На правах рукописи

САЛЬНИКОВА

Ирина Александровна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ОТ МЕНАРХЕ ДО 18 ЛЕТ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН **Уварова Елена Витальевна**

Официальные оппоненты:

Андреева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский институт эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора Центра – директор Института репродуктивной медицины;
Андреева Вера Олеговна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___»_____2021 года в ___ часов ___ минут на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (http://moniiag.ru) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан «___»_____2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования

Аномальное маточное кровотечение (АМК) является одной из важнейших социально-значимых проблем гинекологического здоровья девушек в возрасте до 18 лет за счет тяжести клинических проявлений и высокой частоты рецидивов (33-69%) (Адамян Л.В. и соавт., 2012; Савельева Г.М. и соавт., 2019; Elmaoğulları S. et al., 2018; Deneris A. et al., 2016; Defendi, G.L. et al., 2019). В мире этому заболеванию подвержены 8-30% популяции девочек-подростков (Серов В.Н. и соавт., 2017; Marian J van der Brink et al., 2017; Haamid F. et.al., 2017).

Современные протоколы и рекомендации ведения пациенток с АМК в возрасте до 18 лет имеют методологическую неоднородность (Серов В.Н. и соавт., 2014; Чернуха Г.Е., 2018; Савельева Г.М. и соавт., 2019; Fraser I.S. et al., 2011; Deligeoroglou E. et al., 2013; Mullins T.L. et al., 2015; Bitzer J. et al., 2015; Munro M.G., 2018). Отсутствуют единые прогностические критерии, позволяющие выбрать наиболее эффективный метод лечения и минимизировать риск рецидива заболевания (Веселова Н.М., 2007; Лободина И.М., 2008; Калашникова М.Н., 2009; Тагирова А.А., 2009; Сибирская Е.В., 2011; Андреева В.О., 2011; Коколина В.Ф., 2012; Яхонтова М.А., 2012; Серов В.Н. и соавт., 2015; Defendi, G.L. et al., 2019).

Литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности ингибиторов фибринолиза и комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для остановки АМК. Однако суточные дозы и кратность их применения варьируют (Perriera L. et al., 2012; Leminen H. et al., 2012; Bryant- Naoulou B. et al., 2012; Wardrop D. et al., 2013; Srivaths L.V. et al., 2015; Heikinheimo O. et al., 2017; Smith A.C. et al., 2018; Thorne J.G. et al., 2018; O'Brien S.H. et al., 2019; Lethaby A. et al., 2019). Значительно возрос интерес исследователей к изучению особенностей применения монофазных гестаген-содержащих лекарственных средств для лечения пациентов с АМК (Подзолкова Н.М. и соавт., 2018; Holland-Hall C. et al., 2012; Hickey M. et al., 2012; Bitzer J. et al., 2015; Lethaby A. et al., 2015; Defendi G.L. et al., 2019; Bofill Rodriguez M. et al., 2019). Для регуляции

ритма менструаций рекомендованы разные курсы применения прогестагенов (5-25, 11-25, 16-25 дни моделируемого менструального цикла), однако отсутствуют сравнительные исследования эффективности этих схем.

Отдельного внимания заслуживает вопрос проведения противорецидивной терапии АМК. Ряд авторов считает возникновение рецидивов АМК в пубертатном периоде закономерным явлением вследствие незавершенности формирования стойких взаимосвязей яичников с гипоталамо-гипофизарной системой и указывает на возможность спонтанного прекращения рецидивов АМК через 3-5 лет от менархе (Манухин И.Б., 2019; Коколина В.Ф., 2010; Adams Hillard P. J., 2008; Rigon F., 2006; Defendi G.L., 2019). Противоположное мнение базируется на доказательствах необходимости противорецидивной терапии АМК, но при этом разнятся выводы о наиболее эффективной схеме в пубертатном периоде (Гуркин Ю.А. и соавт., 2019; Савельева, Г.М. и соавт., 2019; Mullins T.L., 2015; Whitaker L. et al., 2016; Marian J van der Brink et al., 2017). Актуальным вопросом является изучение отдаленных результатов лечения и определение прогнозных критериев рецидива АМК, обеспечивающих своевременное предупреждение осложнений заболевания.

Приведенные данные свидетельствуют о научной и практической важности усовершенствования дифференцированного комплексного лечебного воздействия, последовательно направленного на прекращение кровопотери, на регуляцию ритма менструации, на нормализацию состояния репродуктивной системы и, тем самым, профилактику рецидивов АМК и нивелирование отдаленных проблем с деторождением.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы выбора наиболее эффективной схемы терапии АМК у подростков и поиска предикторов успешности лечения активно исследуются российскими и зарубежными научными группами ввиду высокой актуальности данной проблемы.

Основные механизмы остановки АМК препаратом транексамовой кислоты описаны в работах Bryant-Smith A.C., Naoulou B., Lukes A.S., Wardrop D., Perriera

L., Leminen H., Freeman E.W., Zhang Y.W., Thorne J.G., O'Brien S.H., однако для подростков с АМК изучаемые режимы назначения препарата и указанные в клинических рекомендациях разовые дозы до сих пор не обоснованы и потому варьируют от 500 мг 3 раза в сутки до 1000 мг 4 раза в сутки, рекомендуемая разовая доза колеблется от 10-15 до 25 мг/кг массы тела.

Несмотря на представленную в мировых и российских клинических рекомендациях Lethaby A., Heikinheimo O., Fraser I., Bradley L.D., Srivaths L.V., Haamid F., Dowlut-McElroy T., Maybin J.A., Hurwitz A., Nappi R.E., Uhm S. высокую эффективность применения комбинированных эстроген-гестагенных препаратов (КОК) для остановки АМК без органической патологии, до сих пор в мире нет аннотированных показаний и установленных схем их использования. Кратность применения КОК варьирует от 2 до 4 раз в сутки при суммарной суточной дозе этинилэстрадиола (ЭЭ) от 60 до 140 мкг.

В последние годы такие исследователи, как Lethaby A., Vestergaard P., Santos M., Bofill Rodriguez, Hickey M., Karakus M., Kakarla, N. активно изучают аспекты применения прогестагенов для остановки АМК у подростков. Однако вид прогестагена, разовая доза и кратность их применения в литературных источниках разных стран различаются.

Спорным вопросом является выбор препарата для регуляции ритма менструаций после остановки АМК и длительности такого лечения. Мнения исследователей по этому вопросу расходятся от применения витаминных комплексов до необходимости применения КОК или прогестагенов. Препараты КОК рекомендуется применять как в циклическом, так и в пролонгированном режимах, для прогестагенов предлагаются варианты лечения с 5, 11, 12 или 16 дня менструального цикла в течение 10, 14 или 21 суток, а общая длительность противорецидивного лечения варьирует от 3-6 месяцев до нескольких лет. Существенный вклад в изучение данной проблемы внесли Шульженко Е.В., Кучумова О.Ю, Веселова Н.М., Тагирова А.А., Андреева В.О., Лободина И.М., Саидова Р.А., Сибирская Е.В., Хурасева А.Б., Пасман Н.М., Яхонтова М.А., Машталова А.А. и другие российские специалисты.

В ряде работ (Веселова Н.М., 2007; Андреева В.О., 2011) выдвигается предположение о значимой предиктивной роли в определении исхода терапии частых ОРВИ и/или хронических заболеваний органов ротоносоглотки, состояния хронического стресса, десинхронизации полового развития, острых и хронических воспалительных заболеваний органов брюшной полости и полости малого таза.

Таким образом, поиск маркеров, определяющих выбор наиболее эффективного лечения АМК у девушек в возрасте до 18 лет остается актуальным вопросом акушерства и гинекологии, а уточнение эффективности и переносимости различных схем лечебного воздействия как для остановки, так и для профилактики рецидива АМК у подростков требует дальнейшего изучения.

Цель исследования - усовершенствовать тактику лечения пациенток с аномальными маточными кровотечениями в возрасте от менархе до 18 лет на основании уточнения особенностей развития заболевания, оценки ближайших и отдаленных результатов различной терапии и определения прогностических критериев эффективности лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру основных причин и клинико-лабораторно-инструментальные характеристики пациенток с АМК в возрасте от менархе до 18 лет.
2. Уточнить эффективность и определить прогностическую значимость различных вариантов остановки АМК с учетом возраста пациенток, анализа динамики клинических проявлений и лабораторных параметров.
3. Провести сравнительную оценку эффективности различных вариантов лечения после остановки АМК в зависимости от возраста, числа рецидивов заболевания, гормональных параметров и микробиоценоза влагалища.
4. Разработать и оценить эффективность алгоритма дифференцированного подхода к выбору схемы лечения для остановки АМК и регуляции менструаций у пациенток в возрасте от менархе до 18 лет на основании полученных результатов исследования.

Научная новизна исследования

В исследовании определены прогностически неблагоприятные факторы развития АМК у девушек в возрасте от менархе до 18 лет, в числе которых дисбиоз флоры влагалища при рецидивирующем течении заболевания. В работе изучены и описаны зависимости между суточной дозой применяемых для остановки АМК препаратов, их эффективностью и частотой возникновения нежелательных побочных реакций. Впервые доказана высокая эффективность и хорошая переносимость применения дидрогестерона в суточной дозе 30 мг для лечения АМК у подростков, что указывает на несостоятельность ранее представляемых положений. В ходе исследования с помощью математико-статистических методов обработки данных впервые установлены критерии положительного результата медикаментозного гемостаза. Разработаны модели прогноза исходов лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК у девушек. На основании полученных результатов предложено изменение методики принятия решения о выборе лечебного воздействия, а также новый подход к оценке риска развития рецидива АМК.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании доказано, что у подростков в возрасте от менархе до 18 лет применение для остановки АМК транексамовой кислоты по 15 мг/кг (но не более 1000 мг) 3 раза в сутки, монофазных КОК каждые 4–6 часов в суточной дозе, эквивалентной 60-90 мкг ЭЭ, и дидрогестерона в суточной дозе 30 мг имеет сопоставимую эффективность. Обосновано, что всем пациенткам в возрасте до 18 лет после остановки АМК требуется проведение терапии, направленной на регуляцию ритма менструаций, как минимум на протяжении 3 месяцев. Предложен алгоритм выбора препарата для лечения АМК с учетом возраста пациентки, характера течения заболевания, наличия воспалительного процесса в половых органах. Показана необходимость оценки предикторов рецидива заболевания после отмены лечения. Учитывая выявленные ассоциации между воспалительным заболеванием органов малого таза (ВЗОМТ), а также дисбиозом влагалищной микрофлоры и рецидивами АМК, обоснована необходимость

комплексной динамической оценки состояния вагинальной микробиоты и проведения лечения, направленного на устранение ВЗОМТ и достижение нормоценоза влагалищного биотопа.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное и проспективное обследование и лечение 545 пациенток с АМК в возрасте от менархе до 18 лет. Изучена эффективность прекращения АМК с помощью применения негормональных (155 чел.) и гормональных препаратов (200 чел.), а также регуляции ритма менструаций на фоне негормональной терапии (68 чел.), монофазных КОК (76 чел.) и прогестагенов (80 чел.). На основании математических методов расчета разработан алгоритм персонифицированного подхода к выбору программы остановки АМК и регуляции менструаций у пациентов с АМК в возрасте от менархе до 18 лет. Проведена оценка эффективности разработанного лечебного алгоритма (145 чел.).

Положения, выносимые на защиту

1. Аномальное маточное кровотечение у пациенток в возрасте до 18 лет в 2 раза чаще возникает в первые 4 года после менархе, имеет хроническое (86%), в том числе рецидивирующее (73%; 1-6 эпизодов) течение, и лишь у 10% девочек-подростков является следствием «органической» патологии матки. Прогностически неблагоприятными факторами течения АМК являются отсутствие лечения на 2 и более недель (76%), пролонгированные (до 6 месяцев) психотравмирующие ситуации (69%), персистенция (67%) фолликулярной (76%) или желтого тела (24%) кисты яичника, аллергические реакции, проявления дисплазии соединительной ткани (по 34%) или заболевания желудочно-кишечного тракта (26%).
2. При сопоставимом конечном результате использования монофазных КОК (100%), гестагенов (100%) и транексамовой кислоты (96%) решающее значение для скорости остановки АМК в возрасте от менархе до 18 лет имеет суточная доза препаратов: для КОК – 60-90 мкг этинилэстрадиола с дробным приемом каждые 4-6 часов для нивелирования побочных эффектов; для гестагенов – 30 мг

дидрогестерона; для транексамовой кислоты – пересчет на 1 кг массы тела, но не менее 2 г в сутки. Высокая частота побочных реакций при пероральном приеме микронизированного прогестерона (40%) не позволяет считать его приемлемым при лечении АМК у девственниц.

3. Отсутствие лечения после остановки АМК сопряжено с 70% частотой рецидива заболевания в течение 1-2 месяцев. Комплекс с витаминами эффективен у девушек в возрасте до 14 лет с первым эпизодом АМК при отсутствии воспаления половых органов. Прогностически благоприятными факторами отсутствия рецидивов АМК после отмены КОК являются стойкая нормализация уровня ЛГ и соответствие влагалищного биотопа состоянию нормоценоза вне связи с морбидным и исходным гормональным фоном и возрастом пациентки. Применение КОК по схеме 21+7 менее эффективно в пролонгированном режиме более 3 месяцев ($p<0,04$), вне зависимости от вида прогестагена. Определяющими критериями эффективности регуляции менструации гестагенами является пролонгированный циклический прием не менее 3 месяцев, нормализация уровня ЛГ и отсутствие гиперэстрогении (более 196 пмоль/л) после отмены препаратов. У подростков в возрасте 15 лет и старше применение гестагенов с 11 по 25 день после остановки АМК достоверно более эффективно (70,8%), чем с 16 по 25 (27,8%) день менструального цикла ($p=0,019$).

4. Математические модели прогноза эффективности лечения позволили оптимизировать дифференцированный подход к выбору терапии пациенток с АМК и повысить её эффективность до 73% при использовании негормональной комплексной терапии, до 62% - при использовании КОК и до 81% - гестагенов по сравнению с 59%, 43% и 57,5%, соответственно, в ретроспективной группе.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор непосредственно участвовал в выборе темы научного исследования, постановке цели и задач работы, проведении клинического исследования, ведении и лечении пациентов. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка полученных данных, обобщение и интерпретация результатов с разработкой алгоритма ведения пациентов с АМК в возрасте от

менархе до 18 лет. Автор лично участвовал в написании и публикации научных статей по теме диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, доказывается объемом исследований и использованием значительного количества диагностических методов. Статистическая обработка данных выполнена в соответствии с необходимыми требованиями и обеспечивает достоверность результатов и сформулированных выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют материалам, приведенным в диссертации.

Материалы диссертации представлены на XIX Всероссийском форуме «Мать и дитя» (2018), XXXI Международном конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (2018), XX Юбилейном Всероссийском форуме «Мать и дитя» (2019), XII и XIII Региональных форумах «Мать и дитя» (2019, 2020), III Научно-практической конференции «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи» (2019), XXXIV и XXV Юбилейном всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (2018, 2019), XII и XIV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (2018, 2020). Работа обсуждена на межклинической конференции 2 гинекологического отделения (19 февраля 2021 г.) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (4 марта 2021 г., протокол № 1).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе 2-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Минздрава России. Материалы исследования используются в учебном процессе в виде лекций для врачей различных регионов России и врачей-ординаторов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Публикации

По теме исследования опубликовано 22 научные работы, в том числе 5 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 176 страницах и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материала и методов, глав по результатам собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращения, списка использованной литературы и 3 приложений. Иллюстрированный материал представлен 30 таблицами и 51 рисунком. Библиографический указатель включает 148 источников литературы, в том числе 65 отечественных и 83 зарубежные работы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено ретро- и проспективное исследование, а также обследование и лечение 545 пациенток с АМК в возрасте от менархе до 18 лет на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Сухих Г.Т.). Критерии включения: возраст от менархе до 18 лет, наличие АМК (в соответствии с международными критериями FIGO (Munro M.G., 2018)), отсутствие АМК, как симптома преждевременного полового развития у девочек в возрасте до 8 лет, отсутствие беременности и/или экстрагенитальных заболеваний в фазе обострения и/или декомпенсации.

В ретроспективное исследование включили данные медицинской документации 400 человек, что позволило изучить структуру этиологических факторов АМК в возрасте до 18 лет. Пациентки с выявленными коагулопатиями и органическими причинами АМК (n=45), как требующие лечения в соответствии с особенностями этиопатогенеза заболевания, были исключены из исследования. На основании анализа клинико-лабораторных параметров и данных

инструментальных методов обследования 355 подростков, был составлен «клинический портрет» пациента с АМК в возрасте до 18 лет.

Следующим этапом была проведена оценка эффективности остановки АМК негормональными у 155 и гормональными препаратами у 200 пациентов. Оценка результатов регуляции ритма менструаций после остановки АМК проведена у 224 человек, из которых негормональная терапия (неГРТ) применена у 68, монофазные КОК – у 76 и прогестагены – у 80 подростков. На основании математических методов расчета с учетом выявленных критериев риска возникновения рецидива АМК был разработан алгоритм дифференцированного подхода к выбору схемы лечения пациентов с АМК в возрасте от менархе до 18 лет, в соответствии с которым пролечено 145 пациенток (проспективное исследование). При оценке эффективности лечения данные обследования пациенток проспективной группы изучены и сопоставлены с характеристиками пациенток из ретроспективной группы исследования.

В работе использовались следующие методы диагностики: данные анамнеза, физикальное обследование, включающее оценку стадии полового развития, гинекологическое обследование, стандартное лабораторное обследование, ультразвуковое обследование, изучение микроценоза пристеночной микрофлоры влагалища методом микроскопического исследования и при проведении полимеразно-цепной реакции (пцр). Клиническая часть работы выполнена во 2 гинекологическом отделении (гинекологии детей и подростков) (руководитель –д.м.н., профессор, член-корр. РАН Е.В. Уварова). Весь объем клинических обследований, а также изучение гормонального профиля, параметров гемостазиограммы, ультразвуковые исследования, микроскопия гинекологических мазков, ПЦР в режиме реального времени проведены в лабораториях на базе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Анализ результатов осуществлялся при помощи программ SPSS V22.0, «Microsoft Excel» с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

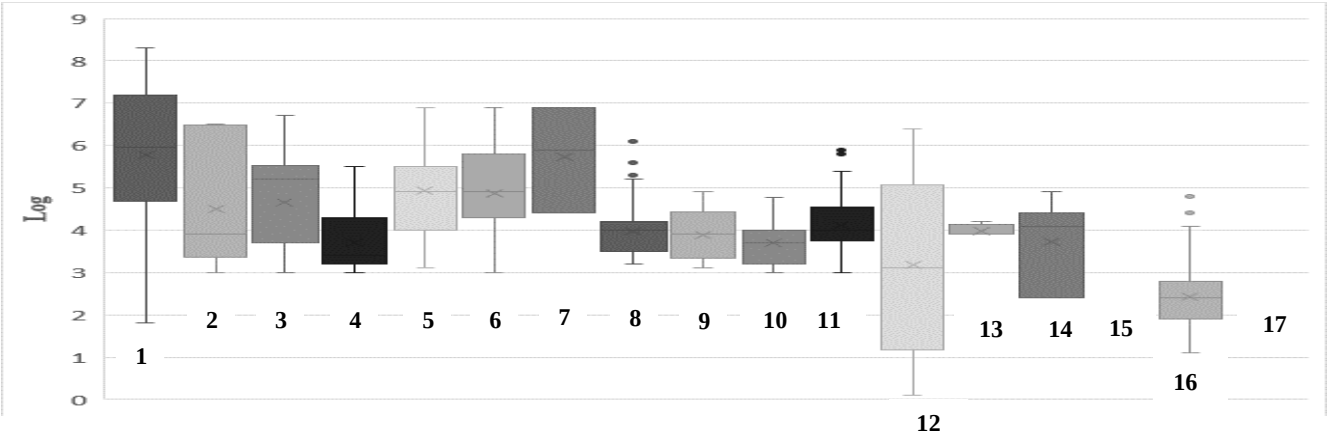
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частой причиной АМК явилась овуляторная дисфункция (56%), органическая патология выявлена у 10% пациенток, что указывает на необходимость проведения лечебно-диагностической гистероскопии для верификации диагноза при подозрении на наличие патологии матки и/или эндометрия. Не было получено подтверждения высокой частоты заболеваний крови у девочек с АМК в возрасте до 18 лет (1,25% по данным проведенного исследования, в отличие от 5-28% по данным литературы)

Согласно полученным данным, при соответствии возраста менархе среднестатистическому (12,5 лет), АМК наиболее часто возникало в возрасте до 15 лет, однако, как первый эпизод, так и рецидив заболевания с сопоставимой частотой были выявлены во всех возрастных группах. Первая менструация перешла в кровотечение у 8% девочек, у остальных подростков срок от менархе до АМК варьировал от 3 месяцев до 6 лет (у 66% - до 4 лет). У 42% девушек острое АМК возникло на фоне регулярных менструаций, у 50% - на фоне олигоменореи или хронического АМК, что не противоречит литературным данным. От 1 до 6 эпизодов АМК в анамнезе имели 73% пациенток. Единственным действующим маркером тяжелого АМК оказалась концентрация эстрадиола в крови ($p=0,005$).

Клинически значимым явился факт обращения 2/3 семей подростков (77%) за медицинской помощью спустя 10 и более дней от начала АМК, что указывает на отсутствие адекватной оценки своего состояния здоровья пациентками и их родителями. Родители подростков также зачастую не рассматривали вопрос необходимости психологической помощи ребенку, в то время как 69% девочек связали начало АМК с перенесенной острой стрессовой ситуацией, чаще всего в семье. У 67% пациенток выявлены персистирующие опухолеподобные образования яичников (фолликулярная киста у каждой второй девочки, что подтверждает нарушение процесса овуляции у большинства подростков с АМК), и у 49% - какое-либо хроническое экстрагенитальное заболевание.

Данные комплексного изучения влагалищного микроценоза свидетельствовали о том, что несмотря на отсутствие истинных патогенов у 100% и характерной воспалительной картины при микроскопии влагалищного мазка у 63% пациенток, состояние нормоценоза по результатам исследования с помощью ПЦР в реальном времени было выявлено лишь у 13 из 76 (17%) человек. Наличие превышающих нормативные концентрации условно-патогенных микроорганизмов (65%) и дрожжеподобных грибов (18%) на фоне снижения медианы количества Lactobacillus spp. ($10^{5,8}$) обусловило состояние умеренного(n=48) и выраженного (n=15) дисбиоза влагалищной микрофлоры пациенток с АМК (рисунок 1). Эти данные представляют несомненный интерес, так как до настоящего времени детекция возбудителей при установлении этиологического агента воспалительного процесса у подростков с АМК остается затруднительной.



1 Lacto bacillus sp.
2 Enterobacterium spp.
3 Streptococcus spp.
4 Staphylococcus spp.
5 Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.
6 Eubacterium spp.
7 Sneathia spp. + Leptotricnia spp. + Fusobacterium spp.
8 Megasphaera spp. + Veilonella spp. + Dialister spp.
9 Lachnobacterium spp. + Clostridium spp.
10 Mobiluncus spp. + Corinebacterium spp.
11 Peptostreptococcus spp.
12 Atopobium vaginae
13 U.urealyticum
14 U.parvum
15 M.hominis
16 Candida spp.
17 M.genitalium

Рисунок 1. Микроценоз влагалища пациенток с АМК.

На 2-м этапе исследования была проанализирована эффективность терапии, направленной на остановку АМК. Получены данные о высокой эффективности (96%) применения транексамовой кислоты, но низкой эффективности этамзилата

натрия (34%) для остановки АМК, особенно у подростков с утолщенным до 0,6 см и более эндометрием. Назначение транексамовой кислоты в суточной дозе 2 грамма приводит к остановке АМК у 96% пациенток в течение 3-5 дней, притом согласно выявленной корреляционной связи скорости остановки АМК с индексом массы тела (r Pirson's=0,6; p<0,0001), достижение максимально быстрого эффекта возможно при применении транексамовой кислоты в разовой дозе, рассчитанной на единицу массы тела пациентки (15 мг/кг).

Применение для остановки АМК монофазных КОК в суточной дозе этинилэстрадиола, равной 120 мг, вне зависимости от вида прогестагенного компонента, обеспечило быструю (в течение 1-2 суток) остановку АМК у 100% пациентов. Однако, высокая суточная доза этиниэстрадиола у каждой третьей пациентки (32%) вызывала нежелательные побочные реакции (тошнота, рвота). Дробный прием КОК по 15 мкг ЭЭ каждые 4-6 часов позволил уменьшить медиану эффективной суммарной дозы ЭЭ в 1,6 раз (от 120 до 75 мкг), курсовой лечебной дозы ЭЭ в 1,5 раза (от 1260 до 855 мкг) и частоты побочных реакций в 3 раза (до 10%, $\chi 2$=9,8; p=0,009) при различиях в сроке остановки АМК в 1 сутки.

Рекомендованные в зарубежной литературе суточные дозы гестагенных препаратов превышают традиционно назначаемые с целью регуляции ритма менструаций. В российских литературных источниках часто указывается на усиление объема кровопотери при попытке остановки АМК гестагенами. Полученные в результате данного исследования параметры позволяют сделать вывод о сопоставимой с транексамовой кислотой и монофазными КОК эффективности гестагенных препаратов для остановки АМК у подростков (100%), но при использовании дидрогестерона по 30 мг/сутки и микронизированного прогестерона по 300 мг/сутки. Использование аннотированной суточной дозы прогестагенов сопровождалось усилением объема кровопотери у 68% пациенток. Притом отмечена большая приемлемость подростков с АМК к приему дидрогестерона за счет полного отсутствия побочных реакций по сравнению с микронизированным прогестероном, пероральный прием которого у 40% пациенток вызвал отказ от лечения на фоне выраженной сонливости, тошноты и

рвоты (вагинальный путь введения капсул был неприемлем у девственниц). После отмены гестагенов у 77% пациенток возникла избыточно обильная закономерная менструальная реакция, нивелированная дополнительным назначением транексамовой кислоты. Толщина эндометрия на 5-7 сутки после начала менструальной реакции уменьшилась с 1,1 до 0,4 см (Δ=0,72±0,43 (CI 0,52-0,84) см, t=10,99; p<0,0001).

На 3-тьем этапе исследования был проведен анализ эффективности лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК и предупреждение рецидива заболевания. При отсутствии какого-либо лечебного воздействия после остановки АМК частота возникновения рецидива оказалась значительно (70%) и достоверно (p<0,017) выше, чем среди пациенток, получивших противорецидивное лечение (44%). Был выявлен факт более частого установления регулярного ритма менструаций у подростков, четко ассоциирующих возникновение АМК со стрессовой ситуацией. Данная особенность может быть обусловлена установлением правильного функционирования высших отделов репродуктивной системы при устранении стресса, что указывает на важность психологической коррекции в программе реабилитации девочек с АМК.

Согласно данным ретроспективного анализа, лечение оказалось успешным (отсутствие нарушения ритма менструаций и рецидива АМК) у 59%, принимавших витаминные и седативные препараты, у 58% - гестагенные препараты и у 43% пациенток - монофазные КОК с 30 мкг этинилэстрадиола.

Для прогнозирования течения, в том числе рецидива АМК, использовали метод множественного логистического регрессионного анализа.

Длительность негормонального лечения не имела связи с его эффективностью. Итоговая модель успешности применения витаминных и седативных препаратов была статистически значима (p<0,0001) при включении следующих параметров: возраст пациентки (p=0,042), количество рецидивов заболевания (p=0,014) и наличие ВЗОМТ (p=0,008). Риск рецидива АМК можно рассчитать по формуле: **0,040*A + 0,084*B + 0,314*C + 0,249**, где: A=возраст в

годах; B= количество АМК в анамнезе; C=1 (отсутствие ВЗОМТ) и C=2 (наличие ВЗОМТ). Риск рецидива АМК возрастает при значении показателя ≥1,25. Алгоритм имеет 95,3% чувствительность и 64,6% специфичность (AUC=0,739 (0,650-0,827)).

Особенностью лечения монофазными КОК после остановки АМК явилась в 2,8 раз меньшая частота установления регулярных менструаций и в 3 раза большая частота олигоменореи при отмене лечения через 1 месяц по сравнению с продолжившими лечение до 3 месяцев (p<0,04). Увеличение длительности лечения до 6 месяцев не улучшало исходов лечения. Значимыми критериями возникновения рецидива заболевания, оказались завышенная концентрация ЛГ после отмены КОК (p≤0,0001), наличие ВЗОМТ (p=0,019) и сохранение воспалительного типа влагалищного мазка после отмены лечения (p=0,010). Формула расчета риска рецидива АМК после лечения монофазными КОК (30 мкг ЭЭ) выглядит следующим образом: **1,97-0,146*A-0,182*B+0,05*C-0,399*D+0,058*E**, где A=1 наличие стресса как фактора, спровоцировавшего начало АМК и A=2 отсутствие стресса; B=1 наличие ВЗОМТ и B=2 отсутствие ВЗОМТ; C=количество лейкоцитов в поле зрения при проведении микроскопического исследования пристеночного влагалищного мазка (после отмены лечения); D=1 наличие Ureaplasma spp. в титре $>10^4$ и D=2 отсутствие Ureaplasma spp. или наличие в титре $\leq 10^4$ после отмены лечения (ПЦР в реальном времени); E=концентрация ЛГ на 3-5 день 2 самостоятельного менструального цикла после отмены лечения. Риск рецидива АМК возрастает при значении прогнозного критерия ≥2,05. Модель имеет 82,4% чувствительность и 61,3% специфичность, p=0,001, AUC=0,795(0,656-0,934).

С целью определения наиболее эффективной схемы лечения АМК гестагенными препаратами были проанализированы группы пациенток, принимавших дидрогестерон с 11 по 25 день и с 16 по 25 день цикла, а также микронизированный прогестерон с 16 по 25 день цикла.

Необходимо отметить, что длительность приема гестагенов не была ассоциирована с исходами лечения (p=0,4), однако максимальное количество

пациенток с регулярными менструациями стабильно сохранялось после 3 и более месяцев приема препарата (68%). Укорочение срока приема гестагенов у всех пациенток привело к возникновению рецидива заболевания. Частота рецидивов АМК была в 1,8 раз меньше (30%) у пациентов, принимавших дидрогестерон с 11 дня цикла, в отличие от начинавших лечение с 16 дня (53%, p=0,07), особенно в группе девушек в возрасте 15 лет и старше (70,8% имели регулярные менструации без АМК (p=0,02)). Различий в эффективности лечения дидрогестероном и микронизированным прогестероном выявлено не было. Регрессионный множественный анализ позволил вычленить наиболее значимые предикторы рецидива АМК после отмены гестагенных препаратов: стрессовая ситуация как основополагающая причина кровотечения (p=≤0,0001), количество АМК в анамнезе пациентки (p≤0,0001), возраст пациентки (p≤0,0001), а также концентрация ЛГ до начала проведения лечения и уровень эстрадиола плазмы крови после отмены лечения (p=0,038). Модель расчета риска рецидива АМК при лечении гестагенами представлена следующей формулой:

0,199*A+0,228*B-0,432*C+0,0001*D-0,034*E+5,389, где A=количество АМК в анамнезе пациентки; B=возраст пациентки (в годах), C=1 наличие стресса и C=2 отсутствие стресса как триггерного фактора АМК; D=концентрации эстрадиола плазмы крови на 3-5 день 2-го самостоятельного цикла после отмены лечения; E=концентрации ЛГ до начала лечения. Риск рецидива АМК возрастает при значении прогнозного критерия ≥6,79.

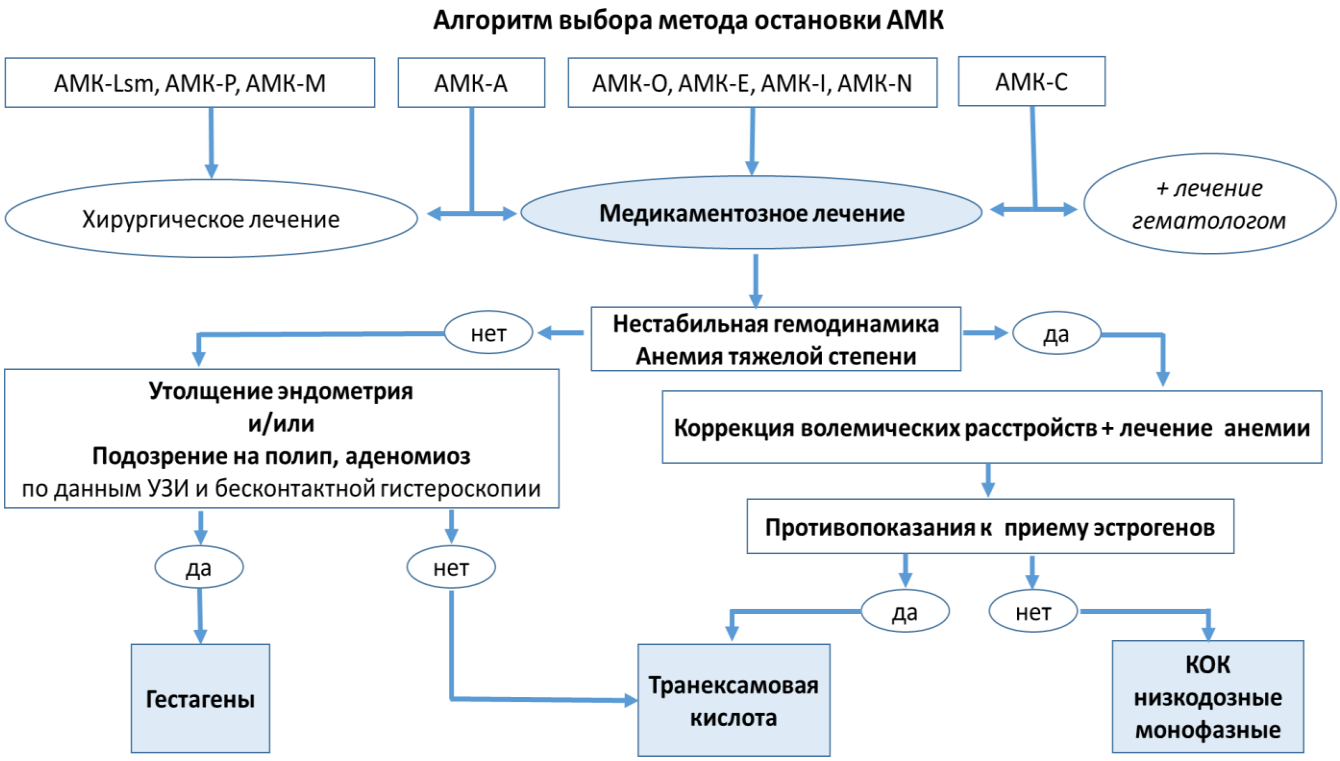
Учитывая выявленную ассоциацию рецидива АМК с наличием ВЗОМТ прицельно проанализированы результаты молекулярно-генетической диагностики вагинального микробиоценоза методом ПЦР в реальном времени при различных исходах терапии у 76 пациенток (таблица 1).

Таблица 1. Микроценоз пристеночной флоры влагалища пациенток с регулярными менструациями и рецидивами АМК после отмены лечения.

	Регулярные менструации	Рецидив АМК	p
Lactobacillus spp.<10^7	29%	95%	<0,001
Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+… >10^4	40%	70%	0,012
Candida albicans>10^3	0%	30%	0,013
Lanchnobacterium spp/+Clostridium spp.>10^4	0%	22,5%	0,036
Ureaplasma parvum>10^4	0%	20%	0,001
Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+…>10^4	4,5%	12,5%	0,043
Atopobium vaginae>10^4	0%	12,5%	0,047

Полученное подтверждение взаимосвязи между возникновением рецидива АМК и наличием ВЗОМТ или дисбиозом влагалищной флоры свидетельствует о необходимости нормализации микроценоза половых путей как значимого фактора регуляции ритма менструаций.

На основании полученных данных был разработан алгоритм выбора метода лечения пациенток с АМК в возрасте от менархе до 18 лет (рисунок 2).



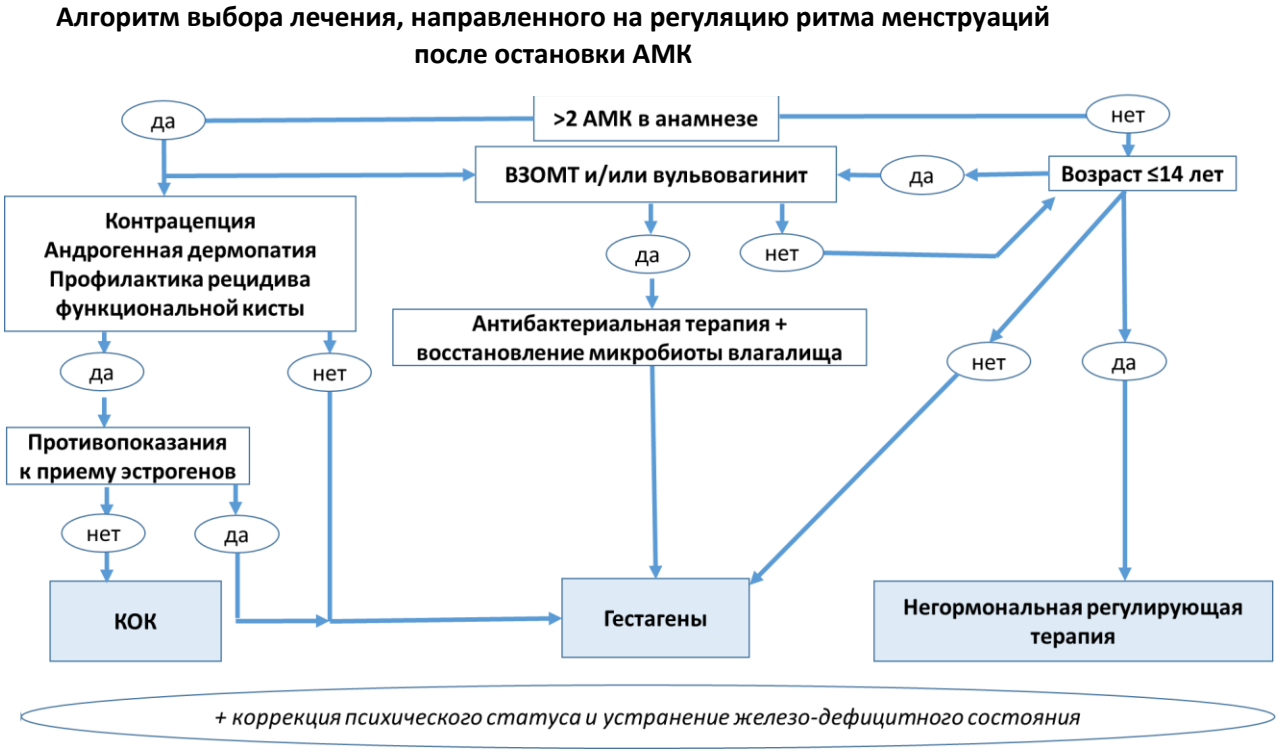


Рисунок 2. Алгоритм лечения пациенток с АМК в возрасте до 18 лет.

Предложенный алгоритм апробирован при выборе лечебной тактики у 145 пациенток с АМК в возрасте от менархе до 18 лет. Результаты персонифицированного лечения АМК оценены спустя 6-12 месяцев после отмены препаратов (рисунок 3).

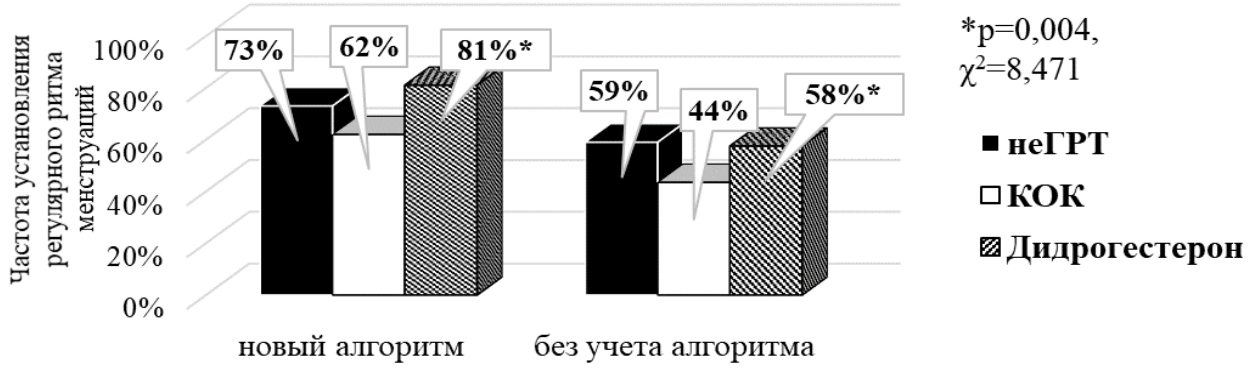


Рисунок 3. Сравнительная эффективность лечения АМК с учетом разработанного алгоритма лечения и до использования нового алгоритма.

По сравнению с представленными ранее данными ретроспективного лечения выполнение разработанного алгоритма ведения пациенток с АМК позволило добиться регуляции менструаций у 73% пациенток, принимавших витаминные и седативные препараты (59% в ретроспективной группе), у 62% -

принимавших КОК (44% в ретроспективной группе) и у 81% - гестагенные препараты (58% в ретроспективной группе). Частота установления регулярного ритма менструаций при лечении по разработанному алгоритму увеличилась с 53% до 77% (p=0,002).

ВЫВОДЫ

1. В структуре причин возникновения АМК в возрасте от менархе до 18 лет лидирующее место (90%) занимают неорганические причины, из которых наиболее частой (56%) является ановуляторная дисфункция. Органическая патология матки выявлена у 10% больных.

2. Клинико-лабораторными параметрами, характерными для пациенток с АМК, являются хроническое (86%), в том числе рецидивирующее (73%) течение заболевания, пролонгированные психотравмирующие события (69%), персистенция функциональных яичниковых кист (67%), дисбиоз микробиоты влагалища (83%) и высокая частота экстрагенитальных заболеваний (49%).

3. Установлена прямая корреляционная связь между объемом кровопотери и повышенной концентрацией эстрадиола в плазме крови (Kendall's t=0,300; p≤0,0001), однако не выявлено связи объема кровопотери с возрастом манифестации, количеством рецидивов заболевания и параметрами УЗИ органов малого таза.

4. У 83% пациенток с АМК выявлен дисбиоз влагалищного биотопа, характеризующийся снижением количества лактобактерий (менее $10^{5,6}$ ГЭ/образец) и увеличением числа условно-патогенных микроорганизмов (свыше $10^{4,0}$) (83%), увеличением количества дрожжеподобных грибов у 18% пациенток (свыше $10^{3,0}$) при отсутствии истинных патогенов и соответствующем нормативным параметрам количестве лейкоцитов при микроскопии влагалищного мазка. Увеличение числа лейкоцитов (>47) в поле зрения (p<0,05) или выявление дисбиоза влагалищного микробиома (p≤0,04) после отмены лечения являются значимыми предикторами рецидива АМК.

5. Применение транексамовой кислоты (96%), монофазных КОК, содержащих 30 мкг ЭЭ в 1 таблетке (100%), и дидрогестерона в суточной дозе 30 мг (100%) имеет

сопоставимую эффективность для остановки АМК. Взаимосвязь срока остановки АМК и индекса массы тела пациентки (r Pirson's=0,626; p<0,0001) указывает на необходимость учета разовой дозы препарата в соответствии с массой тела пациентки (15 мг/кг). Уменьшение суточной дозы (до 60-90 мкг ЭЭ в составе монофазного КОК) при кратности приема каждые 4-6 часов нивелирует частоту нежелательных побочных реакций при сохранении эффективности лечения (100%). Увеличение суточной дозы дидрогестерона (от 20 мг до 30 мг) повышает эффективность гемостатической терапии в 3 раза (от 32% до 100%) (U=68,000; p<0,0001), а полноценное отторжение эндометрия при закономерной менструальной реакции (ΔМ-Эхо=0,72±0,43(CI=0,52-0,84) см) указывает на целесообразность данного вида остановки АМК при необходимости оценки состояния матки. Высокая частота нежелательных реакций (40%) при пероральном приеме микронизированного прогестерона, а также доказанная низкая эффективность этамзилата (34%) не позволяют считать эти препараты приемлемыми для остановки АМК у подростков.

6. Лечение, направленное на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК, достоверно (p<0,017) улучшает прогноз течения заболевания за счет уменьшения (с 70% до 37-41%) риска рецидива кровотечения.

7. Дисбиотические нарушения влагалищного микробиома, наличие воспалительного заболевания органов малого таза, возникновение ретенционных яичниковых кист, а также превышающие возрастные нормативные параметры концентрации ЛГ и эстрадиола после отмены лечения, вне зависимости от возраста пациентки и вида и длительности примененной терапии, являются статистически значимыми факторами риска возникновения рецидива АМК. Использование разработанных прогностических моделей, включающих вышеуказанные параметры, с чувствительностью 82,4-95,3% и специфичностью 61,3%-66,7% способствует оптимизации тактики ведения пациенток с АМК в возрасте до 18 лет. Предложенный алгоритм дифференцированной терапии АМК позволил повысить эффективность лечения с 53% до 77% (p=0,002).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с АМК в возрасте до 18 лет показано проведение полноценного клинико-лабораторного обследования, включающего диагностическую жидкостную гистероскопию при подозрении на наличие органической патологии матки. Ведение пациенток рекомендуется согласно разработанным алгоритмам лечения с учетом оценки предложенных прогнозных критериев рецидива заболевания. При указании на наличие стрессовой ситуации, спровоцировавшей начало АМК, а также при рецидивирующем характере заболевания, необходима психологическая реабилитация пациенток.

2. При отсутствии необходимости хирургического лечения, выбор препарата для гемостатической терапии осуществляется с учетом клинического состояния пациентки и допустимого срока остановки АМК. Препаратом первой линии выбора является транексамовая кислота (разовая доза 15-25 мг/кг, но не более 1000 мг, максимальная суточная доза 4000 мг). Нестабильная гемодинамика и/или анемия тяжелой степени требуют остановки АМК в кратчайший срок при лечении монофазным КОК, содержащим 30 мкг этинилэстрадиола (60-90 мкг ЭЭ в сутки при дробном приеме препарата каждые 4-6 часов до полной остановки АМК). Наличие утолщения эндометрия и/или подозрение на полип, аденомиоз обосновывают применение дидрогестерона (30 мг в сутки в течение 6 дней) для остановки АМК и оценки полости матки при менструально-подобной реакции.

3. Всем пациенткам после остановки кровотечения показано проведение терапии, направленной на регуляцию ритма менструаций. У пациенток в возрасте до 14 лет включительно с впервые возникшим АМК (в том числе с менархе) при отсутствии ВЗОМТ предпочтительна комплексная негормональная витаминотерапия. После остановки АМК монофазными КОК, а также при необходимости получения их дополнительных лечебных преимуществ (андрогенная дермопатия и/или потребность в контрацепции и/или профилактика рецидива функциональной яичниковой кисты) препарат выбора - монофазные КОК. Рецидивирующий характер заболевания и/или возраст старше 14 лет у девушек, не имеющих показаний для назначения КОК, является основанием для

выбора гестагенов. Наибольшую эффективность при меньшем количестве нежелательных побочных реакций имеет схема лечения дидрогестероном по 20 мг в сутки на 11-25 дни менструального цикла в течение не менее 3 месяцев.

4. Учитывая выявленные ассоциации между воспалительным заболеванием органов малого таза (ВЗОМТ), а также дисбиозом влагалищной микрофлоры и рецидивами АМК, необходима комплексная динамическая оценка состояния вагинальной микробиоты и проведение лечения, направленного на устранение ВЗОМТ и достижение нормоценоза влагалищного биотопа.

5. Минимальная длительность лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК – 3 месяца. Увеличение длительности лечения свыше 3 месяцев не повышает его эффективность, но может быть необходимым для гарантированного предупреждения рецидива заболевания (у пациентов с тяжелой железодефицитной анемией, с предстоящими стрессовыми ситуациями (экзамены, перелеты, смена климата), при необходимости устранения проявлений гиперандрогенемии и/или потребности в длительной плановой контрацепции).

6. После отмены лечения необходима оценка предикторов рецидива АМК: для витаминотерапии – возникновение воспалительного заболевания органов малого таза; для КОК - повышение концентрации ЛГ в плазме крови >13 МЕ/л (на 3-5 день 2-го самостоятельного менструального цикла) и/или превышение числа лейкоцитов свыше 47 в поле зрения при микроскопии влагалищного мазка и/или выявление функциональной кисты яичника; для гестагенов - концентрация ЛГ плазмы крови до начала лечения >13,4 МЕ/л и отсутствие нормализации этого пара-метра (снижения на ≥6 МЕ/л) после отмены лечения, а также концентрация эстрадиола >196 пмоль/л через 2 месяца после отмены лечения в сочетании с фолликулярной кистой яичника.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сальникова И.А. Ингибиторы фибринолиза или прогестины: обоснование выбора препарата для гемостатической терапии при аномальных маточных кровотечениях в пубертатном периоде / **Сальникова И.А.**, Уварова Е.В. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. - №1. – С. 18-36 (перечень ВАК РФ).

2. Сальникова И.А. Возможности применения микронизированного прогестерона для лечения аномального маточного кровотечения у девочек-подростков / **Сальникова И.А.**, Уварова Е.В. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. - №4-5. – С. 40-51 (перечень ВАК РФ).

3. Сальникова И.А. Критерии, определяющие эффективность регуляции менструального цикла с применением витаминноминерального комплекса Цикловита у пациенток раннего репродуктивного возраста после остановки маточного кровотечения / **Сальникова И.А.**, Уварова Е.В., Хащенко Е.П. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. - №4. – С. 45-55 (перечень ВАК РФ).

4. Сальникова И.А. Сравнительная эффективность ингибитора фибринолиза и низкодозного перорального комбинированного эстроген-гестагенного препарата в гемостатической терапии аномального маточного кровотечения у подростков / **Сальникова И.А.**, Уварова Е.В., Мамедова Ф.Ш., Иванец Т.Ю., Хащенко Е.П. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – том 15, №3. – С. 72-80 (перечень ВАК РФ).

5. Сальникова И.А. Обоснование эффективности применения аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексном лечении хронического эндометрита у девушек раннего репродуктивного возраста с рецидивом маточного кровотечения / **Сальникова И.А.**, Уварова Е.В. // Акушерство и гинекология. – 2019. - №3. – С. 127-134 (перечень ВАК РФ и МБД).