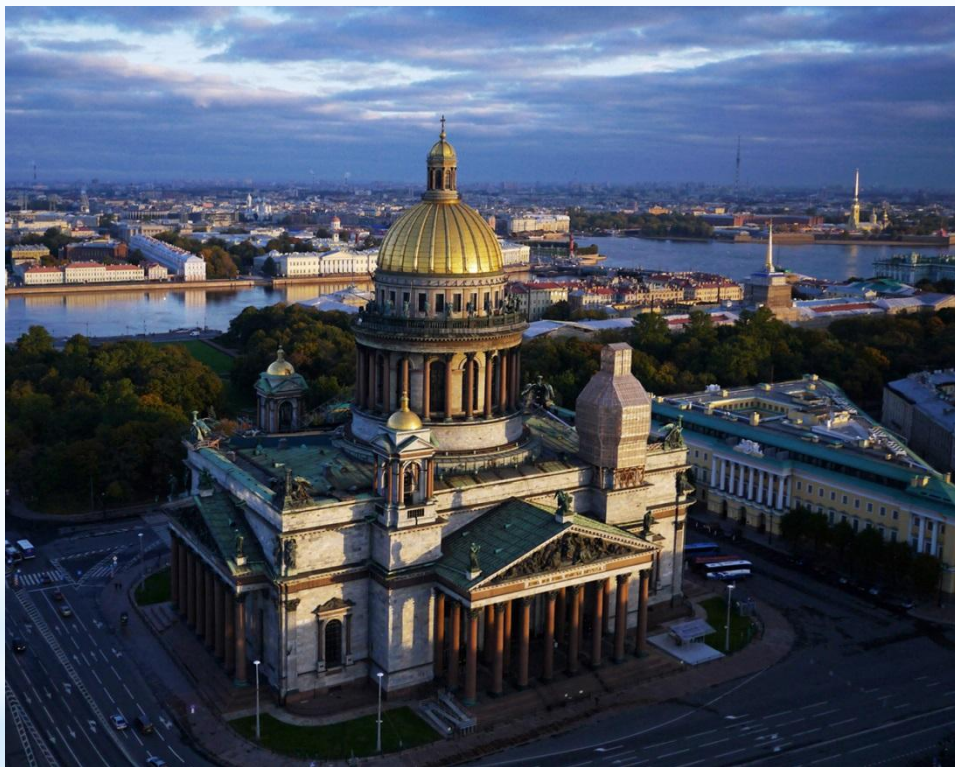




**Кровотечения на фоне МГТ.  
Типичные ошибки в практике  
врача**



**Зазерская Ирина Евгеньевна**  
**ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ**  
**2019 год**



# STRAW+10: этапы старения репродуктивной системы женщины



	Менархе				ПМ (0)						
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД			ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний		
					<u>Перименопауза</u>						
Продолжительность	различная				различная	1 – 3 года	2 года (1 + 1)	3 – 6 лет	Остальной период жизни		
<b>ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ</b>											
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более					
<b>ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ</b>											
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин В			Низкий <u>Низкий</u>	Различный* Низкий <u>Низкий</u>	↑ Различный* Низкий <u>Низкий</u>	↑ > 25 МЕ/л ** Низкий <u>Низкий</u>	Различный* Низкий <u>Низкий</u>	Стабильный* Очень низкий Очень низкий			
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое			
<b>ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ</b>											
Симптомы						Вазомоторные симптомы <i>Вероятно</i>	Вазомоторные симптомы <i>Весьма вероятно</i>			Усугубление симптомов атрофии мочеполового тракта	



www.ijgo.org

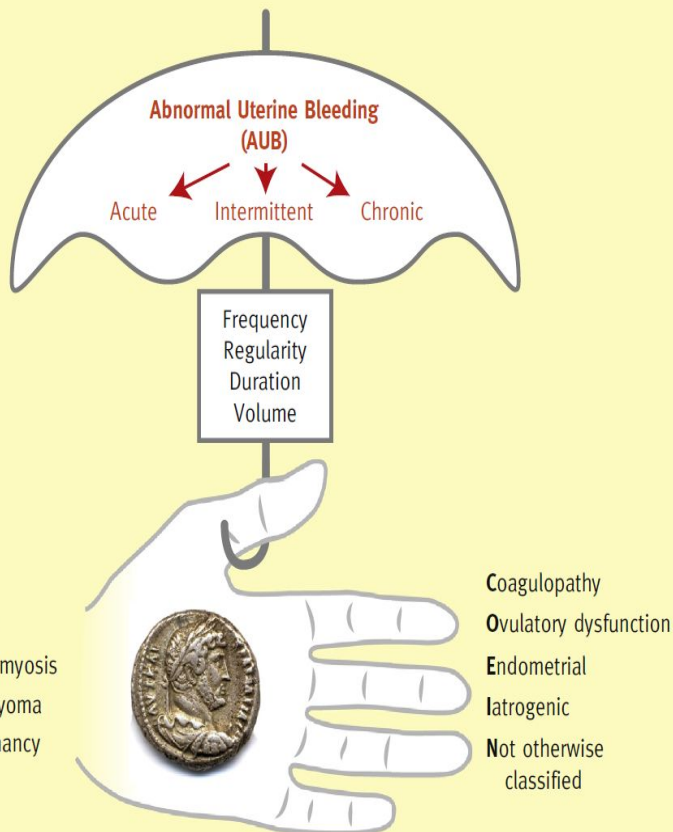


SPECIAL COMMUNICATION

FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age

# Гинекологическая классификация АМК PALM-COEIN

## Nomenclature and classification of uterine bleeding



PALM («ладонь») отображает патологии, которые можно визуализировать с помощью УЗ-исследования, гистероскопии или гистологии:

**P**olyps-полипы

**A**denomyosis-аденомиоз

**L**eiomyomas-лейомиома

**M**alignancy and pre-malignant conditions. (опухоли и предопухолевые состояния)

COEIN («монета») отображает неструктурные аномалии:

**C**oagulopathies-коагулопатии

**O**vulatory disorders овуляторные нарушения

**E**ndometrial causes-эндометриальные причины

**I**atrogenic causes and those that are

**N**ot-otherwise classified.-ятрогенные причины и те причины, которые невозможно классифицировать





# Регуляция фазы десквамации менструального цикла

Снижение концентрации половых стероидов



сокращение спиральных артерий



гипоксия дистальных отделов эндометрия



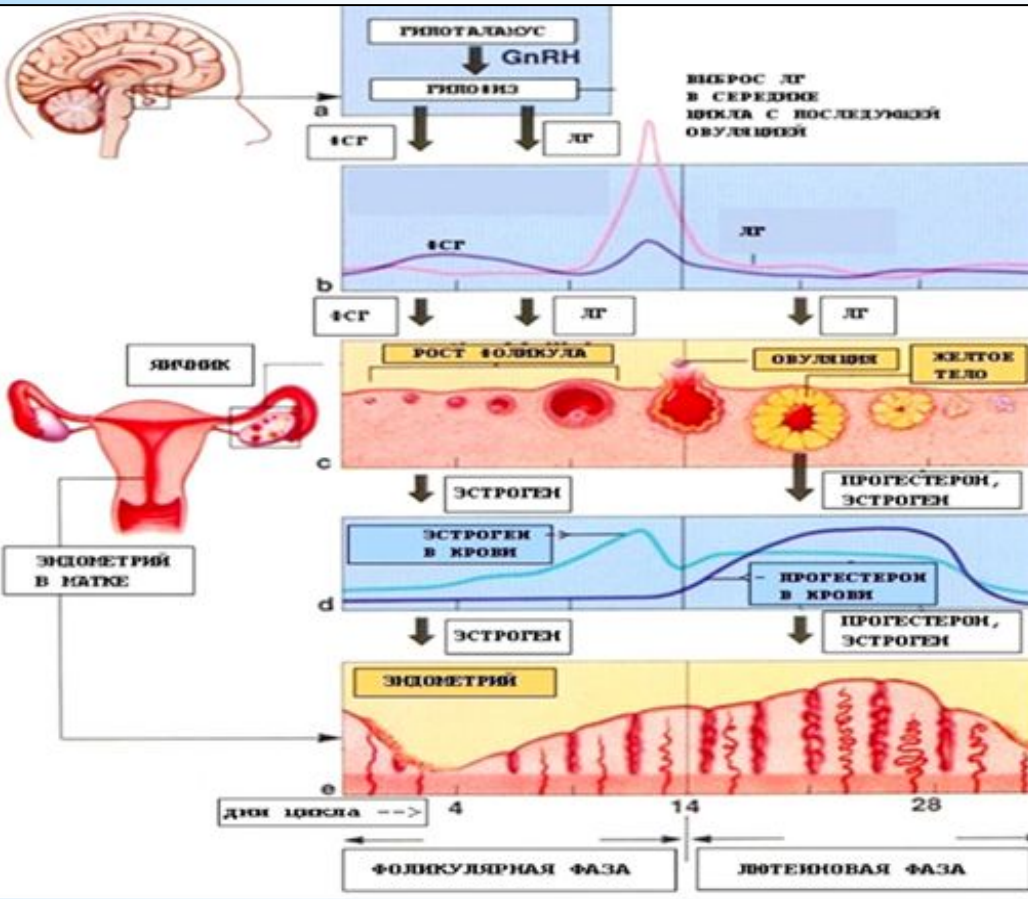
расширение сосудов



поступление крови в дистальные отделы эндометрия, в строму эндометрия, достигает поверхности последнего и попадает в полость матки

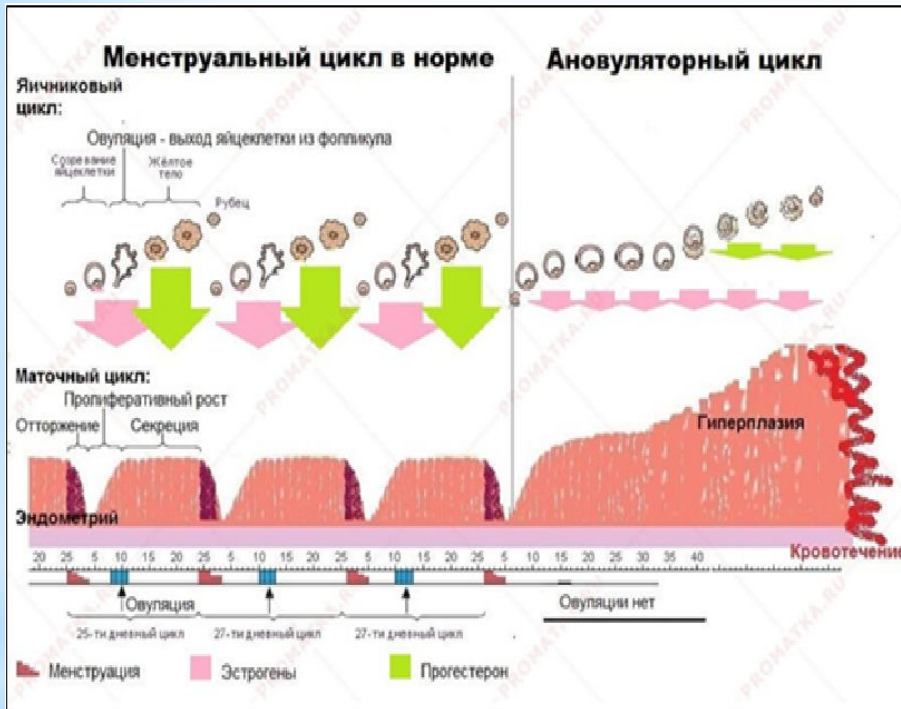


изменения возникают локально, постепенно процесс охватывает весь эндометрий, отторгаются поверхностные 2/3 эндометрия





# Патогенетические аспекты АМК в перименопаузе



дисбаланс  
«эстрогены/прогестерон»



непрерывное влияние  
эстрогенов на эндометрий

**NB!** возможно  
«проскакивание», т.е.  
созревание единичных  
фолликулов.



# ***Кровотечения при МГТ в перименопаузе***

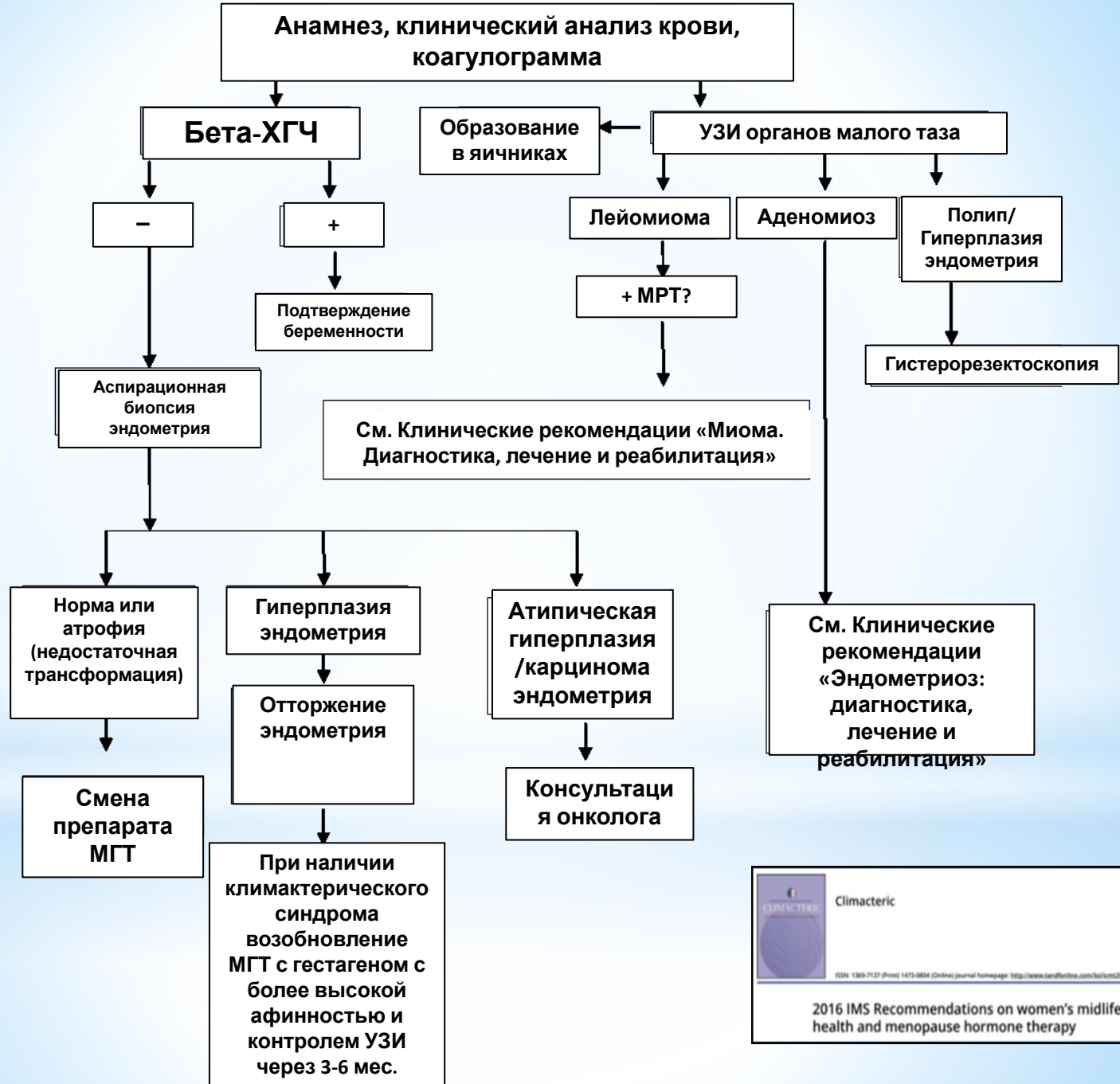








# Алгоритм ведения пациенток с кровотечением в перименопаузе







# Тактика лечения кровотечения при применении МГТ в перименопаузальном периоде

1. Смена препарата с гестагенным компонентом, обладающим более высокой аффинностью к рецепторам прогестерона

Степень сродства различных прогестагенов к рецепторам прогестерона в матке		Минимальная доза прогестагена, оказывающая эффект на эндометрий	
Прогестаген	Степень сродства к рецептору прогестерона (%)	Прогестаген	Доза (мг/день)
Прогестерон	40	Микронизированный прогестерон	200 - 300
Медроксипрогестерон ацетат	115	Дегидрогестерон	10 - 20
Левоноргестрел	120	Левоноргестрел	0,15
Дезогестрел	1	Медроксипрогестерона ацетат	5 - 10
3-кето-дезогестрел	130	Дезогестрел	0,15
Гестоден	85	Ципротерона ацетат	1
Норгестимат	0,1		
Диеногест	5	Медрогестон	10
Норэтинодрон	6-12	Норэтинодрон	1

Источник. Гормональная контрацепция, под ред. В.Н. Прилепской, М.: Медпресс, 1998.

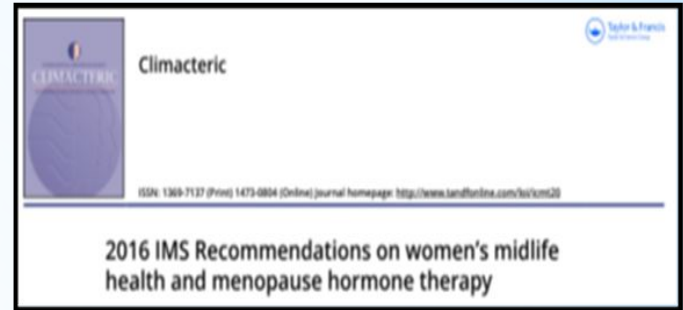


# Тактика лечения кровотечения при применении МГТ в перименопаузальном периоде

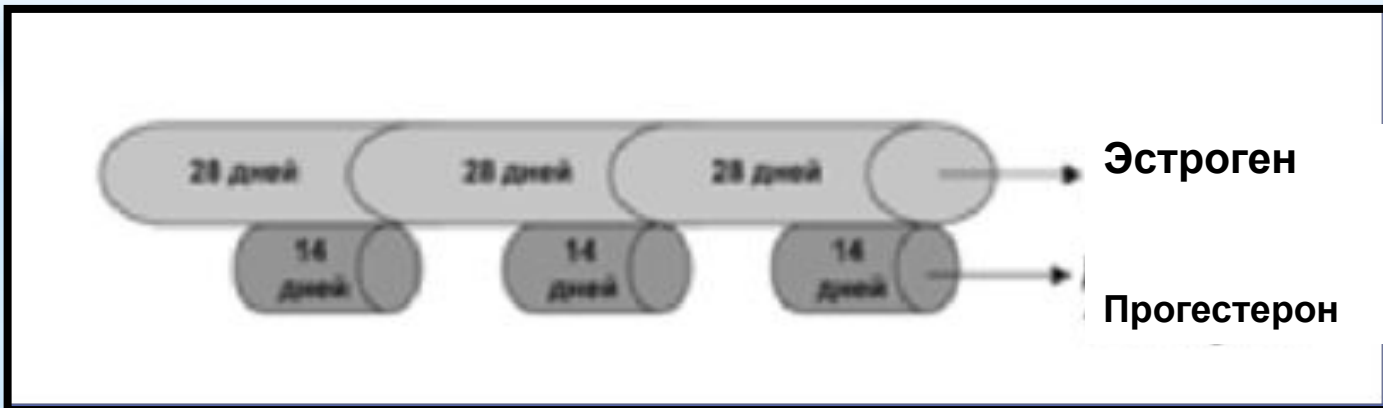
*Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*  
Vol. 24, No. 7, pp. 728-753  
DOI: 10.1097/GME.0000000000000921  
© 2017 by The North American Menopause Society

## POSITION STATEMENT

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society



2. Увеличение дозы гестагена при применении таблеток из второй половины упаковки в течение 6 циклов.



**Необходимо обследовать женщин, у которых возникают внеочередные кровотечения в течение более 6 мес. после начала МГТ**

2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy

R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group

#### POSITION STATEMENT

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society

dosed or delivery issues with estrogen plus MP combinations have potentially serious health consequences, including increased risk of endometrial neoplasia.<sup>20</sup> In women using EPT, unscheduled bleeding occurring more than 6 months after initiation should be investigated.

**Дозы и режимы назначения прогестагена, обеспечивающие защиту эндометрия, зависят от специфичности связывания прогестагена с рецепторами и дозы эстрогена**

to provide endometrial protection if a woman has a uterus, unless CEE is combined with bazedoxifene.

#### *Progestogen therapy*

Progestogen dosing-regimen options that provide for endometrial safety are dependent on the potency of the progestogen and vary with the estrogen dose. Different types and doses of progestogens, routes of administration, and types of regimen (sequential or continuous-combined) may have different health outcomes.<sup>22</sup>

#### *Key messages*

- Postmenopausal bleeding is 'endometrial cancer until proven otherwise', although only 1–14% of such patients will actually have cancer. [A]
- Blind endometrial sampling is appropriate for initial evaluation but is only reliable when endometrial cancer exceeds more than 50% of the endometrial surface area. [B]
- Adequate doses of micronized progesterone appear to be 200 mg per day for 10–14 days in sequential therapy and 100 mg per day for continuous combined therapy where the estradiol dose is 2 mg/50 µg or less. [B]
- Higher doses of progesterone may be required for endometrial protection when higher doses of estradiol are used, or in women with high BMI.
- Unopposed estrogen therapy is associated with a duration and dose-related increase in risk of endo-

**Достаточной дозой микронизированного прогестерона является 200 мг/сутки в течение 10-14 дней при циклическом режиме и 100 мг /сутки при монофазном режиме, где доза эстрадиола соответствует 2 мг /50 мкг и меньше.**

**Могут требоваться более высокие дозы прогестагена для защиты эндометрия при использовании более высоких доз эстрадиола или у женщин с высоким ИМТ**



## The British Menopause Society & Women's Health Concern 2016 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women

Progestogenic side effects may be reduced by using micronised progesterone in the form of oral capsules, transvaginal pessaries or gels. In addition, data from large observational studies have suggested that the risk of VTE and breast cancer with micronised progesterone may be lower compared to that with synthetic progestogens.

If breakthrough bleeding occurs following the switch to continuous combined HRT and does not settle after three to six months, then the woman can be switched back to a sequential regimen for at least another year.

If bleeding is heavy or erratic on a sequential regimen, the dose of progestogen can be doubled or duration increased to 21 days.

Persistent bleeding problems beyond six months warrant investigation with ultrasound scan and endometrial biopsy if clinically indicated.

If starting HRT de novo, a bleed-free regimen can be used from the outset if the last menstrual period was over a year ago.

One of the main factors for reduced compliance with HRT is that of progestogen intolerance.

Progestogens protect the endometrium by inducing secretory transformation within the endometrial

**Если прорывные кровотечения возникают после смены циклического режима на монофазный и не прекращаются через 3-6 мес., циклический режим может быть восстановлен, как минимум, еще на год.**

**Если кровотечения обильные или беспорядочные при циклическом режиме, доза прогестагена может быть удвоена или увеличена продолжительность до 21 дня.**

## 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy

R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group

### Endometrial safety and bleeding

Virtually all health-care providers are aware of the fact that postmenopausal bleeding is 'endometrial cancer' until proven otherwise, although only 1–14% of such patients will actually prove to have endometrial cancer<sup>1</sup>. <1+> Endometrial evaluation in any postmenopausal patient with bleeding, whether on no medication, MHT, or a SERM, requires evaluation. The evaluation of bleeding has undergone a transformation in the past few years with the recognition that endometrial pathologies are not always global and, thus, blind endometrial biopsies, when negative, are not nearly as significant or reliable as when positive<sup>2</sup>. Blind sampling is still an appropriate first step in evaluation. However, if not positive for cancer or atypical complex hyperplasia, techniques like saline infusion sonohysterography or hysteroscopy, preferably in an office setting, are necessary to triage global versus focal processes<sup>2</sup>. Blind endometrial sampling has been shown to be very effective if a cancer occupies more than 50% of the surface area of the endometrium<sup>3</sup>. <2++>

Оценка эндометрия вслепую рекомендована в качестве первой линии. Однако, при отсутствии атипичической сложной гиперплазии или рака эндометрия в результате анализа, предпочтительно выполнение офисной гистероскопии или соногистерографии...оценка эндометрия вслепую эффективна для выявления рака эндометрия при поражении более 50% площади поверхности эндометрия



# 2019 Клинические рекомендации по комбинированной гормональной контрацепции (FSRH)

FSRH guideline: CHC



## 16. Use of CHC in the perimenopause

### 16.1 Use of CHC as an alternative to HRT

*Clinical recommendation*

**D**

CHC can be considered for use by medically eligible women until age 50 as an alternative to HRT for relief of menopausal symptoms and prevention of loss of bone mineral density as well as for contraception.

Use of CHC can suppress menopausal symptoms, regulate bleeding and maintain BMD in the perimenopause (see [Section 9](#)). CHC can therefore be used by eligible women aged under age 50 years as an alternative to HRT as well as for contraception. During use of CHC, serum levels of estradiol, FSH and LH are suppressed and cannot be used to inform advice regarding menopausal status.<sup>380,381</sup>

Estradiol/nomegestrol acetate and estradiol valerate/dienogest COC formulations contain estradiol rather than the synthetic EE present in most COC. They share some similarities with HRT preparations, rather than EE COC, so have theoretical safety benefits for women aged over 40 years. However, evidence relating to specific **benefits** or **risks** associated with their use is not yet available and FSRH advice relating to CHC in general is currently considered to apply also to estradiol COC.

### 16.2 Transition to HRT

Women using CHC should be advised to switch to a suitable alternative method of contraception at the age of 50 years, or if they develop medical contraindications to use of CHC, or if they prefer not to use CHC for contraception; if HRT is indicated for control of menopausal symptoms or maintenance of BMD it can be used alongside the (non-CHC) contraceptive method. See FSRH Guideline [Contraception for Women Aged Over 40 Years](#).<sup>378</sup>

Комбинированные  
гормональные  
контрацептивы могут  
применяться при отсутствии  
противопоказаний у женщин  
моложе 50 лет как  
альтернатива МГТ для  
облегчения менопаузльных  
симптомов и  
предотвращения потери  
плотности костей, как и для  
контрацепции

...

Теоретически  
контрацептивы с  
эстрадиолом+номегестрола  
ацетатом и эстрадиола  
валератом+диеногестом  
имеют преимущество в  
безопасности перед  
комбинациями с  
этинилэстрадиолом для  
женщин старше 40 лет



# 2019 Клинические рекомендации по комбинированной гормональной контрацепции (FSRH)

## 9. Non-contraceptive health benefits associated with CHC use

### Key information

- ✓ Use of CHC for contraception may also be associated with non-contraceptive health benefits
- B** Use of CHC can reduce heavy menstrual bleeding (HMB) and menstrual pain and improve acne.
- C** Use of CHC may be beneficial for women with premenstrual syndrome (PMS) symptoms.
- A** Use of CHC (particularly continuous CHC regimens) can reduce risk of recurrence of endometriosis after surgical management.
- B** CHC can be used for management of acne, hirsutism and menstrual irregularities associated with polycystic ovary syndrome (PCOS).
- C** CHC use is associated with a significant reduction in risk of endometrial and ovarian cancer that increases with duration of CHC use and persists for many years after stopping CHC.
- C** Use of CHC is associated with a reduced risk of colorectal cancer.

### 9.1 Heavy menstrual bleeding

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) *Heavy Menstrual Bleeding* guideline indicates that COC can be used for management of HMB but would generally be second-line after the LNG-releasing intrauterine system (IUS).<sup>139</sup> Evidence from RCTs and non-randomised trials consistently reports a reduction in menstrual blood loss in women with HMB using CHC.<sup>140–143</sup>

Evidence level 1+

Further evidence from two RCTs<sup>142,143</sup> that compared CVR with COC for the management of HMB suggests that they are equally effective, and that CVR could offer better cycle control and adherence to correct use.

Evidence level 1-

Комбинированная гормональная контрацепция (в т.ч. КОК) может быть рекомендована при обильных менструациях, являясь обычно второй линией терапии после ЛНГ-ВМС



J Obstet Gynaecol. 2015;35(5):517-21. doi: 10.3109/01443615.2014.977781.

## Perimenopausal bleeding: Patterns, pathology, response to progestins and clinical outcome.

Rezk M<sup>1</sup>, Masood A<sup>1</sup>, Dawood R<sup>1</sup>.

### ⊕ Author information

#### Abstract

This prospective observational study was done on 400 perimenopausal patients who presented with abnormal uterine bleeding with selective endometrial lesions diagnosed on histopathology. Patients were followed to determine their response to progestin therapy and their final clinical outcome. The commonest bleeding pattern was menorrhagia (67.5%), the commonest pathology was simple endometrial hyperplasia without atypia (31%). 142 cases with non-atypical endometrial hyperplasia received progestin therapy with follow up, 100 cases (70.4%) experienced lesion regression, 38 cases (26.7%) experienced persistence and four cases (2.9%) experienced progression to atypia. Low dose progestin therapy (< 20 mg/day) was more effective when used for 4-5 months. Hysterectomy was done for 44 cases, due to atypical endometrial hyperplasia, persistence and progression of non atypical hyperplasia. Perimenopausal bleeding is mostly dysfunctional in origin but organic lesions remained a major concern which requires endometrial sampling with proper interpretation to achieve better clinical outcome.

*« ...только в 2,9 % из 100 случаев  
эндометриальной гиперплазии выявлена атипия...»*





[Menopause](#). 2011 Oct;18(10):1060-6. doi: 10.1097/gme.0b013e31821606c5.

## Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis.

Somboonporn W<sup>1</sup>, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S.

### Author information

#### Abstract

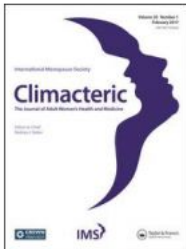
**OBJECTIVE:** The objective of this study was to compare the effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) with those of systemic progestogen in perimenopausal and postmenopausal women taking systemic estrogen therapy (ET).

**METHODS:** We searched Medline (August 8, 2009), Embase (August 8, 2009), the Cochrane Central Register of Controlled Trials on the Cochrane Library Issue 3 (2009), the MetaRegister of Controlled Trials, and the reference lists of articles for relevant trials. Randomized controlled studies of LNG-IUS versus systemic progestogen in perimenopausal and postmenopausal women taking ET were included in the review. Two reviewers abstracted the trials independently. Any disagreement was resolved through discussion with the third reviewer. For dichotomous outcomes, a Peto odds ratio was calculated. For continuous outcomes, nonskewed data from valid scales were synthesized using a weighted mean difference or a standardized mean difference.



*Внутриматочная левоноргестрел-содержащая система «Мирена» - для протекции эндометрия, особенно при наличии лейомиомы и начальных форм аденомиоза*





## Abnormal uterine bleeding in perimenopause

S. R. Goldstein & M. A. Lumsden

To cite this article: S. R. Goldstein & M. A. Lumsden (2017): Abnormal uterine bleeding in perimenopause, *Climacteric*, DOI: [10.1080/13697137.2017.1358921](https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1358921)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1358921>

post-ablation endometrial cancer cases were reviewed<sup>22</sup>, time to diagnosis of endometrial cancer ranged from 2 weeks to 10 years following endometrial ablation. Most patients had symptoms of persistent bleeding or pain after the procedure. Eighty-six percent of the cancer patients presented with risk factors for endometrial cancer such as obesity, complex atypical endometrial hyperplasia, diabetes, hypertension and postmenopausal status. Thus, endometrial ablation should be restricted to premenopausal women who have low risk factors for endometrial cancer and who have documented normal endometrial histopathologic features at pre-ablation evaluation.

**Контингент женщин для выполнения абляции эндометрия должен быть сужен до пациенток в перименопаузе с низким риском развития рака эндометрия (факторы риска) и с подтвержденными гистологически нормальными свойствами эндометрия перед**



# ***Кровотечения при МГТ в постменопаузе***





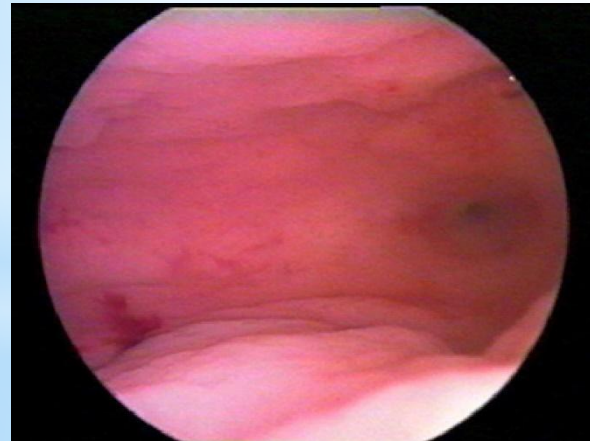
## **Основная причина кровотечения в постменопаузальном периоде - атрофичный эндометрий**



Рост кровеносных сосудов в атрофичном эндометрии не снижается.

Процесс ангиогенеза включает:

- деградацию внеклеточного матрикса вокруг сосудов
  
- пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток
  
- деформацию сосудов, вероятно, приводящую к кровянистым выделениям



При гистологическом исследовании атрофического эндометрия отмечается снижение митотического индекса в эпителии и строме.



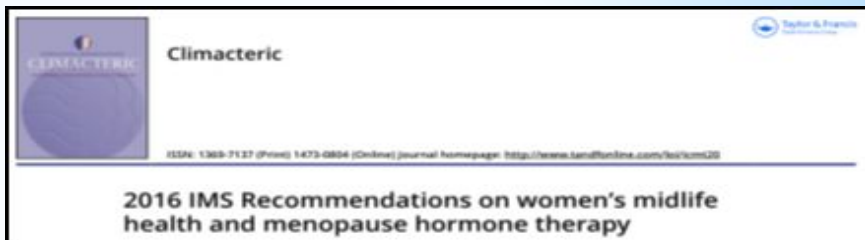


# Принцип назначения МГТ в постменопаузе

*Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*  
Vol. 24, No. 7, pp. 728-753  
DOI: 10.1097/GME.0000000000000921  
© 2017 by The North American Menopause Society

## POSITION STATEMENT

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society



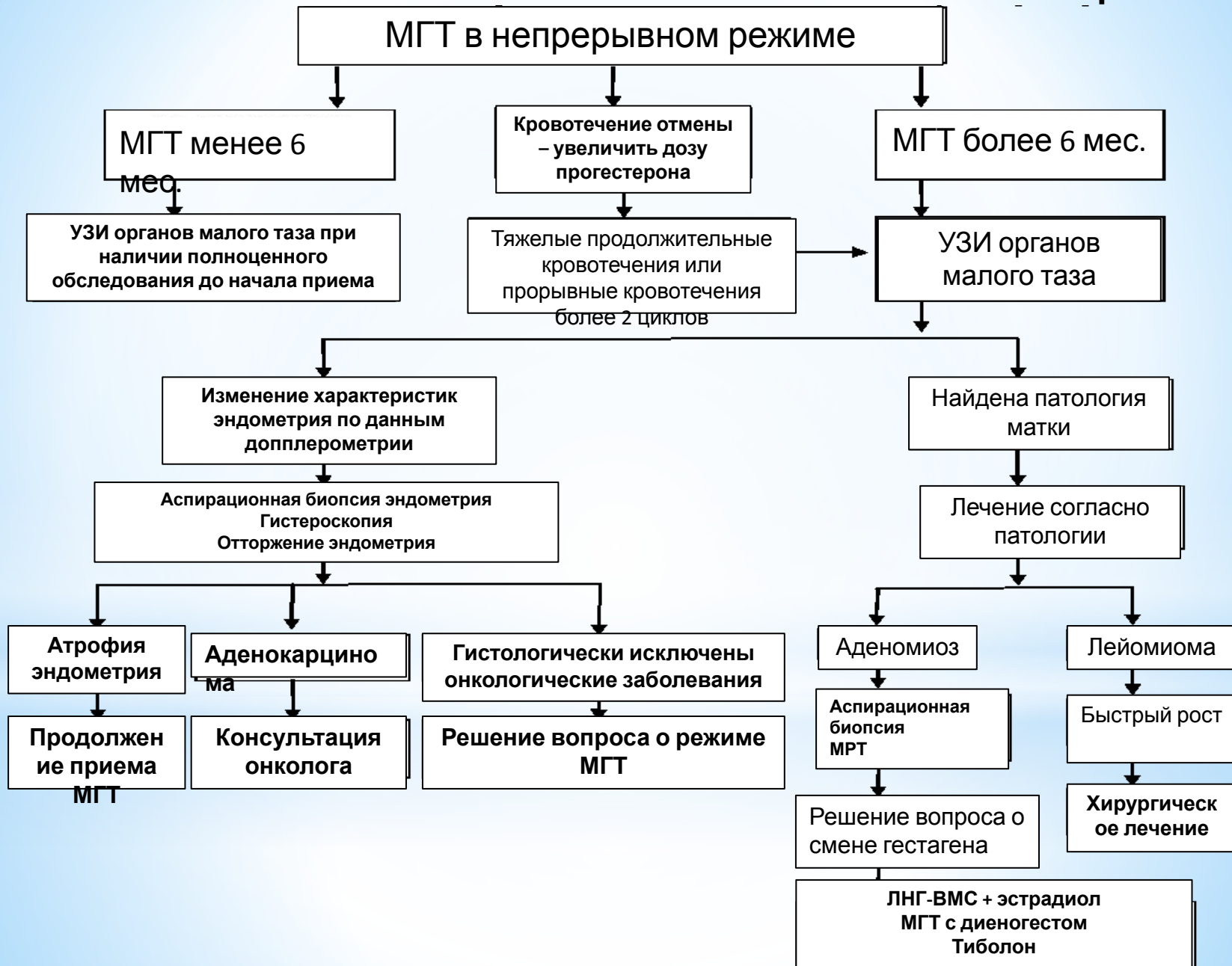
## Непрерывный режим МГТ



- Назначается женщинам в постменопаузе через 12 месяцев после последней менструации, когда колебание уровня половых гормонов практически прекращается.
- На фоне непрерывной МГТ, особенно в первые 3-6 месяцев, возможны ациклические кровянистые выделения различной интенсивности



# Алгоритм ведения пациенток с кровотечением в постменопаузе при приеме МГТ





# Тактика действий при кровотечении в постменопаузальном периоде

Практически все медицинские работники знают о том, что кровотечение в постменопаузе - это «рак эндометрия» до тех пор, пока не доказано обратное.

- «...патология эндометрия не всегда носит глобальный характер, поэтому «слепая» биопсия эндометрия при получении отрицательного результата НЕ ЯВЛЯЕТСЯ столь значимой и надежной..»

Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton и рабочая группа IMS

- при получении отрицательного результата на рак или сложную атипическую гиперплазию эндометрия необходимыми техниками для разграничения общих и локальных процессов является гистероскопия

- Продолжение непрерывной комбинированной терапии



# Аспирин и кровотечения при МГТ в

## постменопаузе GENERAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Gynecology

Bleeding patterns in postmenopausal women using continuous combination hormone replacement therapy with conjugated estrogen and medroxyprogesterone acetate or with 17 $\beta$ -estradiol and norethindrone acetate

Inga-Stina Ödmark, MS,<sup>a</sup> Björn Jonsson, PhD,<sup>b</sup> and Torbjörn Bäckström, MD, PhD<sup>c</sup>

*Solna, Stockholm, and Umeå, Sweden*

**OBJECTIVE:** We studied bleeding patterns in postmenopausal women who were using 2 types of continuous combination regimens.

**STUDY DESIGN:** A prospective, double-blind, randomized study of 208 postmenopausal women treated with conjugated estrogen, 0.625 mg, and medroxyprogesterone acetate, 5 mg, or with 17 $\beta$ -estradiol, 2 mg, and norethindrone acetate, 1 mg.

**RESULTS:** The mean number of bleeding days decreased during the first 4 months of treatment ( $P < .002$ ) but not thereafter. The number of bleeding days was fewer ( $P < .002$ ) and the time until amenorrhea was shorter ( $P < .02$ ) in patients receiving conjugated estrogen and medroxyprogesterone acetate than in patients receiving 17 $\beta$ -estradiol and norethindrone acetate. The odds ratio for progression to amenorrhea with the use of conjugated estrogen and medroxyprogesterone acetate was 1.58, in comparison with the use of 17 $\beta$ -estradiol and norethindrone acetate. A thick endometrium at the start of treatment resulted in more bleeding days than were found for a thin endometrium ( $P < .03$ ). Body mass index, age, and blood pressure had no predictive value for bleeding problems.

**CONCLUSIONS:** Treatment with continuous combined conjugated estrogen and medroxyprogesterone acetate resulted in fewer bleeding problems than did treatment with 17 $\beta$ -estradiol and norethindrone acetate. Endometrial thickness may help to predict the chance of achieving amenorrhea during early hormone replacement therapy. (Am J Obstet Gynecol 2001;184:1131-8.)

Проспективное двойное  
слепое  
рандомизированное  
исследование  
208 женщин в  
постменопаузе с  
непрерывным режимом  
МГТ (конъюгированный  
эстроген 0.625мг+МПА 5 мг  
или 17 $\beta$  эстрадиол 2  
мг+норэтистерона ацетат 1  
мг)

Цель: изучить паттерны  
кровотечений у женщин в  
постменопаузе,

**Concomitant medication, age, and compliance.** Concomitant medication with either acetylsalicylic acid or an antiphlogistic (nonsteroidal anti-inflammatory) medication, or both, did not show any relation to bleeding patterns. Likewise, age did not influence the bleeding pattern. An analysis of compliance was made by correlating the number of missing tablets with the bleeding parameters. No significant correlations were noted.

sion analysis. Acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory preparations are known to influence bleeding time, but the medications did not seem to influence the bleeding patterns in our patients.

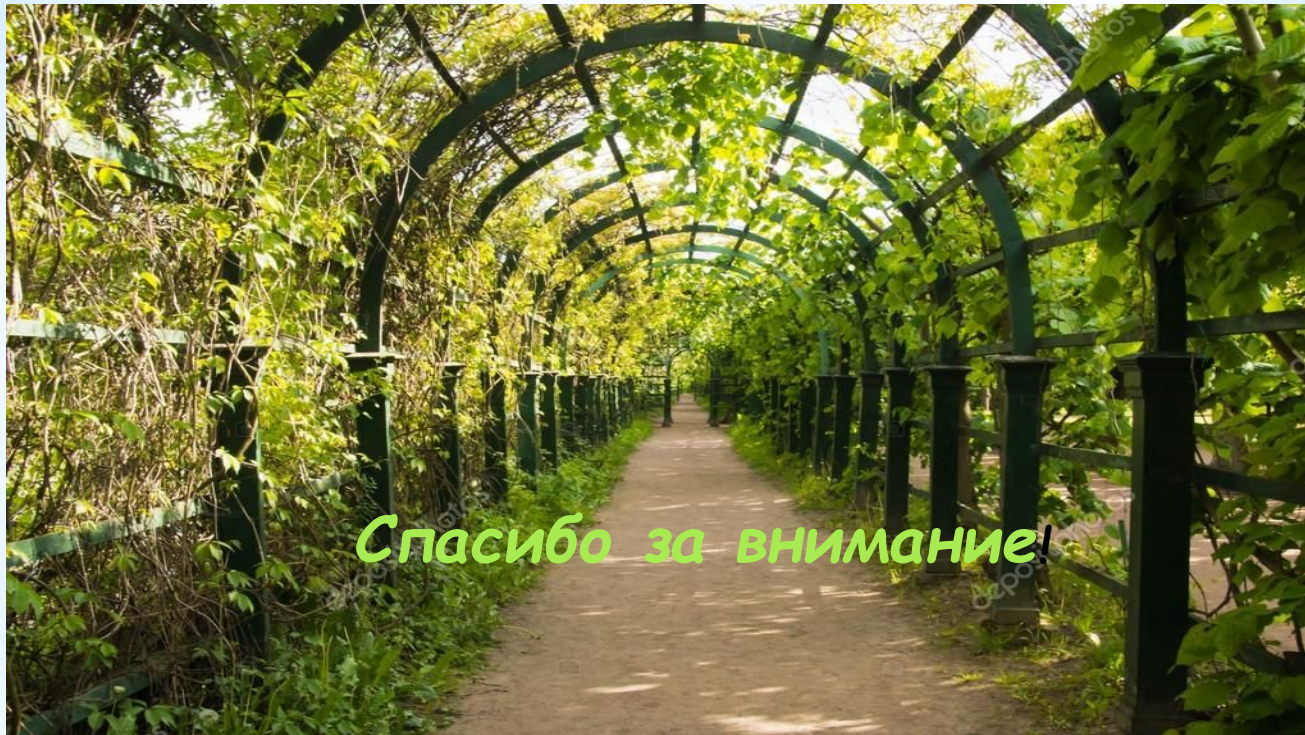
**Не выявлено связи между паттернами кровотечений и сопутствующей терапией в виде или ацетилсалициловой кислоты или НПВС, или их сочетания.**

**Ацетилсалициловая кислота и НПВС известны своим влиянием на время кровотечения, однако не похоже, чтобы данные ЛС влияли на профиль кровотечения наших пациентов.**









*Спасибо за внимание!*

***Практически все медицинские работники знают о том, что кровотечение в постменопаузе - это «рак эндометрия» до тех пор, пока не доказано обратное...***



**« В детстве казалось, что 30 лет-это старость...слава Богу, ПОКАЗАЛОСЬ! »**

***Спасибо за внимание!***