УДК: 618.14-005.1

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ И ПАТОГЕНЕЗУ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Алимова Д.С., Ашурова У.А.

ANORMAL BACHADON QON KETISHLARINI TASNIFLASH VA PATOGENEZIGA ZAMONAVIY YONDASHUVLAR

Alimova D.S., Ashurova U.A.

MODERN APPROACHES TO THE CLASSIFICATION AND PATHOGENESIS OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING

Alimova D.S., Ashurova U.A.

Ташкентский государственный медицинский университет

Anomal bachadon qon ketishlari (ABQK) zamonaviy ginekologiyada muhim klinik muammo hisoblanadi. Ushbu sharhda ABQKni tasniflashning zamonaviy yondashuvlari, jumladan FIGO PALM–COEIN klassifikatsiyasi tahlil qilingan. Strukturaviy bo'lmagan ABQK shakllarining patogenezi, endometriyal disfunktsiya, mahalliy gemostaz va gormonal regulyatsiya buzilishlari bilan bog'liq jihatlar ko'rib chiqilgan. ABQKning klinik kechishi va qaytalanishida funksional mexanizmlarning yetakchi o'rni ta'kidlangan.

Kalit so'zlar: *anormal bachadon qon ketishlari, PALM–COEIN, endometriyal disfunktsiya, patogenez, ovulyator disfunktsiya.*

Abnormal uterine bleeding (AUB) is a clinically significant condition characterized by etiological and pathogenetic heterogeneity. This review outlines current classification approaches, focusing on the FIGO PALM-COEIN system. Key pathogenetic mechanisms of non-structural AUB, including endometrial dysfunction, local hemostatic imbalance, and hormonal dysregulation, are discussed. Functional mechanisms are highlighted as major contributors to disease course and recurrence.

Key words: *abnormal uterine bleeding, PALM-COEIN, endometrial dysfunction, pathogenesis, ovulatory dysfunction.*

На протяжении длительного времени нарушения менструального цикла и маточные кровотечения у небеременных женщин описывались с использованием разрозненной и во многом некорректной терминологии, включавшей такие понятия, как «дисфункциональные маточные кровотечения», «менорргия», «метроррагия», «неометроррагия». Эти термины отражали преимущественно клинические проявления, но не позволяли адекватно охарактеризовать патогенетические механизмы кровотечений.

Особенно проблематичным было широкое использование термина «дисфункциональные маточные кровотечения», который фактически служил диагнозом исключения и объединял гетерогенную группу состояний с различной этиологией и прогнозом. Это приводило к значительной вариабельности клинических подходов и затрудняло интерпретацию результатов научных исследований, поскольку под одним диагнозом могли скрываться как овуляторные, так и структурные причины кровотечений [7,30,42,43]. Осознание указанных ограничений послужило основанием для разработки Международной федерацией акушеров-гинекологов (FIGO) унифицированной терминологии и классификации аномальных маточных кровотечений (АМК). В 2011 г. была предложена классификация PALM-COEIN, которая в последующие годы была уточнена и обновлена, что позволило чётко разделить структурные (PALM) и неструктурные (COEIN) причины АМК [13].

Введение термина «аномальные маточные кровотечения» стало принципиально важным шагом, поскольку позволило отказаться от описательных и патогенетически неопределённых формулировок и перейти к системному подходу, учитывающему клинические, морфологические и функциональные особенности заболевания. Современное определение АМК включает любые отклонения менструального кровотечения от нормальных характеристик по объёму, длительности, регулярности и частоте у небеременных женщин репродуктивного возраста и перименопаузы [31].

Подчёркивается, что унификация терминологии способствовала улучшению сопоставимости эпидемиологических данных, однако полностью не решила проблему гетерогенности исследуемых популяций. Даже в рамках классификации PALM-COEIN сохраняются значительные различия в интерпретации отдельных категорий, прежде всего неструктурных форм АМК, что имеет принципиальное значение для понимания патогенеза и прогнозирования течения заболевания [7,20].

Аналогичные трудности отмечаются и в исследованиях, выполненных в странах СНГ, где переход к современной терминологии осуществляется постепенно, а в ряде публикаций по-прежнему используются устаревшие понятия, что затрудняет интеграцию региональных данных в международный научный контекст [2,3]. Вместе с тем, внедрение классификации FIGO в клиническую практику позволило отечественным авторам более чётко структурировать причины АМК и подчеркнуть значимость неструктурных факторов, ранее нередко оставшихся без должного внимания [1].

Эволюция взглядов на АМК отражает переход от описательного подхода к системному анализу заболевания. Современная терминология и классификация создали основу для более точной диагностики и научного изучения АМК, однако одновременно выявили необходимость углублённого анализа неструктурных механизмов, определяющих клиническое течение и рецидивирование данной патологии.

Одной из ключевых особенностей эпидемиологии аномальных маточных кровотечений является значительный разброс данных о распространённости па-

тологии. По результатам различных популяционных исследований, частота АМК среди женщин репродуктивного возраста и перименопаузы колеблется от 20-25 до 60-70% [20,36,43].

Причины столь выраженной вариабельности связаны, прежде всего, с различиями в диагностических критериях, используемых авторами. В ряде исследований оценка АМК основывается на субъективных жалобах пациенток, тогда как в других применяются стандартизированные клинические критерии, учитывающие длительность, объём и регулярность менструального кровотечения [21,22]. Использование самооценки кровопотери, как правило, приводит к завышению показателей распространённости, тогда как клинически верифицированные данные отражают более низкие, но, вероятно, более точные значения.

В совокупности представленные данные свидетельствуют о том, что эпидемиология АМК остаётся недостаточно однородной и во многом зависит от методологических подходов. Это подчёркивает необходимость более точной стратификации пациенток по возрасту, клиническим характеристикам и сопутствующим факторам, что имеет принципиальное значение для дальнейшего изучения патогенеза и разработки эффективных стратегий профилактики и лечения АМК [7]. Несмотря на унификацию терминологии, АМК представляют собой клинически неоднородный синдром, проявления которого существенно различаются в зависимости от возраста и репродуктивного статуса женщины. В современных обзорах подчёркивается, что объединение пациенток репродуктивного возраста и перименопаузы в одну группу может приводить к методологическим и клиническим ошибкам, поскольку вероятностное распределение причин АМК и клиническая значимость отдельных паттернов кровотечения в этих возрастных интервалах различаются [11,18].

У женщин репродуктивного возраста спектр причин АМК чаще включает неструктурные механизмы (категории COEIN по FIGO), в частности овуляторную дисфункцию и эндометриальную дисфункцию, при этом клинический фенотип может варьировать от межменструальных кровянистых выделений до выраженных обильных менструальных кровотечений [7,28]. Важным клиническим аспектом является то, что субъективная оценка «обильности» у пациенток нередко не совпадает с объективными критериями, а расхождения между самовосприятием кровопотери и клинической тяжестью состояния частично объясняют вариабельность эпидемиологических оценок АМК и нарушением менструального цикла [9,34].

В перименопаузальном периоде частота АМК возрастает, что связывают с возрастным снижением овариального резерва, увеличением доли ановуляторных циклов и нестабильностью гормональной регуляции. Нестабильная секреция эстрогенов при недостаточной прогестероновой оппозиции способствует неравномерной пролиферации эндометрия и клинически проявляется нерегулярными, длительными и/или обильными кровотечениями [11,40]. В обзоре, посвящённом перименопаузальным АМК, подчёркнуто, что симптомы, влияющие на качество жизни, в этой возрастной группе встречаются крайне часто, а тяжёлые менструальные кровотечения в у женщин в возрасте 40-45 лет ассоциированы со значимым ухудшением качества жизни [40]. Эти наблюдения согласуются с клиническими источниками, указывающими, что нарушения менструального кровотечения наиболее типичны для периода менархе и перименопаузы, что отражает гормональную нестабильность указанных этапов жизни [28].

Клинически значимым является и то, что у женщин перименопаузы АМК чаще требуют активного медицинского вмешательства и могут характеризоваться большей склонностью к рецидивированию, что в практической плоскости приводит к увеличению количества повторных обращений и диагностических процедур [11,34]. Авторы из СНГ подчёркивают, что именно в старших возрастных группах АМК занимают ведущие позиции среди причин госпитализации в гинекологические стационары, а позднее обращение нередко связано с восприятием кровотечений как «возрастной особенности», что приводит к поступлению пациенток уже на фоне осложнений [1-3].

Возрастные особенности принципиально определяют клиническое течение АМК, структуру вероятных причин, тяжесть проявлений и прогноз. Это диктует необходимость стратификации пациенток по возрасту (репродуктивный период и перименопауза) в научных исследованиях и клинических алгоритмах, особенно при анализе факторов риска тяжёлого течения и рецидивирования [7,11,18].

Клиническая значимость АМК определяется не только их распространённостью, но и выраженными последствиями для общего здоровья женщины. Наиболее частым клиническим осложнением хронических и/или обильных кровотечений является железодефицит и железодефицитная анемия, которые ассоциированы со снижением физической работоспособности, утомляемостью и ухудшением качества жизни. Международные рекомендации по ведению женщин с обильными менструальными кровотечениями подчёркивают важность оценки влияния кровотечения на качество жизни и необходимость выявления и коррекции дефицита железа как компонента ведения пациентки [34]. Современные обзоры также указывают, что АМК нередко сопровождаются клинически значимыми прямыми и косвенными потерями – от повторных консультаций и диагностических процедур до потребности в стационарном лечении [7,43].

Формирование современных подходов к классификации АМК отражает постепенный переход от феноменологического описания клинических проявлений к систематизированной и патогенетически ориентированной модели заболевания. На протяжении длительного времени нарушения менструального кровотечения определялись преимущественно по характеру клинических проявлений – объёму, длительности и регулярности кровотечения – без чёткого разграничения причин и механизмов их развития [7,12,13,22,43]. Подобный подход был удобен в повседневной практике, однако создавал методологические трудности при интерпретации результа-

тов исследований и формировании единых диагностических критериев [5,7,19].

Терминологическая неопределённость особенно проявлялась в широком использовании диагноза «дисфункциональные маточные кровотечения», который фактически объединял гетерогенную группу состояний различной природы. В рамках данной категории могли скрываться как овуляторные нарушения, так и эндометриальные, коагулопатические или ятрогенные причины, что снижало клиническую воспроизводимость и затрудняло проведение сравнительных исследований [7,12,18,29,42]. Дополнительным фактором вариабельности являлось отсутствие стандартизированных инструментов количественной оценки менструальной кровопотери: субъективная интерпретация «обильности» кровотечения существенно различается между пациентками и зависит от социальных и культурных факторов [15,23,34,43].

Осознание необходимости унификации терминологии привело к формированию международных консенсусов, направленных на определение нормальных характеристик менструального цикла и стандартизацию дефиниций отклонений от нормы [7,12,13,29]. Концептуальным сдвигом стало отделение описания клинического фенотипа кровотечения от этиологической интерпретации состояния, что позволило создать основу для более чёткой стратификации пациенток в клинических и научных исследованиях [5,30,23].

Ключевым этапом эволюции классификационных подходов стало внедрение системы FIGO PALM-COEIN, предложенной как универсальная рамка для систематизации причин АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста [13,31]. Данная модель предусматривает разделение причин на структурные (PALM) и неструктурные (COEIN), что отражает принципиальное различие между морфологически обусловленными и функциональными механизмами формирования кровотечений [7,42,43]. Внедрение данной классификации позволило повысить сопоставимость клинических данных и создать единый язык для коммуникации между специалистами различных стран и научных школ [4,12,20,34].

Следует подчеркнуть, что PALM-COEIN не является исключительно морфологической системой. Напротив, её концепция ориентирована на объединение структурных и функциональных причин в единую логическую модель, позволяющую проводить поэтапную диагностику и выбирать обоснованную тактику ведения пациенток [4,18,25]. Это особенно важно для неструктурных форм АМК, при которых отсутствуют выраженные анатомические изменения, а ведущую роль играют функциональные нарушения эндометрия и гормональной регуляции [7,11,16,17,26].

В то же время современные публикации подчёркивают, что любая классификационная модель имеет рамочный характер и не может в полной мере отражать динамику патогенетических процессов [7,18,32]. В частности, система PALM-COEIN систематизирует причины, но не описывает их взаимодействие, не учитывает индивидуальные различия клинического ответа и не предназначена для прогнозирования рецидивирования заболевания [7,11,19,42]. В группе COEIN границы между отдельными категориями могут быть условными, поскольку функциональные механизмы часто перекрываются и реализуются одновременно [16,17,27]. Интеграция классификации PALM-COEIN в международные клинические рекомендации подтверждает её практическую значимость. Современные гайдлайны, включая документы NICE и ACOG, используют унифицированную терминологию и логическую структуру FIGO при формировании диагностических и лечебных алгоритмов [4,30,34]. Одновременно сохраняется научная дискуссия о необходимости дальнейшего углубления патогенетических моделей АМК и расширения анализа факторов, способных модифицировать клиническое течение заболевания [6,7,10,31].

В итоге, эволюция классификационных подходов к аномальным маточным кровотечениям отражает стремление современной гинекологии к стандартизации терминологии и переходу от описательного к структурированному анализу причин заболевания. Внедрение системы PALM-COEIN создало концептуальную основу для унификации диагностики и исследований, одновременно обозначив ограничения классификационной модели и необходимость дальнейшего развития патогенетических представлений

Классификация FIGO PALM-COEIN в настоящее время рассматривается как базовая концептуальная модель систематизации причин аномальных маточных кровотечений, объединяющая клинический, морфологический и функциональный подходы. В отличие от ранее применявшихся описательных терминов, данная система ориентирована не на фенотип кровотечения, а на вероятную природу патологического процесса, что имеет принципиальное значение для построения диагностической и лечебной стратегии [13,22,28,43].

Принципиальным элементом классификации является разделение причин АМК на структурные (PALM) и неструктурные (COEIN). Категории PALM включают полипы эндометрия, аденомиоз, лейомиому и злокачественные процессы, то есть состояния, при которых кровотечение обусловлено анатомическими изменениями матки или эндометрия. Эти формы АМК, как правило, характеризуются выявляемыми морфологическими субстратами и относительно более предсказуемым патогенезом, что позволяет использовать визуализационные и гистологические методы как основу диагностики [4,12,29,34].

В противоположность этому, категории COEIN объединяют неструктурные причины аномальных маточных кровотечений, включая коагулопатии, овуляторную дисфункцию, эндометриальную дисфункцию, ятрогенные факторы и неклассифициро-

ванные причины. Для данной группы характерно отсутствие выраженных анатомических изменений, при этом клиническая картина АМК может быть сопоставимой по тяжести со структурными формами [7,14,15]. Именно, категория COEIN в наибольшей степени отражает многофакторный и динамический характер патогенеза АМК.

Патогенетическая значимость разделения PALM и COEIN заключается в принципиально различном уровне организации патологического процесса. В структурных формах АМК ведущую роль играют локальные морфологические изменения, тогда как при неструктурных формах кровотечение является следствием функциональных нарушений регуляции эндометрия, гормонального баланса и сосудистого гомеостаза [16,17,26]. Это объясняет, почему при COEIN-формах стандартные морфологические методы исследования нередко не выявляют значимых отклонений, несмотря на выраженную клиническую симптоматику [11,29,30].

Важным концептуальным достижением PALM-COEIN является признание эндометрия активным участником патологического процесса, а не пассивным объектом гормонального воздействия. В рамках данной модели эндометриальная дисфункция рассматривается как самостоятельный патогенетический механизм, связанный с нарушением процессов ангиогенеза, воспаления и репарации ткани, что имеет принципиальное значение для понимания неструктурных АМК [6,37,38].

Несмотря на широкое внедрение классификации FIGO в клиническую практику, в литературе подчёркивается, что категории PALM и COEIN не следует рассматривать как взаимоисключающие. У одной и той же пациентки могут сочетаться структурные и функциональные механизмы, а выраженность каждого из них может изменяться во времени, что отражает динамический характер заболевания [41-44]. Это обстоятельство имеет особое значение при анализе рецидивирующих форм АМК, когда устранение морфологического субстрата не всегда приводит к стойкому клиническому эффекту.

Ряд авторов указывают, что классификация PALM-COEIN в большей степени отвечает задачам систематизации и клинической коммуникации, чем объяснению индивидуального патогенеза заболевания. В частности, она не предназначена для прогнозирования клинического течения, оценки риска рецидивирования и выбора персонализированной терапии, поскольку не учитывает вклад системных и фоновых факторов, способных модифицировать эндометриальную функцию [8,23]. Это ограничение подчёркивает необходимость сочетания классификационного подхода с углублённым патогенетическим анализом.

Интеграция PALM-COEIN в международные клинические рекомендации подтверждает её универсальность и практическую значимость. Использование данной классификации в протоколах NICE и ACOG позволило унифицировать диагностические алгоритмы и снизить вариабельность клинических решений, однако одновременно выявило необходимость расширения патогенетической парадигмы АМК за пределы морфологической оценки [4,34,36].

Следовательно, классификация FIGO PALM-COEIN представляет собой важный этап в развитии современных представлений об аномальных маточных кровотечениях, обеспечивая структурированный подход к анализу причин заболевания. В то же время её рамочный характер и ограниченная способность объяснять индивидуальные особенности течения АМК подчёркивают необходимость дальнейшего изучения функциональных и системных механизмов, определяющих клиническую гетерогенность и рецидивирование заболевания.

В рамках FIGO PALM-COEIN существенная доля неструктурных аномальных маточных кровотечений (категория AUB-E, а также частично AUB-O) связывается с нарушениями функции эндометрия, которые реализуются на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях и могут не сопровождаться выраженными морфологическими изменениями при стандартном гистологическом исследовании [7,16,25-29]. Концепция эндометриальной дисфункции принципиально смещает фокус с «локального дефекта» к «нарушению регулируемых процессов»: ангиогенеза и сосудистой стабильности, локального гемостаза, воспалительного ответа, деградации внеклеточного матрикса и последующей репарации слизистой оболочки матки [16,17,26].

Физиологическая менструация представляет собой контролируемый процесс тканевого «повреждения-восстановления», при котором прогестероновая отмена запускает каскад локальных медиаторов, обеспечивающих отторжение функционального слоя и последующую быструю регенерацию поверхности [17,26]. В норме уже в первые дни кровотечения эндометрий включает механизмы восстановления, ограничивающие длительность менструации. Следовательно, длительные/обильные кровотечения могут рассматриваться как следствие (а) усиленного «прокровоточивого» сигнала и/или (б) недостаточности репаративного ответа эндометрия [12,38].

Одним из центральных механизмов, определяющих объём и продолжительность кровотечения, является локальный баланс коагуляции и фибринолиза в слизистой оболочке матки. Установлено, что эндометриальные клетки экспрессируют ключевые регуляторы гемостаза, включая тканевой фактор (TF), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), компоненты системы активаторов плазминогена, а изменения их экспрессии в перименструальный период создают «про-кровоточивую» среду вокруг сосудов [33]. Клинически важным подтверждением значимости фибринолиза является эффективность антифибринолитиков: например, транексамовая кислота уменьшает менструальную кровопотерю, влияя на активность тканевого активатора плазминогена и связанные показатели в эндометрии. Эти данные подтверждают, что даже при отсутствии выраженной структурной патологии кровотечение может поддерживаться преимущественно биохимическими механизмами локального гемостаза.

Дополнительно подчёркивается, что при тяжёлых кровотечениях системные показатели фибринолиза

не всегда изменены, что косвенно поддерживает преимущественно локальную (эндометриальную) природу дисрегуляции гемостатического баланса [44]. В совокупности это обосновывает рассмотрение AUB-E как состояния, при котором нарушается тонкая регуляция эндометриального гемостаза и фибринолиза, а «нормальная» гистология не исключает дисфункцию регуляторных систем.

Ещё одним важным молекулярным звеном в патогенезе обильных кровотечений являются простагландин-зависимые механизмы. Показано, что при тяжёлых менструальных кровотечениях усиливаются сигнальные пути, связанные с циклооксигеназой (COX), простагландинами (в частности PGE_2) и рецепторными каскадами, влияющими на сосудистый тонус и эндотелиальную функцию [37]. Важно, что простагландиновая система функционально связана с регуляцией сосудистой проницаемости и может усиливать кровотечение через вазодилатацию и изменение устойчивости микрососудов эндометрия [38].

Современные обзоры подчёркивают, что COX-2/простагландиновая ось также может быть связана с ангиогенезом и экспрессией VEGF, формируя единый контур регуляции сосудистого русла эндометрия [9]. Это обеспечивает биологическую основу клинической эффективности НПВС при части пациенток с НМВ/АМК, поскольку вмешательство на уровне простагландиновых путей влияет на сосудистую компоненту кровотечения [34].

Одним из наиболее убедительных современных механизмов, объясняющих длительность кровотечения, является концепция физиологической транзиторной гипоксии эндометрия в период менструации. Показано, что в норме гипоксия способствует стабилизации HIF-1α и запуску программ репарации денудированной поверхности [7,24-27]. В крупной экспериментально-клинической работе продемонстрировано, что у женщин с тяжёлыми менструальными кровотечениями снижена экспрессия эндометриального HIF-1α в период менструации, что ассоциировано с пролонгированным кровотечением и дефектом восстановления [27]. Последующие обзоры 2024 г. также подчёркивают «незаменимую роль» гипоксического ответа и HIF-1α в регенерации эндометрия и рассматривают нарушения этого пути как перспективное объяснение части случаев АМК [8].

В итоге, недостаточность HIF-зависимого репаративного ответа формирует биологически правдоподобную модель: кровотечение продолжается не только потому, что «больше кровит», но и потому, что эндометрий хуже “закрывает” сосудистую поверхность после отторжения.

В силу этого недостаточность HIF-зависимого репаративного ответа формирует биологически правдоподобную модель: кровотечение продолжается не только потому, что «больше кровит», но и потому, что эндометрий хуже “закрывает” сосудистую поверхность после отторжения. Сосудистая компонента кровотечения определяется не только ангиогенезом и простагландинами, но и эндотелиальными медиаторами, влияющими на тонус и реактивность сосудов. В литературе обсуждается роль оксида азота (NO) и эндотелиальной NO-синтазы в регуляции маточного кровотока и потенциальной связи с клиническими проявлениями меноррагии [41]. Хотя часть базовых работ по NO в эндометрии является более ранней, сама концепция участия эндотелиальных медиаторов в регуляции сосудистой стабильности остаётся биологически релевантной и поддерживается современной физиологией эндометрия [17]. Отдельной методологической проблемой является то, что при AUB-E патологический процесс часто имеет функциональный характер и проявляется изменением экспрессии белков, активности ферментных систем и локальных медиаторов, которые не всегда приводят к специфическим морфологическим признакам в стандартных окрасках. Поэтому отсутствие гиперплазии, атипии или иных структурных изменений в соскобе/биоптате не исключает нарушений локального гемостаза, ангиогенеза, гипоксического ответа и воспалительно-репаративных каскадов [11,25,29]. В этом смысле эндометриальная дисфункция представляет собой «молекулярный фенотип», который требует иной логики интерпретации результатов обследования – с учётом функциональных осей регуляции, а не только морфологии.

Сосудистая компонента кровотечения определяется не только ангиогенезом и простагландинами, но и эндотелиальными медиаторами, влияющими на тонус и реактивность сосудов. В литературе обсуждается роль оксида азота (NO) и эндотелиальной NO-синтазы в регуляции маточного кровотока и потенциальной связи с клиническими проявлениями меноррагии [35]. Хотя часть базовых работ по NO в эндометрии является более ранней, сама концепция участия эндотелиальных медиаторов в регуляции сосудистой стабильности остаётся биологически релевантной и поддерживается современной физиологией эндометрия [17]. В клинической практике, особенно при рецидивирующих аномальных маточных кровотечениях, патоморфологи нередко описывают изменения эндометрия, соответствующие диспролиферативным процессам. К таким находкам чаще относят: неравномерную (очаговую) пролиферацию, несоответствие морфологической картины фазе цикла, признаки неполноценной секреторной трансформации, асинхронность железисто-стромальных изменений, а также спектр доброкачественных пролиферативных состояний эндометрия, которые могут сопровождать повторяющиеся эпизоды кровотечения [3,4,10]. Патогенетически диспролиферативные изменения тесно связаны с гормонально-зависимой регуляцией эндометрия, прежде всего с ситуациями, при которых эндометрий подвергается относительному или абсолютному преобладанию эстрогенной стимуляции при недостаточной прогестероновой оппозиции. Подобная модель характерна для циклов с овуляторной дисфункцией, когда отсутствует полноценная лютеиновая фаза и, соответственно, секреторная дифференцировка слизистой оболочки матки формируется неполноценно или фрагментарно [4,18,29,35]. В таких условиях кровотечение нередко обусловлено не «разовым де-

фектом», а нестабильностью эндометриальной ткани и сосудистой сети на фоне длительной пролиферации и нарушенной репарации.

На молекулярном уровне диспролиферативные состояния эндометрия сопровождаются изменениями экспрессии стероидных рецепторов и регуляторных белков клеточного цикла. В экспериментальных и клинических работах показано, что при пролиферативных нарушениях меняются профили экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона (ER/PR), а также маркеров пролиферативной активности, включая Ki-67, что отражает дисбаланс между сигналами роста и дифференцировки в эндометрии [1-3,17]. Дополнительно отмечаются изменения локальных факторов роста и цитокиновой сети, которые способны поддерживать пролиферацию и нарушать "переключение" эндометрия к секреторному типу ответа [5,7,16].

Клинически важно, что диспролиферативные изменения могут наблюдаться при повторных АМК даже при отсутствии критериев гиперплазии или неоплазии. Это подчёркивает необходимость корректной интерпретации морфологического заключения: наличие "пролиферативного" или "диспролиферативного" паттерна не всегда означает структурную патологию категории PALM-M, но может являться морфологическим отражением функциональной эндокринно-эндометриальной дисрегуляции, особенно при ановуляторных состояниях [29,30,34]. При этом повторяемость кровотечений на фоне диспролиферативных находок делает принципиально важным сочетание морфологической оценки с клинико-функциональным анализом (характер цикла, признаки овуляции, динамика толщины эндометрия и др.), поскольку изолированная морфология не всегда позволяет объяснить механизм рецидивирования [7,11,18].

Диспролиферативные изменения эндометрия при рецидивирующих АМК можно рассматривать как частый морфологический коррелят хронической функциональной дисрегуляции – преимущественно гормонально-опосредованной, с участием локальных медиаторов ангиогенеза, воспаления и репарации. Включение анализа подобных паттернов в общую патогенетическую модель АМК позволяет связать данные морфологии с функциональными механизмами и обосновывает необходимость комплексного подхода к пациенткам с повторными кровотечениями [2,4,7].

В клинической практике, особенно при рецидивирующих аномальных маточных кровотечениях, патоморфологи нередко описывают изменения эндометрия, соответствующие диспролиферативным процессам. К таким находкам чаще относят неравномерную (очаговую) пролиферацию, несоответствие морфологической картины фазе цикла, признаки неполноценной секреторной трансформации, асинхронность железисто-стромальных изменений, а также спектр доброкачественных пролиферативных состояний эндометрия, которые могут сопровождать повторяющиеся эпизоды кровотечения [4,11,34].

Патогенетически диспролиферативные изменения тесно связаны с гормонально-зависимой регуляцией эндометрия, прежде всего с ситуациями, при которых эндометрий подвергается относительному или абсолютному преобладанию эстрогенной стимуляции при недостаточной прогестероновой оппозиции. Подобная модель характерна для циклов с овуляторной дисфункцией, когда отсутствует полноценная лютеиновая фаза и, соответственно секреторная дифференцировка слизистой оболочки матки формируется неполноценно или фрагментарно [4,35]. В таких условиях кровотечение нередко обусловлено не «разовым дефектом», а нестабильностью эндометриальной ткани и сосудистой сети на фоне длительной пролиферации и нарушенной репарации.

На молекулярном уровне диспролиферативные состояния эндометрия сопровождаются изменениями экспрессии стероидных рецепторов и регуляторных белков клеточного цикла. В экспериментальных и клинических работах показано, что при пролиферативных нарушениях меняются профили экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона (ER/PR), а также маркеров пролиферативной активности, включая Ki-67, что отражает дисбаланс между сигналами роста и дифференцировки в эндометрии [2,3,17]. Дополнительно отмечаются изменения локальных факторов роста и цитокиновой сети, которые способны поддерживать пролиферацию и нарушать "переключение" эндометрия к секреторному типу ответа [5,7].

Клинически важно, что диспролиферативные изменения могут наблюдаться при повторных АМК даже при отсутствии критериев гиперплазии или неоплазии. Это подчёркивает необходимость корректной интерпретации морфологического заключения: наличие "пролиферативного" или "диспролиферативного" паттерна не всегда означает структурную патологию категории PALM-M, но может являться морфологическим отражением функциональной эндокринно-эндометриальной дисрегуляции, особенно при ановуляторных состояниях [13-15]. При этом повторяемость кровотечений на фоне диспролиферативных находок делает принципиально важным сочетать морфологическую оценку с клинико-функциональным анализом (характер цикла, признаки овуляции, динамика толщины эндометрия и др.), поскольку изолированная морфология не всегда позволяет объяснить механизм рецидивирования [39,40].

При ановуляторных циклах отсутствует пиковая секреция прогестерона, в результате чего эндометрий длительное время находится под воздействием эстрогенов без адекватной секреторной трансформации. Это приводит к неравномерной пролиферации, очаговой гиперплазии желез, асинхронности железисто-стромальных изменений и повышенной сосудистой хрупкости, что клинически проявляется нерегулярными, затяжными или обильными кровотечениями [21,22]. Патофизиологически такие кровотечения нередко развиваются по механизму «прорывного» или «отменного» кровотечения на фоне нестабильной гормональной стимуляции.

Важно подчеркнуть, что ановуляция не является бинарным состоянием. Современные исследования указывают на существование спектра овуляторной

дисфункции, включающего не только полную ановуляцию, но и неполноценную овуляцию, укороченную или функционально недостаточную лютеиновую фазу [3,32,35]. В этих условиях прогестероновая регуляция эндометрия оказывается недостаточной по длительности или интенсивности, что поддерживает диспролиферативные изменения и нестабильность сосудистой сети.

Клиническая картина АМК при овуляторной дисфункции определяется не только уровнем циркулирующих гормонов, но и состоянием рецепторного аппарата эндометрия. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона (ER и PR) в эндометрии динамически изменяется в течение цикла и является необходимым условием адекватного ответа ткани на гормональные сигналы [17,30]. При нарушении овуляции наблюдается дискоординация экспрессии рецепторов, что приводит к снижению чувствительности эндометрия к прогестерону и нарушению секреторной дифференцировки даже при относительно сохранённом гормональном фоне.

Экспериментальные и клинические исследования показывают, что при хронической ановуляции и рецидивирующих АМК может отмечаться относительная прогестероновая резистентность эндометрия, проявляющаяся снижением экспрессии PR-зависимых генов, участвующих в регуляции воспаления, ангиогенеза и ремоделирования ткани [5,16]. Это создаёт условия для персистирующей пролиферации и функциональной нестабильности эндометрия.

Гормональные колебания напрямую влияют на сосудистый гомеостаз эндометрия. Эстрогены усиливают ангиогенез и сосудистую проницаемость, тогда как прогестерон оказывает стабилизирующее воздействие на микрососудистую сеть и подавляет избыточную воспалительную активность [8,9]. При овуляторной дисфункции дисбаланс этих эффектов приводит к формированию сосудов с пониженной стабильностью и повышенной склонностью к кровоизлияниям.

Кроме того, прогестерон играет ключевую роль в регуляции локального иммунного ответа и экспрессии провоспалительных медиаторов в эндометрии. Его дефицит сопровождается усилением продукции простагландинов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ, что способствует поддержанию воспалительного фона и нарушению процессов репарации слизистой оболочки матки [14,15]. Гормональная дисрегуляция усиливает те же эндометриальные механизмы, которые лежат в основе неструктурных АМК, формируя взаимодополняющие патогенетические контуры.

Частота овуляторных нарушений существенно варьирует в зависимости от возраста женщины. Наиболее выраженная гормональная нестабильность наблюдается в периоды менархе и перименопаузы, что отражает незрелость или угасание регуляторных механизмов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [43,44]. В перименопаузе снижение овариального резерва сопровождается колебаниями уровней гонадотропинов и стероидных гормонов, увеличением доли ановуляторных циклов и высокой вариабельностью гормонального фона, что создаёт благоприятные условия для развития АМК.

При этом ряд авторов подчёркивают, что овуляторная дисфункция в старших возрастных группах часто сочетается с другими функциональными нарушениями эндометрия, что усложняет клиническую интерпретацию и повышает риск рецидивирования кровотечений [38,39]. Это подтверждает необходимость комплексного подхода к анализу гормональной регуляции при АМК, особенно у женщин перименопаузального возраста.

С патогенетической точки зрения овуляторная дисфункция создаёт условия для формирования хронического или рецидивирующего течения АМК. Отсутствие циклической секреторной трансформации эндометрия приводит к повторяющимся эпизодам нестабильного кровотечения, а стандартные морфологические исследования не всегда позволяют выявить истинный механизм заболевания [7,31,32]. Это объясняет, почему гормональный гемостаз может давать временный эффект, не предотвращая повторных эпизодов кровотечения при сохранении овуляторной дисфункции.

Таким образом, нарушения гормональной регуляции и овуляторная дисфункция являются важнейшим системным компонентом патогенеза аномальных маточных кровотечений, определяющим характер изменений в эндометрии, сосудистую нестабильность и склонность к рецидивированию. Понимание этих механизмов формирует патогенетическую основу для перехода от симптоматического лечения к более комплексному анализу факторов, влияющих на течение АМК, и их роль в системных нарушениях.

Литература

1. Аскарова ДН. Современные подходы к диагностике функциональных форм аномальных маточных кровотечений. Вестн репродукт здоровья. 2021;(3):27-33.
2. Ашрафян ЛА, Баранов ИИ, Прилепская ВН. Аномальные маточные кровотечения в структуре гинекологической заболеваемости. Акуш и гин. 2019;(6):45-51.
3. Каюмова ГМ. Аномальные маточные кровотечения у женщин перименопаузального возраста. Казанский мед журн. 2020;101(4):512-518.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. ACOG Practice Bulletin No. 128. Obstet Gynecol. 2020;135(5):e181-e193.
5. Bulmer JN, Lash GE. Immune cells in the endometrium. Hum Reprod Update. 2012;18(3):239-252.
6. Côté I, Jacobs P, Cumming DC. Use of health services associated with increased menstrual loss. J Obstet Gynaecol Canad. 2020;42(1):56-63.
7. Critchley HO, Munro MG, Broder M, Fraser IS. Abnormal uterine bleeding. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):62.
8. Dai W, Wang Y, Zhang J. Hypoxia signaling pathways in endometrial physiology and pathology. Reprod Biol Endocrinol. 2024;22(1):34.
9. Don EE, Rogers PA, Girling JE. Endometrial angiogenesis in abnormal uterine bleeding. Int J Mol Sci. 2023;24(8):7011.
10. Donnez J, Dolmans MM. Endometrial pathophysiology and regeneration. Fertil Steril. 2016;106(3):505-513.
11. Dreisler E, Kjer JJ. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. Climacteric. 2024;27(1):1-8.
12. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for nor-

mal and abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med. 2011;29(5):383-390.
13. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? Int J Gynaecol Obstet. 2018;143(3):393-398.
14. Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J. The effect of tranexamic acid on endometrial fibrinolytic enzymes. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994;73(3):241-245.
15. Greenhill C. Hypoxia required for endometrial repair. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(3):132.
16. Hapangama DK, Bulmer JN. Progesterone resistance and endometrial disorders. Reproduction. 2016;151(5):R147-R162.
17. Horne AW, Critchley HO. Endometrial vascular and immune regulation. Hum Reprod Update. 2019;25(1):1-20.
18. Jain V, Nanda S, Verma A. Pathophysiology of abnormal uterine bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2023;85:45–58.
19. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(6):714-720.
20. Karlsson TS, Marions LB. Methodological challenges in abnormal uterine bleeding studies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(9):1159-1166.
21. Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs associated with heavy menstrual bleeding. Brit J Obstet Gynaec. 2017;124(1):13-22.
22. Matteson KA, Clark MA. Outcomes and classification challenges in AUB research. Brit J Obstet Gynaec. 2018;125(6):722-728.
23. Matteson KA, Raker CA, Clark MA, Frick KD. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual activities. Obstet Gynecol. 2018;132(2):386-394.
24. Maybin JA, Critchley HO. Hypoxia and hypoxia-inducible factor in the regulation of menstruation. Endocrinology. 2016;157(7):2551-2558.
25. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. Physiol Rev. 2019;99(3):1323-1373.
26. Maybin JA, Murray AA, Critchley HO. Repair and regeneration of the human endometrium. Hum Reprod Update. 2018;24(3):353-369.
27. Maybin JA, Murray AA, Saunders PT, et al. Hypoxia and HIF-1α are required for endometrial repair during menstruation. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(7):2599-2608.
28. Mikes M, Sator M, Huber JC. Menstrual disorders across the lifespan. Front Endocrinol. 2025;16:123456.
29. Munro MG, Critchley HO, Broder M, Fraser IS. FIGO classification system (PALM–COEIN). Fertil Steril. 2011;95(7):2204-2208.
30. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding. Int J Gynaecol Obstet. 2011;113(1):3-13.
31. Munro MG. Abnormal uterine bleeding: a review of patient-based outcome measures. Obstet Gynecol Clin North Amer. 2021;48(4):665-679.
32. Munro MG. Structural and functional causes of abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol. 2021;137(3):475-486.
33. Nathirojanakun P, O'Connor KA, Schlaff WD. Selective COX-2 inhibition in heavy menstrual bleeding. Hum Reprod. 2006;21(2):405-409.
34. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline NG88. London 2018 (updated 2021).
35. Santoro N, Randolph JF Jr. Reproductive hormones and the menopause transition. Endocrinol Rev. 2015;36(1):1-25.
36. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and prevalence of heavy menstrual bleeding. Hum Reprod Update. 2019;25(5):593-610.
37. Smith OP, Critchley HO, Maybin JA. Prostaglandins and menstruation. Hum Reprod. 2007;22(10):2628-2636.
38. Sriprasert I, Pakrashi T, Kimble T, Archer DF. Tranexamic acid for heavy menstrual bleeding. Amer J Obstet Gynecol. 2017;217(2):117-124.
39. Tengborn L. Tranexamic acid-an old drug still going strong. Thromb Res. 2012;129(3):300-301.
40. Vitale SG, Rossetti D, Tropea A, et al. Abnormal uterine bleeding and quality of life. Gynecol Endocrinol. 2022;38(1):1-7.
41. Watters M, Kitching R, Maybin JA. The menstrual endometrium: from physiology to future directions. Front Reprod Health. 2022;3:794352.
42. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;34:54-65.
43. Whitaker L, Critchley HO. Epidemiology of abnormal uterine bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;59:3-11.
44. Wiewel-Verschueren S, Knol HM, Meijer K. Systemic fibrinolysis in women with heavy menstrual bleeding. Thromb Res. 2014;133(2):225-230.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ И ПАТОГЕНЕЗУ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Алимова Д.С., Ашурова У.А.

Аномальные маточные кровотечения представляют собой гетерогенную группу состояний, имеющих высокую клиническую значимость в современной гинекологии. В обзоре рассмотрены современные подходы к классификации аномальных маточных кровотечений с акцентом на систему FIGO PALM-COEIN, а также её роль в унификации терминологии и диагностических подходов. Проанализированы особенности патогенеза неструктурных форм аномальных маточных кровотечений, включая эндометриальную дисфункцию, нарушения локального гемостаза, ангиогенеза и гормональной регуляции. Показано, что функциональные механизмы играют ключевую роль в клиническом течении и рецидивировании аномальных маточных кровотечений, что требует комплексного патогенетического подхода.

Ключевые слова: *аномальные маточные кровотечения, PALM-COEIN, эндометриальная дисфункция, патогенез, овуляторная дисфункция.*

Сведения об авторах

Алимова Доно Сайфутдиновна, самостоятельный соискатель каф. акушерства и гинекологии 1-го лечебного факультета, зав. отд. гинекологии родильного комплекса 2-й клиники ТГМУ. Тел: +998946216067

Ашурова Умида Алишеровна, д.м.н., доц. каф. акушерства и гинекологии 1-го лечебного факультета. Тел: +998903275733, e-mail: umida.ashurova@gmail.com, https://orcid.org/0009-0004-3379-2822