

# Терапия аномальных маточных кровотечений в возрастном аспекте

Аскерова М.Г., Тен А.Р.

УГМУ кафедра акушерства и гинекологии

2019

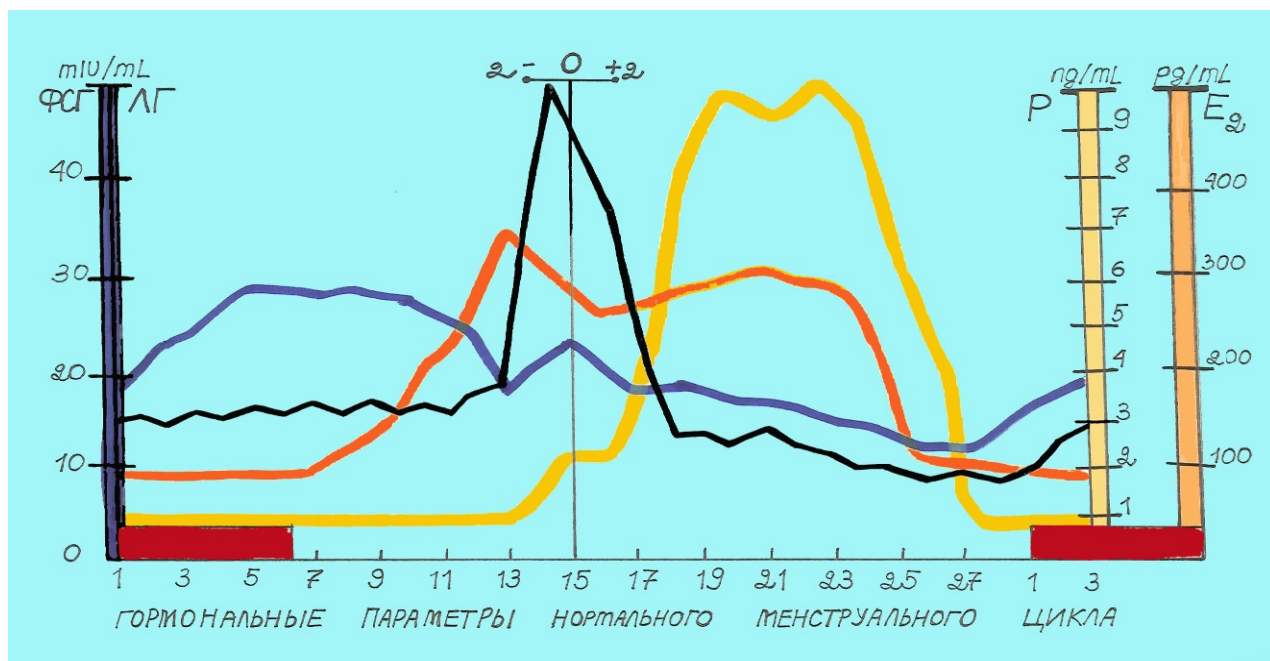
**« Начало сего полагаю  
главным делом: сохранение  
и размножение Российского  
народа, в нем состоит  
величие, могущество и  
богатство государства»**



**М.В. Ломоносов (трактат 1761 г.)**

# Что такое норма?

- Нормальное функционирование женской репродуктивной системы – **регулярный, овуляторный, адекватно гормонально обеспеченный менструальный цикл**



# Клинические признаки нормального менструального цикла

- Любой цикл длительностью от 24 до 35 дней следует считать нормальным / 38 - 42 /
- Длительность менструации 2 - 7 дней
- Объем менструальной кровопотери 30 - 50 - 80 мл
- Продолжительность менструального цикла определяется длительностью фолликулярной фазы. Лютеиновая фаза - величина постоянная (12-14 дней)

# Нарушение менструального цикла - это проявление гормональной дисрегуляции всего организма

НМЦ

Альдостероновая  
активация

Задержка жидкости  
в организме,  
колебания веса

Нарушение  
углеводного,  
липидного обмена

Сахарный диабет,  
избыточный вес

Сердечно-  
сосудистые  
заболевания

Психические  
нарушения

Тревога,  
депрессия

Генетические  
нарушения

Опухоли,  
РМЖ

## **ФАКТОРЫ, ПРЕДОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ГАРМОНИЧНОСТЬ ПРОЦЕССОВ, ПРОИСХОДЯЩИХ В МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ**

- ✓ Полноценность гонадотропной стимуляции.
- ✓ Адекватное функционирование яичников (в первую очередь- специфика процессов в граафовом пузырьке и в формирующемся на его месте желтом теле)
- ✓ Синхронное взаимодействие периферического и центрального звеньев регуляции обратной афферентацией

***Нарушения в любом из этих звеньев лежат в основе нарушений менструального цикла (органического, функционального генеза или вследствие ятрогении)***

***Клинические проявления: мено-и метроррагии, дисменорея, кровотечение «прорыва», олиго- и аменорея и др.***

# АМК

- Частота до 30 % в репродуктивном возрасте\*
- Обильные менструальные и межменструальные кровотечения\*\*
- «Золотой стандарт»: гистероскопия с лечебно-диагностическим выскабливанием\*\*\*

\*Fraser I.S. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding, 2009.

\*\*Кузнецова И.В., КОК и нарушение менструального цикла, 2015.

\*\*\*Munro M.G. FIGO classification system (PALM-COEIN) of causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders, 2011.

# Этапы терапии

I этап – остановка кровотечения и уточнение гистологической картины эндометрия

II этап – профилактика рецидива АМК

III этап - реабилитация



# ЦЕЛИ ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

- Восстановление полноценной **функции** репродуктивной системы
- Профилактика риска развития органической патологии:
  - **Гиперплазии эндометрия**
  - **Регенераторно-пластической недостаточности эндометрия**

*Шестакова И.Г. «Реабилитация репродуктивной функции эндометрия у женщин с дефицитом эстрогенов»,  
Гинекология, 2009.-N 4.-С.55-58.*

# **ДИАГНОСТИКА**

**Задача диагностики найти уровень поражения ГЯС и установить его вид – функциональное или органическое**

# Клиническое обследование

- Сбор анамнеза
- Общий осмотр с оценкой степени физического и полового развития
- Гинекологическое исследование
- Специальные методы исследования репродуктивной системы ( в т. ч. УЗИ ОМТ )
- **Исследование функции других органов и систем, сопряженных с репродуктивной системой**



# ЛЕЧЕНИЕ

## II этап – профилактика рецидивов АМК

- Соблюдение режима сна и бодрствования, приёма пищи, ЛФК и прочее.
- Нормализация массо-ростовых соотношений
- Восстановление психосоматического и эмоционального статуса
- Коррекция сопутствующих обменных и эндокринных нарушений, лечение хронических соматических заболеваний

# Внерепродуктивные механизмы патогенеза ГЭ

В печени происходит инактивация половых гормонов, превращение одних стероидов в другие, образуется глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), возникают соединения гормонов с ГСПГ и диссоциация этих связей.

# Внерепродуктивные механизмы патогенеза ГЭ

Известно, что всего 2% гормонов циркулируют в крови в свободном состоянии и являются биологически активными. Остальные связаны с белками и во взаимодействие с рецепторами органов-мишеней не вступают.

# Внерепродуктивные механизмы патогенеза ГЭ

Нарушение инактивирующей и белковосинтетической функций печени может привести к повышению уровня активных гормонов в крови. То есть, можно говорить о печеночном факторе в патогенез гиперплазии эндометрия и необходимости коррекции функции печени.

# ЛЕЧЕНИЕ

## II этап – профилактика рецидивов АМК

- Лечение хронических воспалительных заболеваний гениталий
- Восстановление регулярных менструаций с применением физических факторов, гомеопатических средств и гормональной терапии



# Регуляция ритма менструаций

Циклическая витаминотерапия / Цикловита /

Физиотерапия

Фитотерапия

КОК, принимаемые в режиме 24+4 в течение 3 - 6 циклов ,  
далее - при заинтересованности в надежной  
контрацепции при проведении длительного этапа  
прегравидарной подготовки

**Гестагены** (**Дидрогестерон** по 10 мг 2 раза в сутки с  
11 по 25 дни цикла, в течение 3 ???- 6 циклов) с  
контрольным проведением УЗИ ОМТ

# ЛЕЧЕНИЕ

-При центральной форме НМЦ на первом этапе проводят витаминно - физиотерапию в циклическом режиме - для формирования ритмичности работы ГГ зоны, на 3 - 6 месяцев с оценкой эффективности (менструальный календарь) – эндоназальный э/форез с вит. В1, шейно-лицевой электрофорез с серноокислым цинком, воротник по Щербаку.

М.Л.Крымская, 1966г., М.Н.Скорнякова, 1972г.

**Современные женщины постоянно находятся в состоянии хронической гиперэстрогении**

	<b>XIII- XIX век</b>	<b>XXI век</b>
<b>Наступление менструальной функции</b>	<b>16 лет</b>	<b>12 лет</b>
<b>Наступление менопаузы лет</b>	<b>40 лет</b>	<b>50 лет</b>
<b>Количество родов</b>	<b>8- 10</b>	<b>1-2</b>
<b>Длительность лактации</b>	<b>2-3 года</b>	<b>6 месяцев</b>
<b>Кол-во менструаций в течение жизни</b>	<b>&lt; 100</b>	<b>➤ 400</b>

# Режимы дозирования гормональных препаратов

## **I. Циклический режим**

- а) Прогестагены во II фазу цикла (на 12-14 дней!)**
- б) Контрацептивный ( с 5-го по 25-й дни, т.е. 21 дневная схема) - КОК, прогестагены**
- в) Пролонгированный - КОК (на 63 дня, 7 дней перерыв)**

## **II. Непрерывный режим**

- а) Прогестагены**
- б) ВМС (Мирена)**
- в) Антигонадотропины**
- г) Агонисты ГнРГ**

# Какой препарат выбрать?

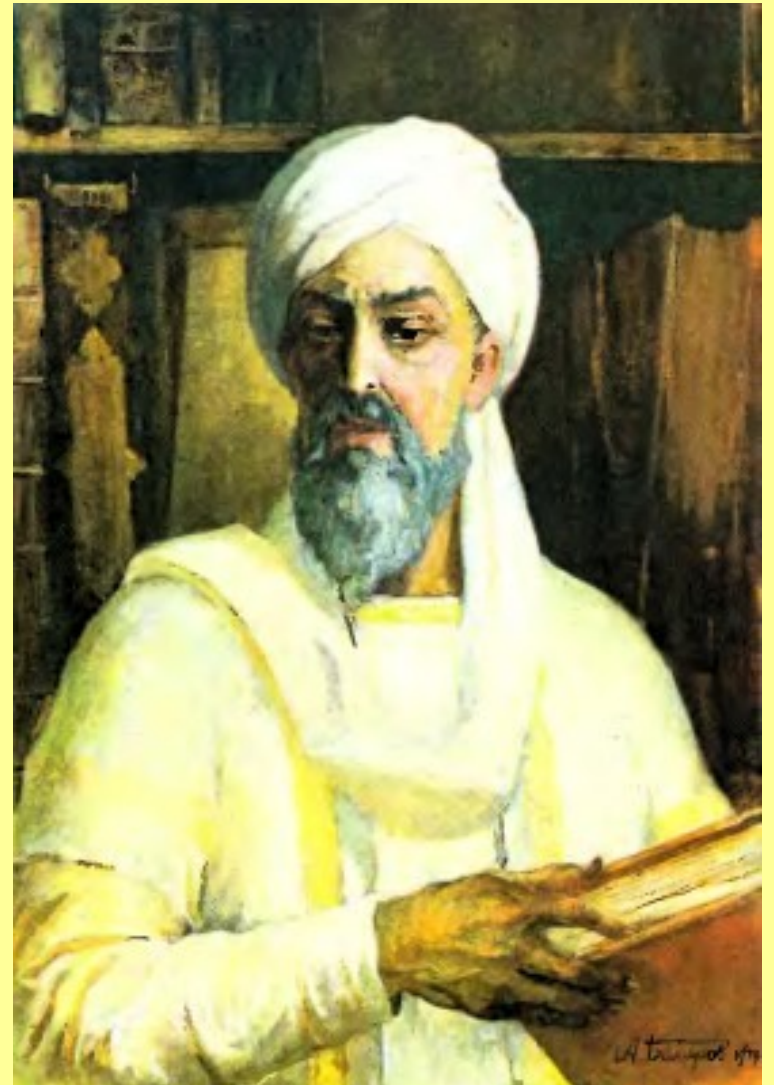
- Оптимальная продолжительность лечения должна составлять не менее шести месяцев гормонотерапии
- Эстрогены индуцируют начало клеточного цикла, а прогестерон блокирует этот процесс

Munro MG, Critchley H, Fraser IS. Research and clinical management for women with abnormal uterine bleeding in the reproductive years: More than PALM-COEIN. BJOG. 2017.

Kazemijaliseh H, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Khalili D, Hosseinpanah F, Azizi F. A population-based study of the prevalence of abnormal uterine bleeding and its related factors among Iranian reproductive-age women: An updated data. Arch Iran Med. 2017.

Великий Авиценна (Абу Али Ибн-Сина) в «Каноне врачебной науки» утверждал:

**«Свойства лекарств познаются двумя путями: путем сравнения и путем испытания»**



# ДИДРОГЕСТЕРОН / ДЮФАСТОН® - ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА ПРИ НАРУШЕНИЯХ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН<sup>1-3</sup>

ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ  
С ПЕРВОГО ЦИКЛА

ДЛИТЕЛЬНОЕ СОХРАНЕНИЕ  
ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА

ВОССТАНАВЛИВАЕТ  
РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ  
ЖЕНЩИНЫ

НОРМАЛИЗУЕТ МЦ  
У 99,1% ЖЕНЩИН<sup>1-2</sup>

>6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ  
ОКОНЧАНИЯ ТЕРАПИИ<sup>1-2</sup>

ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЭКО И ПРИ  
НЕВЫНАШИВАНИИ  
БЕРЕМЕННОСТИ<sup>3</sup>

ПОКАЗАНИЕ В ИНСТРУКЦИИ – ЮРИДИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ВРАЧА  
(если ставим диагноз – обязаны назначить лечение)

МЦ- менструальный цикл

ЭКО-экстракорпоральное оплодотворение

1. Podzolkova N. et al. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study. Gynecol Endocrinol. 2016 Mar;32(3):246-9.
2. Trivedi N, Chauhan N, Vaidya V. Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. Gynecol Endocrinol. 2016 Aug;32(8):667-671.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 26.02.2018, таблетки покрытые пленочной оболочкой..

# ДИДРОГЕСТЕРОН ВОССТАНАВЛИВАЕТ И ПОДДЕРЖИВАЕТ РЕГУЛЯРНЫЙ МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Во время лечения  
(n = 955)

6-и месячный период наблюдения  
(n = 860)



У 79,1% пациенток эффекты терапии дидрогестероном сохранились на протяжении всего периода динамического наблюдения - как минимум в течение 6 последовательных циклов после завершения лечения. <sup>1</sup>



# ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ДИДРОГЕСТЕРОНА ПРИ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН<sup>1-4</sup>

Потребности и особенности пациентки	Дидрогестеро н	Прогестерон	КОКи
Одобен МЗ РФ при нарушениях менструального цикла	+	+	-
Не подавляет овуляцию	+ <sup>a</sup>	-	-
Сохраняет положительный эффект эндогенных эстрогенов	+	+	-
Сохраняет положительный эффект эндогенных андрогенов	+	$\pm$ <sup>b</sup>	$-$ <sup>b</sup>
Разрешён при риске тромбозов	+	-	-
Разрешён при сахарном диабете	+	$\pm$ <sup>c</sup>	$\pm$ <sup>c</sup>
Приём препарата не зависит от приёма пищи и состояния микрофлоры кишечника	+	-	+
Можно принимать вместе с препаратами любых других групп - не влияет на их эффективность	+	-	-
<b>Можно назначать пациенткам с фоточувствительностью</b>	+	-	+
Можно назначать пациенткам с мигренью и эпилепсией	+	-	-

**Дидрогестерон селективен в отношении рецепторов прогестерона, что снижает вероятность побочных эффектов и лекарственного взаимодействия<sup>1-4</sup>**

+ да; ± с ограничениями; - нет

a - в обычной дозировке; b - дидрогестерон имеет менее выраженное антиандрогенное действие, чем прогестерон, а КОКи с антиандрогенными прогестинами обладают выраженным антиандрогенным эффектом<sup>5</sup>; c - нельзя при сахарном диабете с осложнениями, могут влиять на гипогликемическую терапию

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 26.02.2018, таблетки покрытые пленочной оболочкой. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Утрожестан® от 16.06.2017. 3. Schindler AE. Maturitas 2009; 65S: S3-S11. 4. Сайт grls.rosminzdrav.ru, доступ 20.08.2018 5. Rižner TL, et al. Steroids 2011; 76(6):607-615.

# ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

**Структурные и функциональные нарушения эндометрия — причина 70% неудач экстракорпорального оплодотворения, независимый фактор бесплодия и невынашивания беременности<sup>1</sup>.**

Ведущим структурно-функциональным маркером привычного невынашивания беременности служит атрофия эндометрия в перивультарном периоде при низком уровне экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону<sup>2</sup>.

Гистологическое исследование выявляет недостаточность плацентарного ложа у 64% пациенток с привычным невынашиванием против общепопуляционного значения 25%<sup>1</sup>.

**Наиболее типичными состояниями, характеризующими невынашивание, в том числе по варианту неразвивающейся беременности, выступают два:**

- 1) хронический аутоиммунный эндометрит;**
- 2) синдром регенераторно-пластической недостаточности эндометрия<sup>3</sup>.**

1. Achache H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation // Hum Reprod Update. 2006 ;12(6). 5-8.

2. Гестагены у женщин разного возраста. Доказательные данные и клинический опыт. Научные материалы Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения». М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. 24 с.

3. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы Образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины»: Информационный бюллетень / Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 24 с.

# ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

- ✓ **Важнейший и обязательный компонент реабилитации** — гормональная терапия, позволяющая восстановить структуру, секреторную функцию и рецептивность эндометрия.
- ✓ С этой целью успешно применяют гестагены на протяжении как минимум 3–6 мес. Указанные препараты обладают как профилактическим, так и терапевтическим действием в отношении ВЗОМТ.<sup>1,2</sup>

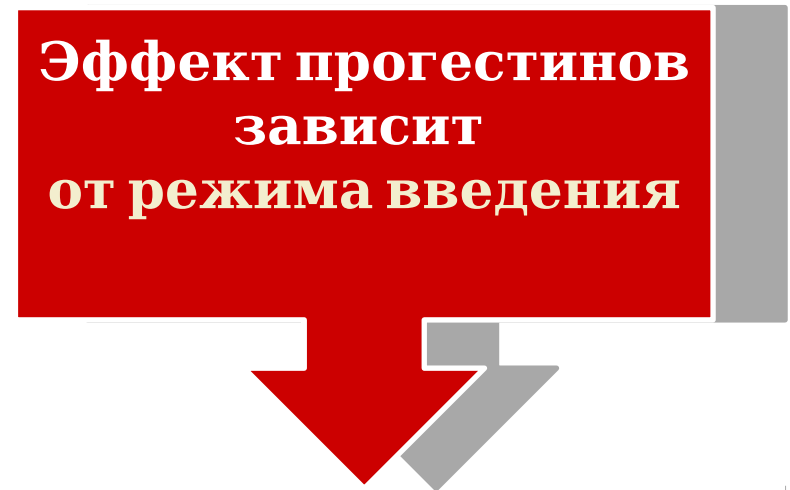
## Эффекты прогестерона:<sup>1,2</sup>

- секреторная трансформация эндометрия
- формирование «окна имплантации»
- иммуномодуляция
- **положительное влияние на эндотелий сосудов и кровотоков в эндометрии**
- противодействие эффектам окситоцина
- блокада синтеза простагландинов

1.Bohildea L.C., Radoi E.V. Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Romanian population // Iran. J. Reprod. Med. 2014. Vol. 12 (9). P. 617–622.

2.Нерзвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / [авт.-сост. В.Е. Радзинский и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2015. — 48 с.

# ВЛИЯНИЕ ПРОГЕСТАГЕНОВ НА ЭНДОМЕТРИЙ - ГЛАВНОЕ СВОЙСТВО, НА КОТОРОМ ОСНОВАНО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ



**В среднетерапевтических дозах и циклическом режиме прогестины тормозят пролиферацию и вызывают секреторную трансформацию эндометрия**

*Song JY, Fraser IS. Effects of progestogens on human endometrium//Obstet Gynecol Surv. 1995 May;50(5):385-94.*

# ***ПРОГЕСТЕРОН – мать всех гормонов, гормон всех матерей (В.П.Сметник)***

- **Регулирует менструальный цикл**
- **Играет ключевую роль в беременности.**
- **Расслабляет мышцы, в том числе миометрий**
- **Влияет на настроение и сон**



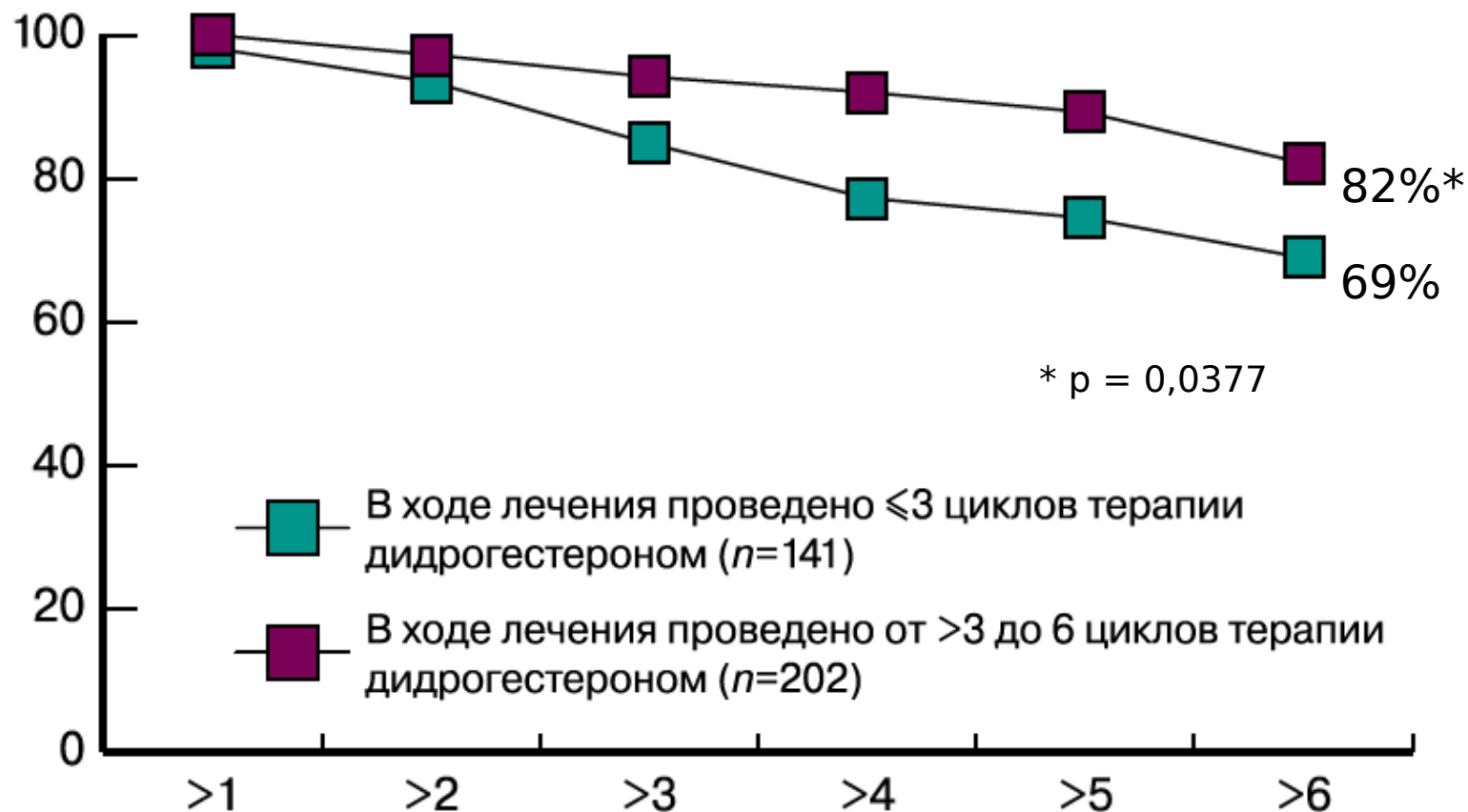
**Лечебные эффекты гестагенов - влияние на эндометрий:**  
**контрацепция**  
**бесплодие**  
**гиперплазия эндометрия**  
**в составе комбинированной МГТ**

# Обоснование длительности терапии Дюфастоном в зависимости от возраста и иных обстоятельств

## Дидрогестерон / Дюфастон

- В репродуктивном возрасте **не менее 6 ЦИКЛОВ** с одновременным устранением вероятного этиологического фактора НМЦ
- В репродуктивном периоде при планировании беременности у пациенток с НМЦ - не менее 2-х циклов на этапе прегравидарной подготовки и дальнейшее назначение в предполагаемых фертильных циклах
- В репродуктивном периоде при стойкой ановуляции/ **невозможности устранения этиологического фактора НМЦ - без ограничения длительности** ввиду необходимости предотвращения избыточной пролиферации на фоне неприкрытой эстрогенной стимуляции

# ОПТИМАЛЬНАЯ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ - 6 МЕСЯЦЕВ <sup>1</sup>



**Цикл терапии дидрогестероном в течение 6 месяцев позволяет сохранить результат у 8 пациенток из 10 после окончания терапии при НМЦ<sup>1</sup>**

**Репродуктивный возраст**  
**ЛЕЧЕНИЕ**  
гормональная терапия

**Оптимальной профилактикой рецидива**  
**АМК у женщин репродуктивного**  
**возраста является восстановление**  
**овуляторного цикла**



# Репродуктивный возраст

## ЛЕЧЕНИЕ

### СТИМУЛЯЦИЯ ОВУЛЯЦИИ

- Клостильбегит/ Кломифен цитрат - 50/75 мг/сутки, с 5 по 9-й день цикла
- Дидрогестерон /Дюфастон (по 10мг - 2 раза в сутки, с 11 по 25-й день цикла)
- Затем – только прогестины, контроль овуляторного цикла

# Практические советы

Проведение индукции овуляции у женщин с гиперпролактинемией или гипотиреозом без предварительной коррекции этой патологии ?

Если ановуляция обусловлена **гиперпролактинемией** или **гипотиреозом**, терапия первого выбора направлена на нормализацию уровня пролактина или функции щитовидной железы.

**Если овуляция не восстановилась на фоне агонистов дофамина или L-тироксина в течение 4-6 циклов, проводят индукцию овуляции на фоне приема этих препаратов.**

# Ретроспективное исследование (А.Р.Тен, 2017 год)

**N=525, средний возраст 37±2,1 лет**

Результаты УЗИ органов малого таза



Нет данных  
доплеровского  
исследования!!!

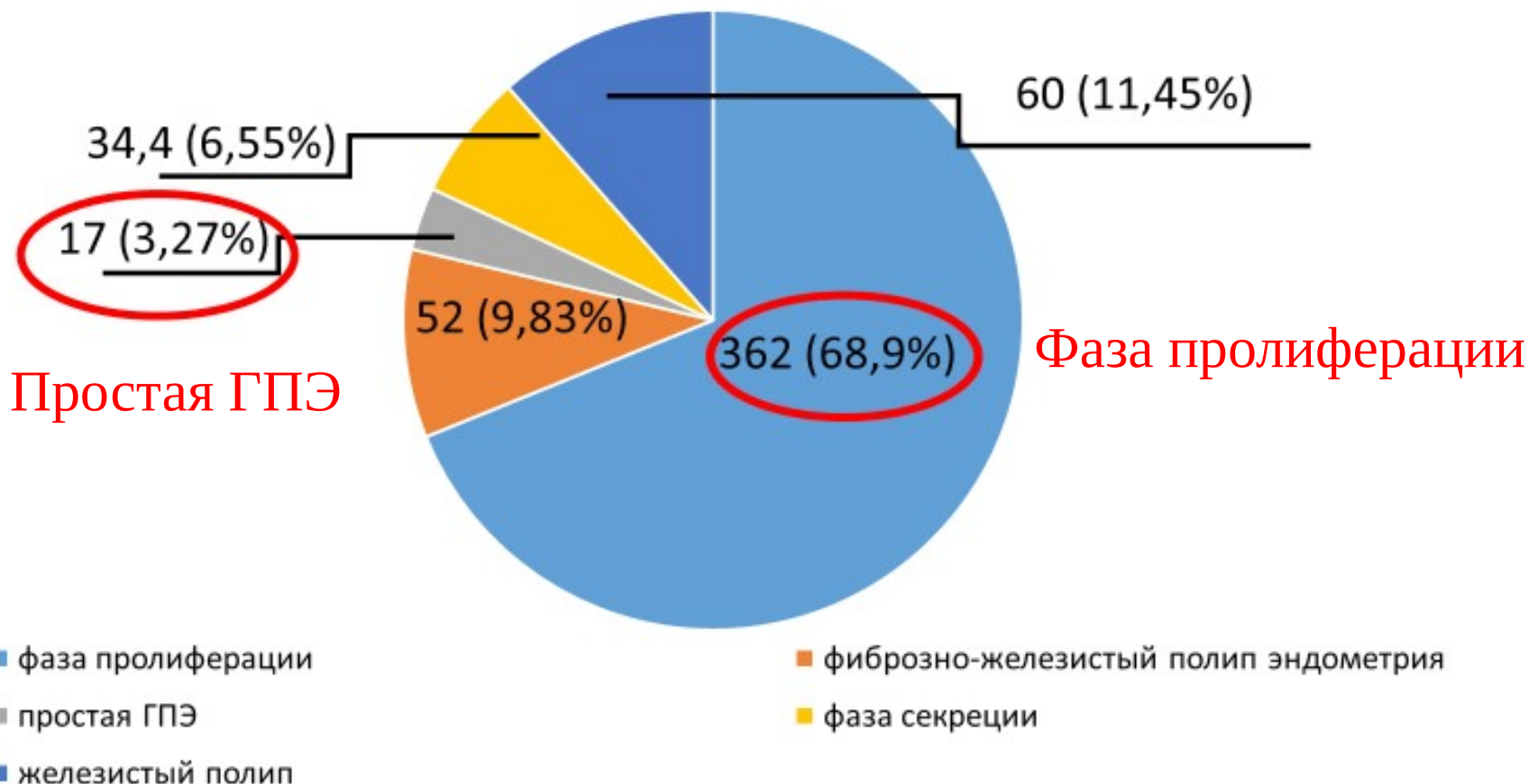
В какой день  
МЦ проведено  
исследование?

# NB!

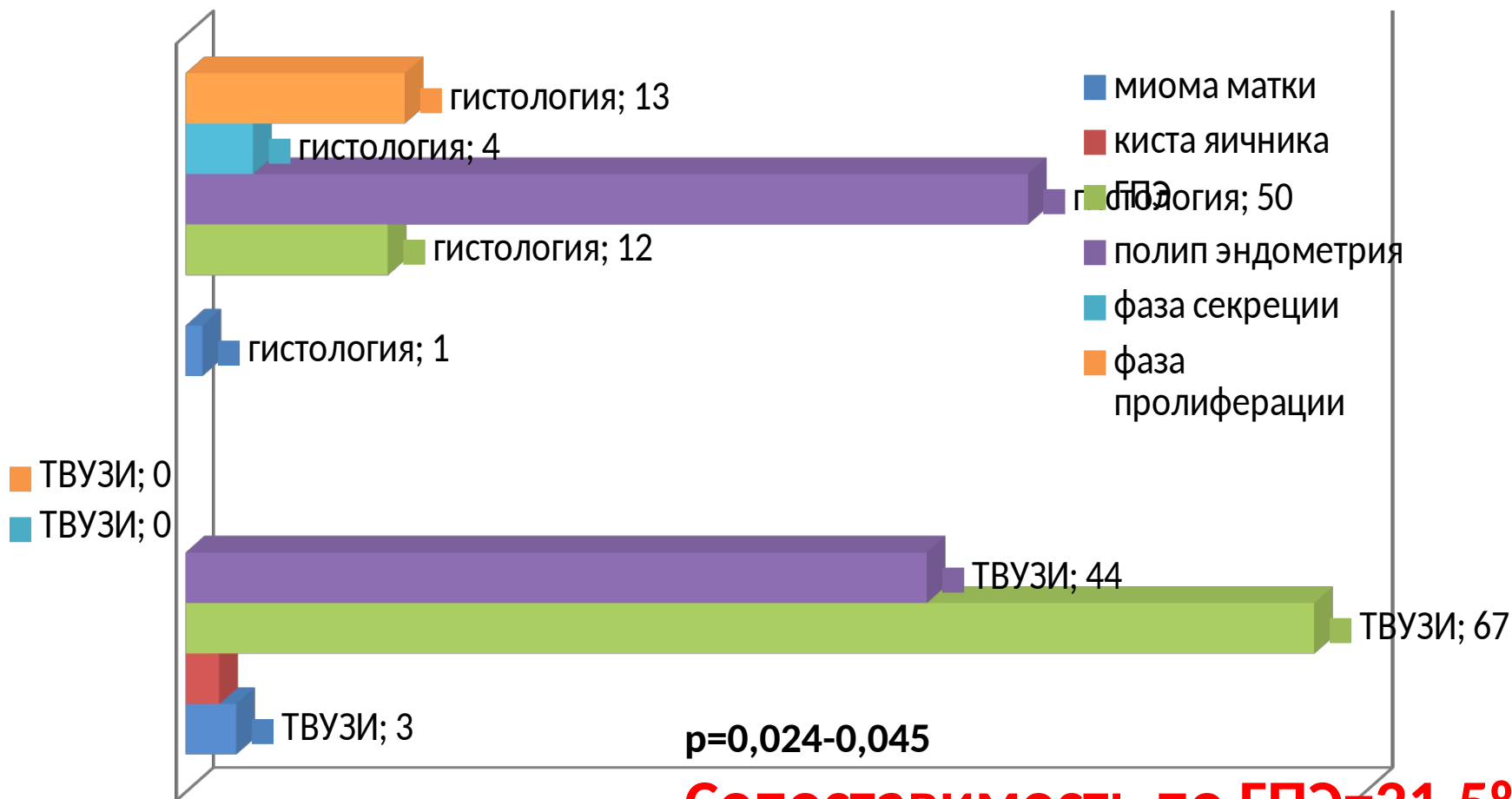


## Гипердиагностика?

Результаты гистологического заключения



# Сопоставимость ТВУЗИ и гистологической картины (абс.,%)



**Сопоставимость по ГПЭ=21,5%**

**А.Р.Тен, 2018г .**

# Выбор метода диагностики

## УЗИ диагностика\*

- трансабдоминальное (3.5–5 МГц) и влагалищное (5-7.5 МГц) исследование на 5-7 дМЦ
- 2D-режим, цветное доплеровское картирование, PW-доплер
- Достоверность выявления ГПЭ составляет 86-90%

\*Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline/ February 2016. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

# Алгоритм лечения АМК

1 этап: остановка кровотечения (хирургический или медикаментозный гемостаз)

Выявление этиологического фактора

2 этап: противорецидивная терапия, коррекция экстрагенитальной патологии (восстановление регулярного менструального цикла или ?)

3 этап: реабилитация (восстановление репродуктивной функции или ?)

Приказ № 572-н от 1 ноября 2012 г. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»

# Репродуктивное здоровье женщины

Алгоритм лечения\*:

- 1 этап: остановка кровотечения
- 2 этап: противорецидивная терапия
- 3 этап: реабилитация

Выбор препарата на 2 и 3 этапах\*:

- Природные и полусинтетические эстрогены, производные прегнена, производные прегнадиена, производные эстрена
- Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты
- Комбинированные оральные контрацептивы

\*Приказ № 572-н от 1 ноября 2012 г.

**Принять во внимание!**

- Морфологическая характеристика патологического процесса
- Возраст
- **Репродуктивные планы**
- Коморбидность
- Противопоказания

?

?

Реаби

литац

Лечени

е

Диагностика

А

Клиника

Статистика





**«Прогресс знаний - это  
постоянный пересмотр  
предшествующих точек  
зрения»**



Жан Пиаже



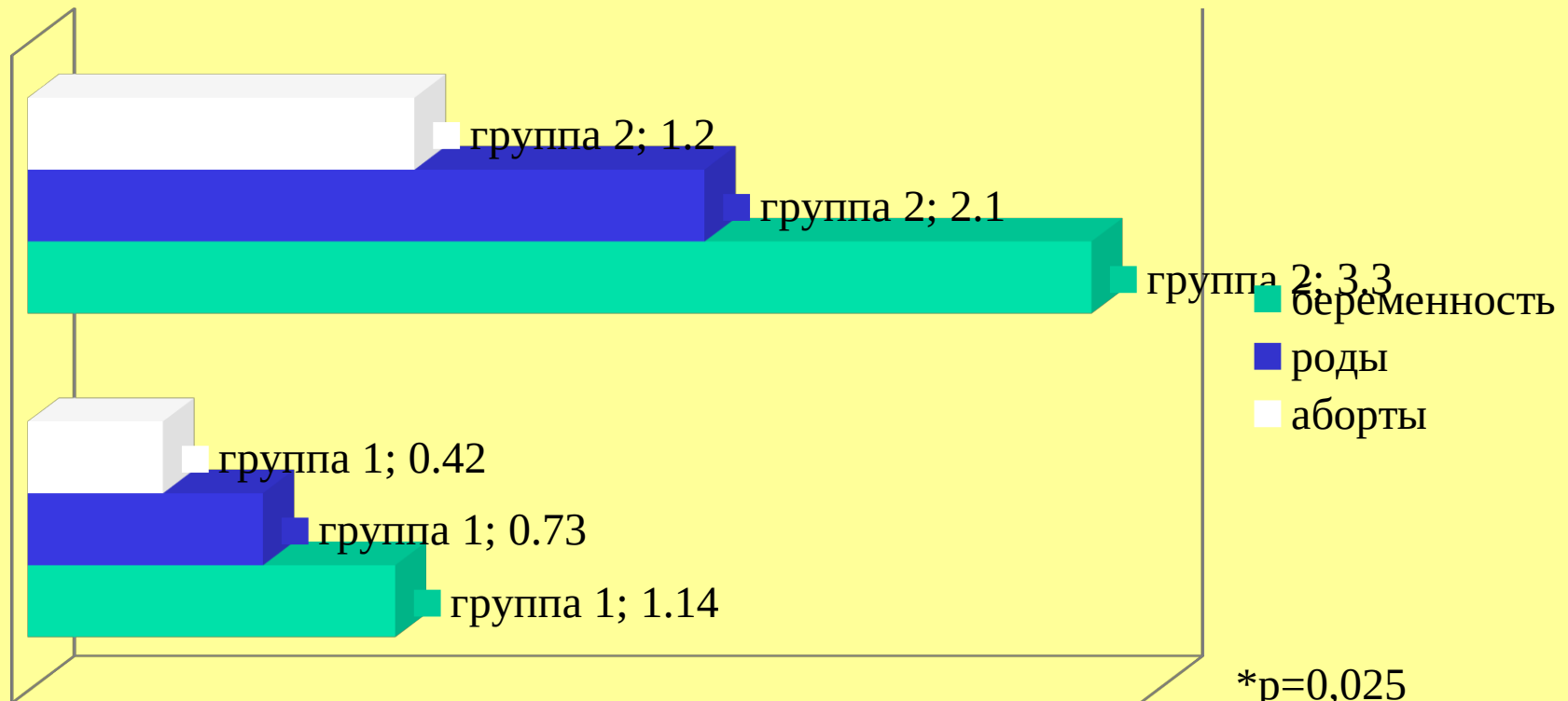
# Девочка-девушка-женщина



# Паритет:

беременность – роды - аборт (ср.) Тен А.Р.,2017г.

недостаточное прогестиновое влияние - предиктор  
АМК, ассоциированного с ГПЭ

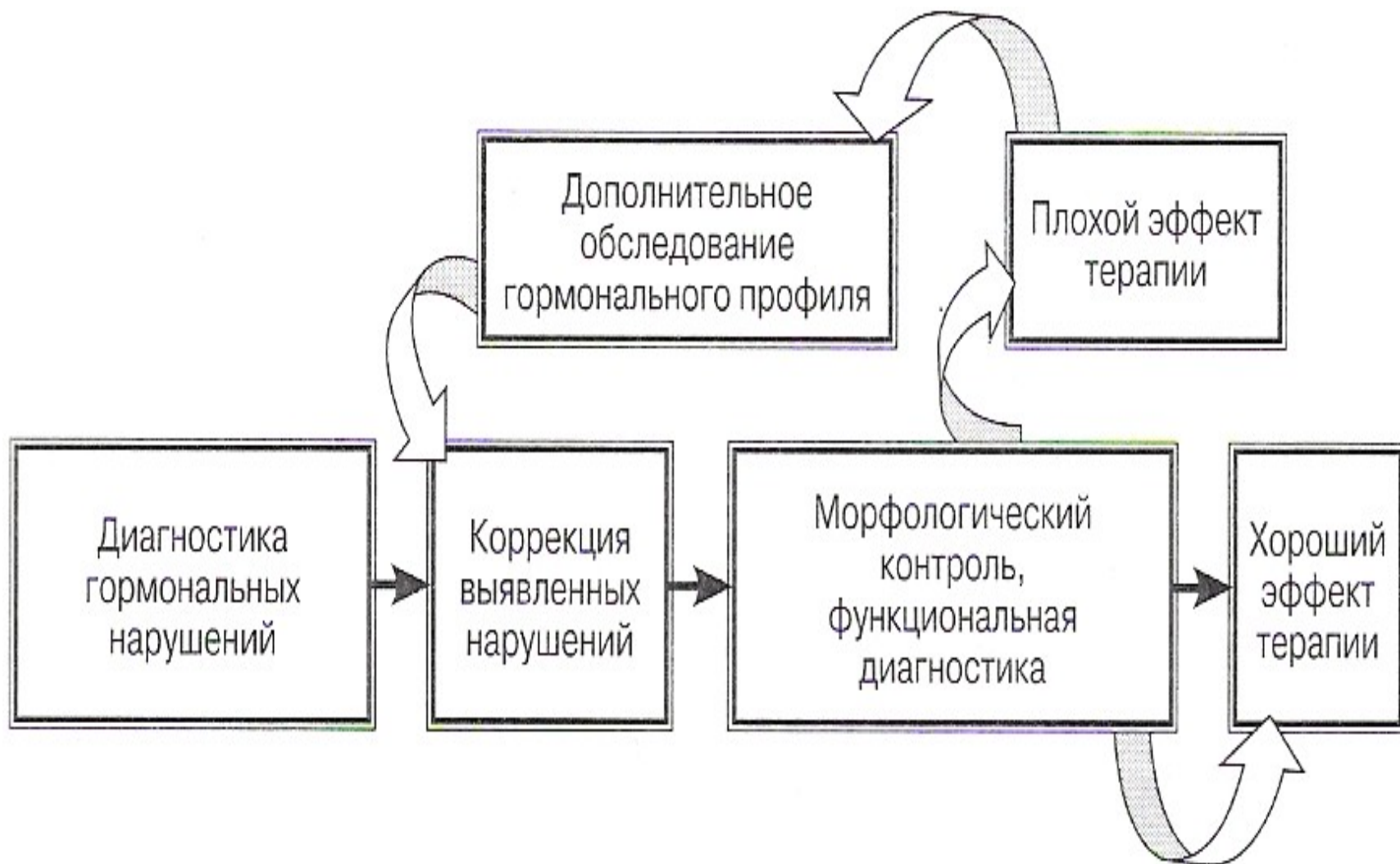


\*p=0,025

\*\*p=0,011

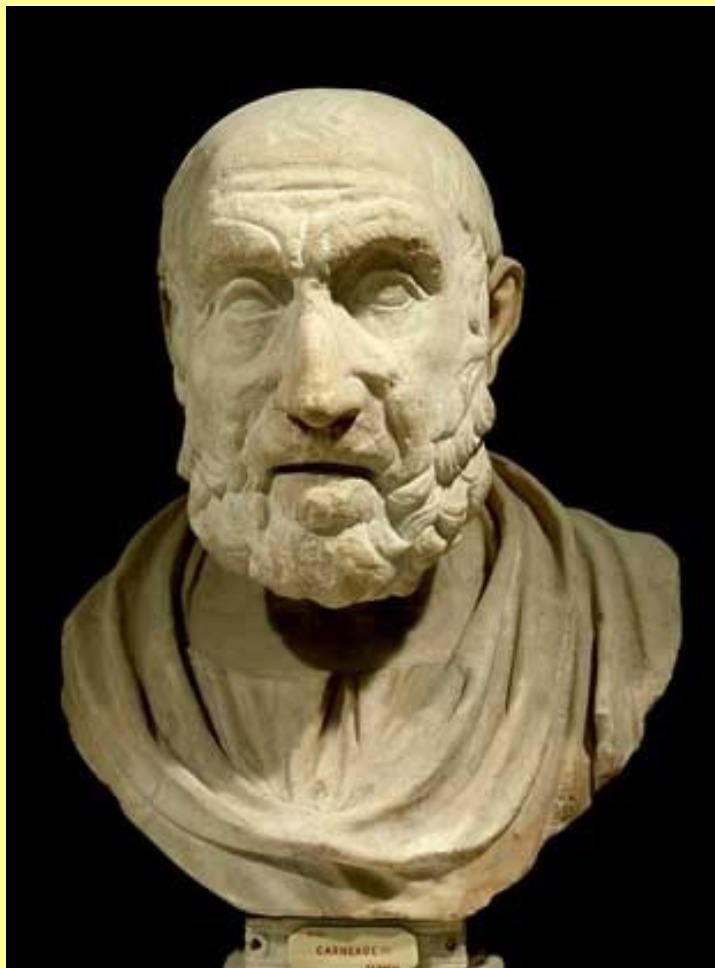
\*\*\*p=0,015

# Алгоритм диагностики и лечения пациенток с гормональными нарушениями



# Заключение

- Необходима ранняя диагностика ГПЭ / профосмотры, УЗИ ОМТ, доплерометрия /
- Подход к лечению и профилактике ГПЭ должен быть комплексным
- Выбор метода лечения зависит от результатов патоморфологической оценки характера изменений в эндометрии
- Оптимальная продолжительность лечения должна составлять более шести месяцев гормонотерапии
- Диагностика рецепторного аппарата может быть включена в критерии оценки эффективности терапии ГПЭ



*Не навреди ни избытком, ни лишением*

**Гиппократ**



**Вопросы?**

# РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ НАЦИИ В ВАШИХ РУКАХ!

