополнительные лечебные преимущества.

Назначение препарата Клайра® данной пациентке может планироваться на длительный срок, вплоть до наступления менопаузы, если женщина не захочет родить второго ребенка. Маловероятно, что в периоде перименопаузы характер менструаций изменится в лучшую сторону. Таким образом, для конкретной пациентки применение препарата Клайра® становится не только средством предохранения от беременности и контроля обильных менструаций, но и методом долговременной профилактики расстройств, возникающих в перименопаузе.



## ЛИТЕРАТУРА

1. ACOG Practice bulletin No. 128: Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Aged Women. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(1): 197–206.
2. Garza-Cavazos AJ, Loret de Mola R. Abnormal Uterine Bleeding New Definitions and Contemporary Terminology. *Female Patient*, 2012, 37.
3. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline No. 44. London National Institute for Health and Clinical Excellence, 2017.
4. Bonafede MM, Miller JD, Lukes AS et al. Retrospective database analysis of clinical outcomes and costs for treatment of abnormal uterine bleeding among women enrolled in US Medicaid programs. *Clin Econ Outcom Res*, 2014, 6: 423–429.
5. Jensen JT, Lefebvre P, Laliberté F, et al. Cost burden and treatment patterns associated with management of heavy menstrual bleeding. *J Womens Health (Larchmt)*, 2012, 21: 539–547.
6. Gayle MS, Tarin A, Dalton S, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician*, 2012, 85(1).
7. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011, 113(1): 3–13.
8. Davies J, Kadir RA. Endometrial haemostasis and menstruation. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012, 13(4): 289–299.
9. ACOG Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. *Obstet Gynecol*, 2013, 122: 176–185.
10. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Contraception for women aged over 40 years. 2010.
11. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*, 2008, 73: 222–231.
12. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 4: CD002120.
13. Endricat J, Shapiro H, Luccari-Lax E, Kunz M, Schmidt W, Fortier MA. Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Can*, 2009, 31: 340–347.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Heavy Menstrual Bleeding (NICE Clinical Guideline 44). 2007.
15. Micks EA, Jensen JT. Treatment of Heavy Menstrual Bleeding with the Estradiol Valerate and Dienogest Oral Contraceptive Pill. *Adv Ther*, 2012, 12.
16. Nappi RE, Serrani M, Jensen JT. Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: a review of the literature. *Int J Womens Health*, 2014, 6: 711–718.
17. Poromaa IS. Estradiol valerat combined with dienogest: a new concept contraceptive pill for women with heavy menstrual bleeding. *Gynecol Forum*, 2011, 16(1): 10–13.
18. Ahrendt HJ, Makalova D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception*, 2009, 80: 436–444.
19. Jensen JT, Machlitt A, Mellinger U, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding. *Fertil Steril*, 2009, 93(suppl 3): S32.
20. Fraser IS, Zeun S, Machlitt A, Mellinger U. A novel oral contraceptive comprising estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Gynecol Obstet*, 2009, 107(suppl 2): S183.
21. Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия. *Трудный пациент*, 2010, 1-2: 117–126.
22. Calaf-Alsina J. Mastering menstruation: a challenge for hormonal contraception. *Gynecol Forum*, 2011, 16(1): 3.
23. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, et al. Endometrial Hyperplasia Risk in Relation to Recent Use of Oral Contraceptives and Hormone Therapy. *Ann Epidemiol*, 2009, 19(1): 1–7.
24. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliot AM, Angus V, Iversen L, Lee AG. Cancer risk among users of oral contraceptive: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraceptive study. *BMJ*, 2007, 335: 651.
25. Klipping C, Junge W, Mellinger U. Haemostatic effects of a novel four-phasic combined oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2008, 13: 96–97.
26. Fraser IS, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A, Jensen JT. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Human Reproduction*, 2011, 26(10): 2698–2708.
27. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ». 4-е изд., 2009. М., 2012.