

Объективность и адекватность гормонального лечения девочек с маточными кровотечениями в пубертатном периоде

Е.В. Уварова, Н.М. Веселова, И.П. Белоконь,
И.А. Сальникова, И.М. Лободина

ФГУ НЦ АГ и П им. В.И. Кулакова
Росмедтехнологий

В ныне действующей редакции Международной классификации болезней и причин смерти (МКБ-10) нарушения менструального цикла, в том числе в подростковом возрасте, отнесены к подразделу «Невоспалительные болезни женских половых органов (N80–N99)». Притом, дисфункциональные маточные кровотечения, возникающие с менархе до периода половой зрелости, в МКБ-10 трактуются как обильные менструации или маточные кровотечения в пубертатном периоде (N92.2) с клиническими вариантами: обильные кровотечения с началом менструации (с менархе); пубертатные циклические кровотечения (меноррагии) и пубертатные ациклические кровотечения (метроррагии). Российскими специалистами этот тип нарушений менструаций традиционно обозначается ювенильными маточными кровотечениями (ЮМК).

Недостатки терминологии приводят к двойственному толкованию маточных кровотечений пубертатного периода (МКПП). С одной стороны, МКПП объединяют все варианты маточных кровотечений любого происхождения, с другой стороны, подразумевают наличие конкретной нозологической формы – дисфункциональных маточных кровотечений пубертатного периода. В результате, одни специалисты считают, что только ациклические и не имеющие органической причины кровотечения следует квалифицировать как МКПП. В соответствии с международными клиническими рекомендациями МКПП следует обозначать маточные кровотечения, возникшие у девочек в течение 3 лет с менархе вне связи со специфическими гинекологическими заболеваниями, беременностью, абортами и родами [25, 27, 41]. По мнению ряда российских авторов, любое маточное кровотечение в возрасте от 10 до 20 лет можно обозначать МКПП, поскольку в этом возрастном периоде органические и функциональные причины наиболее взаимосвязаны [4, 11].

В структуре гинекологических заболеваний частота МКПП колеблется от 10 до 37,5 % [12, 17]. Однако истинную частоту МКПП установить достаточно сложно, что обусловлено нерегулярным и поздним обращением родителей или самой девочки за медицинской помощью к специалистам, а также недооценкой проблемы маточного кровотечения у девочек участковыми врачами детских поликлиник и женских консультаций.

Кроме этого, сохраняется распространённое заблуждение, что маточные кровотечения у подрост-

ков являются лишь естественной особенностью периода полового созревания.

В то же время, согласно данным современной статистики, МКПП составляют вторую причину по частоте обращений девочек-подростков к гинекологу после воспалительных заболеваний половых органов. В настоящее время МКПП встречается чаще, чем у каждой второй девушки с нарушениями менструаций. Затяжное и рецидивирующее течение маточных кровотечений приводит к тому, что у девушек из-за частой утраты трудоспособности снижается образовательный уровень. Обильное маточное кровотечение может вызвать возникновение вторичных дефектов гемостаза за счёт усиленного потребления факторов свёртывания крови, что, в свою очередь, ведёт к продолжению кровотечения. При длительных и обильных кровотечениях развивается постгеморрагическая анемия. В связи с этим пациентки нередко жалуются на слабость, головокружение, понижение работоспособности. Изменяется и психическое состояние девушки: подавленность, психологическое напряжение, связанное с невозможностью вести полноценный образ жизни, с постоянным ожиданием следующего кровотечения, с различными врачебными манипуляциями. Не менее серьёзной проблемой является сохранение нарушений менструального цикла, в том числе рецидивов маточных кровотечений у 85 % женщин в последующие годы их жизни. Более того, 82 % пациенток с МКПП в анамнезе страдают первичным бесплодием, 8 % – невынашиванием беременности и лишь каждая десятая имеет ребёнка [5, 9, 13, 15].

Основной причиной МКПП является разрегулирование, либо несовершенство регуляции репродуктивной системы в препубертатном периоде (с 8 лет до менархе) и I фазе пубертатного периода (с менархе до 15 лет включительно). Основной отличительной чертой МКПП является практически полная обратимость морфо-функциональных изменений репродуктивной системы. Обратимость может быть спонтанной за счёт резервных возможностей молодого организма, но чаще восстановление состояния эндометрия и функции репродуктивной системы достигается своевременным и адекватным медицинским вмешательством.

Провоцирующими моментами возникновения МК в период физиологической «неустойчивости» функционирования репродуктивной системы могут оказаться любые неблагоприятные факторы. Даже при нормальном течении периода полового созревания, организм подростка находится в значительном напряжении, связанным не только с гормональной перестройкой. Кроме приспособительных реакций, связанных с гендерной самоидентификацией, обусловленной физиологическими изменениями (вторичные половые признаки), происходит социально-психологическая адаптация, поскольку факторы этого круга собственно отличают человека от остального животного мира. Естественно, в случаях отставания (ретардация), или ускорения (акселерация), или нарушения синхронности развития организма (асинхронное развитие, десинхроноз) адаптационное напряжение систем организма подростка существенно усиливается. В генезе МКПП важная роль принадлежит особенностям реагирования девушек на стрессовые ситуации и перегрузки [3, 10]. Личностное восприятие собственного «Я» и окружения является ведущим компонентом при формировании картины болезни и возникновении вегетативных, эндокринных, висцеральных и других нарушений.

У девочек-подростков с маточными кровотечениями имеется дефект отрицательной обратной связи яичников и гипоталамо-гипофизарной об-

ласти ЦНС. Характерное для периода полового созревания увеличение уровня эстрогенов не приводит у подобных девочек к уменьшению секреции гонадотропных гормонов (ФСГ и/или ЛГ), что, в свою очередь, вызывает неадекватное и ациклическое развитие полостных фолликулов. Сохранение более высокой, чем в норме, секреции ФСГ является фактором, обуславливающим преждевременную атрезию полостных фолликулов, а паразитарные пики ЛГ тормозят развитие доминантного фолликула, но сохраняют пул одновременно созревающих полостных фолликулов. Чаще всего у больных с МКПП имеется, как правило, беспорядочный характер выделения ЛГ и ФСГ. Притом, при возникновении МКПП с менархе уровень ЛГ и ФСГ в плазме крови превышает нормативные величины. По данным В.Ф. Колиной [10], средние значения ЛГ превышают возрастную норму у больных с МКПП в возрасте 12–13 лет, а уровень секреции ФСГ – в возрасте 13–16 лет. Во II фазе пубертатного периода (16–18 лет) и, особенно при рецидивах МК, выявляется монотонный низкий или повышенный уровень экскреции ЛГ [15]. МКПП могут возникнуть по причине функциональной незрелости или генетически обусловленной недостаточности стероидогенеза в яичниках. В соответствии с преобладанием влияния ФСГ или ЛГ в клинической картине МКПП преобладают проявления либо атрезии, либо персистенции фолликулов. У 57,7 % девушек с МК имелись клинические проявления атрезии фолликулов, а у 42,3 % – персистенции фолликула [21, 33].

Непосредственным пусковым механизмом кровотечения являются колебания уровня гормонов. Отсутствие овуляции и последующей выработки прогестерона жёлтым телом создаёт состояние хронического влияния эстрогенов на органы мишени, в том числе на эндометрий. Монотонная и длительная продукция эстрогенов вызывает пролиферацию эндометрия. Эстрогены усиливают пролиферацию клеток эндометрия, а прогестерон вызывает дифференцировку клеток эндометрия, благодаря прямому и опосредованному действию. Прямое влияние осуществляется через клетки, содержащие специфические рецепторы, а опосредованное влияние – путём стимуляции паракринных факторов (факторов роста или цитокинов), которые регулируют не только пролиферацию и дифференцировку клеток, но и другие функции клеток эндометрия [40]. При дефиците прогестерона эндометрий не подвергается секреторной трансформации, а гиперплазируется и претерпевает железисто-кистозные изменения. Затянувшийся период отсутствия овуляции и дефицита прогестероновых влияний существенно повышает риск МКПП, тогда как даже одной случайной овуляции бывает достаточно для временной стабилизации

эндометрия и более полноценного его отторжения без кровотечения [8].

Многими исследователями [17, 19, 26] обсуждается роль эндометрия в возникновении кровотечений. В течение каждого овуляторного цикла происходят специфические изменения морфологических, биохимических и функциональных характеристик эндометрия. Различные клетки эндометрия способны синтезировать разные факторы роста и цитокины, которые в свою очередь, выступают как посредники проявления различных стероидзависимых функций. Факторы роста влияют на пролиферацию клеток эндометрия, дифференцировку и ангиогенез [42]. Когда пролиферирующий эндометрий переполняет полость матки, на отдельных участках возникают нарушения кровоснабжения эндометрия, появляются очаги застойного полнокровия, гипоксии, ишемии, некроза с последующим неравномерным отторжением эндометрия и кровотечением [4]. Кровотечение поддерживается повышенным образованием простагландинов в длительно пролиферирующем эндометрии.

Кроме изменений в сосудах, возникновению кровотечений способствует повышение чувствительности эндометрия к эстрогенам при одновременном снижении сократительной способности матки, что в период полового созревания наблюдается особенно часто [24].

Наличие в полости матки некротизированных тканей и сгустков крови способствует распространению восходящей инфекции и развитию эндометрита, сальпингоофорита с развитием вторичного иммунодефицита, изменениями гемокоагуляции и фибринолиза в сосудистом русле и нарушениями внутриматочного гемостаза, способствующими продолжению кровотечения [4, 6].

В литературе МКПП часто называют «диагнозом исключения» [30, 33, 39, 40], так как они в период полового созревания могут быть симптомом системных заболеваний и заболеваний половых органов, в том числе:

- самопроизвольное прерывание беременности (у сексуально активных девушек);
- патология матки (миома, полипы эндометрия, эндометриты, артериовенозные анастомозы, эндометриоз, наличие внутриматочного контрацептивного средства, крайне редко – аденокарцинома и саркома матки);
- патология влагалища и шейки матки (травма, инородное тело, неопластические процессы, эктофитные кондиломы, полипы, вагиниты);
- патология яичников (поликистозные яичники, преждевременное истощение, опухоли и опухолевидные образования);
- заболевания крови (дефициты плазменных факторов гемостаза, тромбоцитопатии и тромбоцитопении, лейкопения, апластическая анемия, же-

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Контрацептивное, эстроген-гестагенное. Угнетает выделение ФСГ и ЛГ, блокирует овуляцию, повышает вязкость цервикальной слизи и тормозит имплантацию оплодотворенной яйцеклетки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Оба компонента быстро и почти полностью всасываются из ЖКТ. Этинилэстрадиол подвергается пресистемному метаболизму, а его конъюгаты с серной и глюкуроновой кислотами – энтерогепатической

РЕГУЛОН (Gedeon Richter, Венгрия)

Дезогестрел 0,15 мг, этинилэстрадиол 0,03 мг
таблетки п. п. о.

циркуляции. Этинилэстрадиол выводится с мочой (40 %) и с калом (60 %). $T_{1/2}$ составляет 26 часов. Дезогестрел биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита – 3-кетодезогестрела. $T_{1/2}$ – 38 часов.

ПОКАЗАНИЯ

Пероральная контрацепция.

Разрель: Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Способ применения и дозы, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

- лезодефицитная анемия);
- эндокринные заболевания (гипотиреоз, гипертиреоз, болезни Аддисона или Кушинга, гиперпролактинемия, неклассические формы ВДКН, опухоли надпочечников, синдром пустого турецкого седла);
- системные заболевания (печени, хроническая почечная недостаточность, гиперспленизм);
- ятрогенные причины (приём препаратов, содержащих стероидные гормоны, антикоагулянты, антиконвульсанты, варфарин).

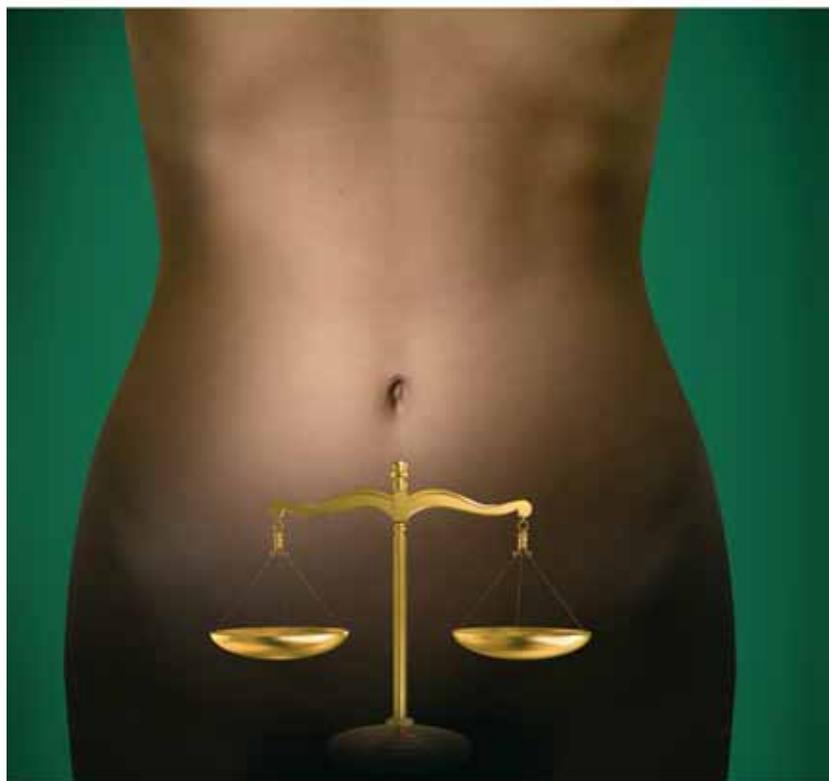
В соответствии с этим, важным аспектом терапии МКПП является, помимо остановки, выявление и своевременное устранение основной и сопутствующих причин заболевания.

У подростков с дисфункциональными МКПП можно выделить клинические типы заболевания с учётом уровня эстрогенной насыщенности. До проведённого нами исследования в публикациях российских исследователей имелись сведения о гипоэстрогенном и гиперэстрогенном типе кровотечения. Полученные нами данные позволили выделить нормоэстрогенный тип МКПП [3, 21].

Наиболее часто у современных девочек-подростков с МКПП выявляется гипоэстрогенный тип МКПП (в 41,3 % случаев). Концентрация эстрадиола при подобном типе кровотечения колебалась в пределах 28–189 пмоль/л, что в 2–2,5 раза ниже возрастных нормативных значений. Заслуживает внимания значительное несоответствие ювенильного облика («хрупкое» телосложение, степень развития вторичных половых признаков значительно отстаёт от возрастной нормы) и довольно высоким уровнем психологического развития с элементами так называемого «перфекционизма» (стремление превосходить окружающих во всем). В типичных случаях, развитие которых более вероятно во всех возрастных группах, матка в объёме значительно отстаёт от возрастной нормы (до полутора раз), эндометрий тонкий, яичники скорее симметричные и в объёме немного превышают нормальные показатели. Уровень концентрации кортизола в плазме крови значительно превосходит нормальные значения. Следует особо отметить постоянную готовность к стрессовым реакциям на фоне хронического влияния психогенных факторов у подобных больных. Наиболее часто у пациенток с гипоэстрогенным типом МКПП наблюдаются депрессивно-тревожные расстройства в сочетании с нарушением сна.

Второе место по частоте выявления заняли девочки-подростки с нормоэстрогенным типом МКПП (в 37,5 % случаев). Данные антропометрии и степень развития вторичных половых признаков свидетельствовали о гармоничном развитии подобных больных. Однако размеры матки были меньше возрастной нормы. По всей видимости, это обстоятельство служило причиной, по которой данный тип МКПП некоторые исследователи относят к гипоэстрогенному типу. Особенностью гормонального фона явилось нормативное содержание эстрадиола (194–324 пмоль/л) при гиперсекреции ЛГ и кортизола. Повышенное содержание кортизола свидетельствует о высокой вероятности эмоционально-стрессового происхождения нормоэстрогенных маточных кровотечений. Подобный тип МКПП нами встретился в основном у пациенток в возрасте от 13 до 16 лет.

Согласно полученным нами данным, гиперэстрогенный тип наблюдается у 21,2 % больных с МКПП. В случае гиперэстрогенного типа МКПП (уровень эстрадиола колебался в пределах 329–732 пмоль/л, что в полтора раза выше возрастной нормы) происходит дисгармоничное ускорен-



Гормональное равновесие

- надёжная контрацепция
- оптимальная регуляция менструального цикла
- гормональная реабилитация после гинекологических вмешательств



www.love4life.ru



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Москве
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7
Тел.: (495) 363-39-50. Факс: (495) 363-39-49
E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

ние развития эффекторных органов и тканей репродуктивной системы в сочетании с физической акселерацией. Функциональные нарушения скорее обусловлены задержкой формирования полноценного взаимодействия всех звеньев ЦНС. Внешне такие больные выглядят вполне физически развитыми, но в психологическом плане могут обнаруживать незрелость в суждениях и поступках. Роль психологического дистресса в происхождении гиперэстрогенных МКПП сомнительна, так как уровень концентрации кортизола находится в пределах нормативных значений. Наибольшая вероятность развития гиперэстрогенного типа МКПП в начале (11–12 лет) и конце (17–18 лет) пубертатного периода.

Современные методы лечения и предлагаемые профилактические программы в большей степени учитывают этиологию заболевания и клинический диагноз, чем индивидуальные особенности конкретного индивидуума. Вместе с тем, учёт конституции детей и подростков позволяет персонализировать лечение и, что очень важно, ускорить лечебный эффект, как в процессе остановки кровотечения, так и при последующей регуляции ритма менструаций.

Общими целями медикаментозного лечения маточных кровотечений пубертатного периода являются [25, 32, 40]:

- остановка кровотечения во избежание острого геморрагического синдрома;
- стабилизация и коррекция менструального цикла и состояния эндометрия;
- антианемическая терапия.

Существуют доказательные данные о низкой эффективности этамзилата натрия в рекомендуемых дозах для остановки профузных маточных кровотечений [28].

У больных с маточным кровотечением на первом этапе лечения целесообразно использование ингибиторов перехода плазминогена в плазмин (транексамовой кислоты и аминокaproновой кислоты). Интенсивность кровотечения снижается за счёт уменьшения фибринолитической активности плазмы крови. Транексамовая кислота назначается *per os* в дозе 4–5 г в течение первого часа терапии, затем по 1 г каждый час до полной остановки кровотечения. Возможно внутривенное введение 4–5 г препарата в течение 1-го часа, затем капельное введение по 1 г в час в течение 8 часов. Суммарная суточная доза не должна превышать 30 г. При больших дозах увеличивается опасность развития синдрома внутрисосудистого свёртывания, а при одновременном применении эстрогенов – высокая вероятность тромбоэмболических осложнений. Возможно использование препарата в дозировке 1 г 4 раза в сутки с 1-го по 4-й день менструации, что уменьшает объём кровопотери на 50 % [34].

Достоверно доказано, что существенное уменьшение кровопотери у больных с меноррагиями наблюдается при применении нестероидных противовоспалительных препаратов, монофазных комбинированных оральных контрацептивов и даназола. Даназол у девочек с МКПП используется очень редко из-за выраженных побочных реакций (тошнота, огрубение голоса, выпадение и повышение сальности волос, появление угревой сыпи и гирсутизма) [26, 29].

Нестероидные противовоспалительные препараты (мефенамовая кислота, ибупрофен, диклофенак, индометацин, немесулид и др.) за счёт подавления активности циклооксигеназы типа 1 и 2, регулируют метаболизм арахидоновой кислоты, снижают продукцию простагландинов и тромбо-

ксанов в эндометрии, уменьшая объём кровопотери во время менструации на 30–38 % [28].

Ибупрофен назначается по 400 мг каждые 4–6 часов (суточная доза 1200–3200 мг) в дни меноррагий. Для мефенамовой кислоты стартовая доза составляет 500 мг, затем назначается по 250 мг 4 раза в день [41]. Немесулид назначается по 50 мг 3 раза в сутки. Увеличение суточной дозировки может вызвать нежелательное увеличение протромбинового времени и повышение в сыворотке крови содержания лития.

В случае отсутствия эффекта от симптоматической терапии решается вопрос о назначении гормональной терапии. Показаниями к проведению гормонального гемостаза являются:

- отсутствие эффекта от 3–5 дневного симптоматического гемостаза;
- возможность продолжения консервативной тактики ведения;
- снижение скорости тромбообразования;
- тяжёлая анемия на фоне длительного кровотечения ($Hb < 70$ г/л, $Ht < 20$ %);
- рецидив маточного кровотечения в первые 3 месяца после гистероскопии и выскабливания полости матки.

Выбор метода гемостаза определяется общим состоянием больной и степенью кровопотери. Такая тактика подтверждается исследованиями Е.А. Дикухиной и соавторов [7], показавших, что при выраженной анемизации у девушек с МК может развиться ДВС-синдром.

С целью гормонального гемостаза у девушек с МКПП возможно использование эстрогенов в виде моновоздействия и в составе комбинированных оральных контрацептивов [23, 34, 39].

В целях гемостаза у женщин репродуктивного возраста применяются пероральные препараты, содержащих натуральные (эстрадиол валерат, 17 β -эстрадиол) эстрогены, по 1 таблетке 2 раза в сутки до остановки кровотечения. По данным зарубежных авторов [28, 31, 32], для остановки МК чаще всего используются конъюгированные эстрогены (Премарин). Высокие дозы вводимого внутривенно препарата (25 мг каждые 8 часов – 3 инъекции), позволяют, согласно мнению иностранных исследователей, быстро ликвидировать спад гормонов, нормализовать соотношение пептидных и стероидных гормонов, способствуют лучшей регенерации тканей и усиливают агрегацию тромбоцитов, а также увеличивают уровень фибриногена, факторов свёртывания V и IX. Возможно использование таблетированной формы эстрогенов конъюгированных по 0,625–3,75 мкг каждые 4–6 часов до полной остановки кровотечения с постепенным снижением дозы в течение последующих трёх дней до 1 таблетки (0,675 мг) в сутки или эстрадиола (17 β -эстрадиол, эстрадиола валерат) по аналогичной схеме с начальной дозой 4 мг/сут. После остановки кровотечения предлагается использовать прогестагены 10–13 дней [27, 42,]. По мнению I. Fraser [35], введение эстрогенов с постепенным уменьшением суточной дозы целесообразно продолжить до полной ликвидации анемии, и лишь затем дополнить лечение препаратами, содержащими прогестагены. После остановки кровотечения назначаются прогестагены.

Вне кровотечения с целью регуляции менструального цикла назначаются эстрогены конъюгированные (по 0,675 мг/сут) или эстрадиол (по 2 мг/сут) для перорального применения в течение 21 дня и обязательным добавлением прогестерона в течение 12–14 дней во вторую фазу модулированного цикла.

Существуют доказательные данные о низкой эффективности применения малых доз прогестерона на фоне профузного маточного кровотечения и во 2-ю фазу менструального цикла при меноррагиях [26]. У больных с обильным кровотечением в репродуктивном периоде эффективен приём высоких доз прогестерона (медроксипрогестерона ацетата по 5–10 мг, микронизированного прогестерона по 100 мг или дидрогестерона по 10 мг) каждые 2 часа или 3 раза в день в течение суток до прекращения кровотечения. По данным зарубежных исследователей, гемостаз гестагенами эффективен лишь при гиперэстрогенном типе маточного кровотечения, но не на фоне профузного МК. При меноррагиях [39] медроксипрогестерон может быть назначен по 5–10–20 мг в сутки во 2 фазу (в случаях с НЛФ) или по 10 мг в сутки с 5 по 25 день менструального цикла (в случаях овуляторных меноррагий). У больных с ановуляторными маточными кровотечениями прогестагены целесообразно назначать во 2 фазу менструального цикла на фоне постоянного применения эстрогенов. Возможно использование микронизированного прогестерона в суточной дозе 200 мг 12 дней в месяц на фоне непрерывной терапии эстрогенами [38].

Гестагенный гемостаз в период полового созревания практически не применяется в связи с достаточно частым усилением кровотечения [2, 18]. Полученные данные позволили считать его небезопасным у больных с МКПП.

С конца 70-х годов с гемостатической целью применяются комбинированные оральные контрацептивы [9, 12, 13, 28]. Тинилэстрадиол в составе КОК обеспечивает гемостатический эффект, а прогестагены – стабилизацию стромы и базального слоя эндометрия. Для остановки кровотечения используются только монофазные КОК [37]. Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) позволяет уменьшить суммарную дозу эстрогенов, а одновременный приём гестагенов ведёт к тому, что вместе с регенерацией эндометрия и закрытием кровоточащих участков происходит децидуоподобная трансформация эндометрия, то есть подготовка к полному его отторжению. Более длительный приём КОК обуславливает уменьшение толщины слизистой оболочки матки [31].

Пероральные низкодозированные контрацептивы являются наиболее часто используемыми препаратами у больных с профузными и ациклическими маточными кровотечениями.

Существует множество схем применения КОК в гемостатических целях у больных с маточными кровотечениями [2, 4, 28, 32, 36, 37]. В международных клинических рекомендациях наиболее популярна следующая схема применения монофазных комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол (30 мкг ЭЭ) и дезогестрел (150 мкг ДЗГ): 1 таблетка 4 раза в день 4 дня, затем 1 таблетка 3 раза в день 3 дня, затем 1 таблетка 2 раза в день, затем 1 таблетка в день до конца второй упаковки препарата. Суммарная гемостатическая доза при использовании подобной схемы составляет 8 таблеток, т. е. 240 мкг этинилэстрадиола и 1200 мкг дезогестрела.

Применение КОК в указанном режиме сопряжено с рядом серьёзных побочных эффектов – повышение АД, тромбофлебиты, тошнота и рвота, аллергия. Кроме того, возникают сложности подбора подходящей антианемической терапии.

Нами была клинически доказана высокая эффективность применения Регулона (30 мкг ЭЭ + 150 мкг ДЗГ) по 1/2 таблетки через каждые 4 часа до наступления полного гемостаза [23]. Основанием этому явились данные о том, что максимальная концентрация КОК в крови достигается

через 3–4 часа после перорального приёма препарата и существенно уменьшается в последующие 2–3 часа. Суммарная гемостатическая доза этинилэстрадиола (ЭЭ), при этом, колеблется от 60 до 90 мкг, что более чем в 3 раза меньше традиционно используемой дозы ЭЭ. Постепенное уменьшение дозы КОК (Регулона) по 1/2 таблетки в сутки до 1 таблетки не вызывает, как правило, возобновления кровотечения и даёт возможность продолжить приём препарата с учётом уровня гемоглобина. Как правило, продолжительность первого цикла приёма КОК не должна быть меньше 21 дня, считая с первого дня от начала гормонального гемостаза. Первые 5–7 дней приёма КОК возможно временное увеличение толщины эндометрия, который регрессирует без кровотечения при продолжении лечения.

Продолжение кровотечения на фоне гормонального гемостаза является показанием для производства гистероскопии в целях уточнения состояния эндометрия.

Контроль эффективности гормональной терапии может проводиться с учётом данных УЗИ матки и придатков. О полноценности гемостаза может свидетельствовать уменьшение объёма яичников и обратное развитие кистозных включений в них [14].

В дальнейшем в целях регуляции ритма менструации и профилактики рецидивов МК препарат назначается по стандартной схеме приёма КОК (21-дневные курсы с 7-дневными перерывами между ними). У всех больных, принимавших препарат по описанной схеме, отмечена хорошая переносимость при отсутствии побочных эффектов. Патогенетически не оправдано применение КОК короткими курсами (по 10 дней во 2 фазу модулируемого цикла или в 21-дневном режиме до 3 месяцев).

Продолжение кровотечения на фоне гормонального гемостаза является показанием для производства гистероскопии для уточнения состояния эндометрия.

Всем больным с МКПП показано назначение препаратов железа для предотвращения и профилактики развития железодефицитной анемии. Доказана высокая эффективность применения сульфата железа в комбинации с аскорбиновой кислотой, который обеспечивает поступление в организм большой 100 мг двухвалентного железа в сутки [41]. Суточная доза сульфата железа подбирается с учётом уровня гемоглобина в сыворотке крови. Критерием правильного подбора и адекватности ферротерапии при железодефицитных анемиях является наличие ретикулоцитарного криза, т. е. 3-х и более кратное повышение количества ретикулоцитов на 7–10 день приёма железосодержащего препарата. Антианемическая терапия назначается на период не менее 1–3 месяцев. С осторожностью следует применять соли железа у пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта.

Не менее сложной задачей, чем остановка кровотечения у девушек с МК, является проведение терапии, направленной на регуляцию менструального цикла и профилактику рецидива кровотечения. Важным компонентом противорецидивного лечения МКПП является соблюдение режима труда и отдыха, а также осуществление общих оздоровительных мероприятий с целью повышения иммунитета. Девочки не должны освобождаться от занятий по физкультуре, кроме критических дней. Необходимо назначение комплекса поливитаминов и минералов. Питание должно быть калорийным и разнообразным с достаточным количеством белка (обязательное включение в рацион мяса, печени) [10].

Несмотря на множество методов негормонального лечебного воздействия, наиболее популярным

и рекомендуемым международными экспертами способом коррекции менструального цикла и профилактики рецидивов кровотечений у девушек остаётся применение гормональных препаратов. Наиболее часто в целях регуляции менструального цикла гинекологи детей и подростков используют гестагены или комбинированные оральные контрацептивы. Секвенциальные гормональные препараты, содержащие аналоги натурального эстрадиола, при ведении девушек с МК применяются довольно редко. Как правило, выбор препарата и количества циклов его приёма зависит от уровня эстрогенной насыщенности, состояния эндометрия и характера сопутствующей патологии. У пациенток с высоким уровнем эстрогенов, при ановуляции в сочетании с гиперплазией эндометрия показан приём гестагенов во 2-ю фазу цикла по 10-дневной схеме в течение 3–4–6 циклов [4, 20, 22]. Выбор гестагенов зависит от состояния эндометрия. При атипической гиперплазии эндометрия показано назначение гестагенов в непрерывном режиме, не менее 6 циклов, с последующим контрольным диагностическим выскабливанием полости матки [3, 12]. При пролиферативных процессах или простой гиперплазии более показано лечение аналогами прогестерона: микронизированный прогестерон, дидрогестерон. Главной особенностью микронизированного прогестерона в семействе С-21 стероидов является его естественный метаболизм и наиболее полное проявление всех физиологических эффектов эндогенного прогестерона. Путь введения микронизированного прогестерона может быть вагинальный и пероральный. Применение микронизированного прогестерона обеспечивает надежное восстановление репродуктивной системы девочек с МКПП [20]. При выборе для коррекции ритма менструации у больных с МКПП дидрогестерона следует учитывать его отличный регулирующий эффект и отсутствие побочных реакций [22].

У больных с МКПП, имевших при контрольном обследовании после остановки кровотечения высокий базальный уровень секреции ЛГ (индекс ЛГ/ФСГ > 2,5), патогенетически обосновано использование монофазных низко- или микродозированных комбинированных оральных контрацептивов [32]. Продолжительность лечения, как правило, составляет 6 и более месяцев. Преимущества микродозированных КОК, например, новинета (20 мкг ЭЭ + 150 мкг ДЗГ), заключается в снижении риска эстрогензависимых побочных эффектов, отсутствии клинически значимого влияния на свёртываемость крови. По нашим данным [23], сбалансированное соотношение эстрогенов и гестагенов в микродозированных КОК способствует устранению различных вегетативных проявлений, сопутствующих развитию нарушений становления репродуктивной системы. По данным ЭЭГ, у девушек с дисменореей и МКПП уже через 3 месяца от начала приёма КОК чётко прослеживалась тенденция к восстановлению соотношения корково-подкорковых структур и активности синхронизирующих и десинхронизирующих влияний ствола на разных уровнях головного мозга.

Проведённый В.А. Мироновой [15, 16] ретроспективный анализ анамнестических данных у здоровых женщин активного репродуктивного возраста, имевших в прошлом МКПП, показал, что у больных без признаков стёртой вирилизации полноценное восстановление репродуктивной системы стало возможным благодаря приёму КОК. В то же время у женщин, имевших в прошлом МКПП и выраженные клинические проявления гипоталамической дисфункции, наиболее адекватным оказалось комплексное лечебное воздействие, сочетающее в себе

диетотерапию, витаминотерапию, а также терапию, обеспечивающую дегидратацию, улучшение трофики головного мозга.

Н.В. Кобозева и соавторы [9] провели сопоставление данных менограммы с характером экскреции гонадотропинов и картиной ЭЭГ на первом месяце после отмены гормонотерапии. Оказалось, что у больных, имевших после отмены препаратов благоприятные изменения электрической активности мозга и восстановление секреции ЛГ, формировались полноценные овуляторные менструальные циклы. Если же этого не происходило, то самостоятельные менструации после отмены гормонотерапии отсутствовали. По мнению авторов, подобные отклонения являются отражением гиперторможения в гипоталамо-гипофизарной системе. Проведение повторных курсов гормональной терапии в такой клинической ситуации окажется бесполезным, и, наоборот, использование физиотерапии, витаминотерапии, а лишь затем гормональной терапии, может обеспечить желанный результат.

Установлено, что применение КОК наиболее эффективно у больных, имеющих после менархе период регулярных менструаций, и наименее благоприятно у больных с рецидивирующими кровотечениями с менархе. F. Zhou [43] на основании оценки отдалённых результатов лечения МКПП (через 2–15 лет), определил, что частота нормальных менструальных циклов оказалась обратно пропорциональной длительности заболевания и частоте его рецидивирования, но прямо пропорциональной адекватности проведённого лечения. Стимулирующий эффект оценивался как положительный, если у больных с ановуляцией после отмены препаратов устанавливаются регулярные менструальные циклы.

Согласно полученным нами данным, эффект лечения в первую очередь зависит от клинического типа МКПП. При гиперэстрогенном типе МКПП наиболее вероятными исходами терапии КОК является нормализация менструального цикла. При назначении прогестагенов имеются равновероятные исходы регуляции менструального цикла (регулярные менструации – рецидивы).

При нормоэстрогенном типе МК наибольшая вероятность рецидивов заболевания отмечается после проведения терапии прогестагенами, а при регуляции менструального цикла КОК имеется наибольшая вероятность развития нерегулярных менструаций.

При гипоэстрогенном типе МК применение КОК в равной мере может привести к равноценным исходам регуляции менструального цикла (нерегулярные-регулярные менструации). Терапия прогестагенами также приводит к вероятному равноценному клиническому исходу регуляции менструального цикла (регулярные-нерегулярные менструации-рецидив).

Вместе с тем, следует учесть, что лечение конкретной больной может быть неэффективным вследствие случайных, неконтролируемых факторов, которые вполне могут определять резистентность больной к избранному методу лечения или свидетельствовать о неправильно поставленном диагнозе. Возможно, МКПП у подобных больных возникло вследствие других заболеваний.

Пациентки с маточными кровотечениями пубертатного периода нуждаются в постоянном динамическом наблюдении 1 раз в месяц до стабилизации менструального цикла, затем возможно ограничить частоту контрольного обследования до 1 раза в 3–6 месяцев. Проведение эхографии органов малого таза должно осуществляться не реже 1 раза в 6–12 месяцев. Все больные должны быть обучены правилам ведения менструального календаря и

оценке интенсивности кровотечения, что позволит оценить эффективность проводимой терапии.

Больные должны быть информированы о целесообразности коррекции и поддержании оптимальной массы тела (как при дефиците, так и при избыточной массе тела), нормализации режима труда и отдыха.

Учитывая высокую частоту последующего возникновения гинекологической патологии у женщин, имевших в пубертатном возрасте МК, залогом успешного сохранения репродуктивного здоровья подобных больных является обязательное диспансерное наблюдение на протяжении всей жизни. Ведь не секрет, что успех лечения любого заболевания зависит от того, насколько точно была определена основная мишень терапевтического воздействия, насколько правильно были подобраны средства, поражающее её с максимальной эффективностью и наименьшей тратой сил.

Литература

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: Медицинское информационное агентство, 2000; 332.
2. Богданова Е.А. Комбинированные оральные контрацептивы в терапии заболеваний репродуктивной системы у девочек // Русской Медицинский журнал. 2001; 19: 829–833.
3. Веселова Н.М. Оценка эффективности различных методов регулирующей терапии у девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода. Проблемы репродукции. Материалы первого международного конгресса по репродуктивной медицине. М.: Медиа сфера, 2006; 38–39.
4. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. СПб.: Фолитант, 2005; 560.
5. Гуркин Ю.А. Концепция «перинатального следа» в детской гинекологии. Сборник научных трудов 4 Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии «Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии». Москва, 2000; 55.
6. Дебольская А.И., Веселова Н.М. Некоторые спорные вопросы классификации, этиологии и патогенеза маточных кровотечений пубертатного периода // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2006; 1: 28–32.
7. Дикушина Е.А. Марвелон в терапии ювенильных маточных кровотечений. Сборник научных трудов 4 Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии «Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии». Москва, 2000; 55–56.
8. Йен С.С., Джаффе Р.В. Репродуктивная эндокринология. Пер. с англ. М. Медицина 1998; 704.
9. Кобозева Н.В., Кротин П.Н. Генеративная функция женщин, страдающих ювенильными маточными кровотечениями. Вторая Всероссийская конференция по гинекологии детей и подростков: Тезисы докладов. М.: 1990; 91.
10. Коколина В.Ф. Ювенильные маточные кровотечения // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1995; 2: 88–94.
11. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. МИА, М.: 2007; 154–212.
12. Кузнецова М.Н. Ювенильные маточные кровотечения». Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М.Вихляевой. Мед. информ. Агентство, М.: 2006: 274–292.
13. Кузнецова И.В. Патогенез, диагностика и принципы лечения эндокринных гинекологических заболеваний у женщин с патологическим становлением менструальной функции. Дисс. д.м.н., М., 1999; 200.
14. Кузнецова М.Н., Саидова Р.А., Мартыш Н.С. Диагностика, лечение и эхографический контроль за лечением девочек с ЮМК // Акушерство и гинекология. 1990; 4: 21–25.
15. Миронова В.А. Особенности репродуктивной системы женщин детородного возраста с ювенильными маточными кровотечениями в анамнезе: Автореф. дисс. ... кан. мед. наук. - Москва, 1996; 27.
16. Миронова В.А., Кузнецова И.В. Особенности системы гипоталамус-гипофиз-яичники у женщин с ювенильными маточными кровотечениями в анамнезе // Акушерство и гинекология. 1997; 2: 40–43
17. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2000; 592.
18. Саидова Р.А. Патогенез и принципы терапии дисфункциональных маточных кровотечений у больных с дефектами системы гемостаза: Дис. ... докт. мед. наук. Москва, 1998.
19. Саидова Р.С., Макацария А.Д. Патогенез ювенильных маточных кровотечений у больных с латентными формами нарушений системы гемостаза // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2000; 3: 34–38.
20. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Сальникова И.А. Результаты применения микронизированного прогестерона у девочек подростков с маточными кровотечениями // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 1: 28–33.
21. Уварова Е.В. Веселова Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода (междисциплинарное решение гинекологической проблемы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 3: 30–38.
22. Уварова Е.В., Веселова Н.М. Обоснование выбора гестагенов для лечения маточных кровотечений в пубертатном периоде // Российский вестник акушера-гинеколога. 2005; 5: 2: 61–63.
23. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Мешкова И.П., Сальникова И.А. К вопросу о стандартах диагностики и терапии при маточных кровотечениях пубертатного периода // Русский медицинский журнал. 2005; 13: 1: 225: 48–52.
24. Чайка В.К., Матыцина Л.А. Диагностика и лечение гинекологических заболеваний у девочек и девушек. Донецк, 1996; 137.
25. Bayer S.R., DeCherney A.H. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding // JAMA. 1993; 269: 1823–8.
26. Bonduelle M., Walker J.J., Calder A.A. A comparative study of danazol and norethisterone in dysfunctional uterine bleeding presenting as menorrhagia // Postgrad Med J. 1991; 67: 833.
27. Cameron I.I. Dysfunctional uterine bleeding // Baillieres Clin.Obstet.Gynecol. 1989; 3: 403–419.
28. Caufriez A. Menstrual disorders in adolescence: Pathophysiology and treatment // Horm Res 1991; 36: 156.
29. Chimbara T.H., Anderson A.B.M., Naish D. et al. Reduction of menstrual blood loss by danazol in unexplained menorrhagia: Lack of effect of placebo // Br J Obstet Gynaecol. 1980; 87: 1152.
30. Coupey S.M., Ahlstrom P. Common menstrual disorders // Pediatr Clin North Amer. 1989; 36: 3: 558–67.
31. Cowan B.D., Morisson J.C. Management of abnormal genital bleeding in girls and women // The New England Journal of Medicine. 1991; 324: 24: 1710–1715.
32. Deligeorgiou E. Dysfunctional uterine bleeding // Ann N Y Acad Sci. 1997; 816: 158–164.
33. Duflos-Cohade C., Amandruz M., Thibaud E. Pubertal metrorrhagia // J Pediatr Adolesc Gynecol. 1996; 9: 16.
34. Emans J.S., Goldstein D.P. Pediatric and Adolescent Gynecology. 3rd ed. Boston, Mass: Little, Brown and Company; 1990.
35. Fraser I.S. Treatment of ovulatory and anovulatory dysfunctional uterine bleeding with oral progestagens // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. 1990; 30: 4: 353–356.
36. Herndon E.J., Ziemann M. New contraceptive options // Am.Fam. Physician. 2004; 69: 853–60.
37. Iyer V., Farquhar C., Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK.
38. Mariotti S., Sansoni P., Barbesino G. et al. // Lancet. 1992; 339: 1506–1508.
39. Queenan John Jr. MD Dysfunctional Uterine Bleeding. Medline, American College of Obstetrics and Gynecology Practice bulletin, 2004.
40. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. eds. Dysfunctional uterine bleeding In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 6th ed. Copywriting: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
41. Strickland J.L., Wall J.W. Abnormal uterine bleeding in adolescents // Obstet Gynecol Clin North Am. 2003; 30: 321–35.
42. Whitehead M.I., Hillard T.C., Crook D. The role and use of progestagens // Obstet. Gynecol. 1990; 75: Suppl. 4: 59–76.
43. Zhou F.Z. Prognosis of dysfunctional uterine bleeding at puberty // Chung Hua Fu Chan Ko Tsu Chin. 1992; 27: 4: 204–205, 249.