

СОВРЕМЕННЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

О.А. ЕФИМЕНКО

к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Т.В. ШЕВЧУК

к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Проблема аномальных маточных кровотечений (АМК) занимает одно из лидирующих мест в современной гинекологической клинике. Так, согласно статистике, до 65 % женщин репродуктивного возраста обращаются за медицинской помощью по поводу чрезмерных менструальных кровотечений, а каждая десятая из всех гинекологических консультаций связана именно с метrorрагиями (Herve Fernandez, 2007) [2, 13, 14, 17, 23].

Кроме того, распространенность АМК имеет заметную возрастную градиацию, что связано с различными механизмами развития заболевания в разные периоды жизни женщины. Так, в общей структуре гинекологических заболеваний ювенильные маточные кровотечения составляют 10%, АМК в активном репродуктивном периоде – 25–30%, в позднем репродуктивном возрасте – 35–55%, а в климактерии – до 55–60%. По данным мировой литературы, сегодня метrorрагией страдают от 12 до 30% всей женской популяции [2, 8, 17, 20]. Согласно статистическим данным министерства здравоохранения США, в этой стране выполняется 650 000 гистерэктомий на общую сумму 1,5 млрд долларов, каждая вторая из которых – по показаниям АМК [7]. Однако, принимая во внимания мировую тенденцию по оправданному снижению инвазивности и повышению комплаентности лечебных мероприятий, актуальным, на наш взгляд, является высказывание Г.Е. Чернухи (2001): «Медикаментозный подход должен рассматриваться как первый шаг в лечении большинства случаев дисфункциональных маточных кровотечений».

Следует отметить, что сегодня существует множество современных как хирургических, так и малоинвазивных методов диагностики и успешных схем лечения АМК в различные возрастные периоды. В связи с этим ныне это заболевание редко представляет угрозу для жизни женщин. Тем не менее, повторяющиеся меноррагии приводят к снижению социальной и профессиональной активности наших современниц, нарушениям в сексуальной сфере, снижению репродуктивной функции и в конечном итоге формированию стойких сомато-психических отклонений [12, 20, 24]. Важную социальную значимость имеет также материальный и моральный дискомфорт, страдающих АМК женщин, что доставляет много неудобств и значительно ухудшает качество жизни наших пациенток.

Метrorрагия потенциально может возникнуть у любой менструирующей женщины, при этом вероятность ее возникновения пропорциональна количеству менструальных циклов (МЦ). Следует отметить, что современная женщина в течение жизни менструирует примерно в 10 раз чаще, чем ее предшественница конца XIX – начала XX века (450–500 МЦ против 45–50 циклов 100 лет тому), что также является одной из причин широкой распространенности АМК в женской популяции.

Таким образом, согласно современным представлениям, **аномальное маточное кровотечение – это всеобъемлющий термин, подразумевающий любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста.**

Следует отметить, что к АМК относятся кровотечения из тела и шейки матки, но не влагалища и вульвы. Согласно последним международным данным (FIGO classification system for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Malcolm G. Munro et al.; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders), современная **классификация маточных кровотечений** выглядит следующим образом:

- ▀ аномальное маточное кровотечение (АМК) (abnormal uterine bleeding, AUB);
- ▀ тяжелое менструальное кровотечение (ТМК) (heavy menstrual bleeding, HMB);
- ▀ нерегулярные менструальные кровотечения (irregular menstrual bleeding);
- ▀ длительные менструальные кровотечения (prolonged menstrual bleeding).

Для определения принципов диагностики АМК следует четко определить параметры нормального МЦ. Так, по современным взглядам, его продолжительность составляет от 24 до 38 дней. Длительность фазы менструации в норме составляет 4,5–8 дней. Объективное исследование количества теряемой крови во время месячных показало, что нормальный объем кровопотери равен 30–40 мл. Верхней допустимой его границей считается количество 80 мл (что эквивалентно потере примерно 16 мг железа). Именно такая геморрагия может приводить к снижению уровня гемоглобина, а также к появлению других признаков железодефицитной анемии [4, 7, 8, 13, 14, 22].

На XIX Всемирном конгрессе акушерства и гинекологии Международной федерации акушеров и гинекологов (International

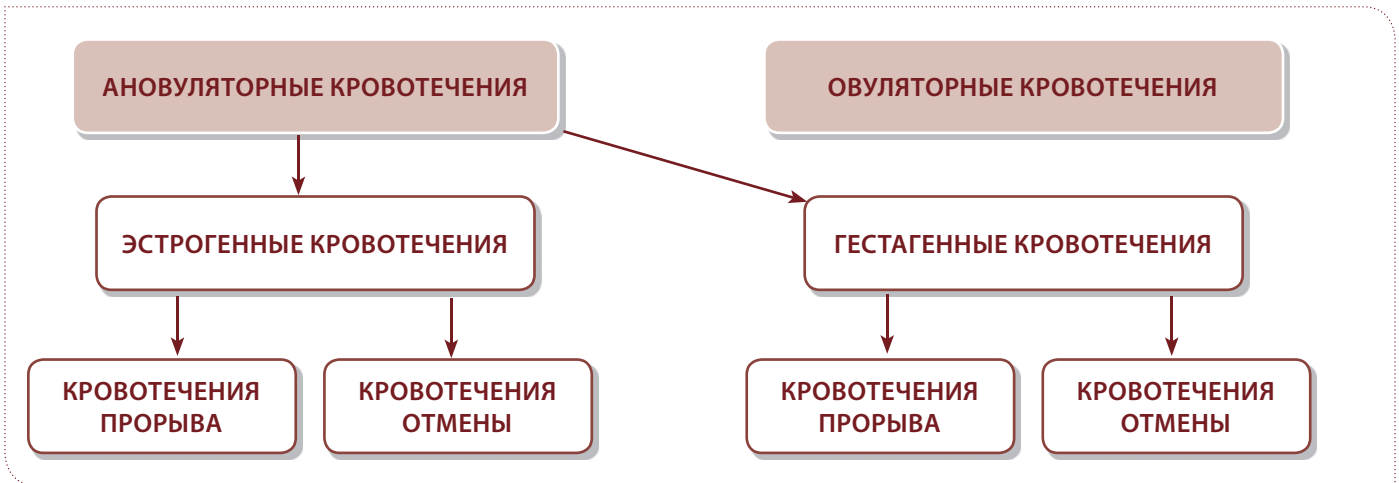


РИС. 1.
АМК В РЕЗУЛЬТАТЕ
ДИСФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

Federation of Gynaecology and Obstetrics, FIGO) Malcolm Murno предложил классификацию маточных кровотечений, которая была опубликована в книге *Abnormal Uterine Bleeding* (2010). Согласно данной классификации, основанной на этиологическом факторе, выделяют АМК:

1. Обусловленные патологией матки:

- дисфункция эндометрия (как правило, это овуляторные кровотечения);
- связанные с беременностью (самопроизвольное прерывание беременности, плацентарный полип, трофобластическая болезнь, нарушенная эктопическая беременность);
- заболевания шейки матки (эндометриоз шейки, атрофический цервицит, полип эндоцервикса, рак шейки матки и другие новообразования шейки матки, миома матки с шеечным расположением узла);
- заболевания тела матки (миома матки, полип эндометрия, внутренний эндометриоз матки, гиперпластические процессы эндометрия и рак эндометрия, саркома тела матки, эндометриты, генитальный туберкулез, артерио-венозная аномалия матки).

2. Не связанные с патологией матки:

- заболевания придатков матки (кровотечения после резекции яичника или овариоэктомии, маточные кровотечения при опухолях яичников, преждевременное половое созревание);
- на фоне гормональной терапии (прием комбинированных оральных контрацептивов [КОК], прогестин, заместительная гормональная терапия);
- ановуляторные кровотечения (менархе, перименопауза, поликистоз яичников, гипотиреоз, гиперпролактинемия, стресс, нарушения пищевого поведения и др.).

3. Вследствие системной патологии:

- заболевания системы крови, заболевания печени, почечная недостаточность, врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром и болезнь Кушинга, заболевания нервной системы.

4. Связанные с ятрогенными факторами:

- после резекции, электро-, термо- или криодеструкции эндометрия, кровотечение из зоны биопсии шейки матки, на фоне приема антикоагулянтов, нейротропных препаратов.

5. Невыясненной этиологии.

Исходя из представлений выше этиологической классификации АМК, становится очевидным, что наибольшую важность для гинеколога как в лечении, так и в профилактике рецидивов представляют кровотечения, связанные с дисфункцией яичников. Однако немалое значение для клиники имеет морфофункциональная классификация по клиникопатогенетическому типу, подразделяющая АМК на овуляторные и ановуляторные (рис. 1).

АМК при ановуляторном МЦ обусловлены нарушениями циклического функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, следствием чего является выраженная дисфункция яичников с ановуляцией и различными гормональными нарушениями, что требует дифференцированных подходов к обследованию и лечению (рис. 2).

Что касается овуляторных кровотечений, то, по данным O. Lebran (2003), в основе каждого третьего АМК лежит недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) – полиэтиологическая патология, универсальной эндокринной характеристикой которой и на сегодня является гипогестагия. Также известны и другие особенности гормонального фона и МЦ при НЛФ, определены диагностические критерии (рис. 3).

Характеризуя локальные механизмы развития АМК, необходимо отметить, что только достаточный уровень прогестерона стабилизирует клеточные мембраны и именно он является тем веществом, под воздействием которого на внутриклеточных мембранах удерживаются ферменты лизиса, содержащиеся в предменструальном секреторном эндометрии [1, 9].

Прогестерон обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия, стимулирует органоспецифическую транскрипцию и экс-



Продолжительность нормального МЦ составляет 24–38 дней. Длительность фазы менструации в норме составляет 4,5–8 дней. Нормальный объем кровопотери во время месячных – 30–40 мл. Верхней допустимой его границей считается количество 80 мл

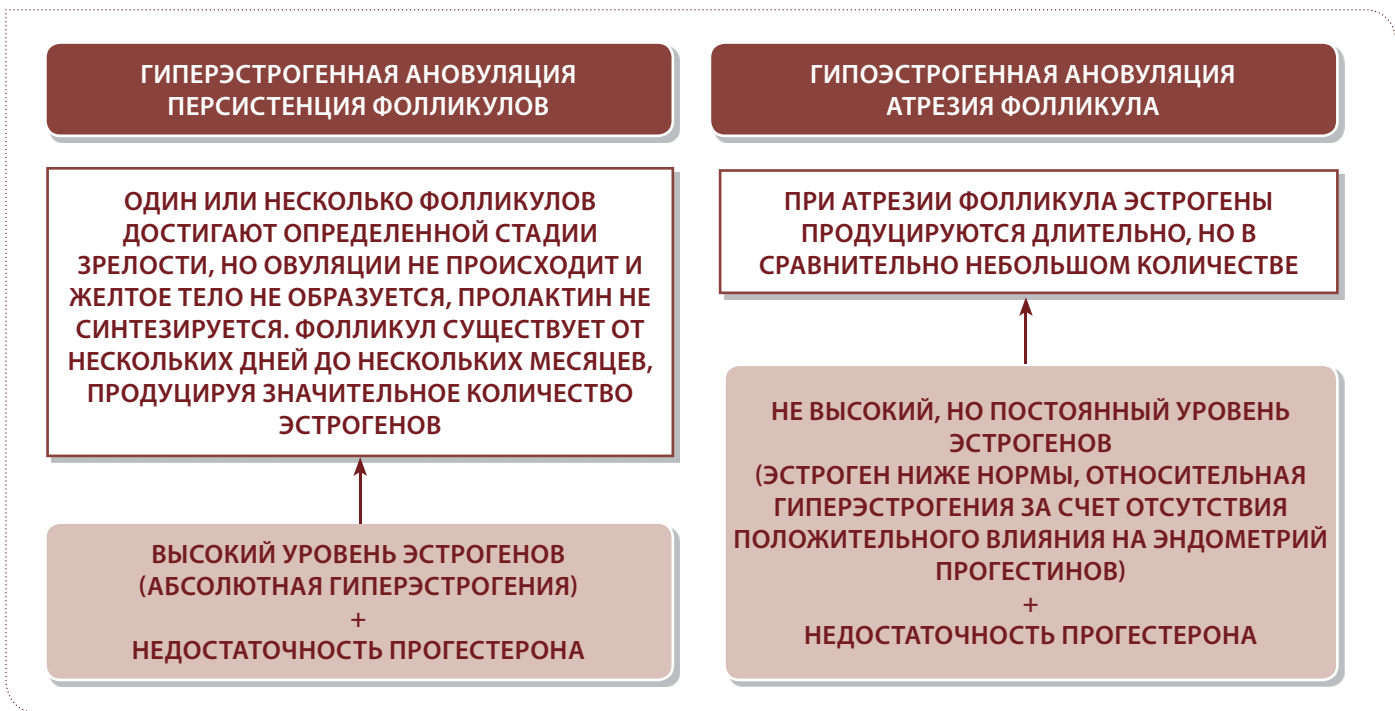


Рис. 2. АНОВУЛЯТОРНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

прессию тканевого фактора. Последний, в свою очередь, не только участвует в процессах децидуализации и ангиогенеза в эндометрии, но также стимулирует и коагуляцию во время месячных [1, 3, 9].

Таким образом, именно восполнение дефицита прогестерона при АМК, обусловленном НЛФ, является наиболее патогенетически обоснованным и служит залогом успешности медикаментозной профилактической терапии меноррагий.

Известно, что, помимо гормональной дисфункции, причиной маточных кровотечений являются также локальные эндометриальные факторы – эндокринные, гемостазиологические, сосудистые, иммунные.

Гемостаз в эндометрии – сбалансированный процесс между агрегацией тромбоцитов, вазоконстрикцией, формированием тромбоцитарного тромба, образованием фибрина – с одной стороны, и фибринолизом, вазодилатацией и регенерацией ткани – с другой [1, 4, 7, 17].

Необходимо отметить, что все перечисленные универсальные механизмы геморрагий имеют место при различных гинекологических заболеваниях и часто сочетаются друг с другом. Однако для женской половой сферы характерен уникальный механизм развития кровотечения, не свойственный более никакой другой системе органов человека. Это отторжение функционального слоя эндометрия с сопутствующим кровотечением, обуслов-

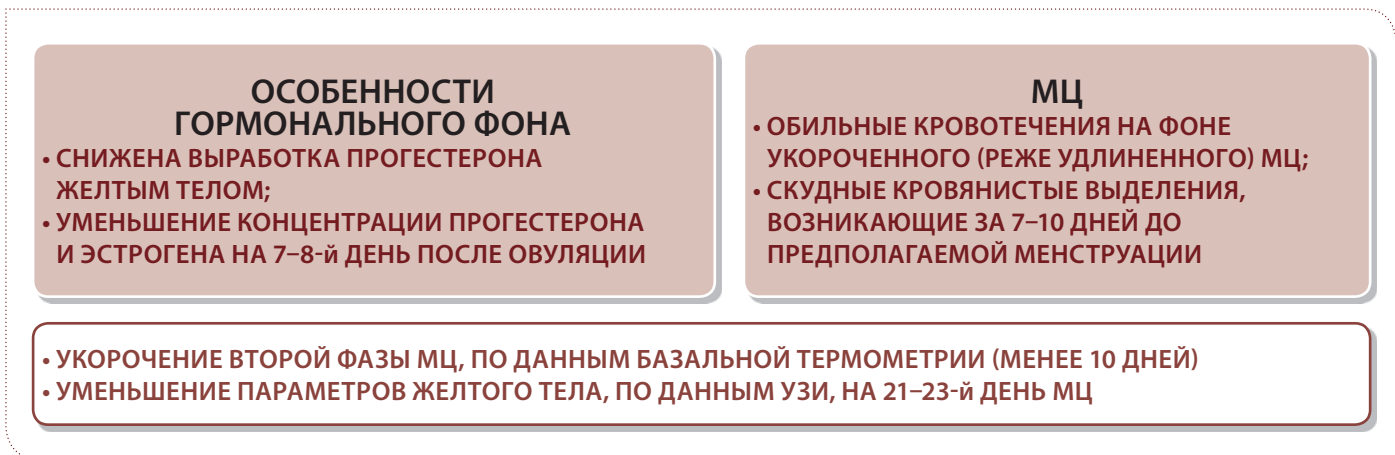


Рис. 3. ОВУЛЯТОРНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ (НЛФ)

Конечным этапом патогенеза АМК является нарушение регулярного тотального отторжения функционального слоя эндометрия как вследствие системных (гормональная дисфункция), так и местных механизмов [12, 16].

ленным снижением в крови концентрации половых гормонов. Поэтому метроррагии, возникающие по данному механизму (за исключением случая нарушенной внематочной беременности), прекращаются при нараста-



РИС. 4.
ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ
ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

нии в плазме крови уровня половых стероидов как эндогенного происхождения, так и введенных путем гормонального гемостаза. Этот факт принципиально отличает АМК от других видов кровотечений при органических заболеваниях половых органов [12, 16].

ДИАГНОСТИКА АМК

В ходе установления диагноза АМК первым этапом диагностического поиска является установление истинности жалоб пациентки относительно наличия кровотечения (рис. 4).

Следует отметить, что около 40–70% пациенток, которые жалуются на обильные месячные, при объективной оценке не всегда имеют кровопотерю, превышающую норму. В таких случаях женщины нуждаются, скорее, в психологической помощи и проведении разъяснительных мероприятий. И, наоборот, около 40% больных с менометроррагией не считают свои месячные обильными [14, 16, 22].

Следовательно, очень трудно дать качественную оценку этого клинического симптома, основываясь только на жалобах пациентки. В связи с этим для объективизации клинической картины, с нашей точки зрения, целесообразно использовать метод оценки кровопотери, разработанный Янсенем (2001) [13, 20]. Женщинам предлагается заполнять специальную визуальную таблицу (рис. 5) с подсчетом количества использованных прокладок или тампонов в разные дни менструации с бальной оценкой степени их промокания (максимальный балл для прокладок – 20, для тампонов – 10). Отметим, что подсчет отвечает стандартному санитарному материалу (normal, regular). Но очень часто пациентки с меноррагией используют maxi или super тампоны либо прокладки, а иногда даже их двойное количество, поэтому реальные кровопотери могут превышать количество, подсчитанное с помощью унифицированной таблицы. Количество баллов 185 и выше расценивается критерием метроррагии.

Следует отметить, что данные объема кровопотери, рассчитываемые по упомянутой схеме, не превышают показателей нормы и не

приводят к уменьшению показателей крови. Однако женщина, которая отмечает обильные длительные кровотечения, подлежит обследованию и лечению, так как это состояние нарушает качество жизни и ведет к снижению ее как физической, так и социальной активности.

Второй этап диагностики – установление собственно диагноза АМК после исключения системных заболеваний, коагулопатий и органической патологии органов малого таза, которые могут быть причиной кровотечений.

На этом этапе, учитывая трудности диагностики, в работе врача не может быть мелочей. Так, при опросе пациентки необходимо собрать «менструальный анамнез» (Sheth S, Allahbadia G, 1999) [7], включающий:



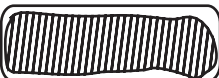
- ▣ семейный анамнез: наличие обильных кровотечений, новообразований матки или яичников у ближайших родственниц;
- ▣ прием медикаментов, вызывающих метроррагию: производных стероидных гормонов (эстрогенов, прогестинов, кортикостероидов), антикоагулянтов, психотропных препаратов (фенотиазинового ряда, трициклических антидепрессантов, ингибиторов МАО, транквилизаторов), а также дигоксина, пропранолола;
- ▣ наличие внутриматочной спирали в полости матки;
- ▣ наличие других заболеваний: склонность к кровотечениям, артериальная гипертензия, заболевания печени, гипотиреозидизм;
- ▣ перенесенные операции: спленэктомия, тиреоидэктомия, миомэктомия, полипэктомия, гистероскопия, диагностическое выскабливание.

Кроме того, необходимо также уделить внимание сочетающимся с метроррагиями клиническим факторам, подлежащим целенаправленному выявлению (дифференциальная диагностика с системной патологией): носовым кровотечениям, кровоточивостью десен, появлению синяков и гематом, кровотечению после родов или операций, семейному анамнезу.

После сбора анамнеза при проведении объективного обследования обязательно следует исключить:



Восполнение дефицита прогестерона при АМК, обусловленном НЛФ, является наиболее патогенетически обоснованным и служит залогом успешности медикаментозной профилактической терапии меноррагий

Прокладка	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Сгустки крови								




Тампон	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Сгустки крови								

Рис. 5. ВИЗУАЛЬНАЯ СХЕМА ОЦЕНКИ МАТОЧНЫХ КРОВОПОТЕРЬ (YANSEN J.R., 2001)

- ⇒ органическую патологию матки (путем осмотра в зеркалах, УЗИ органов малого таза);
- ⇒ экстрагениитальные заболевания;
- ⇒ в первую очередь обследование функции щитовидной железы (определить уровень тиреотропного гормона);
- ⇒ гематологической патологии (коагулопатии, тромбоцитопении и т.д.).

Сегодня, согласно данным доказательной медицины, помимо сбора гинекологического анамнеза и осмотра, значимыми для диагностики АМК и определения их патогенетических вариантов является определение критериев, представленных в таблице 1.

ЛЕЧЕНИЕ АМК

Основные цели терапии АМК:

1. Остановка кровотечения – гемостаз.
2. Профилактика рецидивов:
 - ⇒ восстановление нормальной работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы;
 - ⇒ восстановление овуляции;
 - ⇒ восполнение дефицита половых стероидных гормонов.

I этап. Гемостаз

На сегодня его осуществление возможно как посредством консервативных мероприятий, так и оперативным путем.

Медикаментозный гемостаз целесообразно проводить преимущественно женщинам

раннего и активного репродуктивного возраста, которые не относятся к группе риска по развитию гиперпролиферативных процессов эндометрия, а также пациенткам, у которых гистероскопия или диагностическое выскабливание проводилось не более трех месяцев назад, и при этом не были выявлены патологические изменения в эндометрии [13, 14, 22, 24].

Среди медикаментозных методов I этапа лечения АМК с доказанной эффективностью следует отметить **антифибринолитические препараты** (транексамовая кислота) и **нестероидные противовоспалительные препараты**, механизмы действия которых мы рассмотрим ниже.

При неэффективности негормонального гемостаза самым эффективным среди консервативных методов купирования кровотечения является **гормональный гемостаз** монофазными пероральными контрацептивами, содержащими 0,03 мг этинилэстрадиола и гестагены группы норстероидов, обладающими выраженным супрессивным эффектом на эндометрий.

Значительно реже в клинической практике используется гестагенный гемостаз, который является патогенетически оправданным при ановуляторных гиперэстрогенных кровотечениях, что чаще всего имеет место в пубертате. При этом следует отметить, что в данном случае гемостатический эффект достигается медленнее, нежели при назначении КОК, поэтому такой метод может быть рекомендован преимущественно пациенткам без выраженных нарушений общего состояния и анемии.

До настоящего времени для лечения ювенильных маточных кровотечений все еще используется гестагенный гомеостаз. В качестве стартовой терапии пубертатных маточных кровотечений сегодня наиболее распространенными и рекомендуемыми методиками являются:

- ⇒ прогестины – 2%;
- ⇒ конъюгированные эстрогены, парентерально – 36%;
- ⇒ конъюгированные эстрогены, перорально – 6%.

При этом, по данным W. Wang, K. Rath, R. Miller (Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2007), КОК используются всего в 53% случаях.

Однако важно помнить, что прогестагены, особенно дидрогестерон, не оказывающий антигонадотропного действия, идеально подходят для противорецидивного лечения подростков с ановуляторными кровотечениями, поскольку не влияют на их незрелую гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось.

Хирургический гемостаз обеспечивается, прежде всего, фракционным выскабливанием

ТАБЛИЦА 1

Параметры	НЛФ	Ановуляция	
		Гипоэстрогенная	Гиперэстрогенная
МЦ: характеристика, длительность, дни	Регулярный, 22–30	Нерегулярный, < 22 и/или > 35	Нерегулярный, > 35
Толщина эндометрия на 21–23-й день МЦ, мм	< 10	< 8	> 14
Максимальный диаметр фолликула, мм	16–18	< 7	> 25
Прогестерон, 21–23-й день МЦ, нмоль/л	15–20	< 15	< 15
Эстрадиол, 21–23-й день МЦ, пг/мл	51–300	< 50	> 301
Гистологическое исследование эндометрия	Неполноценная секреторная трансформация	Атрофические или пролиферативные изменения	Гиперпластические процессы

полости матки и цервикального канала преимущественно под гистероскопическим контролем. Данная операция преследует как диагностическую (для исключения органической патологии полости матки), так и лечебную цель и является методом первого выбора у женщин позднего репродуктивного и климактерического периода, учитывая рост частоты атипической трансформации эндометрия в поздних возрастных группах. В случае пубертатных кровотечений проведение данной операции возможно только по жизненным показаниям [10, 11, 13, 18].

II этап. Противорецидивная терапия

Общие принципы противорецидивного лечения АМК определяются таким образом.

Исходя из доказанной роли центральной и вегетативной нервной системы, состояние сосудистого русла, а также аутокринно-паракринной регуляции в функциональном состоянии репродуктивной системы и, соответственно, в обеспечении баланса яичниковых гормонов, регулирующих нормальный МЦ, рекомендуется:

1. Проведение общеукрепляющих мероприятий – регуляция режима сна, труда и отдыха, рациональное питание, выполнение правил психологической гигиены.

2. Средства, стабилизирующие функцию ЦНС, включающие медикаментозную и немедикаментозную терапию. Кроме того, с целью уменьшения объема кровопотери во время менструации рекомендуются препараты негормонального действия, используемые как при овуляторных, так и при ановуляторных кровотечениях.

3. Витаминотерапия – комплексные препараты, содержащие цинк.

4. Лечение анемии (препараты железа, поливитаминные и минеральные средства, в тяжелых случаях кровезаменители и препараты крови).

5. Ингибиторы синтеза простагландинов (мефенаминовая кислота 500 мг 3 раза/

сут., нимесулид 100 мг 2 раза/сут., ибупрофен 200 мг 2–3 раза/сут.) в первые 1–3 дня месячных. Их назначение особенно важно, поскольку одной из основных целей лечения АМК является избежать повторных необдуманных urgentных хирургических вмешательств, что приводит не только к росту воспалительных осложнений, а и к повреждению рецепторного аппарата эндометрия и формированию гормонорезистентности в дальнейшем.

6. Антифибринолитики в первые 1–3 дня менструации (транексамовая кислота).

7. Гормональная терапия – назначается дифференцировано в зависимости от патогенетического варианта АМК.

При этом наиболее часто для профилактики АМК в репродуктивном возрасте применяются КОК в течение нескольких месяцев или гестагены (особенно при АМК на фоне НЛФ). Важное значение при выборе гестагенного препарата для второго этапа терапии АМК имеет его антипролиферативный потенциал и, соответственно, возможность эффективного назначения минимальной дозы.

Использование гестагенов для лечения патологии репродуктивной системы имеет длительную историю в медицине. Так, еще в 1935 году А. Butenandt и соавторы были удостоены Нобелевской премии за разработку методики синтеза прогестерона. Название этого гормона, как известно, отражает его основное биологическое предназначение в организме: «pro gestation» («для беременности»). Впервые для лечения маточных кровотечений прогестерон в 1938 году предложил Олбрайт. Сегодня второе рождение получили препараты прогестеронового ряда, а также широко применяются его синтетические аналоги с более выраженным антипролиферативным влиянием на эндометрий, но в ряде случаев с меньшей селективностью в отношении стероидных рецепторов.

Тем не менее, широкое назначение прогестинов пациенткам различных возрастных

ТАБЛИЦА 1. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ НЛФ, ГИПЕР- И ГИПОЭСТРОГЕННОЙ АНОВУЛЯЦИИ (JOURNAL OF PEDIATRIC AND ADOLESCENT GYNECOLOGY, 2007)



ТАБЛИЦА 2

Психопатологический	Метаболический	Физикальный
<ul style="list-style-type: none"> ➔ Беспокойство ➔ Раздражительность ➔ Агрессия ➔ Приступы паники ➔ Неугомонность ➔ Депрессивное настроение ➔ Нарушение концентрации ➔ Забывчивость ➔ Эмоциональная лабильность ➔ Вялость 	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Избыток массы тела с перераспределением жировой ткани ➔ Нарушение углеводного обмена (инсулинорезистентность) ➔ Увеличение сосудистой резистентности ➔ Нарушение липидного обмена (повышение индекса атерогенности) 	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Акне ➔ Себорея ➔ Вздутие живота (метеоризм) ➔ Отеки ➔ Слабость ➔ Головные боли ➔ Головокружение ➔ Напряжение в молочных железах (масталгия)

ТАБЛИЦА 2. СИМПТОМОКОМПЛЕКСЫ, СОСТАВЛЯЮЩИЕ СИНДРОМ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ПРОГЕСТАГЕНОВ

групп с разнообразной как гинекологической, так и экстрагенитальной патологией подчас порождает определенные проблемы, возникающие и перед акушерами-гинекологами, и перед врачами других специальностей. Это проявление синдрома непереносимости гестагенов, представляющего собой комплекс неблагоприятных эффектов, связанных с системным действием некоторых прогестагенов и их метаболитов на организм женщины (табл. 2) [19].

Возникновение данного симптомокомплекса обусловлено способностью прогестинов взаимодействовать, помимо рецепторов прогестерона, с рецепторами других стероидных гормонов.

Кроме того, дифференцированная противоречивая терапия АМК должна учитывать:

- ➔ патогенетический вариант АМК – ановуляторный гиперэстрогенный, ановуляторный гипоэстрогенный, овуляторный с НЛФ;
- ➔ факторы риска развития синдрома непереносимости гестагенов;
- ➔ репродуктивные планы;
- ➔ показатели содержания жировой ткани и индекса массы тела.

Для вторичной профилактики **ановуляторных гипоэстрогенных АМК** у пациенток репродуктивного возраста целесообразно использовать КОК в циклическом режиме (в случае необходимости контрацепции). Схему II этапа лечения женщин пременопаузального возраста необходимо базировать на заместительной гормональной терапии препаратами с минимальным содержанием эстрогенного и адекватным – гестагенного (с достаточным антипролиферативным потенциалом) компонента (фемостон 2/10, 1/10).

В случае **ановуляторных гиперэстрогенных АМК** проводится заместительная терапия гестагенами селективного действия в циклическом режиме (с 16-го по 25-й день МЦ) либо прогестинами местного действия в непрерывном режиме (левоноргестрелсодержащая внутриматочная система – в случае необходимости контрацепции).

Пациенткам с **овуляторными АМК на фоне НЛФ** необходима заместительная терапия гестагенами селективного действия в лютеиновую фазу МЦ (с 16-го по 25-й день МЦ).

В нашей клинике проведено исследование эффективности противоречивой терапии гестагенами у имеющих репродуктивные планы 30 молодых женщин с дисфункциональным маточным кровотечением, что соответствует термину «АМК овуляторного типа на фоне НЛФ». С целью вторичной профилактики развития АМК женщинам после проведения фракционного выскабливания полости матки был назначен Дуфастон (дидрогестерон) по 10 мг дважды в сутки с 11-го по 25-й день МЦ на протяжении шести месяцев.

Назначение именно дидрогестерона данному контингенту женщин было обусловлено тем, что он связывается практически исключительно с прогестероновыми рецепторами и не проявляет сродства к андрогенным, эстрогенным, глюкокортикоидным и минералокортикоидным рецепторами, то есть не имеет эстрогенного, андрогенного или аденокортикоидного эффектов, не может преобразовываться в эстрогены и обладает избирательной антиэстрогенной активностью в отношении эндометрия. Кроме того, дидрогестерон не влияет на показатели свертывания крови, уровень липидов в крови и глюкозоинсулиновые показатели, негепатотоксичен и не вызывает повышения температуры тела, существенно не влияет на водно-электролитный баланс [10, 11]. Препреклинические исследования продемонстрировали отсутствие у дидрогестерона мутагенного, тератогенного или канцерогенного потенциала [11, 12]. Кроме того, отличием дидрогестерона от других гестагенов является отсутствие у него антигонадотропной активности, вследствие чего не происходит угнетения овуляции и синтеза эндогенного прогестерона. Это свойство дает возможность назначения препарата с 11-го дня МЦ без блокады овуляции. Таким образом, достигается оптимальная длительность гестагенного влияния – 14 дней, необходи-



Эмоциональные факторы оказывают негативное влияние на течение АМК и могут стать причиной формирования тревожно-депрессивных состояний

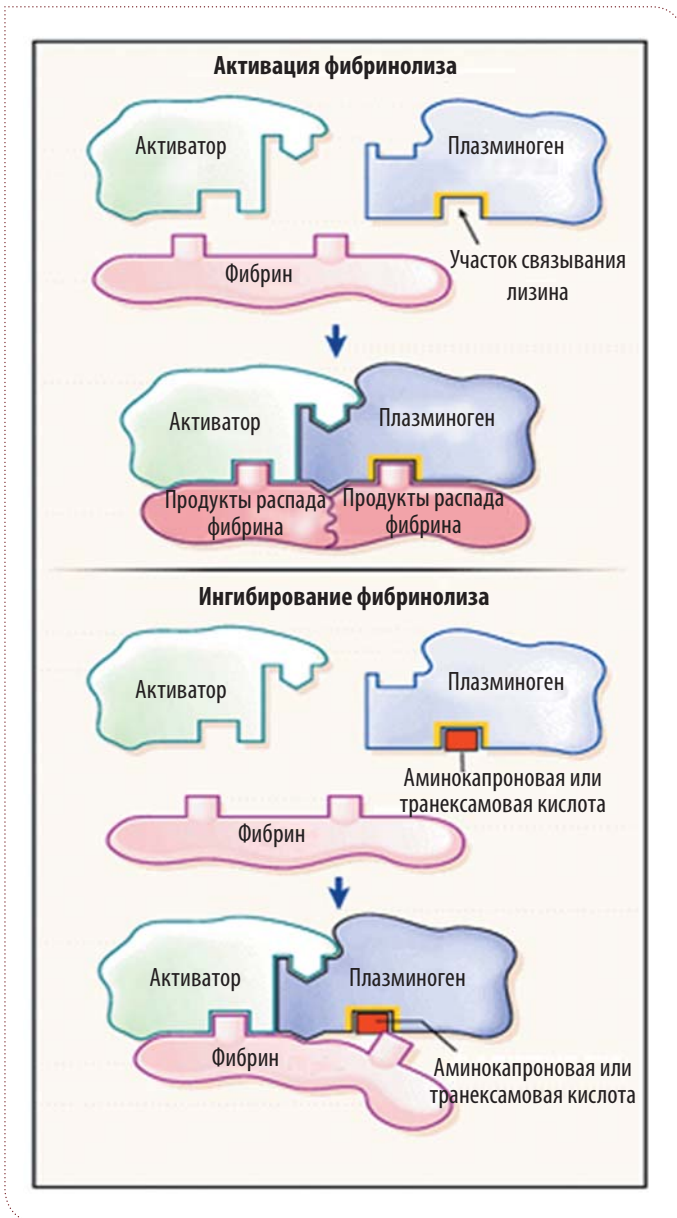


РИС. 6. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТРАНЕКСАМА

мая для полноценной секреторной трансформации эндометрия, не сопровождающаяся подавлением функции яичников, что чрезвычайно важно для молодых женщин, имеющих репродуктивные планы.

Мониторинг пациенток в нашем исследовании проводился через три и шесть месяцев противорецидивной терапии. Основной их жалобой до лечения в 93,3% случаев были нарушения ритма менструаций с тенденцией к задержкам, а также увеличение обильности и длительности кровотечения, что в 36,7% случаев сопровождалось симптомами общей слабости, снижения работоспособности, сонливости. Объективное изучение показателей менструального кровотечения выявило достоверную их стабилизацию уже через три месяца лечения. Наши данные согласуются с результатами ряда исследований по применению Дуфастона в лечении и вторичной профилактике АМК (дисфункциональных маточных кровотечений).

Понимание причин и патофизиологических механизмов, которые лежат в основе АМК, позволяет врачу использовать индивидуальный рациональный подход в лечении. Особенно это касается патогенетического применения

тех или иных гормональных препаратов, что напрямую зависит от возраста, гормонального статуса, репродуктивных планов пациентки, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии.

Также следует остановиться на **лечении АМК в перименопаузальном возрасте** (так называемые климактерические кровотечения), что связано с наибольшей распространенностью метrorрагий у женщин именно данной группы, а также высоким риском онкогенеза у них.

Наш клинический опыт позволил систематизировать подходы к противорецидивной терапии к АМК в зависимости от их клинко-патогенетических вариантов и репродуктивных планов женщины.

Так, основными условиями эффективной терапии кровотечений в предменопаузальном возрасте являются:

- установление морфологической структуры эндометрия;
- выявление сопутствующей генитальной патологии;
- выявление эндокринных заболеваний и метаболических нарушений, их коррекция.

Применение нестероидных противовоспалительных средств патогенетически обусловлено тем, что, по данным M.G. Elder (1999), в эндометрии женщин, страдающих АМК, значительно повышены уровни провоспалительных простагландинов. Систематический обзор 21 рандомизированного клинического исследования показал снижение менструальной кровопотери на 20–50% и уменьшение дисменореи на 70% при применении препаратов, блокирующих циклооксигеназу.

В нашей клинической практике для экстренной терапии и противорецидивного лечения АМК мы широко используем препараты антифибринолитического действия (транексам). Выбор данного препарата обусловлен тем, что, будучи негормональным препаратом, он не влияет на активность передней доли гипофиза и на ритмичную секрецию гонадотропинов. Этот факт особенно актуален для пациенток, имеющих репродуктивные планы, а также находящихся в периоде полового созревания [7, 9, 11, 15].

Препарат на основе транексамовой кислоты был синтезирован U. Okamoto в 1962 году и является изомером ε-аминокапроновой кислоты. В основе механизма его действия лежит специфическая ингибция плазминогена и его превращения в плазмин, что препятствует раннему фибринолизу, предотвращая растворение гемостатической пробки. Кроме того, транексамовая кислота тормозит образование кининов и других активных пептидов, участвующих в патогенетических звеньях АМК [2, 5, 22].

Чрезвычайно важно отметить высокую безопасность этого средства. Согласно материалам Кокрановского обзора (2009), около 238 000 женщин с маточными кровотечениями из скандинавских стран прошли лечение данным препаратом за период, начиная с конца 60-х годов. За это время не было зарегистрировано повышения частоты тромботических осложнений по сравнению с обычным уровнем среди женщин того же возраста, а также отмечено улучшение качества их жизни [2].

Подобные фармакодинамические особенности и высокая безопасность делают транексамовую кислоту особо ценным препаратом при лечении различных форм меноррагий. В острых случаях этот фибринолитик назначается парентерально из расчета 10–15 мг/кг каждые

6–8 часов с последующим переходом на таблетированные формы – по 250–500 мг (1–2 таблетки) 3 раза/сут. в течение 3–5 дней до остановки кровотечения.

И, на наш взгляд, включение препарата транексам как на первом, так и на втором этапе терапии АМК обосновано с точки зрения нормализации метаболических процессов в эндометрии как органа-мишени метроррагий. Механизм действия препарата отображен на рис. 6. Транексамовая кислота блокирует лизинсвязывающие участки в плазминогене, в результате чего плазминоген не может связаться с филаментом фибрина, а также не активируется посредством плазминогенного активатора, так как эта активация возможна только в состоянии, когда плазминоген и активатор плазминогена связаны с фибрином. Кроме того, в результате угнетения образования кининов и других активных пептидов, которые принимают участие в воспалительных реакциях АМК, транексамовая кислота оказывает и определенный противовоспалительный эффект. Гемостатический эффект транексамовой кислоты превалирует в сравнении с аминокaproновой кислотой в 10 раз, что обусловлено более стойкой и крепкой ее молекулярной структурой.

Эффективность препарата транексам была изучена нами у 21 пациентки с АМК овуляторного типа на фоне НЛФ с синдромом непереносимости гестагенов. Средний возраст женщин составил $35,3 \pm 1,7$ года. Концентрация прогестерона в плазме на 21-й день МЦ в среднем соответствовала $2,98 \pm 1,2$ нг/мл, эстрадиола – $281,56 \pm 21,2$ пг/мл, что характеризовало их гормональный статус как относительный гипопютеинизм.

В качестве первого этапа лечения всем исследуемым было выполнено фракционное выскабливание полости матки. При гистологическом анализе эндометрия атипические изменения не выявлены.

С целью вторичной профилактики развития АМК женщинам был назначен транексам по 500 мг трижды в сутки на 1–4-й дни МЦ на протяжении трех месяцев. Мониторинг проводился и через три месяца противорецидивной терапии.

Основной жалобой пациенток в 92,7% случаев были нарушение ритма менструаций с тенденцией к задержке, а также увеличение их обильности и длительности, что в 41,3% случаев сопровождалось симптомами общей слабости, снижения работоспособности, сонливости.

Объективное изучение показателей менструального кровотечения выявило достоверную их стабилизацию уже через три месяца лечения. Нормализацию длительности МЦ ($27 \pm 1,4$ день) отмечали все обследованные уже при первом мониторинге. Средняя длительность менструаций уменьшилась с $9,4 \pm 1,7$ до $5,3 \pm 0,8$ дня через три месяца терапии ($p_{1-2}, p_{1-3} < 0,05$). Объем менструальных кровопотерь (по шкале Янсена) также достоверно снизился с исходного 256 ± 51 до 123 ± 30 баллов через три месяца

и до 90 ± 18 баллов в конце исследования ($p_{1-2}, p_{1-3} < 0,05$).

Отмечалась также положительная динамика показателей гемограммы (концентрация гемоглобина составляла $102,3 \pm 3,8$ г/л до лечения, $123,5 \pm 4,2$ г/л через три месяца и $128 \pm 2,2$ г/л через три месяца исследования, $p > 0,05$).

Интересно отметить, что, согласно полученным нами данным, провоцирующим фактором развития кровотечений у каждой шестой женщины были стрессовые ситуации. Кроме того, ожидание маточного кровотечения для большинства пациенток служит источником эмоционального стресса. В свою очередь, эмоциональные факторы оказывают негативное влияние на течение АМК и могут стать причиной формирования тревожно-депрессивных состояний. В наших предыдущих исследованиях состояние центральной вегетативной нервной системы подтвердило наше предположение о роли маточных кровотечений как важного стрессогенного фактора для молодых женщин, устранение которого путем профилактического назначения транексамовой кислоты с первого дня месячных помогло разорвать порочный круг патогенеза АМК, о чем свидетельствует положительная динамика снижения уровня реактивной и личностной тревожности (по шкале Спилберга) у всех женщин, принимавших транексамовую кислоту.

Следует отметить, что все пациентки отмечали хорошую переносимость препарата. Побочные эффекты не были зарегистрированы ни в одном случае клинического мониторинга в течение указанного периода времени.

Таким образом, во время проведенных нами исследований доказана эффективность препарата транексам как в лечении, так и в профилактике АМК на фоне НЛФ МЦ при синдроме непереносимости гестагенов у пациенток репродуктивного возраста. Профилактическое применение антифибринолитических препаратов с первого дня МЦ у женщин с АМК обеспечивает не только уменьшение кровопотери и стабилизации менструальной функции, но и значительно улучшает психоэмоциональное состояние пациенток. Дифференцированный подход к лечению АМК и адекватное противорецидивное лечение с учетом патогенетических механизмов развития меноррагий способствует стабилизации субъективных и объективных характеристик МЦ, показателей красной крови и сонографической картины эндометрия. Патогенетическая терапия АМК не только позволяет избежать повторных и объемных хирургических вмешательств и связанных с ним рисков, но и создает возможность реализации дальнейших репродуктивных планов, значительно улучшая качество жизни современных женщин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arthur J
Castelbaum. – Luteal phase defect / J.Arthur // The endometrium, London, 2002. – 675 p.
2. B. de Ligniers
Endometrial effect of progesterone versus progestins, The Menopause at the Millennium / B. de Ligniers. London- New York – 2000 – 720 p.
3. Cochran Database of Systematic Reviews 2009 Issue 2.
<http://search.cochrane.org>.
4. Donald P McDonnell
Side effects of progestagens, the menopause at the millennium / Donald P. McDonnell. – London- New York. – 2000. – 720 p.
5. Rutanen EM
Biology of the endometrium, progress in the Management of the Menopause / Rutanen E.-M. – London- New York. – 1999. 490 p.
6. HA van Leusden
Применение транексамовой кислоты и норэтистерона при меноррагии / Van Leusden H.A. // *Мать и дитя*. – 2007. – Т. 15. – №3.
HA van Leusden
The use of tranexamic acid and norethisterone at menorrhagia / Van Leusden HA // *Mother and Child*. – 2007. – Vol. 15. – № 3.
7. Rybo G
Treatment of menorrhagia using intrauterine administration of levonorgestrel / Rybo G. // *Gynecology Forum*. – Vol.3, No.3. – 1998. – P. 20–22.
8. Thompson JR
Analysis of menstrual bleeding dairy data. Hormone replacement therapy and the endometrium /Thompson J.R – Farook AI – Azzawi, USA. – 2001. – 172 p.
9. David Gordon J, Speroff L
Dysfunctional Uterine Bleeding / David J., L.Gordon // *Handbook for Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 2002, USA, 490 p.
10. Picolet H et al.
Effects of dydrogesterone on hydroelectrolytic metabolism: a randomized double-blind study. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4: 219–24.
11. Queisser-Luft A
Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev*. – 2009. – P. 375–377.
12. Raghupathy R
Progesteron-receptor mediated immunomodulation and antiabortive effects (II). The role of a protective Th-2 bias. *Inter. Soc. Gynecol. Endocrin. Congress. Hong-Kong*, 2001.
13. Rogerio A
Lobo «Progestagens» *Menopause: Biology and Pathobiology*, 2000, p. 429–444.
14. Schindler AF
Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas* 65S. 2009: S3–11.
15. Schindler AF
Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas* 65S. 2009: S3–11.
16. Вовк І.Б.
До питання про лікування ювенильних маткових кровотеч у періоді статевого дозрівання / І.Б. Вовк, В.Ф. Петербурзька, З.Б. Хомінська / *Педіатрія, акушерство та гінекол.* – 2002. – №2. – С. 125–128.
Vovk IB
Treatment of juvenile uterine bleeding at puberty / I.B. Vovk, V.F. Petersburgska, Z.B. Hominska / *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. – 2002. – №2. – P. 125–128.
17. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г.
Маточные кровотечения: этиология, патогенез, морфологическая диагностика // Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – С-Пб.: Грааль. – 2000. – 250 с.
Glukhovets BI, Glukhovets NG
Uterine bleeding: etiology, pathogenesis, morphological diagnosis // BI Glukhovets, NG. Gluhovets. – Saint-Petersburg: Grail. – 2000. 250 pp.
18. Наказ МОЗ України № 582.
Дисфункціональні маткові кровотечі у жінок репродуктивного та перименопаузального віку.
Order of the Ministry of Health of Ukraine № 582.
Dysfunctional uterine bleeding in women of reproductive and perimenopausal age.
19. Манухин И.Б.
Клинические лекции по эндокринной гинекологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворгян, М.: Мед. информационное агенство. – 2001. – 247с.
Manukhin IB
Clinical lectures on endocrine gynecology / IB Manukhin, LG Tumilovich, MA Gevorgyan. М.: Med. News Agency. – 2001. – 247 p.
20. Побединский Н.М.
Стероидные рецепторы нормального эндометрия / Н.М. Побединский, О.И. Балтуцкая, А.И. Омеляненко / *Акушерство и гинекология*. – 2000. – №3. – С. 5–8.
Pobedinskiy NM
Steroid receptors of normal endometrium / NM Pobedinskiy, OI Baltutskaya, AI Omelyanenko / *Obstetrics & Gynecology*. – 2000. – № 3. – P. 5–8.
21. Подзолкова Н.М.
Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии / Н.М. Подзолкова, О.Л. Глазкова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 520 с.
Podzolkova NM
Diagnosis. Differential diagnosis in gynecology / NM Podzolkova, OL Glazkov. – М.: GEOTAR-Media, 2005. – 520 p.
22. Саидова Р.А.
Избранные лекции по гинекологии / Р.А. Саидова, А.Д. Макацария. – Москва, 2005. – 256 с.
Saidova RA
Selected lectures on gynecology / RA Saidova, AD Makatsaria. – Moscow, 2005. – 256 p.
23. Саидова Р.А.
Патогенез ювенильных и маточных кровотечений у больных латентными формами нарушений системы гемостаза / Р.А. Саидова, А.Д. Макацария / *Вести Ассоциации акушеров-гинекологов России*. – 2000 – №3. – С. 34–37.
Saidova RA
Pathogenesis of juvenile and uterine bleeding in patients with latent forms of hemostatic disorders / RA Saidova, AD Makatsaria / *News of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists*. – 2000. – № 3. – P. 34–37.
24. Татарчук Т.Ф.
Принципы применения прогестагенов в гинекологии / Т.Ф. Татарчук // *Доктор*. – 2001. – № 3. – С. 39–42.
Tatarchuk TF
Principles of progestogens use in gynecology / TF Tatarchuk // *Doctor*. – 2001. – № 3. – P. 39–42.
25. Татарчук Т.Ф.
Клинико-патогенетические варианты, диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста / Т.Ф. Татарчук, О.В. Булавенко, О.И. Бодрягова / *Ліки України*. – 2008. – № 4. – С. 102–109.
Tatarchuk TF
Clinical and pathogenic variants, diagnosis and treatment of dysfunctional uterine bleeding in women of reproductive age / TF Tatarchuk, OB Bulavenko, OI Bodryagova / *Drugs of Ukraine*. – 2008. – № 4. – P. 102–109.
26. Татарчук Т.Ф.
Рецепторні особливості та цитокіновий профіль ендометрію в разі НЛФ / Т.Ф. Татарчук, Т.Д. Задорожня, О.В. Булавенко, Т.В. Шевчук // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2007. – №5 (34). – С. 142–146.
Tatarchuk TF
Receptor characteristics and cytokine profile of the endometrium at luteal phase

defect / TF Tatarchuk, TD Zadorozhnaya, OV Bulavenko, TV Shevchuk // Reproductive women health. – 2007. – № 5 (34). – P. 142–146.

27. Татарчук Т.Ф.

Принципы диагностики и лечения дисфункциональных маточных кровотечений в репродуктивном периоде / Т.Ф. Татарчук, С.И. Регеда // Доктор. – 2004. – №1. – С. 73–81.

Tatarchuk TF

Principles of diagnosis and treatment of dysfunctional uterine bleeding in the reproductive period / TF Tatarchuk, SI Regeda // Doctor. – 2004. – № 1. – P. 73–81.

28. Степула В.В., Лукьянчук О.В., Рыбин А.И.

Профилактика нарушенный овариально-менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста после фракционного выскабливания матки / В.В. Степула, О.В. Лукьянчук, А.И. Рыбин // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – №2 (36). – С. 120–122.

Stepula VV, Lukyanchuk OV, Rybin AI

Prevention of disorders of ovarian- menstrual cycle in women of reproductive age after fractional curettage of uterus / VV Stepula, OV Lukyanchuk, AI Rybin // Reproductive Health of Women. – 2008. – № 2 (36). – P. 120–122.

СУЧАСНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ

Татарчук Т.Ф., д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділенням ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Єфименко О.А., к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Шевчук Т.В., к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Проведені авторами статті дослідження свідчать про ефективність препарату Транексам у лікуванні та профілактиці аномальних маткових кровотеч (АМК) на фоні недостатності лютеїнової фази менструального циклу при синдромі непереносимості гестагенів у пацієнок репродуктивного віку. Профілактичне застосування антифібринолітичних препаратів з першого дня циклу у жінок з АМК забезпечує не тільки зменшення крововтрати та стабілізації менструальної функції, але й значно поліпшує психоемоційний стан пацієнок.

Диференційований підхід до терапії АМК і адекватне протирецидивне лікування з урахуванням патогенетичних механізмів розвитку менорагій сприяє стабілізації суб'єктивних і об'єктивних характеристик менструального циклу, показників червоної крові і сонографічної картини ендометрію. Патогенетична терапія АМК дозволяє уникнути повторних і об'ємних хірургічних втручань та пов'язаних з ним ризиків, дає можливість реалізації репродуктивних планів, значно покращує якість життя жінок.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, менструальний цикл, транексамова кислота.

CURRENT MANAGEMENT OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING

Tatarchuk TF, MD, professor, corresponding member of NAMS of Ukraine, Deputy Director for Research Work, Chief of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

Yefymenko OA, PhD, senior researcher of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine

Shevchuk TV, PhD, senior researcher of the Endocrine Gynecology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine

Conducted studies showed that Tranexa is effective in the treatment and prevention of abnormal uterine bleeding (AUB) in the background insufficient luteal phase of the menstrual cycle in patients of reproductive age with intolerance progestogens syndrome. Prophylactic uses of antifibrinolytic drugs from the first day of the menstrual cycle in women with AUB reduce blood loss, stabilize the menstrual function and also significantly improves the psycho-emotional state of patients.

Differentiated approach to the treatment of the AUB and adequate antirecurrent treatment contributes to the stabilization of subjective and objective characteristics of the menstrual cycle, red blood parameters and sonographic endometrial pattern. Pathogenic therapy of AUB allow to avoid a large surgery and associated risks, enables to realize reproduction plans, significantly improves the quality of life.

Keywords: abnormal uterine bleeding, menstrual cycle, tranexamic acid.

Уважаемые читатели!

В № 3 (11) / июль 2013 г., журнала «Репродуктивная эндокринология» в статье «Реципрокная атриовентрикулярная тахикардия, осложненная недостаточностью кровообращения у беременной с алкогольной и никотиновой зависимостью на 28-й неделе беременности» на с. 104, в резюме к статье, фамилии авторов следует читать в такой транскрипции:

Anna Stochmal, Cardiology and Hypertension Clinic, Jagiellonian University, Krakow

Tomasz Milewicz, Gynecological Endocrinology Clinic, Jagiellonian University, Krakow

Tomasz Banaś, Gynaecology and Oncology Clinic, Jagiellonian University, Krakow

Paulina Kapera, Anesthesiology Department, Jagiellonian University, Krakow

Andrzej Fenikowski, Anesthesiology Department, Jagiellonian University, Krakow

Zlata Czajkowska, Gynecological Endocrinology Clinic, Jagiellonian University, Krakow

Józef Krzysiek, Gynecological Endocrinology Clinic, Jagiellonian University, Krakow

