

Зміст навчального матеріалу
«Порушення функцій репродуктивної системи.
Аномальні маткові кровотечі»

Аномальні маткові кровотечі (Abnormal uterine bleeding, AUB) – узагальнююче поняття для будь-якого розладу менструального циклу, що включає зміни регулярності та частоти менструації, тривалості кровотечі або кількості крові, що втрачається (вагітність та патологія шийки матки виключені).

Тривалість менструального циклу в нормі складає 24-38 діб. Тривалість менструації в нормі - 3-8 діб. В нормі максимальна крововтрата в межах одного циклу становить максимум 80мл. (ACOG, 2017).

Класифікація. Існує кілька систем класифікації AUB.

Однією із класифікацій, що все більше визнається на теперішній час, є система PALM-COEIN, розроблена Міжнародною федерацією акушерів-гінекологів (FIGO), 2011. PALM являє собою структурні, органічні причини, що можуть бути оцінені за допомогою методів візуалізації (УЗД та ін.) та/або патогістології: **Р** - Поліпи, **А** - Аденоміоз, **L** - Лейоміома, **М** – Малігнізація та Гіперплазія. Група категорій COEIN включає причини, що не пов'язані зі структурною патологією: **С** - Коагулопатія, **О** - Овуляторні порушення, **Е** - Ендоетріальні порушення (розлади регуляторних механізмів гемостазу в ендометрії на локальному рівні внаслідок порушення рецепції, ангиогенезу, збільшення синтезу простагландинів, наприклад, через запальні захворювання), **I** - Ятрогенні та **N** -Не класифіковані причини.

Група експертів FIGO запропонувала також відмовитися від застарілих термінів «менорагія», «метрорагія», «гіпер-», «гіпоменорея», «дисфункціональні маткові кровотечі» та прийняла нову термінологію для найпоширеніших типів AUB:

- **HMB** (heavy menstrual bleeding) - надмірна менструальна кровотеча. HMB - найпоширеніший вид порушень менструального циклу. Цей термін замінює старий «менорагія», є простим та легко перекладається на різні мови. Все більше гайдлайнів присвячено саме HMB.

HMB визначається як втрата крові більше 80 мл за період менструації. Насправді методи кількісної оцінки менструальної крововтрати є неточними. Тому за рекомендаціями NICE (2018), враховуючи труднощі в щомісячній оцінці крововтрати, вибір тактики ведення визначається не за результатом вимірювання крововтрати або рівнем гемоглобіну та феритину. Переважно цей клінічний діагноз ґрунтується на сприйнятті пацієнтом втрати крові (дистрес, порушення працездатності, сексуальної активності та якості життя в цілому).

- **IMB**(intermenstrual bleeding): міжменструальна кровотеча.

- **PCB**(postcoital bleeding): кровотеча після сексу. Часто пов'язані з патологіями шийки матки.

- **PMB** (postmenopausal bleeding): кровотеча через 1 рік після припинення менструації (за виключенням патології ендометрію або атрофії піхви).

- **БЕО** («bleeding of endometrial origin»): «кровотеча ендометріального походження», діагноз виключення, замінив термін "дисфункціональна маткова кровотеча" (DUB).

Аномальні маткові кровотечі також поділяють на гострі та хронічні. **Хронічна кровотеча** - це маткова кровотеча, аномальна за обсягом, регулярністю та (або) за частотою, що спостерігається протягом 6 місяців і більше. **Гостра кровотеча** - епізод сильної кровотечі, що вимагає термінового втручання з метою запобігання подальшої крововтрати. Гостра АУВ може виникнути вперше або на тлі вже існуючої хронічної аномальної маткової кровотечі.

Термін «дисфункціональні маткові кровотечі» (ДМК) раніше використовувався для опису кровотеч, які обумовлені порушенням циклічної секреції гормонів яєчників та не пов'язані з органічними захворюваннями та з екстрагенітальною патологією.

Класифікація ДМК за віком:

- ДМК у пубертатному віці (ювенільні маткові кровотечі);
- ДМК у репродуктивному віці;
- ДМК у пременопаузальному віці.

Класифікація ДМК за характером порушень менструального циклу та функціонально-морфологічними змінами:

I. Ановуляторні ДМК:

А. Короткочасна персистенція фолікула. Б. Тривала персистенція фолікула.

В. Атрезія незрілого фолікула.

II. Овуляторні ДМК:

А. Укорочення фолікулінової фази.

В. Укорочення лютеїнової фази.

С. Подовження лютеїнової фази.

ДМК за рівнем естрогенів поділяються на гіперестрогенні (більшість ДМК) та гіпоестрогенні (частіше у пубертатний період, але можуть спостерігатись і у репродуктивному віці).

Хоча будь-яка форма ДМК зустрічається у різні вікові періоди життя жінки, але у пубертатному та пременопаузальному періодах частіше виникають ановуляторні ДМК. Ювенільні маткові кровотечі частіше проходять за типом атрезії незрілого фолікула (ановуляторні), у пременопаузальному – за типом тривалої персистенції фолікула (ановуляторні). У репродуктивному віці ДМК частіше є овуляторними, рідше ановуляторні – за типом короткочасної персистенції фолікула.

Згідно з новою термінологією термін «дисфункціональна маткова кровотеча», що раніше використовувався як синонім АУВ або у випадках, коли не було виявлено органічної або системної патології, не включений в дану класифікаційну систему. Від застосування цього терміна рекомендується відмовитися, оскільки пацієнтки, що потрапляють під цю категорію, зазвичай мають будь-яку причину аномальних маткових кровотеч або їх поєднання: порушення овуляції (АУВ-О) або порушення функціонального стану ендометрію (АУВ-Е).

Обстеження жінок з АУВ

Обстеження жінок з АУВ має включати ретельний збір анамнезу, фізикальний огляд, гінекологічне обстеження, проведення відповідної лабораторної та візуальної діагностики. Для виключення можливої вагітності - визначення рівня β -ХГЛ у сироватці крові.

Уточнюють характер менструального циклу, його становлення, наявність гінекологічних захворювань, факторів ризику гіпотиреозу, порушення згортання крові. Також запитують про прийом лікарських препаратів (КОК, прогестогенів, НПЗЗ, антикоагулянтів и ін.), використання внутрішньоматкових контрацептивів.

Такі параметри менструального циклу, як регулярність, частота і тривалість, легко встановлюються на основі даних менструального календаря, тоді як величина менструальної крововтрати є досить суб'єктивним показником.

Діагностичні заходи

- 1.** Всім жінкам з НМВ необхідно рекомендувати загальний аналіз крові.
- 2.** Коагулограму слід рекомендувати жінкам, які:
 - мають НМВ з періоду менархе
 - мають особистий або сімейний анамнез, що свідчить про розлади зсідання крові (наприклад, хвороба фон Віллебранда), (NICE, 2018).
- 3.** Не рекомендовано проводити дослідження феритину сироватки крові всім жінкам з НМВ (NICE, 2018).
- 4.** Не рекомендовано тестування на жіночі гормони для всіх жінок з НМВ (NICE, 2018).
- 5.** Не рекомендовано тестування на гормони щитовидної залози всім жінкам з НМВ, за включенням наявності ознак та симптомів захворювання щитовидної залози (NICE, 2018).
- 6.** Вагінальне УЗД є першою лінією додаткового дослідження.
- 7. Амбулаторна (аспіраційна) біопсія ендометрію (БЕ) або амбулаторна гістероскопія** - слід рекомендувати, якщо:
 - Постменопаузальні кровотечі та товщина ендометрію на TV УЗ > 4 мм.
 - Всім жінкам з АУВ віком старше 45 років.
 - НМВ з міжменструальними кровотечами.
 - Неефективне медикаментозне лікування.
 - Перед аблацією ендометрію.
 - Наявні фактори ризику патології ендометрію (ожиріння, $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ або вага > 90 кг; цукровий діабет, СПКЯ, непліддя).
- 8. Амбулаторна гістероскопія з біопсією** може бути показана, якщо:
 - Спроба амбулаторної аспіраційної БЕ не вдалася.
 - Проба біоптата при амбулаторній БЕ недостатня для оцінки гістопатології.
 - TV УЗД ОМТ є непереконовим, наприклад, для встановлення точної локалізації підслизової або інтрамуральної лейоміоми.
 - При TV УЗ вивлено структурну патологію, яка підлягає лікуванню (наприклад, підтверджений поліп ендометрію) та наявні засоби для проведення резекції. Слід дотримуватися правила «побачив-вилікував».
- 9.** Отже, для діагностики причин АУВ віддають перевагу амбулаторній гістероскопії і амбулаторній (аспіраційній) біопсії, як менш травматичним процедурам.
- 10. Гістерорезектоскопія із загальною або регіонарною анестезією** може бути показана, якщо:
 - Пацієнт не переносить амбулаторну процедуру.

- Шийка матки потребує розширення, щоб увійти в порожнину.
- Для лікування великих поліпів або підслизової міоми.

На підставі результатів досліджень, залежно від виявленої причини, АUB відносять до тієї чи іншої категорії відповідно до класифікаційної системи PALM-COEIN.

Особливості обстеження жінок

з підозрою на підслизову міому, поліпи або патологію ендометрію

- 1.Необхідно пам'ятати, що УЗД ОМТ має обмежені можливості щодо виявлення причин АUB порожнини матки у жінок з підозрою на патологію ендометрію та НМВ(NICE, 2018).
- 2.Слід запропонувати амбулаторну гістероскопію з біопсією ендометрію (БЕ) жінкам з НМВ, анамнез яких свідчить про підслизову міому, поліпи або патологію ендометрія якщо:
 - наявні постійні міжменструальні кровотечі;
 - наявні постійні нерегулярні кровотечі;
 - нечасті НМВ у жінок з ожирінням або синдромом полікістозних яєчників;
 - жінки приймають тамоксифен;
 - медикаментозне лікування НМВ було невдалим (NICE, 2018).
- 3.Якщо жінка відмовляється від амбулаторної гістероскопії або неможливо організована служба амбулаторної гістероскопії (не має можливості дотриматися правила «побачив-вилікував»), необхідно запропонувати гістероскопію під загальною або регіонарною анестезією (NICE, 2018).
- 4.Не пропонуйте аспіраційну біопсію ендометрію жінкам з НМВ. Отримати зразок ендометрію у них можна лише під час діагностичної гістероскопії (NICE, 2018).

Інші засоби діагностики

- 1.Не рекомендовано використовувати МРТ як діагностичний засіб першої лінії для АUB (NICE, 2018).
- 2.Не рекомендовано використовувати кюретаж для діагностики АUB (NICE, 2018).

Лікування АUB

- 1.При виборі лікування важливо враховувати та обговорювати з жінкою наступне:
 - переваги та ризики різних варіантів лікування;
 - будь-які супутні захворювання;
 - існуючі протипоказання до терапії;
 - наявність або відсутність міоми (включаючи розмір, кількість і місце розташування вузлів), поліпів, патології ендометрію або аденоміозу;
 - інші симптоми, такі як тиск і біль.
 - чи планує жінка вагітність; чи хоче жінка зберегти свою фертильність та / або матку.
- 2.Жінкам з АUB та поліпом ендометрію показана гістероскопічна поліпектомія.
- 3.Жінкам з субмукозною міомою необхідно рекомендувати гістероскопічну міомектомію.

Особливості лікування жінок з НМВ

без виявленої органічної патології або міомою $d < 3$ см (за виключенням субмукозної лейоміоми), або при підозрі та діагностованому аденоміозі

Початкове лікування НМВ за відсутності структурних або гістологічних аномалій має бути медикаментозним:

1.Терапія прогестогенами. Призначаються циклічні оральні або локальні внутрішньоматкові (внутрішньоматкова система з левоноргестрелом, LNG-IUS) прогестогени.

- Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом(LNG-IUS) використовується для лікування НМВ (за умови тривалого використання не менше 12 місяців) у жінок з:

- не виявленою органічною патологією;
- міомою $d < 3$ см, яка не спричинює деформації порожнини матки;
- підозрою або діагностованим аденоміозом (NICE, 2018).

При призначенні LNG-IUS необхідно пояснити жінкам про очікувані зміни менструального циклу, особливо в першій кількці циклів, які можуть тривати і більше 6 місяців.

Зрозуміло, що LNG-IUS не підходить жінкам, які бажають завагітніти.

-Циклічні оральні прогестогени - норетистерон по 15 мг щодня в циклічному режимі з 6 по 26 день менструального циклу (NICE, 2018).

2. Негормональні фармакологічні методи лікування (NICE, 2018):

-Транексамова кислота - призначається у разі інтенсивної кровотечі (внутрішньовенно чи перорально).

НПЗЗ (нестероїдні протизапальні засоби), крім ацетилсаліцилової кислоти - призначаються у звичайних дозах.

3. Інші гормональні фармакологічні методи лікування:

-Комбінована гормональна контрацепція

При призначенні КОК повинні бути виключені всі можливі протипоказання, які відображені в Медичних критеріях прийнятності для використання методів контрацепції (ВООЗ, 2015).

-Агоністи гонадотропін-релізінг гормону (GnRH).

Використовуються лише в короткостроковій перспективі через гіпоестрогенний стан, в тому числі ризик остеопорозу. Можуть використовуватися передопераційно для зменшення міоми або з метою пригнічення ендометрію для посилення візуалізації при гістероскопії. При тяжкому перебігу НМВ дають можливість пацієнту підвищити гемоглобін, забезпечуючи перепочинок від кровотечі.

4.Якщо лікування неефективне, або жінка відмовляється від фармакологічного лікування, або симптоми є вираженими, слід розглянути :

-Додаткові дослідження з метою діагностики причини НМВ, якщо це необхідно (див. розділ обстеження жінок з підозрою на субмукозну лейоміому).

-Альтернативні варіанти лікування, включаючи:

- фармакологічні варіанти,які ще не пробували;
- хірургічні варіанти:абляції ендометрію другого покоління та ін.

Абляція ендометрію на достатню глибину перешкоджає регенерації ендометрію. Абляція підходить жінкам, розміри матки у яких не більше як 10 тижнів вагітності, та міоми $d < 3$ см, які не планують вагітніти.

Методики I покоління значною мірою були замінені більш новими методиками II покоління, включаючи: impedance controlled endometrial ablation (Novosure™), thermal uterine balloon therapy, microwave ablation (Microsulis™).

Як правило, для абляції ендометрію повинні використовуватися методики II покоління. Після такого лікування 40% жінок мають аменорею, у 40% - помітно

зменшується менструальна втрата, а 20% - не матимуть різниці у характері кровотечі.

Вагітність після абляції малоймовірна, але все ж таки можлива (1%). Під час вагітності після абляції ендометрію підвищується ризик серйозних ускладнень, включаючи небезпечні для життя кровотечі, передлежання плаценти, невиношування вагітності. Отже, після абляції ендометрію жінкам необхідно уникати наступних вагітностей та використовувати ефективні засоби контрацепції.

Важливо зазначити, що існують дослідження, в яких показано, що абляція ендометрію не забезпечує повного та стійкого руйнування ендометрію, а утворення внутрішньоматкових адгезій може перешкоджати майбутньому гістологічному дослідженню ендометрію.

Особливості лікування жінок з НМВ та міомою $d \geq 3$ см

Клінічні настанови National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018, пропонують наступні рекомендації:

1. Якщо під час проведення досліджень та до призначення остаточного лікування потрібне фармакологічне лікування, слід запропонувати транексамову кислоту та / або НПЗЗ.
2. При виборі методу лікування жінок з міомою $d \geq 3$ см слід враховувати розмір, місце розташування, кількість вузлів та ступінь вираженості симптомів.
3. Слід розглядати наступні методи лікування:
 - Фармакологічні:
 - Негормональні:
 - Транексамова кислота.
 - НПЗЗ.
 - Гормональні:
 - Комбінована гормональна контрацепція.
 - Циклічні оральні прогестогени.
 - Можливе використання LNG-IUS.
 - Емболізація маткової артерії - можна розглянути випадку лікування аномальних кровотеч, спричинених великими симптоматичними міомами. Емболізація може зменшити кровотечу і вираженість симптомів на 60–90%.
 - Хірургічні:
 - міомектомія;
 - гістеректомія.
4. Слід пояснити жінкам, що ефективність фармакологічних методів лікування НМВ може бути обмежена у жінок з міомою, яка значно перевищує $d \geq 3$ см.
5. Якщо потрібна додаткова інформація про положення міоми, розмір, кількість вузлів та кровопостачання, слід розглянути необхідність МРТ ОМТ.
6. Можна розглядати абляцію ендометрію II покоління як варіант лікування для жінок з НМВ та міомою $d \geq 3$ см.
7. Попередню терапію агоністами гонадоліберину перед гістеректомією та міомектомією слід розглядати, якщо наявна міома матки великих розмірів або деформація порожнини матки.

Шлях і спосіб гістеректомії

Обговорюючи із жінкою шлях гістеректомії (лапароскопія, лапаротомія або вагінальна), проведіть індивідуальну оцінку та врахуйте її уподобання (NICE, 2018).

Видалення яєчників при гістеректомії

Видаляти яєчники при гістеректомії необхідно лише за висловленим бажанням та усвідомленою згодою жінки після обговорення всіх супутніх ризиків та переваг, (NICE, 2018).

Дилатація та кюретаж

Не рекомендується використовувати дилатацію та кюретаж як варіант лікування НМВ, (NICE, 2018).

Аномальна матова кровотеча та гіперплазія ендометрію

Гіперплазія ендометрію (ГЕ) визначається як нерегулярна проліферація залоз ендометрію зі збільшенням співвідношення залоз до стромы порівняно з ендометрієм, що проліферує.

Рак ендометрію є найпоширенішим гінекологічним злоякісним захворюванням у західному світі, а гіперплазія ендометрію, як відомо, є його попередником.

Найбільш частим симптомом гіперплазії ендометрію є аномальні маткові кровотечі, зокрема НМВ, ІМВ, РМВ.

Фактори ризику гіперплазії ендометрію. На теперішній час визначені декілька факторів ризику гіперплазії ендометрію, а отже необхідним є виявлення та моніторинг цих факторів.

Гіперплазія ендометрію розвивається при відносній або абсолютній гіперестрогенії, коли естроген стимулює ріст клітин ендометрію шляхом зв'язування з рецепторами естрогену в ядрах клітин ендометрію. Встановлені фактори ризику гіперплазії ендометрію підтримують цю етіологію: підвищення ІМТ при надмірній периферійній конверсії андрогенів у жировій тканині в естроген; ановуляція, пов'язана з синдромом перименопаузи або полікістозних яєчників (PCOS); естрогенсекретуючі пухлини яєчників, наприклад гранульозоклітинні пухлини; та індукована медикаментами стимуляція ендометрію, наприклад використання системної замісної терапії естрогенами або тривале використання тамоксифену.

Доведено, що естрогенова замісна терапія пов'язана з підвищеною частотою гіперплазії у будь-яких дозах і не рекомендується застосовувати жінкам з збереженими матками.

Хоча вважається, що естрогенна стимуляція ендометрію є основним етіологічним фактором ризику розвитку даного захворювання, також важливу роль у виникненні гіперплазії можуть відігравати імуносупресія та інфекції.

Класифікація. Рекомендується переглянута класифікація BOOЗ, 2014 (RCOG/BSGE, 2016). За цією класифікацією гіперплазію ендометрію поділяють на дві групи, виходячи з наявності атипії: **(I) гіперплазія без атипії; та (II) атипова гіперплазія.**

Діагностика. Гіперплазію ендометрію часто підозрюють у жінок, які мають аномальні маткові кровотечі. Однак для підтвердження діагнозу необхідний гістологічний аналіз зразків тканини ендометрію.

1.Рекомендованим методом для дослідження ендометрію є амбулаторна біопсія ендометрію.

Амбулаторна біопсія ендометрію є зручним методом діагностики і має високу точність щодо діагностики раку ендометрію, але є менш точною для діагностики

гіперплазії. Незважаючи на негативний результат біопсії, у 2% жінок все ще буде гіперплазія ендометрію.

1. Слід розглянути необхідність діагностичної гістероскопії для поліпшення або полегшення отримання зразка ендометрію, особливо якщо амбулаторна БЕ не є доступною.
2. Потрібно проводити гістероскопію з метою прямої візуалізації та біопсії порожнини матки, коли діагностовано гіперплазію ендометрію з поліпом чи інше вогнищеве ураження ендометрію, або якщо є підозра на внутрішньоматкові структурні утворення.
3. Діагностичну гістероскопію можна проводити в амбулаторних умовах за допомогою мінігістероскопів та без необхідності проведення загальної анестезії або вагінального інструментарію.
4. Трансвагінальне УЗД.
5. Недостатньо доказів, що використання комп'ютерної томографії (КТ), МРТ, біомаркерів при діагностиці покращують результат лікування гіперплазії ендометрію. Тому їх рутинне використання не рекомендується.

Гіперплазія ендометрію без атипії (враховано рекомендації RCOG, 2016)

Первинна тактика ведення жінок з гіперплазією без атипії

1. Жінки повинні бути поінформовані, що ризик прогресування гіперплазії ендометрію без атипії до раку ендометрію становить менше 5% за 20 років і що більшість випадків гіперплазії без атипії спонтанно регресують під час спостереження.
2. Фактори ризику, такі як ожиріння та використання гормональної замісної терапії (ЗГТ), повинні бути визначені і, по можливості, усунуті.
3. При наявності гіперплазії без атипії можна проводити лише спостереження з подальшою БЕ, щоб забезпечити регресію захворювання. Однак жінки повинні бути поінформовані, що лікування прогестогенами має більш високий показник регресії захворювання у порівнянні зі спостереженням.
4. Лікування прогестогеном показано жінкам з гіперплазією без атипії, якщо немає регресу захворювання після спостереження (через ризик виникнення раку ендометрію) та жінкам з аномальною матковою кровотечею.

Перша лінія медикаментозного лікування гіперплазії без атипії

1. Безперервний пероральний прийом прогестогену або місцева внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел (LNG-IUS)- ефективні для досягнення регресії гіперплазії без атипії.
2. LNG-IUS рекомендується як медичне лікування першої лінії, оскільки порівняно з пероральними прогестогенами має більш високий показник регресії гіперплазії та кровотечі, меншу кількість побічних ефектів.
3. Безперервний пероральний режим прийому прогестогенів- медроксипрогестерон 10–20 мг/добу або норетистерон 10–15 мг/добу.
4. Циклічні прогестогени не слід застосовувати через меншу ефективність щодо регресії гіперплазії без атипії порівняно з безперервним пероральним прийомом прогестогенів або LNG-IUS.

Тривалість лікування та спостереження за гіперплазією без атипії

1. Лікування пероральними прогестогенами або LNG-IUS повинно тривати мінімум 6 місяців, щоб викликати гістологічну регресію ГЕ без атипії.

2. Якщо жінка добре переносить LNG-IUS та не планує вагітність, слід заохочувати жінку зберігти LNG-IUS до 5 років, оскільки це знижує ризик рецидиву, особливо якщо її застосування зменшує симптоми аномальної маткової кровотечі.
3. Після діагностики гіперплазії без атипії рекомендується проводити спостереження за ендометрієм, що включає амбулаторну аспіраційну БЕ.
4. Спостереження за ендометрієм (а саме БЕ) слід рекомендувати мінімум через 6-місячні інтервали. Однак графіки спостереження повинні бути індивідуальними та відповідати змінам клінічного стану жінки. Перед зняттям з обліку слід отримати щонайменше дві (з інтервалом 6 міс) послідовні негативні біопсії.
5. Жінкам слід порадити звертатися, якщо АУВ повториться після завершення курсу лікування, оскільки це може свідчити про рецидив захворювання.
6. Для жінок з підвищеним ризиком рецидиву (жінки з ІМТ \geq 35; жінки, які отримували пероральні прогестогени) рекомендується проводити біопсію ендометрію кожні 6 міс. Після отримання 2-х послідовних негативних БЕ слід розглянути тривале спостереження шляхом щорічних БЕ.

Отже, як показують рандомізовані дослідження, лікування гіперплазії ендометрію прогестогенами має тривати принаймні 6 місяців. Якщо гіперплазія ендометрію зберігається протягом 12 місяців, незважаючи на лікування, ризик виникнення раку ендометрію є високим, а шанси регресу захворювання низькі, тому рекомендується гістеректомія. Щорічні біопсії ендометрію можуть бути рекомендованими жінкам високого ризику, але схеми спостереження повинні бути індивідуалізованими. При розробці плану ведення пацієнтки необхідно враховувати ризик раку ендометрію, супутні захворювання, наявність аномальних кровотеч та таких факторів лікування, як реакція, толерантність, а також побажання пацієнта.

Особливості хірургічного лікування жінок з гіперплазією без атипії

1. Гістеректомія не повинна розглядатися як перша лінія лікування гіперплазії без атипії, оскільки терапія прогестогеном викликає гістологічну та симптоматичну ремісію у більшості жінок та дозволяє уникнути ускладнень, пов'язаних з видаленням матки.
2. Гістеректомія показана жінкам з гіперплазією без атипії, які не хочуть зберегти свою фертильність, якщо:
 - гіперплазія без атипії прогресує до атипової гіперплазії;
 - немає гістологічного регресу гіперплазії, незважаючи на 12 місяців лікування;
 - має місце рецидив гіперплазії ендометрію після закінчення лікування прогестогеном;
 - спостерігаються постійні кровотечі;
 - жінка відмовляється проходити спостереження за ендометрієм або виконувати медичне лікування.
3. Жінкам в постменопаузі, які потребують хірургічного лікування гіперплазії без атипії, разом із гістеректомією слід запропонувати двосторонню сальпінгооваріектомію.
4. Для жінок в пременопаузі рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; однак двостороння сальпінгектомія повинна бути розглянута, оскільки це може зменшити ризик раку яєчників у майбутньому.

5. Лапароскопічна гістеректомія є кращим методом лікування у порівнянні з абдомінальною, оскільки асоціюється з більш коротким терміном перебуванням у лікарні, меншим післяопераційним болем та швидшим одужанням.
6. Абляція ендометрію не рекомендується для лікування гіперплазії ендометрію, оскільки не забезпечує повне і стійке руйнування ендометрію, а утворення внутрішньоматкових адгезій може перешкоджати майбутньому гістологічному дослідженню ендометрію.

Атипова гіперплазія (враховано рекомендації RCOG, 2016)

Ризик розвитку раку ендометрію найвищий при атиповій гіперплазії. Випадкове контрольоване дослідження 7947 жінок з діагнозом атипова гіперплазія, виявило, що кумулятивний ризик раку за 4 роки склав 8% та збільшився до 12,4% через 9 років і до 27,5% після 19 років спостереження.

Первинна тактика ведення жінок з атиповою гіперплазією ендометрію

1. Жінкам з атиповою гіперплазією повинна бути проведена тотальна гістеректомія через ризик виникнення раку та прогресування злякисного процесу.
2. Лапароскопічна тотальна гістеректомія є кращим методом ніж абдомінальна, оскільки асоціюється з більш коротким терміном перебуванням у лікарні, меншим післяопераційним болем та швидшим одужанням.
3. Інтраопераційна рутинна лімфаденектомія не є корисними.
4. Зважаючи на ризик злякисного утворення, двосторонню сальпінго-оваріектомію слід проводити всім жінкам в період менопаузи та постменопаузи під час гістеректомії при атиповій гіперплазії.
5. Для жінок в пременопаузі рішення про видалення яєчників має бути індивідуальним; однак слід розглядати двосторонню сальпінгектомію, оскільки це може зменшити ризик раку яєчників у майбутньому.

Однак, існують менш чіткі докази щодо абсолютної необхідності сальпінгооваріектомії у жінок в пременопаузі з діагнозом атипова гіперплазія. Дослідження показали, що двостороння сальпінгооваріектомія пов'язана із збільшенням смертності у жінок віком менше 50 років, які перенесли гістеректомію при доброякісному захворюванні. Жінкам в пременопаузі, які перенесли гістеректомію та двосторонню сальпінгооваріектомію при гіперплазії ендометрію, необхідно розглянути можливість заміни естрогенів, за відсутності протипоказань до їх застосування, до віку природної менопаузи, щоб мінімізувати ризики хірургічного менопаузи. Ці міркування слід обговорити з жінкою.

6. Абляція ендометрію не рекомендується, оскільки не забезпечує повне і стійке руйнування ендометрію, а утворення внутрішньоматкових адгезій може перешкоджати майбутньому гістологічному дослідженню ендометрію.

Тактика ведення жінок з атиповою гіперплазією ендометрію, які бажають зберегти свою фертильність або не підходять до операції

1. Жінок, які бажають зберегти свою фертильність, слід проінформувати дати поради, враховуючи ризики, пов'язані з малігнізацією процесу.
2. Дослідження повинні бути спрямовані на виключення раку ендометрію або супутнього раку яєчників.

Щоб виключити наявний рак яєчника та рак ендометрію перед плануванням вагітності таким жінкам слід проводити дослідження онкомаркери, такі як СА-125 та візуалізацію за допомогою TVУЗД ОМТ та/або МРТ-сканування (хоча надійні порівняльні дані щодо цього питання відсутні).

3.Результати досліджень, гістології, маркерів пухлини повинні бути переглянуті на багатодисциплінарному засіданні та складений індивідуальний план ведення.

4.В якості лікування першої лінії рекомендується LNG-IUS, пероральні прогестогени є другою найкращою альтернативою.

5.Після того, як фертильність більше не потрібна, слід запропонувати гістеректомію з огляду на високий ризик рецидиву захворювання.

Підсумовуючи, слід зазначити, що планування вагітності для жінок з атиповою гіперплазією є можливим. Згідно існуючих досліджень чверть таких жінок народили, але ці результати базуються виключно на невеликих дослідженнях. Безпека є невизначеною. Важливо, щоб початковий діагноз таким жінкам був підтверджений при гістероскопії, щоб мінімізувати ймовірність раку. Оптимальний режим лікування, тривалість спостереження, ризик рецидиву на сьогодні також не визначені. Ретельне консультування з приводу ризиків раку ендометрію та раку яєчників при збереження фертильності у жінок з атиповою гіперплазією має першорядне значення разом з попередньою процедурою лікування. Через складність цього клінічного сценарію гінекологи повинні звернутися до мультидисциплінарних консультацій з залученням гінекологів-онкологів для аналізу наявних гістологічних, візуальних та пухлинних маркерів та розробки плану ведення. Тактика ведення повинна включати план біопсій ендометрію та подальші спостереження, а також максимальну рекомендовану тривалість лікування, що зберігає фертильність, до проведення гістеректомії.

Спостереження жінок з атиповою гіперплазією, яким не проведена гістеректомія

1.Планове спостереження за ендометрієм повинно включати біопсію ендометрію. Графіки спостереження повинні бути індивідуалізованими та відповідати змінам клінічного стану жінки. Інтервали спостереження (БЕ) повинні бути кожні 3 місяці до отримання 2-х послідовних негативних біопсій.

2.У безсимптомних жінок з маткою та гістологічними ознаками регресії захворювання, що базується на мінімум 2-х послідовних негативних біопсіях ендометрію, рекомендується проводити тривале спостереження за ендометрієм - біопсію кожні 6–12 місяців, поки не буде проведена гістеректомія.

3.Подальше спостереження повинно бути адаптовано до кожної жінки з урахуванням факторів ризику, супутніх симптомів та реакції на лікування. Це найкраще вирішувати в контексті мультидисциплінарної зустрічі гінеколога-онколога та жінки.

4.Оптимальний графік спостереження невстановлений. Але, зважаючи на ризик прогресування раку ендометрію, більшість клініцистів рекомендують спочатку оцінювати ендометрій кожні 3 місяці [American College Endom cancer; RCOG], поки не будуть отримані дві послідовні негативні біопсії [RCOG].

Нездатність атипової гіперплазії ендометрію регресувати - тривожний знак щодо раку ендометрію. Якщо терапія, що зберігає фертильність, не може викликати регресію атипової гіперплазії до 12 місяців або є дані щодо прогресування процесу, жінкам слід наполегливо рекомендувати гістеректомію [RCOG]. Ризик рецидиву особливо високий у перші 2 роки після встановлення діагнозу. Якщо рецидив

трапляється під час спостереження, жінкам також слід рекомендувати гістеректомію.

Тактика ведення жінок з гіперплазією ендометрію, які планують вагітність

- 1.Регресія захворювання повинна бути досягнута принаймні на одному зразку ендометрію до того, як жінки будуть намагатися завагітнити.
- 2.Жінок з гіперплазією ендометрію, які бажають завагітнити, слід направити до лікаря репродуктолога для обговорення варіантів спроб зачаття, подальшої оцінки та відповідного лікування.
- 3.ДРТ може рекомендуватися. До ДРТ слід досягти регресії гіперплазії ендометрію, оскільки це пов'язано з більш високими показниками імплантації та вагітністю.

ЗГТ та гіперплазія ендометрію

- 1.Системну ЗГТ лише естрогенами не слід застосовувати жінкам, у яких є матка.
- 2.Всім жінкам, які приймають ЗГТ, слід рекомендувати негайно повідомляти про будь-яку позапланову вагінальну кровотечу.
- 3.Жінкам з гіперплазією ендометрію, які приймають препарат ЗГТ та бажають продовжувати ЗГТ, слід порадишити перейти на постійний прийом гестагену за допомогою LNG-IUS або безперервний комбінований препарат ЗГТ.
- 4.Жінки з гіперплазією ендометрію, які приймають постійний комбінований препарат, та бажають продовжувати ЗГТ, повинні мати необхідність продовжувати ЗГТ. Обмежені докази щодо оптимальної схеми гестагену в цьому контексті.

Тактика ведення жінок з гіперплазією ендометрію при ад'ювантному лікуванні раку молочної залози

- 1.Жінки, які приймають тамоксифен, повинні бути поінформовані про підвищений ризик розвитку гіперплазії та раку ендометрію. Їх слід заохочувати негайно повідомляти про будь-які патологічні вагінальні кровотечі або виділення.
- 2.Поки що недостатньо даних щодо підвищення інгібіторами ароматази (такі як анастрозол, екземестан та летрозол) ризику гіперплазії ендометрію тараку.
- 3.Є дані, що LNG-IUS запобігає утворенню поліпів та зменшує частоту гіперплазії ендометрію у жінок на тамоксифені. Вплив LNG-IUS на ризик рецидиву раку молочної залози залишається невизначеним, тому її рутинне використання не слід рекомендувати.
- 4.Якщо під час лікування тамоксифеном розвивається гіперплазія ендометрію, слід переглянути необхідність прийому даного препарату та обстежити і лікувати відповідно до гістологічної класифікації гіперплазії ендометрію та спільно з лікарем онкологом-гінекологом.

Лікувальна тактика при гострій аномальній матковій кровотечі (враховано Настанову 00536. DUODECIM Medical Publications, 08.2018)

- 1.Визначення причини гострої АУВ та класифікація її за системою PALM-COEIN.
- 2.Безпосередня зупинка кровотечі - гемостаз (*гормональний, симптоматична негормональна гемостатична терапія, хірургічний*).
- 3.Профілактика рецидиву.

Гормональний гемостаз та негормональна гемостатична терапія – при відсутності органічної патології:

- Зазвичай, кровотеча може бути зупинена за допомогою прогестогенів. Рекомендовано: норетистерон (5 мг тричі на день), норетистерону ацетат (10 мг двічі на день) та лінестренол (10 мг двічі на день). Їх слід призначати перорально

впродовж 10 днів. Після припинення лікування виникає кровотеча відміни. У більшості випадків доцільно продовжувати циклічне лікування прогестогенами у менших дозах впродовж 3-6 місяців.

- Ефективною альтернативою довготривалого лікування є використання внутрішньоматкової системи, що вивільняє левоноргестрел. Це дозволяє запобігти росту ендометрію, скоротити об'єм і тривалість кровотечі, полегшити менструальний біль, а також одночасно забезпечити контрацепцію.
- Призначення комбінованих естроген-прогестогенових препаратів є найефективнішим методом зупинки гормональної кровотечі у жінок репродуктивного віку.

При призначенні КОК повинні бути виключені всі можливі протипоказання, які відображено в Медичних критеріях прийнятності для використання методів контрацепції ВООЗ, 2015.

Молодим жінкам слід призначати монофазні оральні контрацептиви. Естрадіолу валерат 2 мг щоденно, у комбінації з прогестогеном, слід призначати жінкам старшого віку та особам, що мають протипоказання до лікування синтетичними естрогенами. Припинення прийому препарату супроводжується кровотечею відміни. Якщо кровотечі відміни є профузними, за необхідності їх можна лікувати за допомогою транексамової кислоти та інгібіторів простагландинів.

- Можливе призначення транексамової кислоти чи НППЗ (наприклад, ібупрофену 400–600 мг тричі на день).
- Зазвичай у кюретажі ендометрію немає потреби. Гіперплазія ендометрію потребує кюретажу, якщо кровотеча профузна і спричиняє анемію. У інших випадках, циклічні прогестогени і гормон-вивільняючі внутрішньоматкові системи застосовуються впродовж 6 місяців з наступною контрольною аспіраційною біопсією ендометрію. За наявності неінформативного зразка чи неможливості проведення процедури, слід надати перевагу гістероскопії, а не кюретажу. Поліпи і субмукозні міоми слід видаляти шляхом гістероскопії.

Література

1. Аномальні менструальні кровотечі. Настанова 00536. DUODECIM Medical Publications, 08.2018. <http://moz.gov.ua>.
2. Abnormal Uterine Bleeding / Frequently asked questions FAQ095 Gynecologic problems / ACOG, 2017.
3. Cooper NA, Clark TJ. Ambulatory hysteroscopy. The Obstetrician Gynaecologist . 2013;15:159–66.
4. Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition – Executive Summary. Publication date: 2015. WHO reference number: WHO/RHR/15.07.
5. Endometrial cancer / American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Gynecologic Oncology. Practice Bulletin No. 149/ Obstet Gynecol 2015;125:1006–26.
6. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2012; (8):CD000402.

7. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *PCOS Best Practices, Endocr Pract* 2015; 21 (11): 1291–300.
8. Heavy menstrual bleeding. *Gynaecology by Ten Teachers*. 20th Edition / edited by Helen Bickerstaff, Louise C Kenny. 2017. P. 90-98.
9. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4th ed. [Lyon]: IARC; 2014.
10. Management of Endometrial Hyperplasia /Green-top Guideline No.67/ RCOG/BSGE Joint Guideline. February, 2016.
11. Munro MG, Critchley HOD, Brode MS, Fraser IS; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. Intern. Special Communication. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *J Gynecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
12. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE guideline [NG88]. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. March, 2018.