



# Маточные кровотечения в климактерическом периоде на фоне гормональной терапии: взгляд практического врача

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, к.мед.н., заведующий отделением патологии  
репродуктивной функции человека; Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, к.мед.н., главный врач;  
И.С. Цехмистренко<sup>2</sup>; Е.Г. Осадчук<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>Перинатальный центр, г. Киев

<sup>3</sup>Центр планирования семьи, г. Кривой Рог

---

*Согласно данным многих исследований, у женщин пре- и постменопаузального возраста, принимающих комбинированную гормональную терапию в непрерывном режиме, наблюдаются эпизоды мажущих и нерегулярных кровянистых выделений из влагалища, патогенез которых до настоящего времени не уточнен. В статье представлен обзор литературы касательно гипотез возникновения ациклических маточных кровотечений на фоне гормонального лечения в климактерическом периоде, приведены возможные терапевтические подходы к коррекции этого осложнения.*

*Ключевые слова: климактерий, заместительная гормональная терапия, эндометрий, прогестагены.*

---

**М**аточные кровотечения (МК) в климактерическом периоде являются одной из наиболее частых причин обращения пациенток старше 48 лет к гинекологу.

Согласно данным Ch. March, P. Brenner [1], около 50–60% всех случаев МК в климактерическом периоде приходится на период жизни женщин от 45 до 55 лет. МК в пременопаузе называют климактерическими, что подчеркивает их связь с возрастными изменениями в позднем репродуктивном возрасте.

МК в пременопаузальном периоде часто связаны с органической патологией: аденокарциномой эндометрия, миомой, полипом, эндометриозом тела матки (аденомиоз), гормонально-активными новообразованиями яичников. В пременопаузальном возрасте частота перечисленной патологии резко возрастает, а дисфункциональный характер кровотечений может быть обусловлен возрастной ановуляцией. В то же время органическая патология может сочетаться с гиперплазией эндометрия, и патогенез кровотечения имеет комбинированный характер.

Состояние эндометрия при ациклическом (дисфункциональном) МК характеризуется значительным разнообразием, что часто служит причиной затруднений в постановке этого диагноза. Наличие пролиферативных, гипопластических или неполноценных секреторных превращений эндометрия свидетельствует в пользу дисфункциональных процессов в матке в пременопаузальном возрасте.

В постменопаузальном периоде кровянистые выделения из половых путей необходимо рассматривать как грозный симптом злокачественного новообразования, что требует немедленного и тщательного обследования пациентки. Самой частой причиной кровянистых выделений являются кровотечения из эрозированных раковой опухолью сосудов шейки или тела матки. Намного реже кровотечения могут быть следствием гормонально-активных опухолей яичников – гранулезоклеточных или гранулезотеклоклеточных.

Согласно консенсусу по гормональной терапии [2], применение заместительной гормональной

терапии наиболее эффективно для лечения вазомоторных симптомов у пациенток или до достижения 60-летнего возраста, или при длительности менопаузы до 10 лет. Данные литературы свидетельствуют, что гормональное лечение обеспечивает адекватную профилактику связанных с остеопорозом переломов у женщин с повышенным риском их возникновения в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы.

Ряд исследователей [3-5] приводит противоречивые данные относительно снижения частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышения развития рака молочной железы при назначении женщинам гормональной терапии в постменопаузе. В исследовании The Framingham study доказано положительное действие гормонального лечения на сердечно-сосудистую систему у пациенток с дефицитом эстрогенов при физиологической и хирургической менопаузе (Gordon T. et al., 1973). Вопрос касательно риска развития рака молочной железы у лиц старше 50 лет, связанного с гормональным лечением, является сложным и дискуссионным. Литературные источники свидетельствуют, что повышение такого риска вызвано добавлением прогестерона к эстрогенной терапии и длительностью лечения. Однако риск развития рака молочной железы, обусловленный гормональным лечением, невысок и снижается после прекращения лечения. A. Ketcham, W. Sindelar (1975) и L. Brinton et al. (1982) связывают снижение риска развития рака молочной железы с ранним выключением функции яичников (овариоэктомия).

По мнению D. Archer [15], повышенный риск развития рака эндометрия у пациенток с интактной маткой, использующих монотерапию эстрогенами, непосредственно зависит от дозы гормона, продолжительности лечения и может сохраняться в течение 10-15 лет после его прекращения. В таких случаях пациенткам с сохраненной маткой в пери- и постменопаузе к лечению эстрогенами обязательно добавляют прогестерон, т.е. назначают комбинированную терапию эстроген-прогестагенами (ЕРТ).

V. Phillips et al. [6] считают, что значение гиперэстрогении как необходимого условия для развития гиперплазии эндометрия неоспоримо, при этом под термином «гиперэстрогения» подразумеваются не только концентрация эстрогенов, но и длительность их воздействия на органы-мишени, даже при нормальном их уровне в крови, но в отсутствие антипролиферативных прогестероновых влияний.

В исследованиях И.В. Кузнецовой и соавт. [16] отмечено, что гиперплазия эндометрия наблюдается на фоне повышения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичника. Авторам не удалось выявить различий концентрации ФСГ у лиц с простой гиперпла-

зией эндометрия и гипопластичным эндометрием без признаков пролиферативной активности. Средний уровень ФСГ составил  $24,9 \pm 9,7$  и  $24,1 \pm 6,8$  мМЕ/мл соответственно. Повышенный по сравнению с нормой для репродуктивного возраста средний уровень ФСГ у пациенток данной возрастной группы свидетельствует о физиологическом дефиците эстрогенов. Как указывают G. Garuti et al. [7], существует возможность развития гиперплазии эндометрия при абсолютно низких уровнях эстрадиола.

При МК так же, как и при патологии эндометрия, в климактерическом периоде выскабливание слизистой оболочки тела матки является единственно приемлемым методом гемостаза. При этом выскабливание имеет одновременно и диагностическую, и лечебную ценность.

Лечение патологических изменений слизистой оболочки тела матки заключается прежде всего в тотальном удалении эндометрия под контролем гистероскопии. Гормональное лечение представляет по сути противорецидивную терапию, направленную на коррекцию менструального цикла, устранение неприкрытых эстрогенных влияний и предотвращение формирования гиперплазии эндометрия у пациенток в пременопаузальном периоде.

На сегодняшний день в арсенале практических врачей имеется широкий выбор препаратов для лечения МК и гиперплазии эндометрия.

Многие исследователи [17-19] подтверждают, что у пациенток на фоне приема эстрогенов в сочетании с прогестинами в адекватных дозах риск развития рака эндометрия ниже, чем у женщин, никогда не принимавших препараты, содержащие эстрогены.

В проведенных наблюдательных исследованиях J. Rossouw et al., S. Hulley et al. [5, 8] и в проспективном рандомизированном исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI) доказано снижение частоты заболевания раком эндометрия среди пациенток, принимавших гормональные препараты, по сравнению с числом заболеваний в группе плацебо (относительный риск 0,81; 95% доверительный интервал: 0,48-1,36).

Как указывает Я.З. Зайдиева [13], различают два основных режима назначения комбинированной терапии эстрогенами и прогестагенами, содержащими разные дозы гормонов: циклический режим (сЕРТ), при котором на фоне непрерывного приема эстрогена в последние 10-14 дней ежемесячно добавляется прогестаген, и непрерывный комбинированный (эстроген плюс прогестаген ежедневно) (ссЕРТ). Первый предназначен для женщин с сохраненной маткой в периоде перименопаузы, второй – в постменопаузе.

В исследованиях J. Rossouw et al., L. Lethaby et al. [5, 9] отмечено, что в большинстве случаев у лиц с интактной маткой в периоде перименопаузы циклический режим вызывает ежемесячные



закономерные кровотечения. В противоположность этому при использовании режима ссЕРТ таких явлений не наблюдается.

Согласно информации D. Archer [15], добавление прогестагена необходимо для защиты слизистой оболочки матки от чрезмерной пролиферации на фоне приема эстрогенов. Следовательно, основным требованием, предъявляемым к комбинированному режиму гормонального лечения, является профилактика развития внутриматочной патологии, в частности гиперплазии и рака эндометрия.

На основании результатов многих эпидемиологических и проспективных клинических исследований [9-13, 20] доказана безопасность обоих режимов гормонального лечения в отношении повышения риска развития гипер- и неопластических процессов в эндометрии у пациенток в климактерическом периоде. В этих исследованиях продемонстрировано, что длительная низкодозированная пероральная гормональная терапия обеспечивает надежную защиту эндометрия.

По мнению D. Archer et al. [21], пациентки, использующие циклический режим, имеют предсказуемый эпизод кровотечений, который длится в среднем 4-5 дней. Согласно проведенным клиническим испытаниям D. Archer et al., J. Rowan et al. [22, 23], чем ниже доза эстрогена, тем ниже частота дисфункциональных кровотечений. Принимая во внимание, что многие женщины в периоде постменопаузы предпочитают не иметь МК вообще, D. Archer et al., J. Simon [22, 24] разработали непрерывный комбинированный режим гормонального лечения (ссЕРТ). Исследователи [22, 24, 25] указывают, что при проведении гормонального лечения в данном режиме в течение первых нескольких циклов число случаев аменореи колеблется от 60 до 80% и увеличивается при длительном применении.

В период постменопаузы на фоне гормональной терапии у женщин отмечаются ациклические кровотечения. Как известно, в этом возрасте происходит ряд процессов, которые по существу являются физиологическими, но приводят к развитию патологического состояния различных систем организма. Эти процессы протекают на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов – гормонов широкого спектра биологического действия. Дефицит эстрогенов – не единственная причина происходящих изменений, однако он играет не последнюю роль в изменении гомеостаза при старении организма.

До настоящего времени нет полного понимания патофизиологических основ дисфункционального МК, возникающего у пациенток в постменопаузе на фоне применения гормональной терапии в непрерывном режиме.

Ряд исследователей [5, 26] сообщает, что кровотечение «прорыва» может встречаться как при приеме эстрогенов, так и при примене-

нии ЕРТ, хотя при добавлении прогестагена вероятность возникновения кровотечения повышается.

Следует напомнить, что эндометрий состоит из множества компонентов (рис.) – эпителиальных клеток, железистых эпителиальных клеток, смеси стромальных клеток, лейкоцитов и обширного капиллярного сплетения. Реакция эндометрия на гормональные нарушения как эндогенные, так и экзогенные приводит к изменениям каждого из этих компонентов. Работы D. Charnock-Jones et al., G. Krikun et al. [27, 28] показали, что рецепторы эстрогенов и прогестерона присутствуют во внутриматочном эпителии, в железистом эпителии, стромальных и сосудистых эндотелиальных клетках.

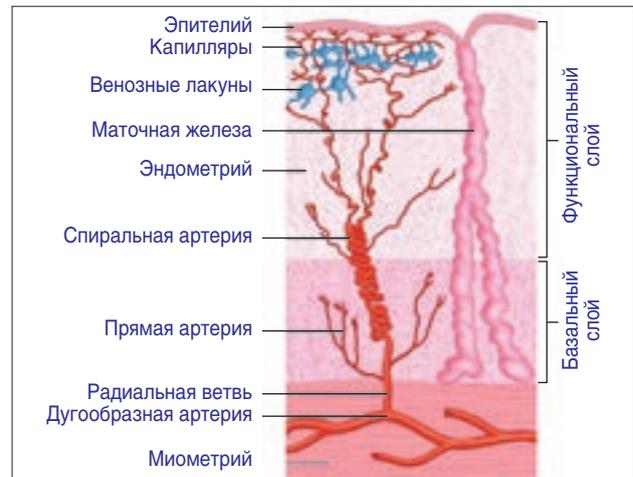


Рисунок. Строение эндометрия

По мнению M. Hickey et al. [29], каждый из компонентов слизистой оболочки матки отдельно или в комплексе может быть вовлечен в МК. Окончательная причина кровотечения – сосудистая (капиллярная) дисфункция. Авторы считают, что при этом повышается хрупкость капилляров, что может стать причиной кровотечения «прорыва». Факторы, которые могли бы повредить эндотелиальную клетку или капиллярную целостность и проницаемость сосудов у пациенток, использующих гормональную терапию, играют важную роль.

Существует несколько возможных механизмов, объясняющих причину нарушений внутриматочного капиллярного русла. Один из них – ангиогенез – наблюдается в периоде менопаузального перехода у пациенток с ненарушенными циклическими изменениями в эндометрии. В течение нормального менструального цикла ангиогенез в эндометрии регулируется половыми гормонами (эстрадиолом и прогестероном) [13]. Кроме того, как сообщают S. Mirkin et al. [30], сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и тромбоспондин (TSP-1), действующие соответственно как про- и антиангиогенные факторы, являются важными регуляторами нормального ангиогенеза.

Возможно, что дисбаланс этих факторов может повлиять на структуру капилляров и привести к их дисфункции, нарушая их целостность, что способствует повышению проницаемости и/или кровоточивости мелких сосудов.

C. Lockwood et al. [31] считают, что вторая возможная причина состоит в том, что в системе тканевых факторов роста, вовлеченных в гемостаз в слизистой оболочке матки, происходят изменения, обусловленные воздействием прогестагенов. Это было доказано при прицельной биопсии кровоточащей области эндометрия у пациенток, принимающих противозачаточные средства, содержащие только прогестаген. Исследователи выявили 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 недостаточности маточных сосудов и их кровоточивости.

В ряде публикаций [14, 32, 33] сообщается, что третья причина состоит в способности прогестагенов подавлять индукцию матриксных металлопротеиназ (ММР). Повреждение внутриматочных ММР приводит к деструктуризации внеклеточного матрикса слизистой оболочки матки. ММР и тканевые ингибиторы металлопротеиназы (ТИМР) имеют характерные изменения в эндометрии у пациенток, использующих гормональное лечение в постменопаузе. Изменения в соотношении ММР и ТИМР могут иллюстрировать нарушения целостности капиллярной эндотелиальной клетки.

Наконец, как утверждает Я.З. Зайдиева [13], не исключено, что лейкоцитарная инфильтрация, особенно естественными клетками-киллерами (uNK), под влиянием хемотаксического эффекта прогестагена может быть инициатором кровотечения. Доказано, что с uNK связана высокая частота кровотечений у пациенток, использующих левоноргестрелсодержащую внутриматочную систему. Цитокины, секретируемые uNK или стромальной клеткой, могут привести к изменениям целостности капиллярного русла в эндометрии у пациенток в постменопаузе, использующих гормональные препараты [34].

Таким образом, указанные потенциальные патофизиологические звенья объясняют возникновение МК на фоне гормонального лечения в целом, но они не объясняют причину кровотечения в каждом конкретном случае.

К сожалению, до настоящего времени нет четких доказательств наличия корреляции между локальным внутриматочным изменением и нерегулярным МК. Именно поэтому необходимо проводить дальнейшие масштабные исследования, чтобы полностью объяснить механизмы, вовлеченные в развитие МК у лиц, получающих гормональную терапию. Практикующий врач в процес-

се работы испытывает сложности при решении вопроса относительно тактики ведения пациентки с неожиданным дисфункциональным (нерегулярным) МК на фоне гормонального лечения. Это вызвано тем, что точная причина патологии остается неизвестной.

### Терапевтическая тактика практического врача

Приведенный выше обзор литературных источников свидетельствует, что в настоящее время не установлен конкретный патофизиологический механизм, объясняющий МК у лиц, использующих гормональную терапию, что, вероятно, связано с индивидуальными особенностями каждой пациентки. Целенаправленная, адекватная стратегия ведения женщин с данным осложнением до сих пор не разработана. По-видимому, отмена гормонального лечения приводит к прекращению кровотечения. В этом аспекте, по мнению некоторых исследователей [22, 23], показано снижение дозы эстрогена, что сокращает частоту кровотечений. Очевидно, это обусловлено тем, что при низких дозах эстрогена число рецепторов прогестерона в слизистой оболочке матки уменьшено, что в свою очередь приводит к гипоэстрогении и атрофии эндометрия.

До настоящего времени не изучен обуславливающий кровотечение комплекс механизмов, вызванных на локальном уровне прогестагеном. Любой подход, который уменьшит число рецепторов прогестерона или снизит прогестиную активность, мог бы привести к снижению риска возникновения кровотечения. Этим также можно объяснить уменьшение кровотечения, связанного с повышением дозы прогестагена. M. Whitehead et al. (1979, 1981) отмечают, что в свою очередь это привело бы к сокращению количества рецепторов эстрадиола и способствовало бы получению гистологических результатов исследования, подтверждающих наличие стадии атрофии слизистой оболочки матки. Тем не менее абсолютно никакой корреляции между результатом гистологического исследования соскоба эндометрия и механизмом возникновения МК не выявлено.

На сегодняшний день не существует успешной альтернативной терапии МК. В изученной нами литературе не найдено рекомендаций, которые могли бы помочь практическому врачу в определении адекватного способа лечения пациенток, у которых возникает это осложнение.

Исследования ряда авторов [18, 21, 29] свидетельствуют, что при применении трансвагинального УЗИ толщина «маточного эха» может быть критерием оценки состояния эндометрия у лиц, использующих гормональное лечение, но она не коррелирует с результатом гистологического исследования полученного материала соскоба эндометрия.

Согласно публикации S. Goldstein [35], принято считать, что толщина «маточного эха» < 4,0 мм



свидетельствует об отсутствии патологии в слизистой оболочке матки у женщин, не получающих гормональную терапию в период постменопаузы, но этот критерий не может быть применим для оценки эндометрия у тех, кому ее назначают. Поэтому пациентки, принимающие гормональную терапию, должны находиться под непосредственным наблюдением практического врача с момента начала лечения.

Для проведения оценки причин МК, которое является нерегулярным, дисфункциональным, обильным и длительным, необходимо использовать влагалитное УЗИ, внутриматочную биопсию (Pipelle-кюретаж, офисную и стационарную гистероскопию).

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что каждая пациентка нуждается в оценке, направленной на идентификацию возможной причины кровотечения.

**Таким образом, практический врач обязан помнить, что МК, возникающие на фоне применения гормональных перпаратов, в отсутствие признаков неоплазии эндометрия по результатам гистологического исследования чаще всего обусловлено локальными изменениями в эндометрии, связанными с приемом прогестерона.**

#### Список использованной литературы

1. March Ch., Brenner P. In Infertility, contraception and reproductive endocrinology. Ed. R. Lobo, D. Mishell, R. Paulson. — Blackwell Science, Inc., 1997; 384-402.
2. de Villiers T.J., Gass M.L., Haines C.J., Hall J.E., Lobo R.A., Pierroz D.D., Rees M. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013; 16: 203-204.
3. Chlebowski R.T., Hendrix S.L., Langer R.D. et al. 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: 3243-3253.
4. Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 6: 523-534.
5. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. 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: 321-333.
6. Phillips V., Graham C.T., Manek S., Mc Cluggage W.G. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on endometrial morphology. *J Clin Pathol* 2003; 56: 305-307.
7. Garuti G., Sambruni I., Cellani F. et al. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding. *Int J Gynec Obstet* 1999; 65: 1: 25-33.
8. Hulley S., Furberg C., Barrett-Connor E., Cauley J. et al. 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.
9. Lethaby A., Suckling J., Barlow D., Farquhar C.M., Jepson R.G., Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD000402.
10. Lacey Jr J.V., Brinton L.A., Lubin J.H., Sherman M.E. et al. 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: 1724-1731.
11. 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.
12. Weiderpass E., Adami H.O., Baron J.A., Magnusson C., Bergstrom R., Lindgren A. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 13: 1131-1137.
13. Зайдиева Я.З. МК в климактерии на фоне заместительной гормональной терапии: эффект прогестогенов // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — № 5. — С. 28-31
14. Vincent A.J., Zhang J., Ostor A., Rogers P.A.W., Affandi B., Kovacs G. Decreased tissue inhibitor of metalloproteinase in the endometrium of women using depot medroxyprogesterone acetate: a role for altered endometrial matrix metalloproteinase/tissue inhibitor of metalloproteinase balance in the pathogenesis of abnormal uterine bleeding? *Hum Reprod* 2002; 17: 5: 1189-1198.
15. Archer D.F. Endometrial bleeding during hormone therapy: the effect of progestogens. *Maturitas* 2007; 57: 1: 71-76.
16. Кузнецова И.В., Могиревская О.А., Якокутова М.В. и др. Дисфункциональные МК и простая гиперплазия эндометрия в пременопаузе: возможности гормональной коррекции // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 5. — С. 70-74.
17. Anderson G.L., Judd H.L., Kaunitz A.M. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 13: 1739-1738.
18. Archer D.F. The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Menopause* 2001; 8: 4: 245-251.
19. ACOG Task Force on Hormone Therapy. Ovarian, endometrial, and colorectal cancers. *Obstet Gynecol* 2004; 104: Suppl 4: 77-84.
20. Strom B.L., Schinnar R., Weber A.L., Bunin G., Berlin J.A., Baumgarten M. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 8: 775-786.

21. Archer D.F., Dorin M.H., Heine W., Nanavati N., Arce J.C. Uterine bleeding in postmenopausal women on continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. *Endometrium Study Group. Obstet Gynecol* 1999; 94: 3: 323-329.

22. Archer D.F., Dorin M., Lewis V., Schneider D.L., Pickar J.H. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001; 75: 6: 1080-1087.

23. Rowan J.P., Simon J.A., 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: 921-932.

24. Simon J.A., Liu J.H., Speroff L., Shumel B.S., Symons J.P. 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: 92-99.

25. 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: 1397-1403.

26. Pickar J.H., Bottiglioni F., Archer D.F. Amenorrhea frequency with continuous combined hormone replacement therapy: a retrospective analysis. *Menopause Study Group. Climacteric* 1998; 1: 2: 130-136.

27. Charnock-Jones D.S., Macpherson A.M., Archer D.F., Leslie S., Makkink W.K. et al. 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.

28. Krikun G., Schatz F., Taylor R., Critchley H.O., Rogers P.A. et al. Endometrial endothelial cell steroid receptor expression and steroid effects on gene expression. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90: 3: 1812-1818.

29. Hickey M., Dewart D., Fraser I.S. Superficial endometrial vascular fragility in Norplant users and in women with ovulatory dysfunctional uterine bleeding. *Hum Reprod* 2000; 15: 7: 1509-1514.

30. Mirkin S., Navarro F., Archer D.F. Hormone therapy and endometrial angiogenesis. *Climacteric* 2003; 6: 4: 273-277.

31. Lockwood C.J., 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: 144-151.

32. Vincent A.J., Salamonsen L.A. The role of matrix metalloproteinases and leukocytes in abnormal uterine bleeding associated with progestin-only contraceptives. *Hum Reprod* 2000; 15: Suppl 3: 135-143.

33. Hickey M., Crewe J., Mahoney L.A., Doherty D.A., Fraser I.S., Salamonsen L.A. Mechanisms of irregular bleeding with hormone therapy: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 8: 3189-3198.

34. Hickey M., Crewe J., Goodridge J.P., Witt C.S., Fraser I.S. et al. Menopausal hormone therapy and irregular endometrial bleeding: a potential role for uterine natural killer cells? *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90: 10: 5528-5535.

35. Goldstein S.R. The endometrial echo revisited: have we created a monster? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 4: 1092-1096.

**Маткові кровотечі в клімактеричному періоді на фоні гормональної терапії: погляд практикуючого лікаря**

**П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, О.Г. Осадчук**

Згідно з даними багатьох досліджень, у жінок пре- і постменопаузального віку, які приймають комбіновану гормональну терапію в безперервному режимі, спостерігаються епізоди мажучих і нерегулярних кров'янистих виділень з піхви, патогенез яких дотепер не уточнено. У статті представлено огляд літератури щодо гіпотез виникнення ациклічних маткових кровотеч на фоні гормонального лікування в клімактеричному періоді, наведено можливі терапевтичні підходи до корекції цього ускладнення.

**Ключові слова:** клімактерій, замісна гормональна терапія, ендометрій, прогестагени.

**Climacteric uterine bleeding during hormone replacement therapy: clinician's point of view**

**P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, O.H. Osadchuk**

According to many studies in pre- and postmenopausal women who take combined hormone therapy in continuous mode, there are episodes of spotting and occasional bleeding from the vagina, pathogenesis of which has not yet been clarified. The article presents a literature review on the hypothesis of acyclic uterine bleeding during of hormonal treatment in menopause, possible therapeutic approaches to correcting this complication.

**Keywords:** menopause, hormone replacement therapy, endometrium, progestogens.