

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-3-173-186>

Аномальные маточные кровотечения (клиническая лекция)

Е.А. Соснова, М.Б. Агеев, Е.А. Сви́динская

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Аномальные маточные кровотечения (АМК), не связанные с беременностью, на протяжении многих лет остаются одной из ведущих причин обращения к гинекологу, частота встречаемости АМК составляет около 30% среди пациенток репродуктивного возраста и может достигать 70% в перименопаузальный период. Повторяющиеся АМК приводят к развитию железодефицитной анемии, существенно снижают качество жизни, а также связаны с дополнительными расходами на средства гигиены.

В данной клинической лекции дана современная классификация АМК. Большое внимание уделено основным механизмам развития данной патологии в подростковом и репродуктивном возрасте. Проанализированы причины АМК, представлена классификация изучаемых состояний, симптоматика и клиническая картина. Освещены международные критерии патологического маточного кровотечения, клинические критерии выраженности кровотечения по шкале Мэнсфилда–Водэ–Йоргенсена и оценка объёма кровопотери по индексу Альговера. Подробно рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики, приведены общие принципы терапии, показания к традиционному, гормональному и хирургическому гемостазу. Приведён алгоритм диагностического поиска для пациенток подросткового, репродуктивного, постменопаузального возраста, а также для пациенток на фоне проводимой менопаузальной гормональной терапии.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение (АМК); репродуктивный период; менопауза; диагностика.

Как цитировать:

Соснова Е.А., Агеев М.Б., Сви́динская Е.А. Аномальные маточные кровотечения (клиническая лекция) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 3. С. 173–186. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-3-173-186

DOI: 10.17816/2313-8726-2023-10-3-173-186

Abnormal uterine bleeding (clinical lecture)

Elena A. Sosnova, Mikhail B. Ageev, Evgeniya A. Svidinskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Abnormal uterine bleeding (AUB) not related to pregnancy has been one of the leading reasons for visiting a gynecologist for many years. The incidence of AUB is approximately 30% among patients of reproductive age and can increase to 70% during the perimenopausal period. Recurrent AUB leads to the development of iron deficiency anemia, significantly reducing the quality of life, and also resulting in additional costs for hygiene products.

This clinical lecture provides a modern classification of AUB. It focuses on the main mechanisms of development of this pathology in adolescence and reproductive age. The causes of AUB are analyzed, and the classification, symptomatology, and clinical presentation of the studied conditions are presented. The lecture covers international criteria for pathologic uterine bleeding, clinical criteria for assessing bleeding severity according to Mansfield–Vode–Jorgensen scale and estimation of blood loss volume according to Algover index. Detailed consideration is given to the issues of differential diagnosis, general principles of therapy, and indications for traditional, hormonal, and surgical hemostasis. The lecture also outlines the algorithm of diagnostic search for patients in the adolescent, reproductive, postmenopausal age groups, as well as for patients on the background of menopausal hormonal therapy.

Keywords: abnormal uterine bleeding (AUB); reproductive period; menopause; diagnosis.

To cite this article:

Sosnova EA, Ageev MB, Svidinskaya EA. Abnormal uterine bleeding (clinical lecture). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(3): 173–186. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-3-173-186

Received: 14.05.2023

Accepted: 30.06.2023

Published: 17.09.2023

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Аномальные маточные кровотечения (АМК) — кровотечения, чрезмерные по длительности (более 8 дней), объёму кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (интервал менее 24 дней).

Обильное менструальное кровотечение — это чрезмерная менструальная кровопотеря, оказывающая негативное влияние на физическое, социальное, эмоциональное и/или материальное благополучие женщины.

Устаревшие термины «меноррагия», «метроррагия», «гиперменорея», «гипоменорея», «менометроррагия», «дисфункциональное маточное кровотечение» в настоящее время заменены на АМК, обильное менструальное кровотечение и межменструальное кровотечение.

Понятие «АМК» включает в себя термины:

- тяжёлое менструальное кровотечение, подразумевающее более обильную по объёму или длительности менструацию,
- нерегулярные и длительные менструальные кровотечения.

При этом анемия не является обязательным критерием тяжёлого маточного кровотечения.

Следует отметить, что к АМК относятся кровотечения из тела и шейки матки, но не из влагалища и вульвы.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

АМК становятся показанием для 300 тыс. гистерэктомий в год, приводят к развитию железодефицитной анемии, что значительно усугубляет течение прочих соматических заболеваний, а также создаёт экономическую нагрузку на пациенток:

- средняя продолжительность пребывания женщины на больничном листе в связи с расстройством менструации превышает 10 дней, что соотносится с потерей трудоспособности при сальпингоофоритах и других воспалительных заболеваниях органов малого таза;
- повышены материальные затраты на средства гигиены и медикаменты;
- существенно снижается качество жизни.

Постоянное ожидание кровотечений создаёт предпосылки для психологического дискомфорта у женщин.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота встречаемости АМК составляет 30% среди пациенток репродуктивного возраста и может достигать 70% в перименопаузальном периоде.

ЭТИОЛОГИЯ

Межменструальные кровотечения на фоне регулярного цикла более характерны для полипов эндометрия, хронического эндометрита, овуляторной дисфункции.

Категории, не связанные с визуально определяемыми структурными изменениями:

- *коагулопатии*: болезнь, или синдром, Виллебранда, тромбоцитопатии (болезни Гланцмана и Бернара–Суллье), тромбоцитопении, в том числе идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) и болезнь Гоше; реже — острая лейкемия;
- *овуляторная дисфункция* вследствие дефицита прогестерона и избыточной секреции эстрогенов.

Эти формы АМК могут встречаться в подростковом возрасте, перименопаузе, при лактации, состояниях, сопровождающихся гиперандрогенией (синдром поликистозных яичников, врождённая дисфункция коры надпочечников или андрогенпродуцирующие опухоли), при гипоталамической дисфункции, высоком уровне пролактина, тиреоидной патологии, преждевременной недостаточности яичников, вследствие ятрогенных причин (воздействие радиации или химиотерапии).

Нарушения функции эндометрия чаще являются диагнозом исключения, возникают, как правило, на фоне регулярного ритма менструаций, в результате активации ангиогенеза, повышения продукции провоспалительных цитокинов, увеличения локального фибринолиза и дисбаланса простагландинов.

Ятрогенная категория: использование прогестагенов/комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в непрерывном режиме или внутриматочной системы, что может влиять на эндометрий, процессы коагуляции и овуляцию, лечение антибиотиками — рифампицином и гризеофульвином, антидепрессантами, тамоксифеном, кортикостероидами, приём антикоагулянтов.

Лекарственные средства, которые могут провоцировать АМК: препараты половых гормонов — эстрогены, прогестины, в том числе лекарственные средства, влияющие на их синтез или являющиеся аналогами; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), вызывающие овуляторные расстройства; препараты, влияющие на метаболизм допамина, включая фенотиазины и трициклические антидепрессанты; оральные антикоагулянты прямого действия (такие как апиксабан) и низкомолекулярные гепарины, больше влияющие на объём менструального кровотечения; антикоагулянты непрямого действия (варфарин).

Не относятся ни к одной из категорий АМК (имеют другую природу): артериовенозные мальформации, гипертрофия миометрия, ниша после кесарева сечения, а также другие нарушения состояния эндометрия, которые в настоящее время нельзя установить с помощью стандартных методов диагностики.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ КРИТЕРИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО МАТОЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

- Продолжительность кровяных выделений из влагалища меньше 2 или больше 7 дней на фоне укороченного цикла.

чения (менее 21 дня) или удлинения (более 35 дней) менструального цикла;

- кровопотеря более 80 мл или субъективно более выраженная по сравнению с обычными менструациями;
- наличие межменструальных или посткоитальных кровянистых выделений из половых путей.

Клинические критерии выраженности кровотечения по шкале Мэнсфилда–Водэ–Йоргенсена:

- скудное (мажущее) — одна или две капли или мазок крови на прокладке или верхушке тампона (для сексуально активных подростков — в менструальной чаше);
- очень лёгкое — слабое пропитывание гигиенического средства со впитываемостью «light»/«normal», смена которого через положенные по аннотации гигиенического средства каждые 6 часов гарантирует от протекания, притом, что можно менять его по желанию и чаще;
- лёгкое кровотечение — неполное пропитывание гигиенического средства со впитываемостью «light»/«normal», смена которого через положенные по аннотации гигиенического средства каждые 6 часов также гарантирует от протекания, притом, что можно менять его по желанию и чаще;
- умеренное — требуется обязательная смена полностью пропитанного гигиенического средства «normal» каждые 3–4 часа;
- обильное — необходима смена полностью пропитанного гигиенического средства высокой впитывающей способности каждые 3–4 часа;
- интенсивное (тяжёлое) — вынужденная смена гигиенического супервпитывающего средства каждые 2 часа и чаще.

В таблице 1 приведена оценка объёма кровопотери по индексу Альгервера.

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

- N92 — обильные, частые и нерегулярные менструации;
- N92.0 — обильные и частые менструации при регулярном цикле (меноррагия, полименорея);
- N92.1 — обильные и частые менструации при нерегулярном цикле (нерегулярные кровотечения в межменструальном периоде, нерегулярные, укороченные интервалы между менструациями, менометроррагия, метроррагия);
- N92.2 — обильные менструации в пубертатном периоде (обильные кровотечения в начале менструального периода, пубертатная меноррагия, пубертатные кровотечения);
- N92.3 — овуляторные кровотечения (регулярные менструальные кровотечения);
- N92.4 — обильные кровотечения в предменопаузном периоде (меноррагия или метроррагия: кли-

Таблица 1. Оценка объёма кровопотери по индексу Альгервера (отношение пульса к величине систолического АД)

Table 1. Estimation of the volume of blood loss by the Algotver index (ratio of pulse to systolic blood pressure)

| Объём кровопотери | Индекс Альгервера |
|--------------------------------------|-------------------|
| Умеренное менструальное кровотечение | ≈0,5 |
| 1–1,2 л (20% ОЦК) | ≈1 |
| 1,5–2 л (30–40% ОЦК) | ≈1,5 |
| Более 2,5 л (50% ОЦК) | ≈2 |

Примечание. ОЦК — объём циркулирующей крови.
Note. ОЦК is the volume of circulating blood.

мактерическая, в менопаузе, предклимактерическая, в предменопаузе);

- N93 — другие аномальные кровотечения из матки;
- N93.8 — другие уточнённые аномальные кровотечения из матки и влагалища (дисфункциональные или функциональные маточные или влагалищные кровотечения без дополнительных уточнений);
- N93.9 — аномальное маточное и влагалищное кровотечение неуточнённое;
- N95.0 — постменопаузальные кровотечения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация АМК FIGO (PALM-COEN), 2011 г. приведена на рис. 1.

Классификация АМК по локализации

1. Обусловленные патологией матки:

- связанные с беременностью (самопроизвольное прерывание беременности, плацентарный полип, трофобластическая болезнь, нарушенная эктопическая беременность);
- с заболеваниями шейки матки (эндометриоз шейки, атрофический цервицит, полип эндоцервикса, рак и другие новообразования шейки матки, миома матки с шеечным расположением узла);
- с заболеваниями тела матки (миома матки, полип эндометрия, внутренний эндометриоз матки, гиперпластические процессы эндометрия и рак эндометрия, саркома тела матки, эндометриты, генитальный туберкулёз, артериовенозная аномалия матки);
- с дисфункцией эндометрия (сюда же относятся овуляторные кровотечения и кровотечения на фоне хронического эндометрита).

2. Не связанные с патологией матки:

- кровотечения, вызванные заболеваниями придатков матки (кровотечения после резекции яичника или овариоэктомии, МК при опухолях яичников и на фоне воспалительных процессов придатков, преждевременное половое созревание);

PALM — ладонь

COEIN — монета



Polyp (полип)
(AMK – P)

Coagulopathy (коагулопатия)
(AMK – C)

Adenomyosis (аденомиоз)
(AMK – A)

Ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция)
(AMK – O)

Leiomyoma (лейомиома)
(AMK – L)

Endometrial (эндометриальное)
(AMK – E)

Malignancy (малигнизация)
(AMK – M)

Iatrogenic (ятрогенное)
(AMK – I)

Hyperplasia (гиперплазия)

Not yet classified
(ещё не классифицированное)
(AMK – N)

Рис. 1. Визуальные подсказки классификации AMK PALM-COEIN, предназначенные для запоминания групп.

Fig. 1. Visual cues of the PALM-COEIN AMC classification, designed to memorize groups.

- на фоне гормональной терапии (приём КОК, прогестин, менопаузальной гормональной терапии — МГТ);
- ановуляторные кровотечения (в пубертате или при перименопаузе, поликистозе яичников, дисфункции щитовидной железы, гиперпролактинемии, на фоне стресса или нарушения пищевого поведения и др.).

3. Обусловленные системной патологией:

- заболеваниями системы крови;
- заболеваниями печени, почечной недостаточностью;

- врожденной гиперплазией коры надпочечников;
- синдромом и болезнью Кушинга;
- заболеваниями нервной системы.

4. Связанные с ятрогенными факторами:

- кровотечения после резекции, электро-, термо- или криодеструкции эндометрия;
- из зоны биопсии шейки матки;
- на фоне приёма антикоагулянтов, нейротропных препаратов и др.

5. Невыясненной этиологии.

Классификация AMK по возрастным группам

- Ювенильного периода (менархе — 17 лет);
- репродуктивного периода (17–45 лет);
- пременопаузального периода (46–55 лет);
- постменопаузального периода.

Классификация AMK соответственно функции яичников

- Овуляторные;
- ановуляторные (табл. 2).

СИМПТОМАТИКА

- **Меноррагии (гиперменорея)** — чрезмерные (более 80 мл) или длительные (более 7 дней) менструации с регулярным интервалом в 21–35 дней:
 - незначительное количество сгустков крови в обильных кровяных выделениях;
 - железодефицитная анемия средней и тяжёлой степени выраженности;
 - появление гиповолемических расстройств в менструальные дни.
- **Метроррагии** — нерегулярные межменструальные кровянистые выделения из матки (чаще неинтенсивного характера).
- **Менометроррагии** — нерегулярные длительные маточные кровотечения (наиболее частый симптом

Таблица 2. Принципы диагностики недостаточности лютеиновой фазы, гипер- и гипоэстрогенной ановуляции

Table 2. Principles of diagnosis of luteal phase insufficiency, hyper- and hypoestrogenic anovulation

| Параметры | Недостаточность лютеиновой фазы | Ановуляция | |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
| | | гипоэстрогенная | гиперэстрогенная |
| Характеристика менструального цикла | Регулярный | Нерегулярный | |
| Длительность менструального цикла, дни | 22–30 | <22 и/или >35 | >35 |
| Толщина эндометрия на 21–23 день менструального цикла, мм | <10 | <8 | >14 |
| Максимальный диаметр фолликула, мм | 16–18 | <7 | >25 |
| Прогестерон на 21–23 день менструального цикла, нмоль/л | 15–20 | <15 | <15 |
| Эстрадиол на 21–23 день менструального цикла, пг/мл | 51–300 | <50 | >301 |
| Гистологическое исследование эндометрия | Неполноценная секреторная трансформация | Атрофические или пролиферативные изменения | Гиперпластические процессы |

дисфункционального маточного кровотечения), отсутствие ритма маточного кровотечения:

- частое возникновение кровотечения после периодов олигоменореи;
- периодическое усиление кровотечения на фоне скудных или умеренных кровяных выделений;
- выраженная разница в продолжительности кровотечения.

- **Полименорея** — частые менструации с интервалом менее 21 дня.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Ациклическое кровотечение;
- длительно продолжающееся;
- всегда безболезненное;
- способствует прогрессирующей анемизации и возможному развитию ДВС-синдрома.

ДИАГНОСТИКА

- Гинекологический осмотр;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с учётом толщины и структуры эндометрия (М-эхо);
- цитологическое исследование аспирата из полости матки;
- проведение гистероскопии и диагностического выскабливания эндоцервикса и эндометрия;
- проведение патолого-анатомического исследования биопсийного материала эндометрия;
- определение содержания в моче или сыворотке крови β -ХГЧ у сексуально активных девушек.

Схема обследования больных с АМК

1. Анализ жалоб больной (интенсивность и длительность кровяных выделений из половых путей, наличие болей внизу живота, в том числе в дни кровотечения, ранних симптомов беременности, сопутствующих проявлений анемии и других жалоб).
2. Анализ родословной (наличие патологии системы гемостаза и репродукции у родственников по отцу и матери).
3. Анализ особенностей формирования менструального цикла (возраст менархе (Me), регулярность (по данным половой формулы Me 1, 2 или 3), длительность цикла, продолжительность, обильность и болезненность менструаций).
4. Клинический анализ крови (уточнение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, гематокрита).
5. Оценка времени кровотечения, характеризующего функцию тромбоцитов и состояние капилляров (по Дуке, в норме 2–4 мин).
6. Оценка времени свёртывания крови — ориентировочного показателя активности плазменных

факторов гемостаза (по Ли Уайту, в норме в несиликоновой пробирке 5–7 мин, в силиконовой — 15–20 мин).

7. Определение типа геморрагического синдрома (определение функциональной активности тромбоцитов, уточнение качества и количества дефицитных факторов по данным гемостазиограммы).
8. Гинекологическое исследование и вагиноскопия.
9. Ультразвуковое исследование органов малого таза (определение толщины эндометрия, размеров матки и яичников, наличия и размеров жидкостных включений).
10. Уточнение типа кровотечения (обобщение результатов эхографии, вагиноскопии, гинекологического статуса).

Важно! Исследование гормонального профиля при АМК нецелесообразно, так как абсолютно неинформативно.

Изменение гормонального профиля при АМК не является специфическим.

Уровень эстрогенов может варьировать от чрезвычайно низкого до чрезвычайно высокого.

Уровень прогестерона всегда крайне низкий, что соответствует ановуляции.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АМК

- Остановка кровотечения (рис. 2) и устранение железодефицитной анемии.
- Коррекция психического, эмоционального и соматического статуса.
- Регуляция ритма менструаций и профилактика рецидивов заболевания с учётом типа и формы кровотечения.

Консервативное лечение

1. В качестве первой линии негормональной терапии рекомендуется использовать у пациенток с АМК транексамовую кислоту для снижения объёма кровопотери в дозе 3 г/сут (в тяжёлых случаях до 4 г/сут) в течение 4 дней, это снижает кровопотерю на 40–60%.

2. Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для снижения объёма кровопотери: НПВС снижают уровень простагландинов путём ингибирования циклооксигеназы, что способствует сужению сосудов. Снижение кровопотери при использовании НПВС составляет 30–40%.

3. Терапию препаратами железа у пациенток с АМК и анемией или латентным железодефицитом проводят согласно клиническим рекомендациям по лечению анемии.

4. Назначение левоноргестрела в форме внутриматочной терапевтической системы (левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система) для снижения менструальной кровопотери у пациенток с обильными

менструальными кровотечениями, не заинтересованных в беременности.

5. Монофазные КОК снижают объём менструальной кровопотери на 40–50%, тогда как КОК, в состав которого входит эстрадиола валерат и диеногест с динамическим режимом дозирования, — до 88%.

6. Альтернатива КОК — назначение прогестагена в пролонгированном циклическом режиме.

7. Рекомендуется использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона у пациенток с АМК при неэффективности других медикаментозных препаратов и/или при наличии сочетанной патологии (миома матки, эндометриоз и др.).

*Рекомендуется проводить гормональный гемостаз как метод остановки острого АМК при отсутствии органической патологии органов малого таза.

Хирургическое лечение

Показания к хирургическому гемостазу:

- угрожающее жизни кровотечение;
- продолжение кровотечения на фоне симптоматического или/и гормонального гемостаза.

Важно! Толщина эндометрия не должна быть ведущим параметром для определения показаний к раздельному диагностическому выскабливанию (РДВ)!!!

Продолжительность и обильность кровотечений могут быть обусловлены:

- недостаточной вазоконстрикцией сосудов;
- нарушениями в свёртывающей системе крови;
- нарушениями процессов регенерации эндометрия;
- неполноценной десквамацией морфологически изменённого эндометрия.

Проведение хирургического лечения у пациенток с АМК рекомендуется при неэффективности медикаментозной терапии (или при противопоказаниях к ней):

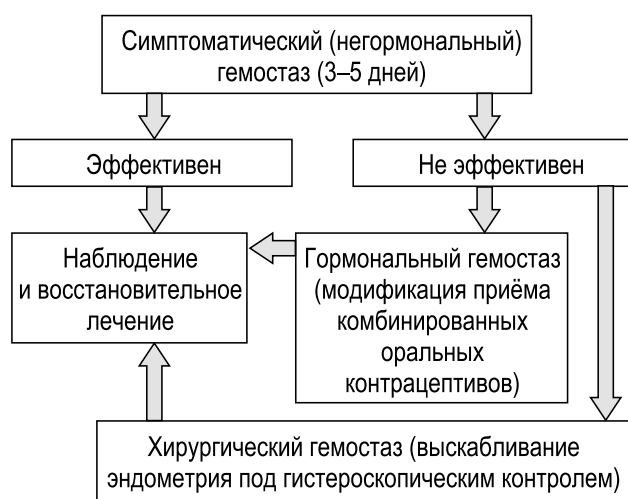


Рис. 2. Современные технологии остановки маточных кровотечений.

Fig. 2. Modern technologies for stopping uterine bleeding.

- абляция эндометрия у пациенток с АМК, завершивших репродуктивную функцию;
- эмболизация маточных артерий (возможна при отсутствии противопоказаний);
- гистерэктомия.

Важно! Наличие острого АМК, требующего оказания срочной медицинской помощи, — показание для экстренной госпитализации в гинекологический стационар.

Показание для плановой госпитализации: органическая патология, вызывающая хронические АМК и требующая хирургического лечения.

Показания к выписке пациентки из гинекологического стационара: остановка АМК и стабилизация состояния пациентки.

АМК У ПОДРОСТКОВ

Маточные кровотечения пубертатного периода — кровотечения, возникающие с момента первой менструации до возраста 17 лет включительно.

АМК у подростков чаще всего обусловлены овulatory дисфункцией или врождёнными нарушениями свёртывания крови, в связи с чем алгоритм обследования должен включать диагностику коагулопатий и консультацию гематолога.

Другие причины АМК аналогичны таковым в репродуктивном возрасте и диагностируются согласно классификации PALM-COEIN.

Факторы риска: острые психогении или длительное психологическое напряжение, неблагоприятные экологические условия в месте проживания, гиповитаминозы. Провоцирующие факторы: алиментарная недостаточность, ожирение, дефицит массы тела. Ведущая и наиболее вероятная роль в развитии кровотечений принадлежит различного рода психологическим перегрузкам и острым психологическим травмам.

Консервативное лечение

Медикаментозная терапия — метод выбора у подростков с АМК при отсутствии органической патологии органов малого таза. Рекомендуется использовать в качестве первой линии негормональной терапии транексамовую кислоту для снижения объёма кровопотери.

Показания к гормональному гемостазу:

- отсутствие эффекта от симптоматического лечения;
- анемия средней или тяжёлой степени на фоне длительного кровотечения;
- рецидивирующие кровотечения при отсутствии органических заболеваний матки.

Для остановки кровотечения используют только монофазные КОК. Низкодозированные монофазные КОК применяют по 1/2 – 1 таблетке через каждые 4–8 ч до полного гемостаза. В последующие дни снижают суточную дозу препарата — по 1 таблетке в день. Продолжительность приёма КОК не должна быть менее 21 дня.

Показания к госпитализации

1. Обильное (профузное) маточное кровотечение, продолжающееся на фоне медикаментозного лечения.
2. Снижение уровня гемоглобина менее 70–80 г/л и/или гематокрита ниже 20.
3. Необходимость хирургического лечения и гемотрансфузии.
4. Отсутствие эффекта от проводимого лечения в амбулаторных условиях.

Хирургическое лечение

Показания для раздельного диагностического выскабливания слизистой оболочки матки под контролем гистероскопии: острое профузное маточное кровотечение, продолжающееся на фоне медикаментозного лечения.

Алгоритм ведения пациенток с АМК в подростковом возрасте

На рис. 3 приведён алгоритм ведения пациенток с АМК в подростковом возрасте (https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/645_1#doc_b).

АМК У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

В основе патогенеза АМК лежат нарушения нейро-эндокринного контроля синтеза и секреции гонадолиберина гипоталамусом (и, соответственно, гонадотропных гормонов гипофизом), возникшие под действием различных факторов внешней среды (стрессов, инфекций, хирургических вмешательств, травм, прерывания

беременности, метаболического синдрома, приёма лекарственных препаратов и т. д.). В результате нарушается функция яичников по типу ановуляции с персистенцией или атрезией фолликулов, что приводит к абсолютной или относительной гиперэстрогении. На фоне гиперэстрогении развиваются гиперпластические процессы в эндометрии, которые и становятся субстратом маточного кровотечения. Интенсивность кровотечения определяется местными факторами: усилением фибринолиза, нарушением соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров (простагландинов и тромбоксанов), а также экспрессией различных факторов роста. Стационарное хирургическое лечение показано всем пациенткам старше 30 лет независимо от интенсивности кровотечения.

Под контролем гистероскопии производят раздельное лечебно-диагностическое выскабливание стенок полости матки. Гистероскопия позволяет полностью удалить гиперплазированный эндометрий (субстрат кровотечения) и обнаружить сопутствующую патологию (полипы, субмукозную миому, внутренний эндометриоз).

Алгоритм ведения пациенток с АМК в репродуктивном периоде приведён на рис. 4.

АМК В ПЕРИОД ПОСТМЕНОПАУЗЫ

АМК в период постменопаузы определяется как маточное кровотечение, возникшее через 1 год стойкой аменореи.

Первичная цель диагностического поиска при АМК в постменопаузе, независимо от объёма кровотечения, это исключение органической патологии эндометрия (полипы, гиперплазия, рак эндометрия и др.),

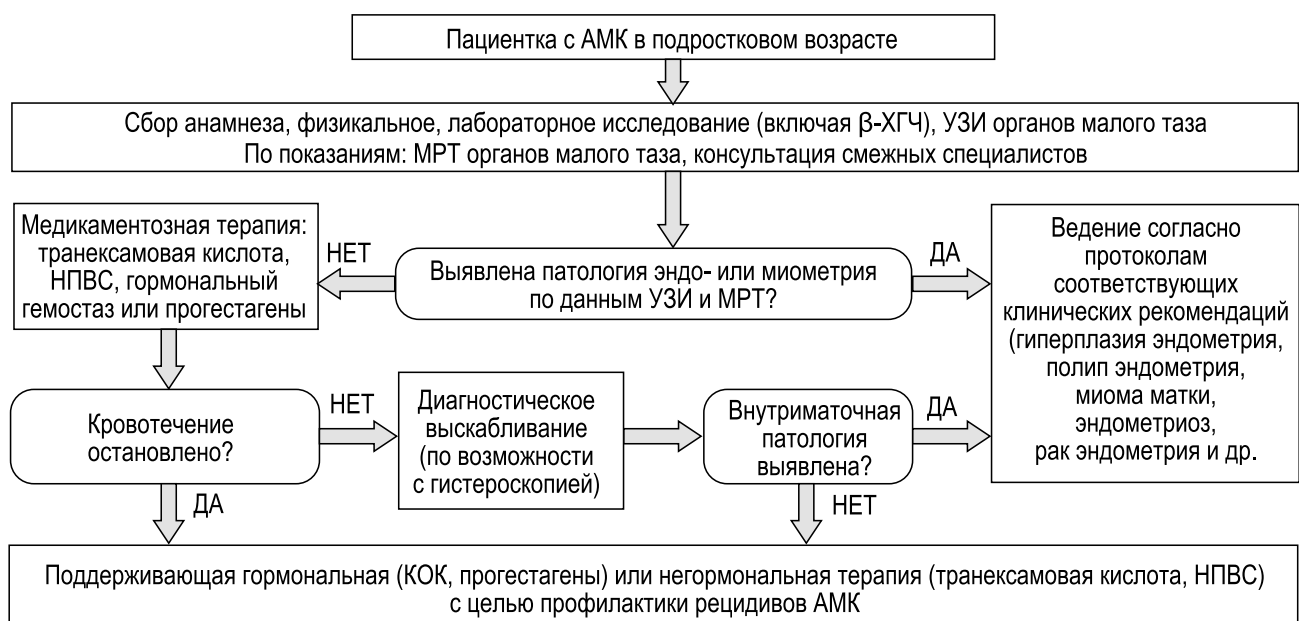


Рис. 3. Алгоритм ведения пациенток с АМК в подростковом возрасте.

Fig. 3. Algorithm for the management of patients with abnormal uterine bleeding in adolescence.

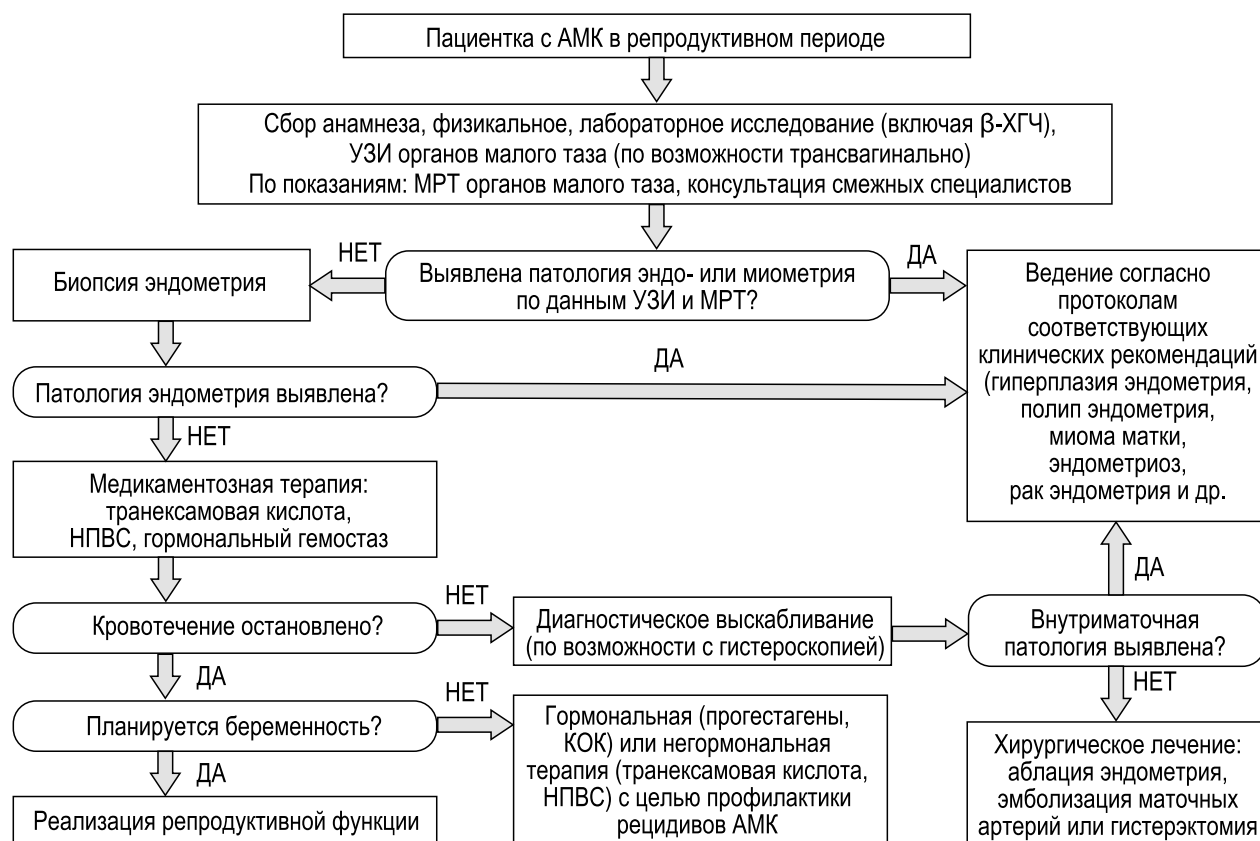


Рис. 4. Алгоритм ведения пациенток с АМК в репродуктивном периоде.

Fig. 4. Algorithm for the management of patients with abnormal uterine bleeding at reproductive period.

гормонопродуцирующих опухолей яичников. Атрофические изменения эндометрия также могут быть причинами АМК в постменопаузе. Ятрогенные факторы, вызывающие АМК в постменопаузе, ассоциированы с приёмом МГТ, селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена, антикоагулянтов и др.

Факторами риска развития рака эндометрия являются ожирение, отсутствие родов в анамнезе, раннее менархе, поздняя менопауза (старше 55 лет), синдром поликистозных яичников, а также отягощённая наследственность: синдром Линча, рак эндометрия у родственников 1-й степени родства, носители мутации *BRCA 1/2* и др.

Рекомендуется проведение гистологического исследования биопсийного (операционного) материала эндометрия у пациенток с АМК в постменопаузе, полученного путём биопсии или отдельного диагностического выскабливания полости матки и цервикального канала (в зависимости от результатов ультразвукового исследования и наличия факторов риска развития рака эндометрия) для исключения патологии эндометрия под контролем гистероскопии (при возможности). Проведение диагностической гистероскопии позволяет визуально оценить состояние полости матки и выполнить прицельную биопсию или удаление очаговой патологии эндометрия. Гистероскопия не заменяет выскабливания полости матки, но дополняет его.

Кровотечения в постменопаузе на фоне менопаузальной гормональной терапии

Наиболее частые причины кровотечений на фоне МГТ — низкая приверженность терапии, лекарственные взаимодействия, доброкачественные новообразования (полипы эндометрия), а также экстрагенитальная патология. Пациенткам с кровотечениями на фоне приёма МГТ требуется обследование.

У женщин в постменопаузе кровянистые выделения (чаще скудные) могут отмечаться в первые 6 мес с начала приёма монофазной комбинированной МГТ.

Проведение ультразвукового исследования органов малого таза рекомендуется всем пациенткам с АМК в постменопаузе на фоне МГТ.

Гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала с патолого-анатомическим исследованием соскоба проводят при продолжающемся кровотечении в течение более 6 мес (при условии предварительного обследования перед назначением МГТ и отсутствии факторов риска развития рака эндометрия), при М-эхо <5 мм и наличии факторов риска РЭ; при подозрении на очаговую патологию эндометрия по данным УЗИ.

Алгоритм ведения пациенток с АМК в постменопаузе приведён на рис. 5.

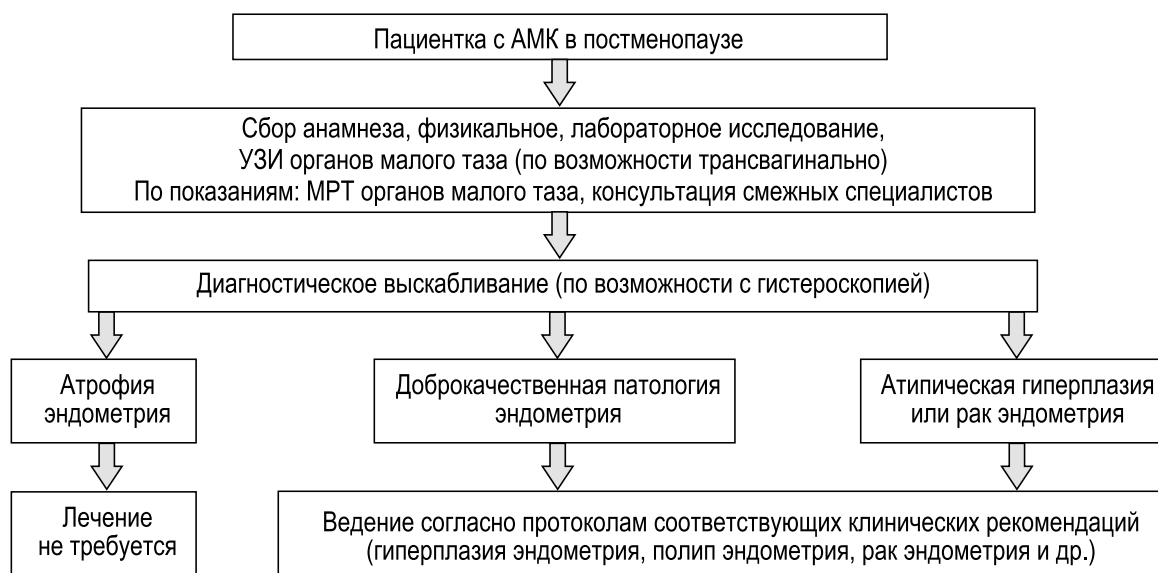


Рис. 5. Алгоритм ведения пациенток с АМК в постменопаузе.

Fig. 5. Algorithm of management of patients with abnormal uterine bleeding in postmenopause.

Контроль за эффективностью профилактических мероприятий включает:

- регулярный осмотр;
- УЗИ органов малого таза через 1, 3, 6, 9 и 12 мес;
- цитологическое исследование аспирата из полости матки через 3 мес от начала терапии;
- гистероскопия плюс РДВ после окончания лечения.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1

Пациентка 23 лет обратилась с жалобами на обильные кровянистые выделения из половых путей после задержки до 5 месяцев.

Из анамнеза: нарушение менструального цикла по типу олигоменореи с момента менархе (с 16 лет). Гинекологические заболевания отрицает. От беременности не предохраняется.

При осмотре: спортивного телосложения, умеренного питания, рост стержневых волос на подбородке, по белой линии живота, по краю ареолы сосков, молочные железы гипопластичные.

При влагалищном исследовании: шейка матки конической формы, визуально не изменена, тело матки не увеличено, подвижное, безболезненное при пальпации, придатки не определяются, выделения кровянистые, умеренные (3-й день).

В анализе крови: Hb — 114 г/л, гормональный профиль (4-й день МЦ): ЛГ 4 мЕД/л (2–14 мЕД/л), ФСГ 3,5 мЕД/л (2,8–11,2 мЕД/л), эстрадиол 76 пг/мл (57–226 пг/мл), ДГЗАС 17 мкмоль/л (1,2–10,3 мкмоль/л).

При УЗИ: тело матки 42×38×30 мм, однородной эхо-структуры, эндометрий тонкий, в яичниках — мелкие фолликулы.

Поставьте диагноз, составьте план обследования, определите тактику лечения.

Диагноз: АМК репродуктивного периода, олигоменорея. Гирсутизм. Гиперандрогения. **План обследования.** Для определения причин нарушений менструальной функции и гирсутизма необходимо тщательное обследование, которое необходимо расширить до определения концентрации свободного тестостерона и 17-оксипрогестерона в сыворотке крови. Пациентка нуждается в консультации эндокринолога для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников, опухоли надпочечников. **Тактика лечения** — на начальном этапе консервативная. При неэффективности консервативной терапии выполняют хирургический гемостаз.

Пример 2

Пациентка 48 лет, на момент осмотра врачом в женской консультации предъявляет жалобы на кровянистые выделения из половых путей в умеренном количестве, продолжаются последние 5 дней. Последняя менструация завершилась 11 дней назад. В анамнезе — мастэктомия справа по поводу рака молочной железы и секторальная резекция левой молочной железы 4 года назад, и через год мастэктомия слева. Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, по 5 дней, через 26 дней, умеренные, безболезненные. Беременности — 3, роды — 3. Гинекологические заболевания отрицает. Осмотр: состояние удовлетворительное, телосложение гиперстеническое. Масса тела 100 кг. Кожные покровы обычной окраски. Щитовидная железа не увеличена, периферические лимфоузлы не увеличены. Молочные железы удалены. АД 145/85 мм рт. ст., ЧСС 78 в мин, тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Печень не увеличена, край её

пальпируется на уровне рёберной дуги, безболезненный. Селезёнка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. *Status genitalis* (гинекологический осмотр): наружные половые органы развиты правильно. Оволение по женскому типу. Шейка матки цилиндрической формы. Наружный зев приоткрыт, выделения из половых путей сукровичные в умеренном количестве. Брюшно-ректовагинальное исследование: шейка матки обычных размеров и консистенции. Тело матки в *anteflexio*, увеличено до 10 нед беременности, диффузно-мягковатой консистенции, подвижное, безболезненное. Придатки с обеих сторон не увеличены, область их пальпации не болезненна. Своды глубокие, параметрии не инфильтрированы. Ректовагинальная перегородка не изменена, слизистая прямой кишки на высоте пальца подвижна.

Предварительный диагноз? Какой план обследования необходимо назначить пациентке? Дальнейшая лечебная тактика?

Диагноз: АМК прменопаузального периода (48 лет, кровянистые выделения из половых путей в умеренном количестве). Если исходить из параметров менструальной функции пациентки (по 5 дней, через 26 дней, умеренные, завершились 11 дней назад), можно предположить, что кровянистые выделения из половых путей возникли на 16–18 день менструального цикла, что подтверждает диагноз «АМК». Важно отметить указание в анамнезе на рак молочных желёз с радикальной мастэктомией справа и слева. Отсутствуют сведения о последующей терапии рака молочных желёз. Можно думать о препарате тамоксифен (самый распространённый вид гормональной терапии). Терапия тамоксифеном — фактор высокого риска формирования гиперпластических процессов эндометрия.

Данные объективного обследования позволяют выставить диагноз ожирения (масса тела 100 кг) и артериальной гипертензии (АД 145/85 мм рт. ст.), что складывается в общее понятие метаболического синдрома.

При гинекологическом осмотре: диагноз «аденомиоз» (?) (тело матки увеличено до 10 нед, диффузно-мягковатой консистенции).

Таким образом, предварительный диагноз будет сформулирован следующим образом: *АМК прменопаузального периода, ожирение, артериальная гипертензия, рак молочных желёз с тотальной двусторонней мастэктомией в анамнезе.*

План обследования: 1. Уточнить относительно гормональной терапии рака молочной железы тамоксифеном.

2. УЗИ органов малого таза (особенное внимание уделить состоянию эндометрия).

3. РДВ с гистероскопией и гистологическим исследованием соскоба эндометрия.

4. Биохимический анализ крови, особенно уровень глюкозы (сочетание ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета формирует диагностическую экстрагенитальную триаду рака эндометрия I типа — гормонозависимый вариант по Я.В. Бохману).

Лечебная тактика. Независимо от результатов гистологического исследования показано хирургическое вмешательство в объёме пангистерэктомии (пациентка крайне высокого риска по развитию рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия, рака эндометрия). Вопрос о необходимости лимфодиссекции (удаление лимфатических узлов) зависит от наличия факторов риска метастазирования опухоли, результатов морфологического заключения и данных инструментальной диагностики.

Пример 3

Больная 48 лет в течение 5 лет наблюдается у терапевта по поводу гипертонической болезни. Последние два года присоединились жалобы на периодическую слабость, головокружение. При обследовании обнаружено снижение гемоглобина до 89 г/л, проводилось лечение железодефицитной анемии с временным эффектом.

03.06.2012 г. больная доставлена в гинекологический стационар машиной «Скорой помощи» с жалобами на обильные кровянистые выделения из половых путей, слабость, быструю утомляемость, головокружение, тянущие боли в нижних отделах живота.

В анамнезе двое срочных родов, три искусственных аборта без осложнений. В течение последних 2 лет отмечает обильные и продолжительные менструации. Пять лет назад впервые обнаружена миома матки размерами до 6–7 недель беременности, в последующем к гинекологу не обращалась. Кровянистые выделения начались после задержки очередной менструации на 14 дней и продолжают в течение 10 дней, последние 3 дня резко усилились, появились сгустки крови.

При осмотре состояние средней тяжести, повышенного питания, кожные покровы бледные, пульс 96/мин, АД 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. При влагалищном исследовании: шейка матки цилиндрической формы, не эрозирована. Тело матки увеличено до 12 недель беременности, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки матки с обеих сторон не увеличены, безболезненные при пальпации. Параметрии не инфильтрированы. Своды глубокие. Выделения кровянистые, обильные.

Анализ крови: гемоглобин 65 г/л, лейкоциты $7,3 \times 10^9$ /л, СОЭ 5 мм/ч.

Диагноз? Дифференциальный диагноз? Необходимые диагностические мероприятия? Тактика ведения? Прогнозируемые осложнения? Возможные виды консервативной терапии? Побочные действия применяемых при данной патологии лекарственных препаратов?

Диагноз: АМК прменопаузального периода. Миома матки (пять лет назад впервые обнаружена миома матки размерами до 6–7 недель беременности; при поступлении тело матки увеличено до 12 недель беременности). Анемия (из анамнеза — жалобы на периодическую

слабость, головокружение. При обследовании обнаружено снижение гемоглобина до 89 г/л, проводилось лечение железодефицитной анемии с временным эффектом. При поступлении уровень гемоглобина 65 г/л). *Ожирение, артериальная гипертензия* (при осмотре — повышенного питания, АД 140/90 мм рт. ст.).

Дифференциальный диагноз: миома матки, гиперпластический процесс эндометрия, полип эндометрия.

Диагностические мероприятия: УЗИ органов малого таза, РДВ с гистероскопией (экстренный хирургический гемостаз).

Тактика ведения: хирургический гемостаз (РДВ). Коррекция анемии, гиповолемии.

Прогнозируемые осложнения: рецидив АМК.

Возможные виды консервативной терапии: препараты группы гестагенов, КОК, внутриматочная система с левоноргестрелом (Мирена).

Побочное действие препаратов: прибавка веса, усугубление артериальной гипертензии, тромбозы и ТЭЛА. На фоне Мирены — продолжающиеся кровянистые выделения из половых путей.

Пример 4

В гинекологическое отделение по направлению врача женской консультации поступила пациентка 68 лет с жалобами на кровянистые выделения из половых путей.

Из анамнеза: менструальная функция без особенностей, менопауза 17 лет, беременность 1 — самопроизвольные роды, без осложнений. Гинекологические заболевания — полип эндометрия в 39 лет, произведено РДВ, результат гистологического исследования не помнит.

Считает себя больной около 2 лет, когда впервые появились скудные кровянистые выделения из половых путей, которые прекратились самостоятельно. За 2 года было около 10 таких эпизодов. Два дня назад выделения стали обильными, в связи с чем пациентка обратилась в женскую консультацию.

Объективное обследование: при осмотре состояние удовлетворительное. АД — 180/110–160/100 мм рт. ст. Масса тела 88 кг, рост 158 см. Страдает гипертонической болезнью. Тоны сердца приглушённые. В лёгких прослушивается везикулярное дыхание. Живот мягкий, при пальпации безболезнен. Стул и мочеиспускание в норме. Осмотр шейки матки в зеркалах: шейка цилиндрическая, сочная, гормонально активная. Из цервикального канала отходят незначительные кровянистые выделения. Влагалищное исследование: наружные половые органы развиты правильно. Шейка матки цилиндрической формы, небольших размеров, зев закрыт. Смещение шейки матки безболезненно. Размеры тела матки немного больше нормы, оно обычной консистенции, подвижно. Область придатков свободна. Ректальное исследование: опухолевые образования и инфильтраты в малом тазу не определяются.

Поставьте диагноз. Составьте план обследования и определите тактику лечения.

Диагноз: АМК в постменопаузе, рецидивирующее (считает себя больной около двух лет, когда впервые появились скудные кровянистые выделения из половых путей, которые прекратились самостоятельно. За 2 года было около 10 таких эпизодов). *Артериальная гипертензия* (АД 180/110–160/100 мм рт. ст.), *ожирение* (масса тела 88 кг, рост 158 см). Можно предположить рецидивирующую гиперплазию эндометрия (полип эндометрия в 39 лет, произведено РДВ, результат гистологического исследования не помнит); гормонопродуцирующую опухоль яичника (шейка цилиндрическая, сочная, гормонально активная — признак высокой эстрогенной насыщенности), что в свою очередь не исключает гиперплазии эндометрия.

План обследования: УЗИ органов малого таза, КТ, МРТ органов малого таза; РДВ с гистероскопией и гистологическим исследованием соскоба эндометрия.

Тактика лечения: Хирургическое лечение.

Пример 5

Пациентка 53 лет доставлена в гинекологическое отделение по поводу обильных кровянистых выделений из влагалища. Последняя нормальная менструация была 1 год назад. В течение последнего года менструации нерегулярные (дважды в месяц, продолжаются в виде мажущих выделений по 8–10 дней). Обратилась к врачу женской консультации, где были назначены растительные кровоостанавливающие средства, сокращающие матку. Нерегулярные кровяные выделения врач расценил как пременопаузу. Через 2 мес больная вновь обратилась к врачу, так как применение средств, сокращающих матку, оказалось неэффективным, и была госпитализирована в гинекологическое отделение для обследования.

Анализ крови: гемоглобин — 95 г/л, формула крови без изменений. Живот мягкий, безболезненный. Стул и мочеиспускание в норме. Осмотр шейки матки в зеркалах: шейка матки цилиндрической формы, отёчна, из цервикального канала отходят кровяные выделения с небольшими сгустками. Влагалищное исследование: наружные половые органы развиты правильно. Шейка матки цилиндрической формы, обычной консистенции, зев закрыт. Смещение шейки матки безболезненно. Размеры тела матки больше нормы. Оно плотное, с гладкой поверхностью, подвижное, безболезненное. Область придатков свободна. Опухолевые образования и инфильтраты в малом тазу определить не удаётся.

Поставьте диагноз. Составьте план обследования и определите тактику лечения.

Диагноз: АМК в постменопаузе (пациентке 53 года, последняя нормальная менструация была 1 год назад); *анемия* (гемоглобин 95 г/л), *аденомиоз* (размеры тела матки больше нормы, оно плотное, подвижное, безболезненное).

План обследования: УЗИ органов малого таза, РДВ с гистероскопией (хирургический гемостаз и диагностика патологии эндометрия), гистологическое исследование соскоба эндометрия.

Лечение. Хирургический гемостаз (РДВ); коррекция анемии. Дальнейшая тактика в зависимости от результатов гистологического исследования соскоба эндометрия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Савельева Г.М., Аполихина И.А., Баранов И.И., Сухих Г.Т., Серов В.Н. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019.
3. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Раевская О.А., и др. Очерки эндокринной гинекологии. Москва : StatusPraesens, 2020.
4. Акушерство и гинекология. Учебник в 4 кн. Книга 4. Ищенко А.И., Унания А.Л., Сидорова И.С., Никитина Н.А., Чушков Ю.В. Гинекология. Москва : Медицинское информационное агентство, 2019.
5. Российское общество акушеров-гинекологов. Аменорея и олигоменорея. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Москва, 2021.
6. Российское общество акушеров-гинекологов. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Москва, 2021.
7. Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация эндокринологов. Синдром поликистозных яичников: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Москва, 2021.
8. Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество акушеров-гинекологов. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром): Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Москва, 2021.
9. Российская ассоциация эндокринологов. Гиперпролактинемия: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Москва, 2016.

REFERENCES

1. Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinskii VE, Manukhin IB, editors. *Gynecology. National Leadership*. 2nd ed., reprint. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ).
2. Savel'eva GM, Apolikhina IA, Baranov II, Sukhikh GT, Serov VN. *Obstetrics and Gynecology. Clinical Recommendations*. 4th ed., reprint. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ).
3. Radzinskii VE, Khamoshina MB, Raevskaya OA, et al. *Essays on Endocrine Gynecology*. Moscow: StatusPraesens; 2020. (In Russ).
4. *Obstetrics and Gynecology*. Textbook in 4 books. Book 4. Ishchenko AI, Unanyan AL, Sidorova IS, Nikitina NA, Chushkov YuV. *Gynecology*. Moscow: Medical Information Agency; 2019. (In Russ).
5. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Amenorrhea and Oligomenorrhea. Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Moscow; 2021. (In Russ).
6. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Menopause and menopausal condition in women. Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Moscow; 2021. (In Russ).
7. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Association of Endocrinologists. *Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Moscow; 2021. (In Russ).
8. Russian Association of Endocrinologists, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Congenital Dysfunction of the Adrenal Cortex (Adrenogenital Syndrome): Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Moscow; 2021. (In Russ).
9. Russian Association of Endocrinologists. *Hyperprolactinemia: Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Moscow; 2016. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Соснова Елена Алексеевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4;
ORCID: 0000-0002-1732-6870;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Агеев Михаил Борисович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-6603-804X;
e-mail: mikhaageev@ua.ru

Свидинская Евгения Александровна,
канд. мед. наук, ассистент;
ORCID: 0000-0002-2368-1932;
e-mail: svidinskaya@gmail.com

AUTHORS INFO

***Elena A. Sosnova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 119991, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2, build. 4;
ORCID: 0000-0002-1732-6870;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Mikhail B. Ageev, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: 0000-0002-6603-804X;
e-mail: mikhaageev@ua.ru

Evgeniya A. Svidinskaya, MD, Cand. Sci. (Med.),
assistant lecturer;
ORCID: 0000-0002-2368-1932;
e-mail: svidinskaya@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author