

ЛЕЧЕНИЕ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

Л.Ф. Можейко, И.А. Гузей

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Резюме

В статье рассматривается комплексная дифференцированная патогенетически обоснованная поэтапная схема оказания лечебно-профилактической помощи девочкам-подросткам с аномальными маточными кровотечениями с учетом выявленных изменений в функциональном состоянии гипофизарно-яичниковой системы, показателях системы гемостаза, данных сонографического исследования, а также клинико-анамнестических данных. Авторы делают вывод об эффективности восстановления менструальной функции предложенным методом, а также профилактики рецидивов кровотечения и других возможных осложнений.

Ключевые слова

Аномальные маточные кровотечения, девочки-подростки, антиген фактора Виллебранда, лечение.

Аномальные маточные кровотечения (АМК) по-прежнему остаются актуальной проблемой среди подростков в связи с достаточно высокой их частотой в структуре гинекологических заболеваний (16,6-48,1%, рецидивы — до 19,3%). Высокая частота АМК обусловлена неустойчивостью системы нейроэндокринной регуляции менструальной функции, чувствительностью ее к воздействию неблагоприятных факторов среды, хронической соматической и инфекционной патологией в подростковом возрасте. Кроме того, прослеживается отчетливая тенденция к затяжному течению данной патологии с частыми рецидивами. Неуклонно растет и увеличивается удельный вес тяжелых форм маточных кровотечений, представляющих угрозу жизни ребенка (Аскерова М.Г., 2003; Можейко Л.Ф.,

Дашкова И.В., 2004). Актуальность проблемы профилактики и лечения АМК связана также с тем, что в дальнейшем нередко развиваются стойкие нарушения менструальной и генеративной функции. В связи с этим весьма значимым представляется сохранение репродуктивной потенции девочек, которые в настоящее время вступили в пре- и пубертатный период развития.

Для разработки комплексной патогенетически обоснованной поэтапной схемы оказания лечебно-профилактической помощи девочкам-подросткам с аномальными маточными кровотечениями нами были проанализированы изменения в функциональном состоянии гипофизарно-яичниковой системы, показателях системы гемостаза, данных сонографического исследования.

© Л.Ф. Можейко, И.А. Гузей



Материалы и методы

С 2010 по 2015 год обследована 221 пациентка детского и подросткового возраста, находившихся на стационарном лечении в гинекологических отделениях УЗ «1-я ГКБ» г. Минска. Основную группу составила 161 девочка с АМК. В контрольную группу вошли 60 здоровых пациенток. Критерии включения в исследование: длительные (более 8 дней) и обильные месячные (более 80 мл), рецидивирующие аномальные маточные кровотечения (АМК), отсутствие эффекта от проводимой симптоматической и гормональной терапии по устранению гиперполименореи. Кроме того, все обследованные пациентки в зависимости от возраста распределялись на 2 группы: с 11 до 14 лет и с 15 до 17. Девочки основной группы были распределены на три подгруппы. В первую подгруппу вошла 91 девочка с АМК, которые возникли впервые. Вторую подгруппу составили 54 пациентки с АМК, которые сопровождалась рецидивами в течение года. В третью подгруппу вошли 16 девочек, у которых маточные кровотечения были обусловлены патологией в системе гемостаза.

Результаты и их обсуждение

Все девочки, страдающие АМК, получали комплексную этапную терапию, однако оказание лечебно-профилактической помощи отличалось у подростков в выделенных подгруппах.

В подгруппе с маточными кровотечениями, возникшими впервые, всем пациенткам на I этапе (стационарный этап) лечение начиналось с создания лечебно-охранительного режима — устранения физических и психических нагрузок, полноценное, сбалансированное питание, 8-10-часовой сон, назначались утеротоники — окситоцин по 1 мл 2-3 раза в сутки в/м или в/в; гемостатическая терапия: этамзилат натрия 12,5% по 2 мл 2-3 раза в сутки в/м или в/в или по 250 мг 3 раза в сутки; транексамовая кислота назначалась внутрь по 500 мг 4 раза в сутки; нестероидные противовоспалительные средства: ибупрофен по 400 мг каждые 4-6 часов (суточная доза 1200-3200 мг) или нимесулид по 50 мг 3 раза в сутки. В случае отсутствия эффекта в течение 3-5 дней терапии, обильном кровотечении (более 80 мл в сутки), снижении гемоглобина 110 г/л и менее подросткам назначали гормональный гемостаз на фоне лечебно-охранительного режима, применения антианемических

препаратов (железа гидроксид 100-300 мг в сут, железа сульфат+аскорбиновая кислота 80-160 мг в сут, железа сульфат+фолиевая кислота+цианокобаламин 100-200 мг в сут и др.). Нами применялся дифференцированный подход к гормональной терапии АМК, основанный на данных анамнеза, морфотипа девочки, с учетом результатов лабораторных показателей, ультразвукового исследования органов малого таза. Исходя из этого, при наличии гиперплазии эндометрия (М-эхо более 8 мм) девочкам назначали гормональный гемостаз гестагенами (дезогестрел 0,075 мг по 1 таб. x 2 раза в день) в течение 7-10 дней, при толщине эндометрия 8 мм и менее применяли гормональный гемостаз комбинированными низкодозированными монофазными эстроген-гестагенными препаратами (этинилэстрадиол+дезогестрел, этинилэстрадиол+гестоден и др.) с дозой этинилэстрадиола 30 мкг. При этом в 1-е сутки назначали 3 таблетки через 4-6 часов. После прекращения кровянистых выделений дозировка КОК постепенно снижалась до 1 таблетки в день, длительность приема составляла 21 день.

Девочкам 2-й подгруппы с рецидивирующими АМК с учетом факторов риска на I этапе, наряду с изучением анамнестических данных, предшествовавшего лечения, оценкой жалоб и первичным осмотром, выполнением общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (белок, ферритин, сывороточное железо, глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин, АсАТ, АлАТ), группы крови, резус-фактора, показателей свертывания: АПТВ с расчетом отношения АПТВ пациент/АПТВ контроль; протромбинового времени Квика с расчетом активности факторов протромбинового комплекса и международного нормализованного отношения; уровня фибриногена крови; тромбоцитов крови, выполнялось исследование уровня и активности фактора Виллебранда, агрегационной активности тромбоцитов с конечной концентрацией индуктора (натриевая соль аденозиндифосфата — 5×10^{-6} М/л и $2,5 \times 10^{-6}$ М/л; гидрохлорид адреналина — 5×10^{-6} М/л). При удлинении АПТВ более 35 с и/или МНО более 1,5 выполнялся факторный анализ внешнего и внутреннего механизма свертывания крови.

При уровне активности фактора Виллебранда 48% и менее углублялся объем исследований (содержание фактора Виллебранда, активность фактора VIII, агрегация тромбоцитов с конечной концентрацией ристоцетина 0,8 и 1,0 мг/мл) для исключения болезни Виллебранда.

Лечение таких подростков было индивидуализировано с учетом возраста и клинико-лабораторных результатов исследования. Девочкам в возрасте 11-14 лет при уровне прогестерона 1,1 нмоль/л и менее, в возрасте 15-17 лет при уровне прогестерона 6,7 нмоль/л и менее в комплексную схему лечения включали гормональную терапию, направленную на остановку АМК рецидивирующего характера, используя дифференцированный подход. В случае выявления снижения концентрации антигена фактора Виллебранда от 48 до 31 %, снижения агрегации тромбоцитов $\leq 11,4\%$ /мин, в комплексную схему терапии включали монофазные КОК с дозой этинилэстрадиола 30 мкг (этинилэстрадиол+дезогестрел, этинилэстрадиол+гестоден и др.). При отсутствии эффекта с учетом данных лабораторного подтверждения дефицита фактора Виллебранда назначали консультацию гематолога для подбора дозы концентрата факторов свертывания крови. Из результатов собственных исследований, следует, что диагностический диапазон содержания и/или активности фактора Виллебранда 48-31 % свидетельствует о скрытых нарушениях гемостаза на фоне гормональной дисфункции. Таким девочкам однократное введение концентрата фактора Виллебранда в комплексе с фактором свертывания крови VIII (Вилате) в дозе 20-25 МЕ/кг с целью коррекции аномального маточного кровотечения способствовало гемостатическому эффекту в течение 3-4 часов от начала введения лекарственного средства. Расчет необходимого количества лекарственного средства проводился совместно с гематологом с учетом содержания или активности фактора Виллебранда, инструкции по медицинскому применению лекарственного средства. Внутривенное введение в дозе 20-25 МЕ/кг концентрата фактора свертывания крови VIII и фактора Виллебранда пациенткам с исходным уровнем фактора Виллебранда и его активности менее 48% не приводило к изменению результатов коагуляционных показателей с учетом возраста. Высокая эффективность (100%) разработанной схемы лечения свидетельствует о том, что ни в одном случае не было необходимости в проведении хирургического гемостаза.

Девочкам 3-й подгруппы с АМК, обусловленными патологией системы гемостаза, индивидуальное лечение подбиралось совместно с гематологом.

На II этапе (амбулаторный) с целью профилактики АМК, для регуляции менструальной

функции всем пациенткам лечение подбиралось с учетом факторов риска. Так, при наличии низкого риска рецидивирования АМК ($0 < p \leq 10$) назначали циклическую витаминотерапию: «тайм-фактор» с 1-го по 14-й день МЦ — по 2 капсулы № 1 в день, с 15-го по 28-й день МЦ — по 2 капсулы № 2 в день в течение 3-6 месяцев или экстракт плодов прутняка обыкновенного по 1 таблетке или 40 капель в сутки непрерывно продолжительностью 3-4 месяца.

При наличии среднего и высокого риска рецидива маточного кровотечения углубленно исследовали показатели гормонального фона (определение уровня половых гормонов), показатели уровня и активности фактора Виллебранда в крови, агрегационной активности тромбоцитов с конечной концентрацией индуктора: натриевая соль аденозиндифосфата — 5×10^{-6} М/л и $2,5 \times 10^{-6}$ М/л; гидрохлорид адреналина — 5×10^{-6} М/л. При удлинении АПТВ более 37 с и/или МНО более 1,5 выполнялся факторный анализ внешнего и внутреннего механизма свертывания крови.

В группу высокого риска по рецидиву АМК относили девочек, если концентрация прогестерона во 2-й фазе МЦ была 1,1 нмоль/л и менее у девочек 11-14 лет и 6,7 нмоль/л и менее у девочек 15-17 лет. При уровне прогестерона во 2-й фазе МЦ выше заданного порогового значения высокий риск рецидива АМК имели пациенты с концентрацией антигена фактора Виллебранда менее 48% на фоне сниженной скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (менее 11,4%/мин). В случае выявления патологических изменений у девочек 1-й подгруппы в качестве профилактики сразу применяли низкодозированные КОК (этинилэстрадиол+дезогестрел, этинилэстрадиол+гестоден и др.) по стандартной схеме в течение 3-6 месяцев с целью профилактики рецидивов АМК.

Пациенткам с рецидивирующими АМК на амбулаторном этапе сразу использовались низкодозированные КОК по стандартной схеме в течение 3-6 месяцев (учитывая рецидивирующий характер кровотечения и при наличии у подростков скрытых нарушений в системе гемостаза), в случае выявленного дефицита прогестерона во 2-й фазе МЦ (концентрация прогестерона во 2-й фазе МЦ 1,1 нмоль/л и менее у девочек 11-14 лет и 6,7 нмоль/л и менее у девочек 15-17 лет) применялись гестагены: дидрогестерон по 10 мг x 2 раза в день с 15-го по 25-й день менструального цикла в течение 6 месяцев.



На фоне гормональной коррекции менструального цикла осуществлялось устранение этиологических факторов, послуживших причиной кровотечения.

Девочкам 3-й подгруппы с патологией системы гемостаза на амбулаторном этапе также назначали низкодозированные КОК (этинилэстрадиол+дезогестрел, этинилэстрадиол+гестоден и др.) по стандартной схеме в течение 3-6 месяцев или препараты прогестерона (дидрогестерон по 10 мг х 2 раза в день с 15-го по 25-й день менструального цикла) в случае выявленного дефицита во 2-й фазе МЦ с консультацией и динамическим наблюдением у гематолога.

Оценка эффективности предложенного этапного метода лечения АМК и его профилактики проводилась путем изучения гормонального профиля пациенток до и после лечения, включая профилактические мероприятия (уровень гонадотропных и яичниковых гормонов в крови), сравнения показателей системы гемостаза, оценки ультразвуковой картины состояния органов малого таза, сравнения характера менструальной функции на фоне разработанных лечебно-профилактических мероприятий.

Одной из задач исследования явилось изучение эффективности восстановления менструальной функции предложенным методом, а также профилактика рецидивов кровотечения и других возможных осложнений.

Для определения эффективности разработанного алгоритма диагностики и сформулированной схемы гемостатической терапии обследована экзаменационная выборка, которую составили 29 девочек-подростков: 20 девочек в возрасте 11-14 лет, 9 — в возрасте 15-17 лет.

Упоминание об аномальном маточном кровотечении в анамнезе на протяжении предшествующего года имели 13 девочек, гиперполименорею на момент обращения — 16 пациенток.

Активность фактора Виллебранда 48% и более в сочетании с уровнем прогестерона более 1,1 нмоль/л у девочек 11-14 лет и более 6,7 нмоль/л у девочек 15-17 лет во 2-й фазе МЦ были выявлены у 13 пациенток. В соответствии с решающим правилом выявления причины АМК на момент обращения в УЗ «1-я ГКБ» изменения гормонального фона и свертывания крови не были причиной геморрагического синдрома у 13 девочек, что подтверждалось отсутствием признаков АМК на момент обращения.

Содержание и активность фактора Виллебранда у 8 пациенток с гиперполименореей превышали 48%, нарушений свертывания

и агрегационной активности тромбоцитов выявлено не было. В последующем отсроченное исследование гормонального статуса выявило снижение уровня прогестерона, что подтверждало аномальный характер АМК. Была назначена гормональная терапия препаратами прогестерона, что способствовало в последующем купированию маточного кровотечения. Снижение содержания фактора Виллебранда в диапазоне 31-48% у 8 девочек с АМК на фоне снижения по сравнению с контролем уровня прогестерона стало поводом для дифференцированного выбора проводимой гемостатической терапии. Пятерым из восьми пациенток была начата гормональная терапия, что позволило в последующем ликвидировать проявления гиперполименореи и восстановить менструальный цикл. Три девочки до обращения за помощью длительно принимали эстроген-гестагенные лекарственные средства — сохранявшаяся гиперполименорея стала поводом для исследования свертывания крови. Маточное кровотечение было остановлено путем введения концентрата фактора свертывания крови из расчета 20-25 МЕ/кг по активности фактора Виллебранда 1 раз в сутки на 2-й и 3-й день цикла. АМК было устранено.

Менструальная функция у девушек на фоне комплексной схемы лечебно-профилактической помощи восстанавливалась в 92% случаев. В течение нескольких лет наблюдения у девочек в 96% случаев не было отмечено возникновения рецидивов АМК.

Таким образом, у всех 29 пациенток экзаменационной выборки объем лабораторного обследования по разработанному протоколу лабораторной диагностики был достаточным для установления диагноза и выбора необходимой гемостатической терапии.

Выводы

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Негормональная гемостатическая терапия для остановки маточного кровотечения назначается до получения результатов гормонального исследования и данных о состоянии системы гемостаза.
2. Показаниями для гормональной гемостатической терапии при АМК являлись: отсутствие эффекта от проводимой негормональной гемостатической терапии в течение 3-5 дней и отсутствие анемии; обильное

- кровотечение (более 80 мл в сутки); продолжающееся кровотечение при наличии анемии (снижение гемоглобина менее 110 г/л); рецидивирующие АМК; гиперпластические процессы эндометрия (М-эхо более 15 мм); наличие в яичниках множества жидкостных включений.
3. Гемостатическая терапия с использованием концентрата факторов свертывания крови используется в случаях: отсутствия гемостатического эффекта от проведения негормональной гемостатической терапии, гормональных эстроген-гестагенных препаратов, антифибринолитиков; лабораторно подтвержденного дефицита одного из факторов свертывания крови; в случаях кровотечения, угрожающего жизни, включая хирургическое вмешательство.
 4. Введение в дозе 20-25 МЕ/кг концентрата фактора свертывания крови VIII и фактора Виллебранда пациенткам с исходным уровнем фактора Виллебранда и его активности менее 48% не привело к повышению величин коагуляционных показателей, превышающих возрастную норму. Это указывает на отсутствие угрозы развития тромботических осложнений.
 5. При применении разработанной комплексной схемы лабораторной диагностики и дифференцированной терапии девочек-подростков с АМК отмечено снижение количества рецидивов данной патологии в сравнении с юными пациентками, получавшими традиционное лечение.
 6. Менструальная функция у девушек на фоне комплексной схемы лечебно-профилактической помощи восстанавливалась раньше в сравнении с подростками, получавшими традиционное лечение.
 7. У всех пациенток экзаменационной выборки объем лабораторного обследования по разработанному протоколу лабораторной диагностики был достаточным для установления диагноза и выбора необходимой гемостатической терапии.

Надійшла до редакції 12.06.2017 р.

Список использованной литературы

1. Болдырева Е.Н., Уварова Е.В. // Рус. мед. журнал. — 2007. — Т. 7, № 4. — С. 48-52.
2. Гуркин Ю.А. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2000. — Т. 69, № 3. — С. 55-58.
3. Коколина В.Ф. Гинекология детского и подросткового возраста. — Медпрактика, 2006. — 368 с.
4. Кудина О.Л. Современные методы коррекции нарушений менструального цикла у девочек-подростков // Методическое пособие. — 2010. — 27 с.
5. Можейко Л.Ф., Гузей И.А. Диагностика и лечение ювенильных маточных кровотечений // Репродуктивное здоровье в Беларуси. — 2011. — № 1. — С. 97-102.
6. Савельева И.С., Белохвостова Ю.Б. Информация о 7-м Европейском конгр. по детской и подростковой гинекологии // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997. — № 4. — С. 111-116.
7. Традиционные и нетрадиционные методы лечения: справочник // Ю.Ю. Елисеев и др. — М.: ЭКСМО, 2004.
8. Фитотерапия в гинекологии: метод. пособие // В.Ф. Корсун и др. — М., 2001.
9. Фитотерапия с основами клинической фармакологии: справочник // Под ред. В.Г. Кукеса. — М.: Медицина, 1999.
10. Kouides P.A. Bleeding symptom assessment and Hemostasis evaluation of menorrhagia // Curr. Opin. Hematol. — 2008. — Vol. 15. — P. 465-72.
11. Shaw J.A., Shaw H.A. Menorrhagia. Medscape, 2011. Режим доступа: <http://www.emedicine.com/MED/topic1449.htm>. 12 May 2011
12. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders / C. Demers, C. Derzko, M. David et al. // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2005. — Vol. 27, № 7. — P. 707-32.

Treatment of adolescent girls with abnormal uterine bleeding

L.F. Mazheika, I.A. Huzei

Abstract

The article discusses an integrated differentiated pathogenetically substantiated a phased scheme for the provision of preventive and curative care adolescent girls with abnormal uterine bleeding based on identified changes in functional status of the pituitary-ovarian system, the parameters of the hemostatic system, the data of sonographic studies and taking into account clinical and anamnestic data. The authors conclude about the efficiency of recovery of menstrual function by the proposed method, as well as the prevention of recurrence of bleeding and other possible complications.

Keywords: abnormal uterine bleeding, adolescent girls, Willebrand factor antigen, treatment.