



# Аномальные маточные кровотечения на фоне менопаузальной гормональной терапии

Зайдиева Я.З.

У женщин в климактерии, принимающих комбинированную гормональную терапию в непрерывном режиме, нередко возникают эпизоды ациклических кровотечений из половых путей. Причины этого явления до сих пор не ясны. Большинство исследователей считают, что возможным механизмом аномальных кровотечений на фоне менопаузальной гормональной терапии служат изменение соотношения про- и антиангиогенных факторов сосудистого эндотелиального фактора роста

и тромбоспондина-1, повреждения металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, изменения тканевого фактора – медиатора гемостаза в эндометрии, а также повышение уровня лейкоцитов в эндометрии с преобладанием естественных киллерных клеток. Поскольку взаимосвязь между возникновением кровянистых выделений на фоне непрерывного комбинированного режима гормональной терапии и этими факторами не установлена, каждый из них является предметом исследований *in vivo*

и *in vitro*. В настоящее время отсутствуют терапевтические методы коррекции этого осложнения гормональной терапии. Важным представляется мониторинг пациенток с точки зрения исключения неопластических процессов в эндометрии.

**Ключевые слова:** климактерий, постменопауза, менопаузальная гормональная терапия, эндометрий, прогестагены, ангиогенез, аномальные маточные кровотечения.

**Зайдиева Яна Зайдиевна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии<sup>1</sup>  
✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (916) 169 57 93.  
E-mail: 7726101@rambler.ru

**М**енопаузальная гормональная терапия (МГТ) эффективно облегчает симптомы, связанные с менопаузой, в любом возрасте и предотвращает остеопороз преимущественно у женщин в возрасте до 60 лет или с длительностью постменопаузы до 10 лет. Эти лечебные и профилактические эффекты МГТ признаны в опубликованном в 2013 г. глобальном консенсусе по ее использованию [1]. Хотя во Фрамингемском исследовании показано, что МГТ оказывает положительное действие на сердечно-сосудистую систему женщин с дефицитом эстрогенов при физиологической или хирургической менопаузе, тем не менее единства в вопросе относительно снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний на фоне МГТ нет [2]. Еще одна важная проблема – повышение у женщин старше 50 лет риска развития рака молочной железы, ассоциированного с приемом МГТ [3, 4, 5]. Считается установленным, что повышение риска прямо коррелирует с добавлением прогестагена к эстрогенной терапии и с длительностью лечения более 5 лет. Однако риск возникновения рака молочной железы, обусловленного МГТ, невелик и снижается после прекращения терапии. Уменьшение риска рака молочной железы у женщин некоторые авторы связывают с ранним

выключением функции яичников (овариоэктомией) [6, 7]. Для того чтобы добиться максимально положительного эффекта от МГТ при одновременном снижении рисков, такая терапия должна подбираться индивидуально.

Женщинам с менопаузальными симптомами с лечебной целью назначают два режима комбинированной терапии, содержащей разные дозы эстрогенов и прогестагенов. Первый режим – циклический (scEPT) – предназначен для женщин с сохраненной маткой в периоде перименопаузы. При нем на фоне постоянного приема эстрогена ежемесячно в последние 10–14 дней месяца добавляется прогестаген. Второй режим – непрерывный комбинированный (ccEPT) – применяется в постменопаузе и предполагает ежедневный прием комбинации эстрогена и прогестагена.

В подавляющем большинстве случаев у женщин с интактной маткой в перименопаузе циклический режим вызывает ежемесячные закономерные кровотечения. В противоположность этому использование непрерывного комбинированного режима не вызывает ежемесячных маточных кровотечений [5, 8]. Добавление прогестагена требуется для защиты слизистой оболочки матки от чрезмерной пролиферации на фоне приема эстрогенов.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация



У женщин с интактной маткой, использующих монотерапию эстрогенами, повышается риск развития рака матки и эндометрия. Этот риск непосредственно связан с дозой эстрогена, продолжительностью терапии и может сохраняться в течение 10–15 лет после прекращения лечения [9, 10]. Именно поэтому для женщин с интактной маткой в пери- и постменопаузе обязательным является добавление прогестагена к терапии эстрогенами, то есть комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами.

Многие исследования подтверждают, что у женщин на фоне приема эстрогена в сочетании с прогестагеном в адекватных дозах риск рака эндометрия ниже по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими препараты, содержащие эстрогены [7, 11]. Не только в наблюдательных, но и в проспективном рандомизированном исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI) доказано, что риск рака эндометрия среди женщин, принимавших МГТ, ниже, чем в группе приема плацебо (отношение рисков 0,81, 95% доверительный интервал 0,48–1,36) [5, 12, 13]. Длительное применение последовательного (циклического) комбинированного режима МГТ может повысить риск гиперплазии и рака эндометрия, особенно это касается режимов с длительными циклами. Применение непрерывных комбинированных режимов терапии сопряжено с более низким риском рака эндометрия по сравнению с отсутствием лечения [1].

Результаты эпидемиологических и проспективных клинических исследований доказали безопасность обоих режимов МГТ (scERT и ccERT) в отношении увеличения риска гипер- и неопластических процессов эндометрия у женщин в климактерии [7, 8, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Среди причин отказа от приема препаратов для МГТ второе место после канцерофобии занимают аномальные маточные кровотечения, возникающие на фоне МГТ. Женщины, использующие циклический режим, имеют предсказуемый эпизод кровотечений, который длится в среднем 4–5 дней [20]. Согласно данным клинических исследований, чем меньше доза эстрогена, тем ниже частота нерегулярных кровотечений [2, 9, 21, 22, 23]. Для женщин в периоде постменопаузы разработан непрерывный комбинированный режим МГТ, сохраняющий атрофию эндометрия, характерную для женщин этого возраста [8, 9, 21, 23]. При использовании данного режима МГТ частота аменореи колеблется от 60 до 80% в течение первых нескольких циклов и нарастает при длительном применении [9, 21, 22, 23].

Сегодня нет полного понимания патофизиологических механизмов аномальных маточных кровотечений, возникающих у женщин в постменопаузе на фоне приема различных режимов МГТ. Кровотечение «прорыва» может встречаться при приеме как препарата эстрогена, так и комбинации эстрогена с прогестагеном, при этом вероятность возникновения кровотечения в последнем случае выше [5, 24, 25]. Чтобы понять причины возникновения кровотечений на фоне МГТ, рассмотрим анатомические особенности эндометрия. Это слизистая оболочка матки, имеющая мезенхимальное происхождение и обладающая памятью, пластичностью и регенеративными свойствами (даже после менопаузы). Эндометрий является мишенью для половых стероидных гормонов. Различают его базальный и функциональный слои. Эндометрий состоит из эпителиальных клеток, железистых эпителиальных клеток, смеси стромальных клеток, лейкоцитов и обширного капиллярного сплетения. Реакция эндометрия на гормональные изменения, как эндогенные, так и экзогенные, приводит к изменениям каждого из этих структурных компонентов. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону присутствуют во внутриматочном эпителии, железистом эпителии, стромальных и сосудистых эндотелиальных клетках [20, 26, 27, 28]. Каждый из компонентов эндометрия отдельно или в комплексе может быть вовлечен в маточное кровотечение. Окончательная причина кровотечения – сосудистая (капиллярная) дисфункция, вызывающая хрупкость капилляров, что может стать причиной кровотечения «прорыва» [29]. Факторы, которые способны повредить эндотелиальную клетку или капиллярную целостность, по мнению ряда авторов, играют ключевую роль в генезе аномальных кровотечений. Имеются публикации о локальных изменениях внутриматочных структур, которые могут повредить капиллярную целостность и проницаемость сосудов у женщин, использующих МГТ [30]. При проведении гистероскопии женщинам с кровотечениями на фоне приема прогестинов можно обнаружить отдельные очаговые кровоточащие участки [29, 31]. Эти результаты подтверждают гипотезу, что к кровотечению приводят локальные, а не общие изменения во внутриматочном капилляре и близлежащей ткани [29, 31].

Предложено несколько механизмов, с помощью которых можно объяснить причину нарушений внутриматочного капиллярного русла. Один из них – ангиогенез, или развитие новых кровеносных сосудов. Он наблюдается в периоде менопаузального перехода у женщин с регулярными циклическими изменениями в слизистой

оболочке матки. Доказано, что в течение нормального менструального цикла ангиогенез в эндометрии регулируется половыми гормонами (эстрадиолом и прогестероном). Кроме того, важными регуляторами нормального ангиогенеза являются два про- и антиангиогенных фактора – сосудистый эндотелиальный фактор роста и тромбоспондин-1. Возможно, дисбаланс этих факторов способен влиять на структуру капилляров и приводить к капиллярной дисфункции сосуда, нарушая целостность капилляров, что способствует повышению проницаемости и/или кровоточивости мелких сосудов [32].

Второй причинный механизм состоит в том, что в тканевых факторах роста, вовлеченных в гемостаз в слизистой оболочке матки, происходят изменения, обусловленные воздействием прогестагенов [31]. Это было обнаружено при прицельной биопсии кровоточащих областей у женщин, принимавших противозачаточные средства, содержащие только прогестаген. Кроме того, выявлено снижение тканевого фактора роста в кровоточащих участках по сравнению с участками с нормальной структурой эндометрия. Вероятнее всего, именно этот фактор приводит к изменениям местной сосудистой проницаемости или целостности маточных сосудов и их кровоточивости.

Третий фактор заключается в способности прогестагенов подавлять индукцию металлопротеиназ [33, 34]. Повреждение внутриматочных металлопротеиназ приводит к роспуску внеклеточной матрицы слизистой оболочки матки. Металлопротеиназа и ее ингибитор ткани имеют характерные изменения в эндометрии у женщин, использующих МГТ в постменопаузе [35]. Изменения в соотношении металлопротеиназы и ее эндогенных ингибиторов могут быть вовлечены в целостность капиллярной эндотелиальной клетки [36].

Наконец, не исключено, что инициаторами кровотечения могут быть лейкоцитарная инфильтрация и особенно естественные клетки-киллеры под влиянием хемотаксического эффекта прогестагена. Доказано наличие связи между естественной клеткой-киллером и высокой частотой кровотечений у женщин, использующих левоноргестрелсодержащую внутриматочную систему. Цитокины, секретируемые клеткой-киллером или стромальной клеткой, могут способствовать изменению целостности капиллярного русла в слизистой оболочке матки у женщин в постменопаузе, использующих МГТ [37].

Все вышеперечисленное – это потенциальные патофизиологические механизмы, участвующие

в возникновении аномальных кровотечений на фоне МГТ в целом. Но они не объясняют причину кровотечения в каждом отдельно взятом случае. До настоящего времени нет четких доказательств наличия корреляции между локальным внутриматочным изменением в эндометрии и нерегулярным маточным кровотечением. Кроме того, нельзя исключить вероятность взаимосвязи аномальных кровотечений с индивидуальными особенностями конкретной женщины.

Поскольку точная причина неожиданных аномальных маточных кровотечений у женщин, использующих МГТ, не установлена, до сих пор не разработана адекватная единая стратегия ведения пациенток с данной патологией, и практикующий врач испытывает серьезные затруднения при принятии решения, что делать в такой клинической ситуации.

Очевидно, что отмена МГТ приводит к прекращению кровотечения. Практический опыт показывает: частоту кровотечений уменьшает также снижение дозы эстрогена [9, 21]. По всей видимости, при низких дозах эстрогена число рецепторов прогестерона в слизистой оболочке матки также снижено, вследствие чего возникают гипозэстрогения и атрофия слизистой оболочки матки. Это еще раз подтверждает, что кровотечение возникает вторично, будучи обусловлено комплексом механизмов, вызванных на локальном уровне прогестагеном. Любой подход, способный снизить число рецепторов к прогестерону или уменьшить прогестативную активность, позволит уменьшить риск возникновения кровотечения. Так можно объяснить уменьшение кровотечения при увеличении дозы прогестагена. Предположительно, повышение дозы прогестагена приводит к сокращению количества рецепторов эстрадиола и, как следствие, к атрофии слизистой оболочки матки. Однако никакой корреляции между результатом гистологического исследования соскоба эндометрия из полости матки и механизмом возникновения маточного кровотечения не выявлено [35, 38].

Большие надежды возлагались на определение толщины маточного эха (эндометрия) с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) как критерия оценки состояния эндометрия у женщин, использующих МГТ. Принято считать, что толщина маточного эха, не превышающая 4 мм, свидетельствует об отсутствии патологии в слизистой оболочке матки у женщин, не принимающих МГТ в периоде постменопаузы. Но этот критерий не может быть применим для оценки эндометрия у женщин, использующих МГТ, так как корреляции между толщиной маточного эха при УЗИ



и результатом гистологического исследования соскоба эндометрия, полученного при биопсии, не обнаружено [6, 39]. В связи с этим женщины, получающие гормонотерапию, должны находиться под пристальным наблюдением врача с момента начала лечения. При появлении аномальных маточных кровотечений обязательным является проведение диагностических процедур: УЗИ органов малого таза и внутриматочной биопсии (вакуум-кюретаж, офисная гистероскопия), а при наличии показаний – гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием.

Таким образом, на основании изложенного можно сделать следующие выводы. Во-первых, частота аномальных маточных кровотечений на

фоне приема непрерывного режима МГТ крайне низкая. Во-вторых, в отсутствие по данным гистологического исследования признаков неоплазии эндометрия аномальное кровотечение, возникающее на фоне приема препаратов для МГТ, чаще всего обусловлено локальными изменениями в эндометрии, связанными в основном с влиянием прогестагенного компонента. Дальнейшие исследования должны способствовать более углубленному изучению механизмов, приводящих к аномальным маточным кровотечениям у женщин, получающих МГТ, и разработке практических руководящих рекомендаций в помощь практикующему врачу для адекватного лечения пациенток. ☺

## Литература (References)

- de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013;16(2):203–4.
- Archer DF, Dorin MH, Heine W, Nanavati N, Arce JC. Uterine bleeding in postmenopausal women on continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. *Endometrium Study Group. Obstet Gynecol*. 1999;94(3):323–9.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243–53.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349(6):523–34.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–33.
- Archer DF, Lobo RA, Land HF, Pickar JH. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause*. 1999;6(3):201–8.
- Archer DF. The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Menopause*. 2001;8(4):245–51.
- Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000402.
- Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril*. 2001;75(6):1080–7.
- Archer DF. Endometrial bleeding during hormone therapy: the effect of progestogens. *Maturitas*. 2007;57(1):71–6.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Ovarian, endometrial, and colorectal cancers. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):S77–84.
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739–48.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):58–66.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701–12.
- Lacey JV Jr, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(7):1724–31.
- Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000402.
- Strom BL, Schinnar R, Weber AL, Bunin G, Berlin JA, Baumgarten M, DeMichele A, Rubin SC, Berlin M, Troxel AB, Rebbeck TR. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 2006;164(8):775–86.
- Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1996;275(5):370–5.
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, Correia N, Persson I. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(13):1131–7.
- Krikun G, Schatz F, Taylor R, Critchley HO, Rogers PA, Huang J, Lockwood CJ. Endometrial endothelial cell steroid receptor expression and steroid effects on gene expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1812–8.
- Rowan JP, Simon JA, Speroff L, Ellman H. Effects of low-dose norethindrone acetate plus ethinyl estradiol (0.5 mg/2.5 microg) in women with postmenopausal symptoms: updated



- analysis of three randomized, controlled trials. Clin Ther. 2006;28(6):921–32.
22. Simon JA, Liu JH, Speroff L, Shumel BS, Symons JP. Reduced vaginal bleeding in postmenopausal women who receive combined norethindrone acetate and low-dose ethinyl-estradiol therapy versus combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate therapy. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(1):92–9.
23. Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial. JAMA. 1996;276(17):1397–403.
24. Pickar JH, Archer DF. Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy? Menopause Study Group (United States, Italy, Netherlands, Switzerland, Belgium, Germany, and Finland. Am J Obstet Gynecol. 1997;177(5):1178–83.
25. Pickar JH, Bottiglioni F, Archer DF. Amenorrhea frequency with continuous combined hormone replacement therapy: a retrospective analysis. Menopause Study Group. Climacteric. 1998;1(2):130–6.
26. Charnock-Jones DS, Macpherson AM, Archer DF, Leslie S, Makkink WK, Sharkey AM, Smith SK. The effect of progestins on vascular endothelial growth factor, oestrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell density in human endometrium. Hum Reprod. 2000;15 Suppl 3:85–95.
27. Critchley HO, Brenner RM, Henderson TA, Williams K, Nayak NR, Slayden OD, Millar MR, Saunders PT. Estrogen receptor beta, but not estrogen receptor alpha, is present in the vascular endothelium of the human and nonhuman primate endometrium. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1370–8.
28. Lecce G, Meduri G, Ancelin M, Bergeron C, Perrot-Applanat M. Presence of estrogen receptor beta in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1379–86.
29. Hickey M, Dewart D, Fraser IS. Superficial endometrial vascular fragility in Norplant users and in women with ovulatory dysfunctional uterine bleeding. Hum Reprod. 2000;15(7):1509–14.
30. Hickey M, Pillai G, Higham JM, Sullivan M, Horncastle D, Doherty D, Stamp G. Changes in endometrial blood vessels in the endometrium of women with hormone replacement therapy-related irregular bleeding. Hum Reprod. 2003;18(5):1100–6.
31. Lockwood CJ, Runic R, Wan L, Krikun G, Demopolous R, Schatz F. The role of tissue factor in regulating endometrial haemostasis: implications for progestin-only contraception. Hum Reprod. 2000;15 Suppl 3:144–51.
32. Mirkin S, Navarro F, Archer DF. Hormone therapy and endometrial angiogenesis. Climacteric. 2003;6(4):273–7.
33. Vincent AJ, Salamonsen LA. The role of matrix metalloproteinases and leukocytes in abnormal uterine bleeding associated with progestin-only contraceptives. Hum Reprod. 2000;15 Suppl 3:135–43.
34. Vincent AJ, Zhang J, Ostör A, Rogers PA, Afandi B, Kovacs G, Salamonsen LA. Decreased tissue inhibitor of metalloproteinase in the endometrium of women using depot medroxyprogesterone acetate: a role for altered endometria matrix metalloproteinase/tissue inhibitor of metalloproteinase balance in the pathogenesis of abnormal uterine bleeding? Hum Reprod. 2002;17(5):1189–98.
35. Whitehead MI, King RJ, McQueen J, Campbell S. Endometrial histology and biochemistry in climacteric women during oestrogen and oestrogen/progestogen therapy. J R Soc Med. 1979;72(5):322–7.
36. Hickey M, Crewe J, Mahoney LA, Doherty DA, Fraser IS, Salamonsen LA. Mechanisms of irregular bleeding with hormone therapy: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):3189–98.
37. Hickey M, Crewe J, Goodridge JP, Witt CS, Fraser IS, Doherty D, Christiansen FT, Salamonsen LA. Menopausal hormone therapy and irregular endometrial bleeding: a potential role for uterine natural killer cells. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(10):5528–35.
38. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Ryder TA, King RJ. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. N Engl J Med. 1981;305(27):1599–605.
39. Goldstein SR. The endometrial echo revisited: have we created a monster? Am J Obstet Gynecol. 2004;191(4):1092–6.

## Abnormal uterine bleeding during menopausal hormonal therapy

Zaydieva Ya.Z.

Postmenopausal women using continuous combined estrogen/progestin therapy are likely to have irregular bleedings or spotting. Up to now, their causes remain unclear. Most investigators believe that a potential mechanism of abnormal bleedings during menopausal hormonal therapy could be a change in the ratio of pro- and anti-angiogenic factors, namely, of vascular endothelial growth factor to thrombospondin-1; alterations in metalloproteinases and their tissue inhibitors; changes in a tissue factor that is a mediator of endometrial hemostasis; as well as an increased number of endometrial leukocytes with predominance of uterine

natural killer cells. As long as no link between bleeding discharge during continuous combined hormonal treatment and any of these factors has been established, each and every of them is the subject of *in vivo* and *in vitro* investigations. At present, there are no therapeutic methods to correct this complication of hormonal treatment. Patient monitoring to exclude neoplastic abnormalities in endometrium are of paramount importance.

**Key words:** climacterium, postmenopause, menopausal hormonal therapy, endometrium, progestogens, angiogenesis, abnormal uterine bleedings.

**Zaydieva Yana Zaydievna** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Endocrinology<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.

Tel.: +7 (916) 169 57 93.

E-mail: 7726101@rambler.ru

<sup>1</sup> Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation