

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-119-126>

# Подходы к профилактике и лечению аномальных маточных кровотечений у пациенток, проходящих противоопухолевую терапию

Л.В. Адамян<sup>1,2</sup>, Е.В. Сибирская<sup>2-4</sup>, Л.Г. Пивазян<sup>1</sup>, С.Г. Исаева<sup>5</sup>, С.Л. Барсегян<sup>5</sup>, Е.А. Зарова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

<sup>3</sup>Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117, корп. 3;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Сапият Габидуллаевна Исаева [Isaevasapiat79@inbox.ru](mailto:Isaevasapiat79@inbox.ru)

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – кровотечения, чрезмерные по частоте, длительности и/или объему кровопотери в отличие от нормальных менструаций. АМК являются одной из наиболее частых гинекологических проблем и встречаются у 3–30 % женщин репродуктивного возраста. Онкологические пациентки, проходящие противоопухолевую терапию, входят в группу риска по развитию АМК, связанных с тромбоцитопенией, коагулопатиями, нарушениями в работе гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Согласно данным Национального института онкологии, до 5 % новых случаев рака диагностируется у женщин в возрасте от 15 до 39 лет, что подчеркивает актуальность данной проблемы. АМК являются тяжелым осложнением, поскольку могут привести к быстрой потере крови и анемии. Так, даже нормальные менструальные кровопотери могут стать причиной неблагоприятного исхода у женщин, которые уже страдают анемией и/или тромбоцитопенией. Для профилактики тяжелых маточных кровотечений в ходе лечения онкологического заболевания требуется совместная разработка тактики лечения врачом-онкологом, акушером-гинекологом и врачом-гематологом. В данной статье будут рассмотрены причины развития АМК, подходы к терапии, а также способы профилактики АМК у пациенток, столкнувшихся с онкологическим диагнозом.

**Ключевые слова:** аномальное маточное кровотечение, тромбоцитопения, профилактика, лечение

**Для цитирования:** Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Подходы к профилактике и лечению аномальных маточных кровотечений у пациенток, проходящих противоопухолевую терапию. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):119–26.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-119-126>

## Approaches for prevention and management of menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment

L.V. Adamyan<sup>1,2</sup>, E.V. Sibirskaya<sup>2-4</sup>, L.G. Pivazyan<sup>1</sup>, S.G. Isaeva<sup>5</sup>, S.L. Barsegyan<sup>5</sup>, E.A. Zarova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

<sup>3</sup>Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 3, 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

<sup>4</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>5</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 build., 2 Trubetskaya St., Moscow 119992, Russia

**Contacts:** Sapiyat Gabibullaevna Isaeva [Isaevasapiat79@inbox.ru](mailto:Isaevasapiat79@inbox.ru)

Abnormal uterine bleeding (AUB) is bleeding that is excessive in frequency, duration and/or volume of blood loss compared to normal menstruation. AUB is one of the most common gynecological problems and occurs in 3–30 % of women of reproductive age. Adolescent patients undergoing cancer treatment are at high risk of presenting AUB associated with thrombocytopenia, coagulopathies, dysfunctions of hypothalamic-pituitary-gonadal axis. According to the National Institution of Oncology up to 5 % of new cancer cases are diagnosed in women aged from 15 to 39 years, which underlines the relevance of the problem. AUB is a serious complication that can result in anemia and life-threatening bleeding. Thus, even normal menstrual blood loss can cause adverse outcomes in women who already suffer from anemia and/or thrombocytopenia. To prevent severe uterine bleeding during the treatment of oncology oncologist, obstetrician-gynecologist and a hematologist are required. Causes of AUB, management approaches and prevention therapy for oncological patients are considered in this article.

**Keywords:** abnormal uterine bleeding, thrombocytopenia, prevention, treatment

**For citation:** Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Pivazyan L.G. et al. Approaches for prevention and management of menstrual bleeding in adolescent patients undergoing cancer treatment. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(4):119–26. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-119-126>

## Введение

Онкологические заболевания до сих пор остаются нерешенной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Все большую настороженность вызывает рост распространенности злокачественных новообразований среди женщин репродуктивного возраста. В 2021 г. в Российской Федерации было зафиксировано 315 тыс. случаев злокачественных новообразований у женщин. Лекарственная терапия, применяемая с целью лечения и контроля большинства заболеваний, занимает ведущее место в структуре терапии пациенток с онкологическим диагнозом. На исходы лекарственной терапии влияет множество факторов, огромную роль среди которых играет состояние самого больного, требующее особого внимания.

Аномальные маточные кровотечения (АМК) в период тромбоцитопении после химиотерапии до сих пор являются причиной повышения смертности и уменьшения вероятности положительного исхода проводимой терапии [1, 2]. В то же время ведение пациенток с АМК с онкологическим диагнозом имеет ряд особенностей и трудностей, требующих учета таких параметров, как гистологический тип опухоли и ее локализация, а также особенности фармакокинетики лекарственных препаратов в условиях полипрагмазии. Особое внимание в современных условиях также должно отводиться сохранению фертильности в случаях возникновения АМК у пациенток репродуктивного возраста [1]. Ввиду особенностей этой возрастной группы, отсутствия достаточного массива данных, а также многочисленных трудностей, с которыми может столкнуться клиницист в терапии девочек-подростков с АМК на фоне лечения основного заболевания, эта тема требует детального изучения для дальнейшей оптимизации тактики ведения таких пациенток.

В обзоре проанализированы и обобщены данные о методах лечения АМК, развивающихся на фоне

лечения злокачественных новообразований у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста. Для электронного поиска использовались следующие базы данных: PubMed, UpToDate, Google Scholar и Cochrane Library. Последний поиск в этих базах данных проведен 15 апреля 2024 г. Поиск проводился по следующим ключевым словам и их комбинациям: “abnormal uterine bleeding”, “chemotherapy-induced”, “cancer treatment”, “thrombocytopenia”, “menorrhagia”, “oncology”, “cell transplantation”, “heavy menstrual bleeding”, “monoclonal antibodies”, “heavy menstrual bleeding”, “monoclonal antibodies”. Всего обнаружена 1051 работа (1048 в PubMed и 3 в UpToDate). После тщательного анализа отобрано и изучено 38 статей, в числе которых консенсус, представленный Американским колледжем акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) в 2021 г.

## Аномальные маточные кровотечения как осложнение противоопухолевой терапии

Аномальные маточные кровотечения у девочек-подростков классифицируются в соответствии с обновленными рекомендациями FIGO 2018 г. с учетом этиологического фактора по органическим и неорганическим причинам, которыми они были вызваны [3]. Стоит понимать, что термин «аномальное маточное кровотечение» включает такие понятия, как [3]:

- обильные менструальные кровотечения — регулярные, увеличенные по объему и/или количеству дней менструальные кровопотери;
- межменструальные маточные кровотечения — беспорядочные или циклически предсказуемые кровотечения из матки между регулярными менструациями или обильными менструальными кровотечениями;
- тяжелое маточное кровотечение — эпизод избыточного кровотечения из матки, возникший внезапно или на фоне хронического маточного кровотечения.

Наиболее часто у девочек-подростков и женщин в перименопаузе на фоне противоопухолевой терапии наблюдаются обильные маточные кровотечения [2].

В случае возникновения АМК у онкологических пациенток к наиболее частым причинам относят следующие [1, 2]:

- кровотечение непосредственно из опухоли мочепополовой системы, что соответствует АМК-М (малигнизация) по классификации FIGO;
- вторичное кровотечение, обусловленное миелосупрессией и, соответственно, тромбоцитопенией на фоне химио- и радиотерапии и/или на фоне подготовки к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга (ятрогенное АМК-И по классификации FIGO);
- кровотечение, обусловленное диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (АМК-С);
- ановуляторное кровотечение, обусловленное нарушениями гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (АМК-О).

Наиболее часто у онкологических больных возникают обильные менструальные кровотечения, обусловленные ятрогенными причинами, в частности на фоне химио- и радиотерапии и/или на фоне подготовки к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга и развивающейся впоследствии на фоне проводимого лечения тромбоцитопении. Обильные маточные кровотечения, обусловленные тяжелой тромбоцитопенией, приводят к значительному дискомфорту, развитию анемии и вынужденному прерыванию противоопухолевого лечения.

### Диагностика

Ввиду вариабельности возможных причин, влекущих за собой развитие АМК, огромная роль должна отводиться тщательному обследованию таких пациенток. Основные положения были изложены в консенсусе ACOG 2021 г.

Среди оцениваемых параметров первостепенна оценка гемодинамических показателей с целью определения степени тяжести и состояния больной [4, 5]. В дальнейшем используются визуализирующие методы диагностики: трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование, позволяющие заподозрить или исключить патологию эндо- и миометрия [5, 6]. Немаловажно исключение патологии системы гемостаза (коагулопатий) [5]. Наиболее распространенной врожденной патологией системы гемостаза является болезнь Виллебранда [7]. Особенно чувствительно в отношении оценки системы гемостаза определение показателей коагулограммы, таких как активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, тромбиновое время и фибриноген, а также проведение специализированных

тестов, например определение уровня фактора Виллебранда в крови, активности фактора Виллебранда, кофактора ристоцетина у пациентов с положительным результатом скрининга нарушений гемостаза [4, 7]. Для выявления скрытой анемии среди рекомендуемых обследований также подчеркивается важность определения ферритина сыворотки крови [1, 8].

Один из важнейших аспектов диагностики ятрогенных АМК у этой когорты пациентов заключается в том, что ятрогенное АМК является диагнозом исключения, который может быть установлен при отсутствии других причин, способных привести к развитию кровотечения [2].

### Первичная профилактика развития аномальных маточных кровотечений

Раскрывая тему терапии АМК у онкологических пациенток, важно отметить, что она имеет 2 вектора, направленных на первичную профилактику и коррекцию уже развившегося осложнения. Целью первичной профилактики является подавление менструаций для минимизации риска развития обильных кровотечений у пациенток на фоне тромбоцитопении, обусловленной химио- и/или радиотерапией.

#### Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ).

Согласно рекомендациям ACOG [1], для эффективной профилактики АМК, обусловленных тяжелой тромбоцитопенией вследствие радио- и химиотерапии, используются аГнРГ, назначаемые за месяц до предполагаемой химиотерапии [9]. В ходе опроса врачей, занимающихся детской онкологией, препаратами выбора для подавления менструаций стали аГнРГ (83 %), медроксипрогестерона ацетат (МПА) (82 %), комбинированные оральные контрацептивы (КОК) (57 %), прогестагены (46 %) и гормональные внутриматочные системы (ВМС) (26 %) [10].

Лейпролида ацетат, синтетический аналог гонадотропин-рилизинг-гормона, связываясь с рецепторами последнего, вызывает их краткосрочную стимуляцию с последующей десенситизацией и развитием обратной аменореи. В ретроспективном исследовании D. Meirou и соавт. ни у одной из 101 пациентки не развилось АМК при профилактическом приеме лейпролида ацетата (3,75 мг внутримышечно в течение месяца) до начала химиотерапии, в то время как у 21,4 % женщин, принимавших депо-препарат медроксипрогестерона ацетат (ДМПА) (250 мг внутримышечно каждые 3 мес), и у 40 % пациенток без лечения возникли АМК [11]. В другом исследовании было показано, что своевременное относительно развития тромбоцитопении назначение лейпролида ацетата является показателем успеха в лечении АМК: у 33 % женщин, начавших терапию лейпролидом за 2 нед до развития тромбоцитопении, возникло тяжелое кровотечение по сравнению с 6 % пациенток, которые начали принимать

лейпролид раньше [12]. В первые 2–3 нед инъекций лейпролида ацетата может возникнуть кровотечение, продолжающееся до тех пор, пока уровень гормонов не снизится и не окончится пролиферация эндометрия [13]. Режим дозирования и способов введения лейпролида ацетата остается дискуссионным: возможны внутримышечные инъекции 3,75 мг препарата в течение месяца или внутримышечное введение 11,5 мкг лейпролида 1 раз в 12 нед [9, 14]. При наличии противопоказаний к внутримышечным инъекциям возможны подкожные инъекции препарата. Часто при длительном приеме аГнРГ наблюдаются побочные эффекты: межменструальные кровотечения (85 %), приливы (52 %), головные боли, сухость во влагалище, эмоциональная лабильность и снижение минеральной плотности костной ткани [10, 12]. Для нивелирования побочных эффектов аГнРГ, связанных с эстрогендефицитом, рекомендуется назначение add-back-терапии, основной целью которой является поддержание уровня эстрогена на уровне, необходимом для сведения побочных эффектов аГнРГ к минимуму при сохранении гипоэстрогенного состояния и основного эффекта аГнРГ, т. е. предупреждения маточного кровотечения. Так, назначение с аГнРГ норэтистерона ацетата 5 мг/день в комбинации с конъюгированным эстрогеном 0,625 мг/день оказалось более эффективным с точки зрения повышения минеральной плотности костной ткани, чем изолированное применение норэтистерона [15, 16]. Назначение с лейпролидом норэтистерона ацетата (5 мг ежедневно) может помочь избежать межменструальных кровотечений и других побочных эффектов лейпролида [17]. Немаловажным преимуществом лейпролида ацетата являются большие интервалы приема, что повышает комплаентность пациентов лечению.

Преимуществом аГнРГ по сравнению с другими препаратами для профилактики АМК является низкий риск развития тромботических осложнений, а также снижение овариальной токсичности при химиотерапии, что, вероятно, связано с ограничением овариального кровотока и десенсibilизацией рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к меньшей уязвимости фолликулов к цитотоксическому действию противоопухолевых препаратов [14, 18]. В исследовании Н.С. Моог и соавт. [18] были сделаны выводы о протективном действии аГнРГ в отношении развития преждевременной недостаточности яичников, снижении риска развития ранней менопаузы и улучшении перспектив фертильности в ходе лечения онкологических пациенток. Однако подход к терапии должен быть индивидуализированным в отношении онкологических больных и учитывать потенциальный риск и пользу для пациентки, поскольку длительное применение аГнРГ приводит к потере минеральной плотности костей и развитию остеопороза, что особенно важно

учитывать у девочек-подростков, которые находятся на пике формирования костной ткани. Не стоит забывать и о психоэмоциональном статусе пациенток, который может усугубиться на фоне приема аГнРГ, поэтому необходимо назначение add-back-терапии одновременно с аГнРГ.

### Медикаментозное лечение

Консервативное лечение, находящее свое применение в большинстве случаев АМК, включает гормональную и гемостатическую терапию [1]. При выборе тактики лечения необходимо учитывать возраст, текущее состояние пациентки, уровень гемоглобина и тромбоцитов, индивидуальный план лечения основного заболевания, риск развития венозных тромбоэмболических осложнений, а также необходимость в контрацепции и сохранении фертильности.

При назначении терапии нельзя забывать о риске развития у пациенток венозных тромбоэмболических осложнений, обусловленных высокими темпами роста и метастазированием опухоли, опухолевыми заболеваниями крови, послеоперационными осложнениями, другими коморбидными состояниями, а также приемом эстрогенных препаратов и КОК [19–23].

Среди наиболее часто применяемых и изученных подходов к лечению — использование высоких доз эстрогенов, КОК, гестагенов, в частности ДМПА и гормональных ВМС.

**Высокие дозы эстрогенов и КОК.** Высокие дозы эстрогенов и КОК показали хорошую эффективность с точки зрения остановки маточных кровотечений, однако имеется ряд противопоказаний к применению эстрогенсодержащих препаратов: наличие тромбозов в анамнезе, врожденная тромбофилия, эстрогенсодержащая опухоль в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, заболевания печени, мигрень с аурой и др. При отсутствии противопоказаний к применению эстрогенсодержащих препаратов при тяжелых АМК, продолжающихся более 2 нед, назначаются высокие дозы эстрогенов или высокодозированные КОК [1, 2]. Эстрогенный компонент в составе КОК связан с повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений, таких как тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии. В исследованиях зарубежных коллег отмечалось развитие гипербилирубинемии и синдрома синусоидальной обструкции печени при лечении КОК у пациенток во время трансплантации костного мозга или стволовых клеток [19–23]. Склонность к гиперкоагуляции, обусловленной самой опухолью, является одним из важных и отличительных факторов, характерных для пациенток этой группы, что также может ограничивать в применении эстрогенсодержащие препараты, поэтому решение о применении их у женщин с онкологическими заболеваниями должно приниматься с учетом индивидуальных

особенностей и оценки соотношения риск—польза. Среди возможных нежелательных эффектов химио- и радиотерапии тошнота и рвота могут усугубляться при приеме высокодозированных КОК, что зачастую снижает приверженность лечению [11]. По сравнению с КОК высокие дозы гестагенов или МПА не вызывают эметогенного эффекта [1, 24]. При развитии острых АМК и отсутствии противопоказаний к приему эстрогенсодержащих средств препаратом выбора является конъюгированный эстроген (Премарин) в дозе 25 мг каждые 4 ч до уменьшения или полной остановки кровотечения. Доза и продолжительность приема эстрогена должны быть минимальными, необходимыми для контроля кровотечения, поскольку высок риск развития венозных тромбоэмболических осложнений. В частности, внутривенное введение эстрогенов не следует продолжать более 24 ч [2]. После достижения контроля над кровотечением целесообразно назначение монофазных КОК с приемом каждые 6–8 ч (от 2 до 4 раз в сутки), содержащих 30–50 мкг этинилэстрадиола и гестаген II поколения, поскольку они с большей вероятностью стабилизируют эндометрий [1, 8]. После остановки кровотечения возможно снижение суточной дозы КОК до 1 табл/сут до окончания 21-дневного курса приема или на срок до восстановления уровня тромбоцитов крови и возникновения менструально-подобного кровотечения отмены [1, 2]. Длительный прием высокодозированных КОК способен привести к гиперплазии эндометрия, что может стать причиной повторных кровотечений, поэтому после остановки кровотечения необходимо снижение дозы препарата. Возможна установка трансдермальной контрацептивной системы, содержащей эстроген и гестаген, преимуществом которой является отсутствие побочных эффектов в виде тошноты и рвоты [2].

**Гестагенные препараты.** Прогестины являются препаратами выбора при АМК, ассоциированных с миелосупрессивной химиотерапией, при наличии противопоказаний к КОК [1, 2]. Ежедневное применение оральных прогестинов подавляет пролиферацию эндометрия, что приводит к остановке кровотечения, однако эффект менее выражен, чем при применении эстроген-гестагенных препаратов [2]. К гестагенным препаратам, применяемым у онкологических пациенток, относятся ДМПА (10–20 мг/сут), норэтиндрона ацетат (5–15 мг/сут), дроспиренон (4 мг/сут) и норэтиндрон (0,35 мг/сут) [1, 2].

**Депо-препарат МПА.** Использование ДМПА эффективно подавляет менструацию примерно у 55–70 % больных в течение года [9, 24, 25]. В ретроспективном исследовании [13] кровотечения от средней до тяжелой степени наблюдались у 9 (21,4 %) из 20 пациенток, принимающих ДМПА, по сравнению с пациентками, получавшими аГнРГ (0 %) и не получавшими лечения (40 %). Однако в группе ДМПА и контрольной группе

потребовалась экстренная остановка АМК с помощью конъюгированного эстрогена, чего не наблюдалось в группе аГнРГ [11]. В проспективном исследовании внутримышечное введение 150 мг ДМПА в комбинации с 3-дневным пероральным приемом 20 мг МПА приводило к остановке АМК в течение 2,6 сут у девочек-подростков [26]. Внутримышечные инъекции МПА назначаются 1 раз в 10–12 нед, при необходимости более быстрого достижения аменореи допустимо сокращение интервала между инъекциями [9, 27]. Возможно подкожное введение препарата у пациенток с тромбоцитопенией и риском развития внутримышечной гематомы при внутримышечном введении [28]. В исследовании 24 девочек-подростков с АМК и анемией пероральное применение МПА в дозе 60–120 мг (5 мг каждые 1–2 ч) в первый день лечения, затем 20 мг ежедневно в течение 10 дней показало высокую эффективность [29]. Полная остановка кровотечения наблюдалась у 25 % пациенток в первые 24 ч и у всех пациенток – к 4-му дню терапии. Аналогичный режим терапии был эффективен у взрослых пациенток [30]. Возможно также применение высокой дозы МПА (60–80 мг 2 раза в день) до полной остановки кровотечения, а затем постепенное снижение дозы до уровня, позволяющего контролировать кровотечение [8]. Однако ациклические кровотечения и кровомазание, возникающие на фоне лечения ДМПА, трудно поддаются лечению, особенно у пациенток, имеющих противопоказания к приему эстрогенов [11, 13].

**Внутриматочные гормональные системы.** ВМС, содержащие левоноргестрел, применимы для лечения АМК, однако неприемлемы для пациенток, желающих забеременеть. Было продемонстрировано, что ВМС, содержащие 52 мкг левоноргестрела, уменьшают обильные менструальные кровотечения и являются более эффективным методом лечения и долгосрочного контроля менструаций по сравнению с ДМПА, норэтиндрона ацетатом и КОК [27, 31, 32]. В ходе опроса врачей, занимающихся детской онкологией, 81 % ответили, что никогда не рекомендовали ВМС для лечения АМК, связывая это с беспокойством о развитии инфекционных и других осложнений, в том числе возможного кровотечения при установке ВМС, недостаточности клинического опыта использования ВМС, отсутствии достаточной базы публикаций, а 24 % опрошенных считают, что их пациентки слишком молоды для использования ВМС, так как не живут половой жизнью [10]. Однако вопреки распространенному мнению, согласно данным Всемирной организации здравоохранения и Центра по контролю и профилактики заболеваний США, использование ВМС у иммуносупрессивных пациенток со злокачественными новообразованиями безопасно [27, 32].

Использование гормональных противозачаточных имплантатов (этоногестрел) у данной когорты пациенток

не исследовалось, однако невозможность предугадать характер маточного кровотечения у онкологических больных ограничивает применение подкожных имплантатов.

При наличии у пациентки ВМС или подкожного имплантата и продолжающемся кровотечении возможно дополнение лечения норэтиндрона ацетатом или МПА с постепенным снижением дозы последнего [1].

### Лечение остро возникших аномальных маточных кровотечений

Первой линией терапии при остром АМК является медикаментозное лечение. Хирургические вмешательства следует рассматривать для гемодинамически нестабильных пациенток и при неэффективности лекарственной терапии. Все вышерассмотренные методы медикаментозного лечения для подавления менструаций (аГнРГ, ДМПА, содержащие левоноргестрел ВМС, подкожный гормональный имплантат) имеют отложенный эффект, следовательно, не могут применяться в качестве стартовой терапии при развившемся кровотечении. Тем не менее эти группы препаратов необходимо применять в комбинации с терапией для лечения острых кровотечений с целью профилактики последующих кровотечений.

**Комбинированные оральные контрацептивы.** Монофазные КОК с 30–50 мкг этинилэстрадиола доказали свою эффективность и являются препаратами выбора в лечении острых эпизодов АМК по сравнению с другими гормональными средствами [1, 2, 4, 8, 33]. Нельзя забывать о возможном риске развития венозных тромбоэмболических осложнений при терапии КОК, особенно у онкологических больных. По показаниям проводятся гемотрансфузия и лечение анемии железосодержащими препаратами [2, 8]. Подросткам рекомендовано продолжать терапию КОК до нормализации уровня тромбоцитов и возникновения менструальноподобного кровотечения отмены [1]. При наличии риска развития рецидива кровотечения стоит рассмотреть альтернативный метод подавления менструации, например с помощью аГнРГ, наряду с лечением острого кровотечения [1]. В проспективном когортном исследовании S. Sica и соавт. [34] было продемонстрировано, что у женщин с острым миелоидным лейкозом, получающих КОК (гестоден 0,075 мг/сут + этинилэстрадиол 0,03 мг/сут) и подкожные инъекции 3,75 мг лейпролида ацетата каждые 28 дней, наблюдались остановка острого кровотечения и длительная аменорея в последующем.

При наличии противопоказаний к эстрогенам возможно назначение высоких доз прогестинов. Пероральный прием МПА по 20 мг 3 раза в день в течение 1 нед, затем 1 раз в день в течение следующих 3 нед был одинаково эффективен при острых маточных кровотечениях по сравнению с КОК, содержащими 35 мкг

этинилэстрадиола, в одном небольшом рандомизированном контролируемом исследовании [30].

**Антифибринолитические препараты.** Негормональным препаратом, одобренным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), является транексамовая кислота [2]. Транексамовая кислота ингибирует превращение плазминогена в плазмин, что снижает объемы кровопотери. Возможен пероральный прием в разовой дозе 10–25 мг/кг до 3 раз в сутки или внутривенное введение препарата при ТМК не более 4 г/сут, длительность лечения до 5 дней [1, 2, 8, 35–37]. Противопоказаниями к применению являются наличие тромбозов в анамнезе, состояние гиперкоагуляции. К противопоказаниям также относится комбинированное применение транексамовой кислоты и КОК, хотя клинический опыт не показывает повышенного риска тромбообразования при их совместном применении [38]. Однако стоит отметить, что в подавляющем большинстве исследований, проводимых с целью оценки безопасности и эффективности транексамовой кислоты в качестве средства для лечения АМК, не были включены пациентки со злокачественными новообразованиями, что также затрудняет оценку риска применения препарата в данной популяции.

### Хирургическое лечение

В случае резистентности к консервативным методам лечения, а также при нестабильном и тяжелом состоянии пациентки одним из подходов является проведение хирургической коррекции. С целью сохранения фертильности у девочек-подростков важен выбор оптимальных хирургических вмешательств, например внутриматочная установка катетера Фолея или аспирационное выскабливание полости матки. Кюретажа у этой группы пациенток, согласно данным исследований, стоит избегать с целью снижения вероятности неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию [1]. Согласно консенсусу, опубликованному АСОГ, необходимым является и послеоперационное назначение медикаментозной терапии или установка гормональной ВМС с целью предотвращения рецидива АМК и контроля менструального цикла при предполагаемом дальнейшем проведении противоопухолевой терапии. Такие варианты остановки кровотечения, как эмболизация маточных артерий и абляция эндометрия, в рутинной практике у подростков не рекомендованы и должны рассматриваться только при опасном для жизни кровотечении ввиду высокого риска развития бесплодия в будущем [8, 38].

### Заключение

Пациентки, проходящие противоопухолевую терапию, входят в группу риска по развитию АМК.

Единые рекомендации по ведению онкологических больных с АМК в настоящее время не разработаны. Ведение таких пациенток требует междисциплинарного и персонализированного подхода. При принятии решения о выборе той или иной тактики должны учитываться такие факторы, как особенности течения и терапии основного заболевания, вероятность развития тех или иных осложнений, а также возраст паци-

ентки и потребность в контрацепции. К приоритетным задачам в ведении пациенток репродуктивного возраста с АМК относится и сохранение репродуктивной функции. Однако, несмотря на высокую эффективность консервативной терапии в большинстве случаев, при отсутствии эффекта и/или тяжелом состоянии пациентки должно быть рассмотрено хирургическое лечение.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Options for Prevention and Management of Menstrual Bleeding in Adolescent Patients Undergoing Cancer Treatment. *Obstet Gynecol* 2021;137(1):e7–15. DOI: 10.1097/aog.0000000000004209
- UpToDate. Management of menorrhagia during chemotherapy. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-menorrhagia-during-chemotherapy#H1>.
- Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143(3):393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666
- Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. Гормональная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2020;19(2):129–35. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-129-135  
Sibirskaia E.V., Pivazyan L.G. Hormonal therapy of abnormal uterine bleeding in women of late reproductive age. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2020;19(2):129–35. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-129-135
- UpToDate. Abnormal uterine bleeding in adolescents: Evaluation and approach to diagnosis. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-adolescents-evaluation-and-approach-to-diagnosis?topicRef=3222&source=see\\_link#](https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-adolescents-evaluation-and-approach-to-diagnosis?topicRef=3222&source=see_link#).
- Адамян Л.В., Петрайкина Е.Е., Сибирская Е.В. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода у девочек-подростков: ведение, диагностика и лечение. *Проблемы репродукции* 2019;25(3):99–103. DOI: 10.17116/repro20192503199  
Adamyan L.V., Petraykina E.E., Sibirskaia E.V. et al. Abnormal uterine bleeding during puberty in adolescent girls: management, diagnosis, and treatment. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction* 2019;25(3):99–103. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20192503199
- UpToDate. von Willebrand disease (VWD): Gynecologic and obstetric considerations. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/von-willebrand-disease-vwd-gynecologic-and-obstetric-considerations?topicRef=116&source=see\\_link#H3966520968](https://www.uptodate.com/contents/von-willebrand-disease-vwd-gynecologic-and-obstetric-considerations?topicRef=116&source=see_link#H3966520968).
- Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding. *Obstet Gynecol* 2019;134(3):e71–83. DOI: 10.1097/aog.0000000000003411
- Kirkham Y.A., Ornstein M.P., Aggarwal A., McQuillan S. No. 313-Menstrual Suppression in Special Circumstances. *J Obstet Gynaecol Can* 2019;41(2):e7–17. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.11.030
- Close A.G., Jones K.A., Landowski A. et al. Current practices in menstrual management in adolescents with cancer: A national survey of pediatric oncology providers. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e27961.
- Meirow D., Rabinovici J., Katz D. et al. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. *Cancer* 2006;107(7):1634–41.
- Ghalie R., Porter C., Radwanska E. et al. Prevention of hypermenorrhea with leuprolide in premenopausal women undergoing bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 1993;42(4):350–3. DOI: 10.1002/ajh.2830420404
- Quaas A.M., Ginsburg E.S. Prevention and treatment of uterine bleeding in hematologic malignancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:3–8.
- Chang K., Merideth M.A., Stratton P. Hormone use for therapeutic amenorrhea and contraception during hematopoietic cell transplantation. *Obstet Gynecol* 2015;126(4):779–84. DOI: 10.1097/aog.0000000000001031
- Sadler Gallagher J., Feldman H.A., Stokes N.A. et al. The effects of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with add-back therapy on quality of life for adolescents with endometriosis: A randomized controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:215–22.
- DiVasta A.D., Feldman H.A., Sadler Gallagher J. et al. Hormonal add-back therapy for females treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;126:617–27.
- Bates J.S., Buie L.W., Woodis C.B. Management of menorrhagia associated with chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with hematologic malignancy. *Pharmacotherapy* 2011;31:1092–110.
- Moore H.C., Unger J.M., Phillips K.A. et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1413204
- Kloehn J., Brodt G., Ernst J., Gruhn B. Analysis of risk factors for hepatic sinusoidal obstruction syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022;148(6):1447–55. DOI: 10.1007/s00432-021-03732-1
- Johann L., Gruhn B. Analysis of laboratory parameters before the occurrence of hepatic sinusoidal obstruction syndrome in children, adolescents, and young adults after hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2024;150(1):9. DOI: 10.1007/s00432-023-05561-w
- Mahajan A., Brunson A., White R., Wun T. The epidemiology of cancer-associated venous thromboembolism: An update. *Semin Thromb Hemost* 2019;45(4):321–5. DOI: 10.1055/s-0039-1688494
- Ko R.H., Thornburg C.D. Venous thromboembolism in children with cancer and blood disorders. *Front Pediatr* 2017;5:12. DOI: 10.3389/fped.2017.00012
- Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. и др. Эстрогены и комбинированные оральные контрацептивы. *Вопросы*

- гинекологии, акушерства и перинатологии 2020;19(2):118–23. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-118-123
- Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A. et al. Estrogens and combined oral contraceptives. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2020;19(2):118–23. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-118-123
24. Black A., Guilbert E., Costescu D. et al. Canadian Contraception Consensus (part 3 of 4): chapter 8 - progestin-only contraception. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38:279–300.
25. Quint E.H. Menstrual and reproductive issues in adolescents with physical and developmental disabilities. *Obstet Gynecol* 2014 Aug;124(2Pt 1):367–75. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000387
26. Ammerman S.R., Nelson A.L. A new progestogen-only medical therapy for outpatient management of acute, abnormal uterine bleeding: A pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:499.e1–5.
27. Curtis K.M., Jatlaoui T.C., Tepper N.K. et al. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(RR-4):1–66.
28. Dragoman M.V., Gaffield M.E. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): A systematic review. *Contraception* 2016;94(3):202–15. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.02.003
29. Aksu M.F., Madazli R., Budak E. et al. High-dose medroxyprogesterone acetate for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in 24 adolescents. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1997;37(2):228–31. DOI: 10.1111/j.1479-828x.1997.tb02260.x
30. Munro M.G., Mainor N., Basu R. et al. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):924–9. DOI: 10.1097/01.aog.0000238343.62063.22
31. Lethaby A., Hussain M., Rishworth J.R., Rees M.C. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD002126. DOI: 10.1002/14651858.CD002126.pub2
32. Adeyemi-Fowode O.A., Santos X.M., Dietrich J.E., Srivaths L. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use in female adolescents with heavy menstrual bleeding and bleeding disorders: Single institution review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:479–83.
33. Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Колтунов И.Е., Выхристюк Ю.В. Современная классификация и методы коррекции аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. *Трудный пациент* 2021;19(4):18–24. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-4-18-24
- Sibirskaya E.V., Pivazyan L.G., Koltunov I.E., Vykhristyuk Yu.V. Modern classification and methods of correction of abnormal uterine bleeding in women of late reproductive age. *Trudnyy patsient = Difficult Patient* 2021;19(4):18–24. (In Russ.). DOI: 10.224412/2074-1005-2021-4-18-24
34. Sica S., Salutari P., Di Mario A. et al. Treatment and prophylaxis of hypermenorrhea with leuprorelin in premenopausal women affected by acute leukemia at diagnosis. *Am J Hematol* 1996;51(3):248, 249. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199603)51:3<248::aid-ajh17>3.0.co;2c
35. Thorne J.G. Heavy menstrual bleeding: Is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception [commentary]? *Contraception* 2018;98:1–3.
36. O'Brien S., Saini S., Ziegler H. et al. An open-label, single-arm, efficacy study of tranexamic acid in adolescents with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019;32(3):305–11. DOI: 10.1016/j.jpag.2019.01.009
37. Bryant-Smith A.C., Lethaby A., Farquhar C., Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):CD000249. DOI: 10.1002/14651858.CD000249.pub2
38. Moon L.M., Perez-Milicua G., Dietrich J.E. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29:328–36. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000394

**Вклад авторов**

Л.В. Адамян: концепция и дизайн исследования;

Е.В. Сибирская, Л.Г. Пивазян, С.Г. Исаева: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи;

С.Л. Барсегян, Е.А. Зарова: сбор и обработка материала, написание статьи.

**Authors' contributions**

L.V. Adamyan: study concept and design;

E.V. Sibirskaya, L.G. Pivazyan, S.G. Isaeva: study concept and design, editing the article;

S.L. Barseghyan, E.A. Zarova: collection and processing of materials, writing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Л.В. Адамян / L.V. Adamyan: <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>

Е.В. Сибирская / E.V. Sibirskaya: <https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

Л.Г. Пивазян / L.G. Pivazyan: <https://orcid.org/0000-0002-6844-3321>

С.Г. Исаева / S.G. Isaeva: <https://orcid.org/0000-0002-8560-0181>

С.Л. Барсегян / S.L. Barseghyan: <https://orcid.org/0009-0000-5631-6627>

Е.А. Зарова / E.A. Zarova: <https://orcid.org/0000-0003-4693-6886>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 06.06.2024. **Принята к публикации:** 21.07.2024. **Опубликована онлайн:** 27.12.2024.

**Article submitted:** 06.06.2024. **Accepted for publication:** 21.07.2024. **Published online:** 27.12.2024.