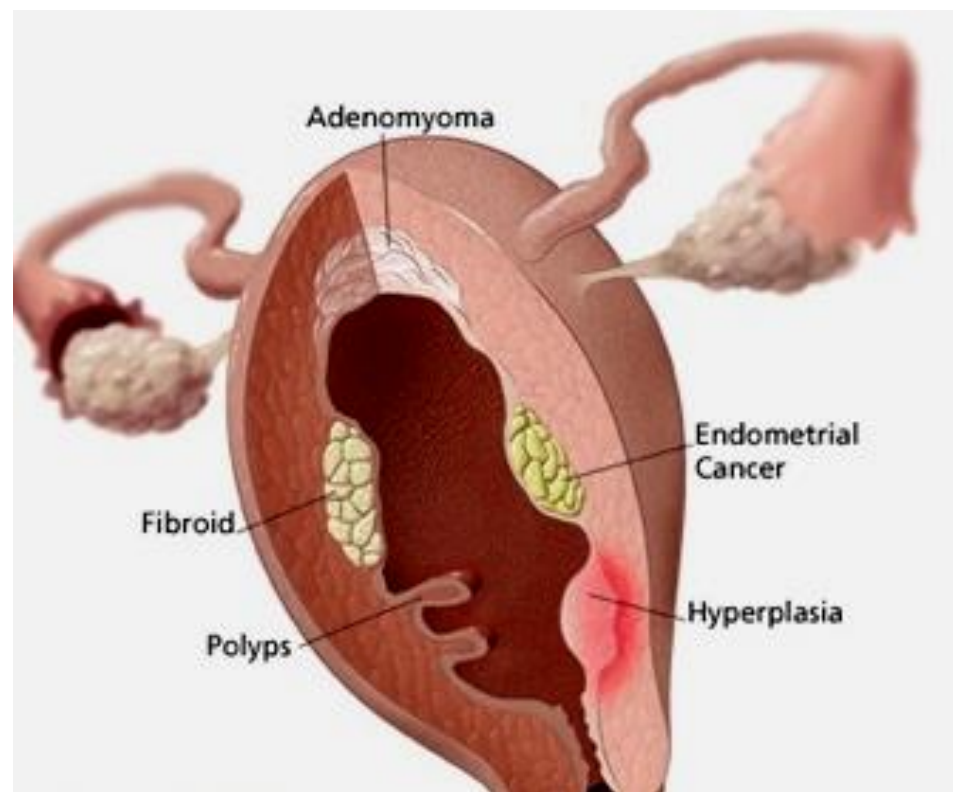


АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Е.А. Эйныш
к.м.н. доцент кафедры
акушерства и гинекологии
Гомельского
медицинского университета



Физиологический менструальный цикл

- **МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ (МЦ)**
(лат. menstruus - месячный, ежемесячный)
 - циклические изменения в организме женщины, преимущественно в звеньях репродуктивной системы,
 - повторяющиеся через определённые промежутки времени,
 - проявляющиеся регулярными маточными кровотечениями - менструациями (menses)

Характеристики нормального менструального цикла (FIGO, 2011)

Параметры	Описательные термины	Показатели
Интервал между менструациями (дни)	Короткий	< 24 (> 4 эпизодов за 90 дней)
	Нормальный	24-38
	Длинный	> 38 (1-2 эпизода за 90 дней)
Продолжительность менструального кровотечения (дни)	Длительная	> 8
	Нормальная	3-8
	Короткая	< 3
Ежемесячная менструальная кровопотеря (мл)	Обильная	> 80
	Нормальная	5-80
	Скудная	< 5

1 уровень регуляции МЦ - кора головного мозга и экстрагипоталамические церебральные структуры

норадреналин,
серотонин,
ГАМК

стимулируют выброс ГнРГ гонадотропной зоной гипоталамуса

Нейротрансмиттеры
(норадреналин, дофамин,
серотонин, ГАМК)
Нейропептиды
(ЭОП –эндорфины,
энкефалины, динарфины)

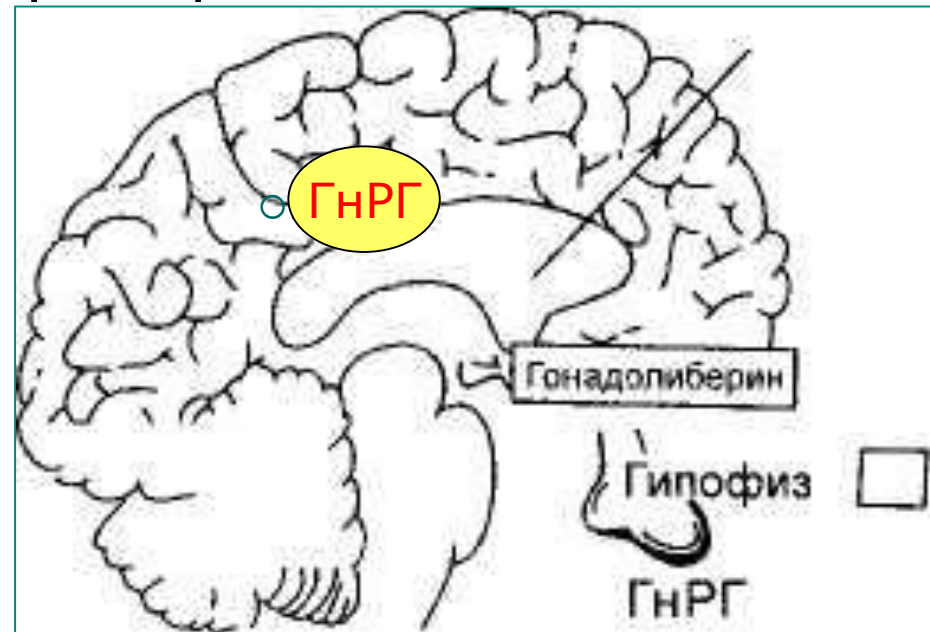
дофамин,
ацетилхолин

ингибируют выброс ГнРГ
гонадотропной зоной
гипоталамуса

ЭОП подавляют секрецию ГнРГ

2 уровень регуляции МЦ – гипофизотропная зона гипоталамуса

- Гипоталамус секретирует ГнРГ, содержащий **РГФСГ и РГЛГ**, которые воздействуют на гипофиз
- Секреция ГнРГ **генетически запрограммирована** и носит цирхоральный (часовой, пульсирующий) характер



3 уровень регуляции МЦ – передняя доля гипофиза:

ФСГ, ЛГ, пролактин

АКТГ, ТТГ, СТГ

Биологические эффекты ФСГ

- стимулирует в яичнике рост и созревание фолликула, пролиферацию его гранулезных клеток,
- увеличивает содержание ароматаз (усиливает превращение андрогенов в эстрогены)
- увеличивает продукцию ингибина, активина и инсулиноподобных факторов роста

Биологические эффекты ЛГ

- совместно с ФСГ вызывает в созревшем доминантном фолликуле овуляцию
- способствует превращению гранулезных клеток фолликула в клетки желтого тела
- стимулирует совместно с пролактином выделение прогестерона желтым телом

Периферические железы внутренней секреции – яичники, надпочечники, щитовидная железа

- **Яичниковый цикл** – физиологические циклические изменения, происходящие в яичнике в течение МЦ
- Фаза роста и созревания фолликула (фолликулярная фаза)
- овуляция
- фаза жёлтого тела (лютеиновая фаза)

Фолликулярная фаза

Фолликул - транзиторное гормонально-активное образование, вырабатывающее преимущественно эстрогены. В нем содержится яйцеклетка

- Рост фолликула начинается под влиянием ФСГ в позднюю лютеиновую фазу и заканчивается пиком выделения ГТ
- продолжительность фазы переменна, при 28 дневном цикле длится 14 дней
- фолликул проходит стадии развития:
 - примордиальный,
 - преантральный,
 - антральный
 - преовуляторный (доминантный)

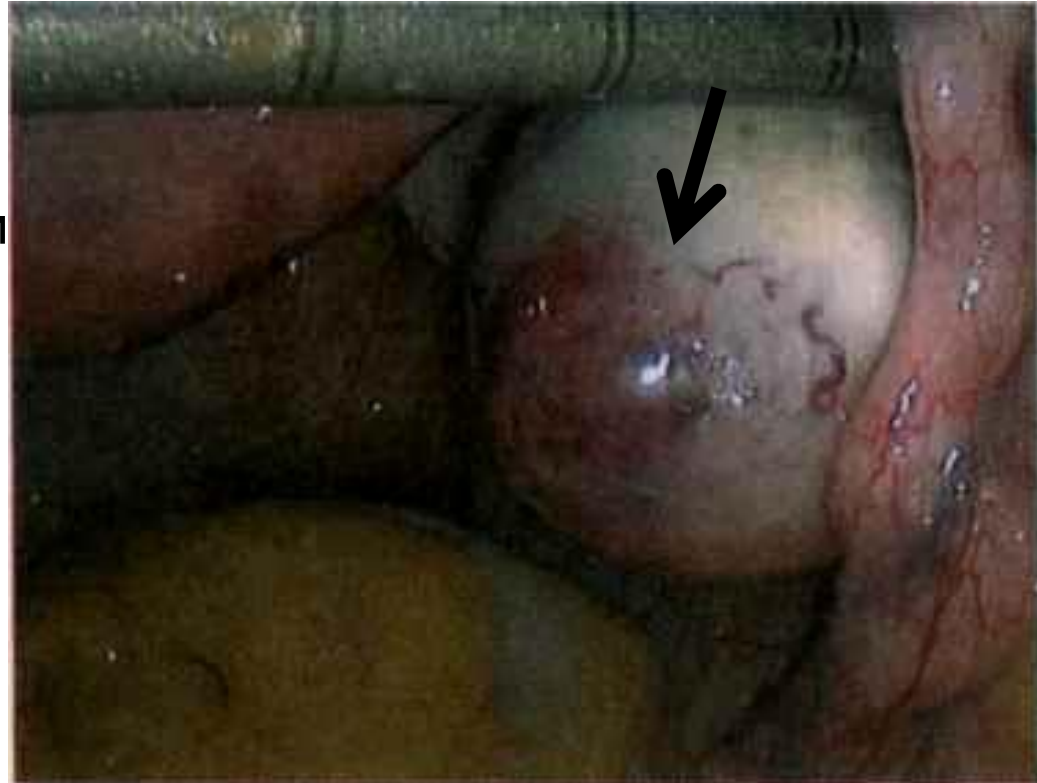
Фолликулярная фаза

Доминантный фолликул -

до 20 мм в диаметре с хорошо васкуляризированными слоями гранулезных и тека-клеток, имеющих большое количество рецепторов к ФСГ и ЛГ

Состав фолликулярной жидкости - эстрогены, окситоцин, вазопресин, ингибин, простагландины класса E и F

Доминантный фолликул в яичнике (лапароскопия)

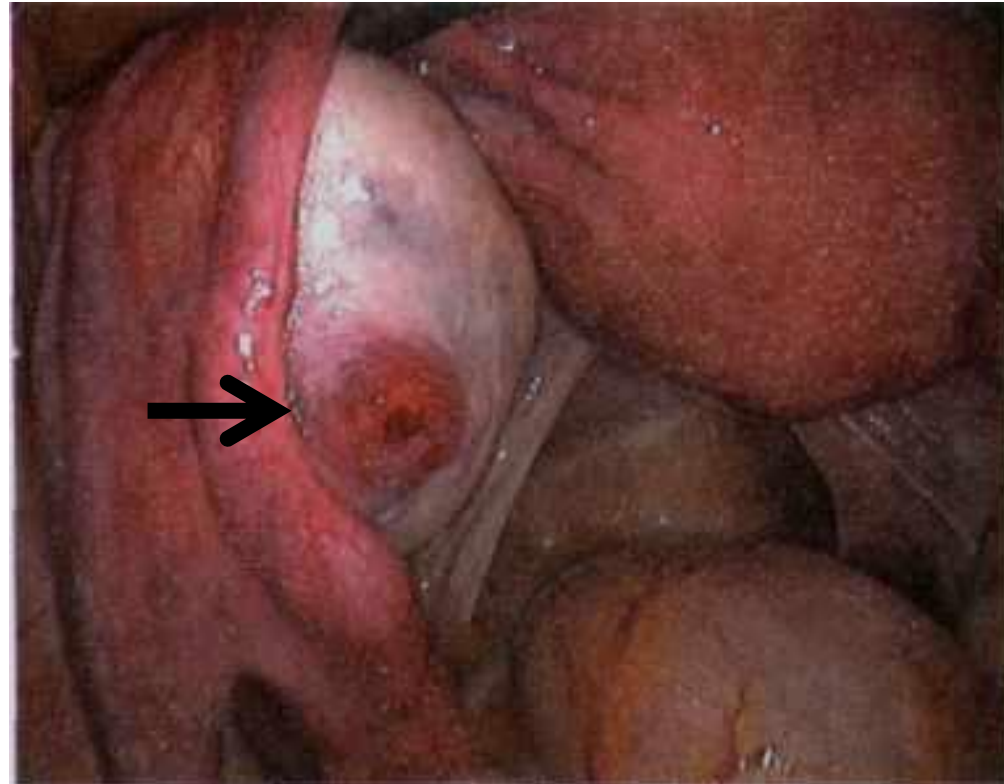


Овуляция

разрыв доминантного фолликула и выход из него яйцеклетки

- подъем уровня эстрогенов стимулирует выделение ЛГ, в яичнике происходит разрыв доминантного фолликула
- яйцеклетка выделяется в брюшную полость
- на месте овулировавшего фолликула образуется желтое тело

Фолликул после овуляции (лапароскопия)

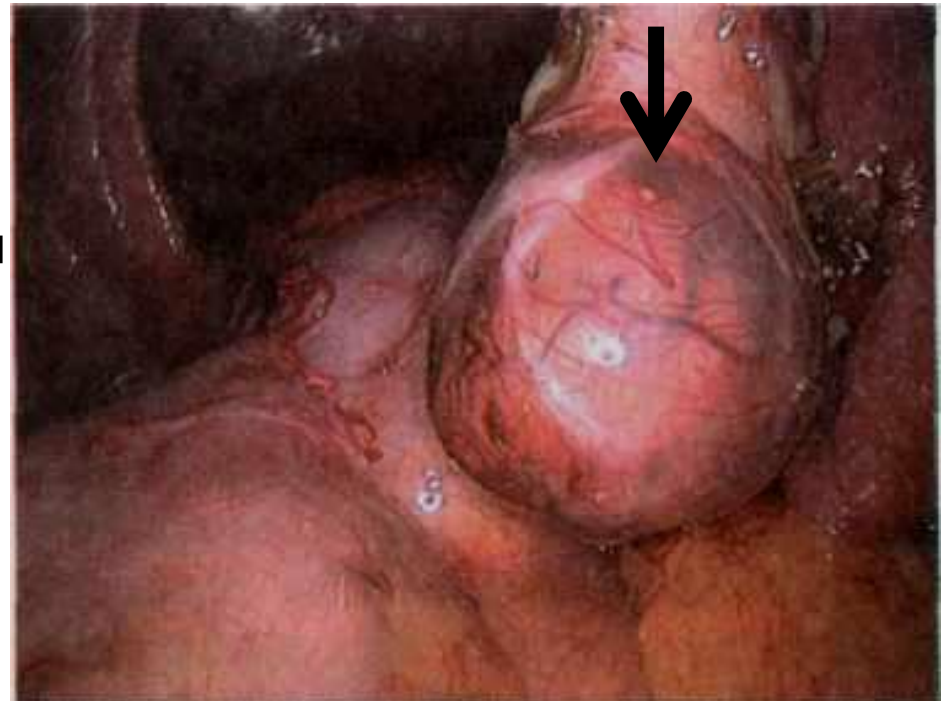


Лютеиновая фаза

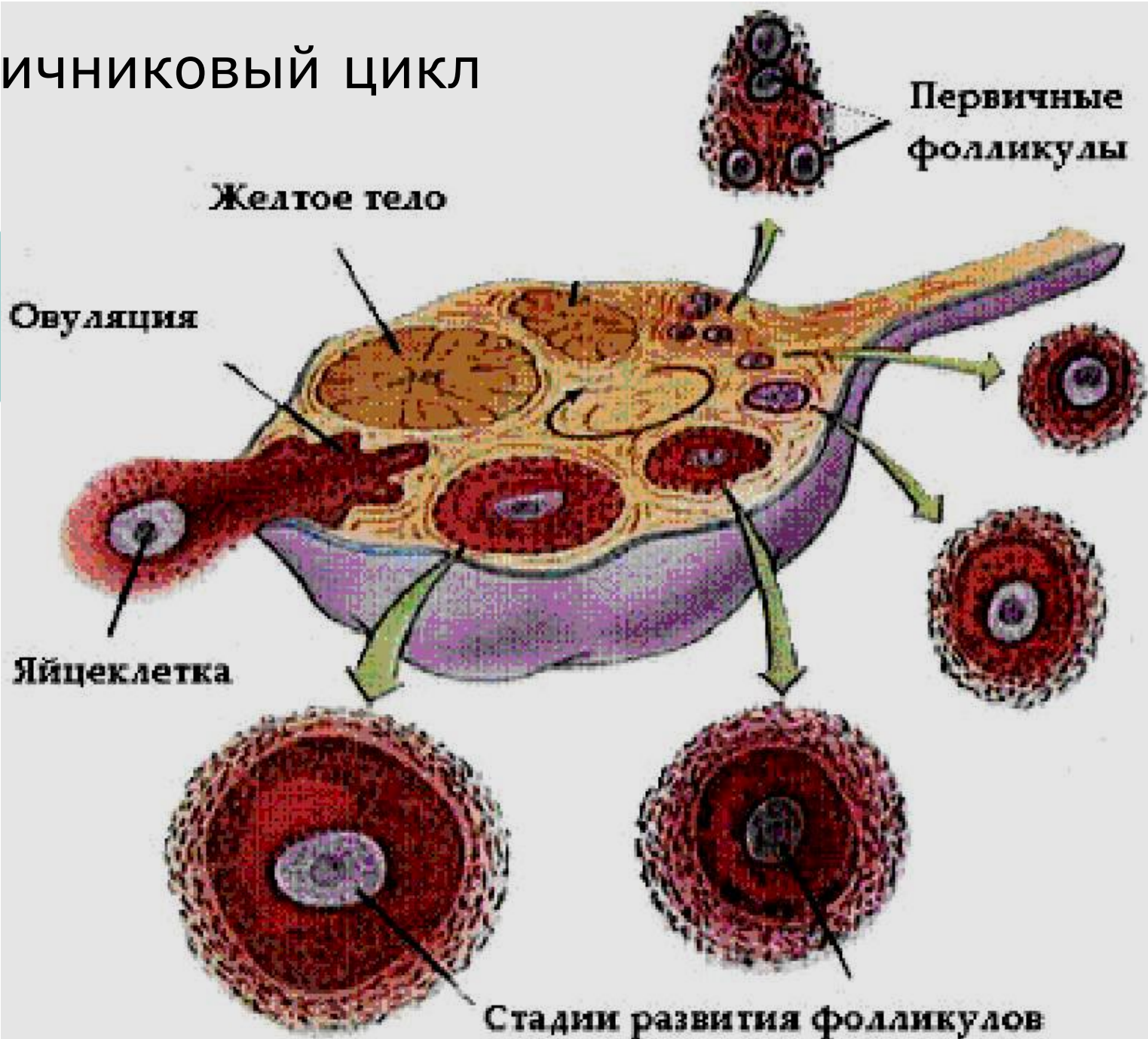
Желтое тело — транзиторное гормонально-активное образование, вырабатывающее преимущественно прогестерон

- функция желтого тела стимулируется ЛГ и пролактином, при наступлении беременности - ХГ
- функционирует в течение 14 дней независимо от общей продолжительности МЦ
- если беременность не наступила, желтое тело регрессирует

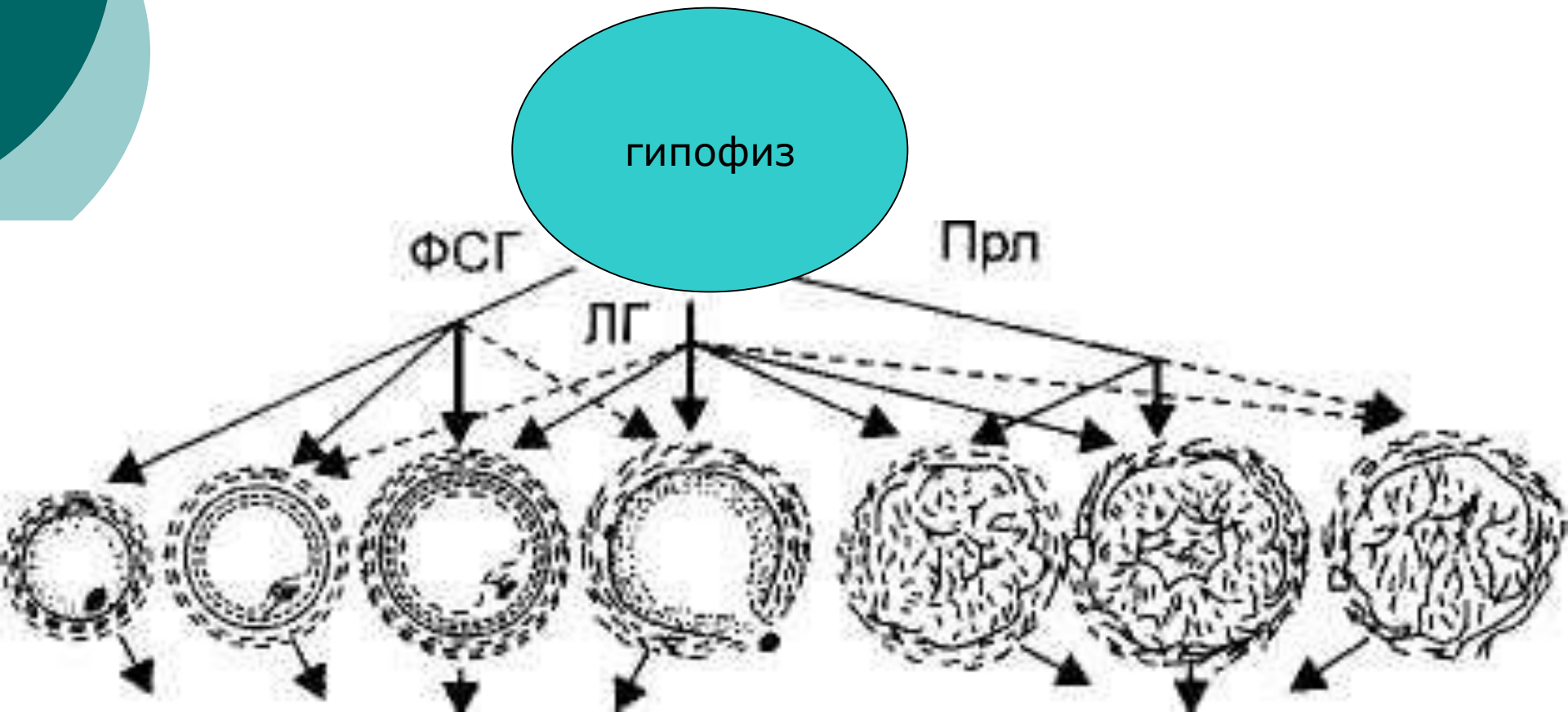
Желтое тело яичника (лапароскопия)



Яичниковый цикл



Регуляція яєчникового циклу




Гормональная функция яичников

- **Синтез женских половых гормонов :**
- эстрогенов (**эстрадиола**, эстриола и эстрона) и **прогестерона**
- андрогенов
- ингибина, простагландинов
- **ОКСИТОЦИНА** - оказывает лютеолитическое действие, обеспечивая регресс желтого тела
- **релаксина** способствует овуляции и оказывает токолитическое действие на миометрий
- **ростовых факторов** –ЭФР ИПФР-1 и 2
 - активируют пролиферацию клеток гранулезы и созревание фолликулов
 - участвуют совместно с ГТ в регуляции процессов селекции доминантного фолликула
 - в атрезии дегенерирующих фолликулов всех стадий
 - в прекращении функционирования желтого тела

5 уровень регуляции МЦ – ткани-мишени

Матка, маточные трубы,
влагалище, молочные железы,
кожа, кости, жировая ткань

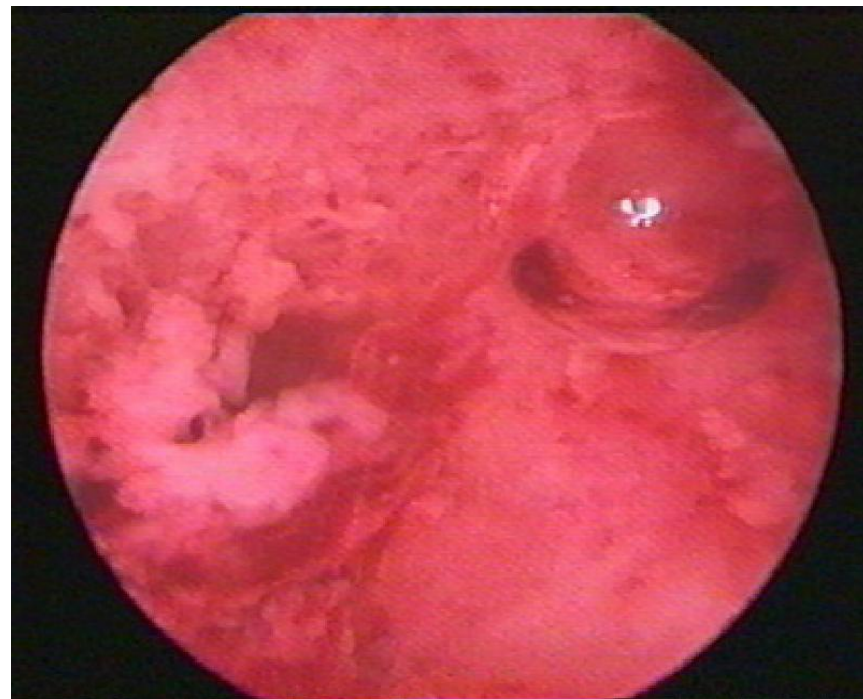
- 
-
- **Маточный цикл** – физиологические циклические изменения в функциональном слое эндометрия
 - фаза десквамации (менструация)
 - Фаза регенерации
 - фаза пролиферации
 - фаза секреции

Маточный цикл

Десквамация

- В яичнике - регресс желтого тела, резкое снижение содержания половых стероидов
- В эндометрии - спазм сосудов МЦР, стаз, тромбоз, гипоксия, некроз, десквамация
- К концу 1-х суток менструации отторгается 2/3 функционального слоя, полная десквамация заканчивается на 3-й день

Эндометрий во время менструации (гистероскопия)

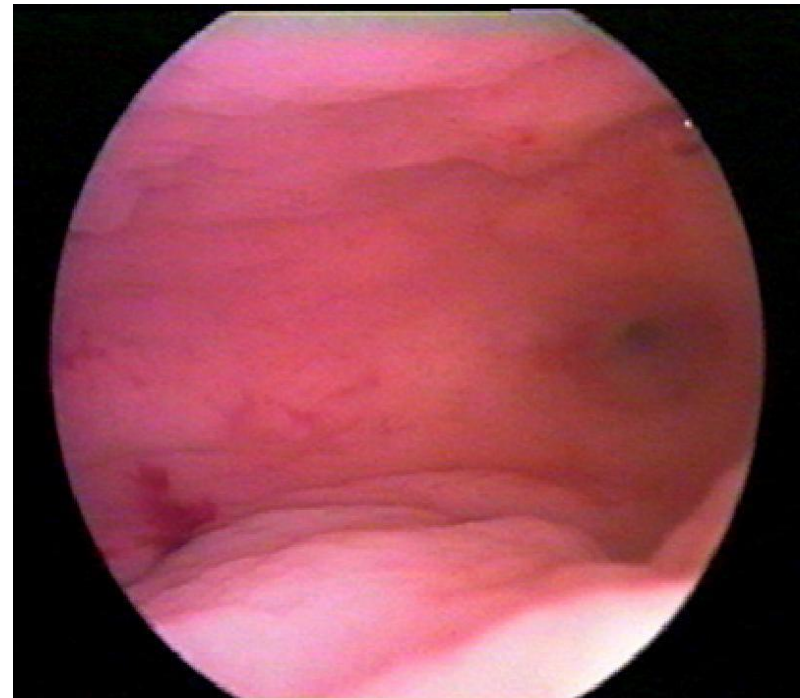


Маточный цикл

Регенерация эндометрия начинается параллельно с отторжением некротизированного функционального слоя

- Основой для регенерации являются эпителиальные клетки стромы базального слоя
- Происходит под влиянием эстрогенов фолликула
- Завешается на 4-й день цикла - раневая поверхность слизистой оболочки полностью эпителизирована

Эндометрий в стадии регенерации (гистероскопия)

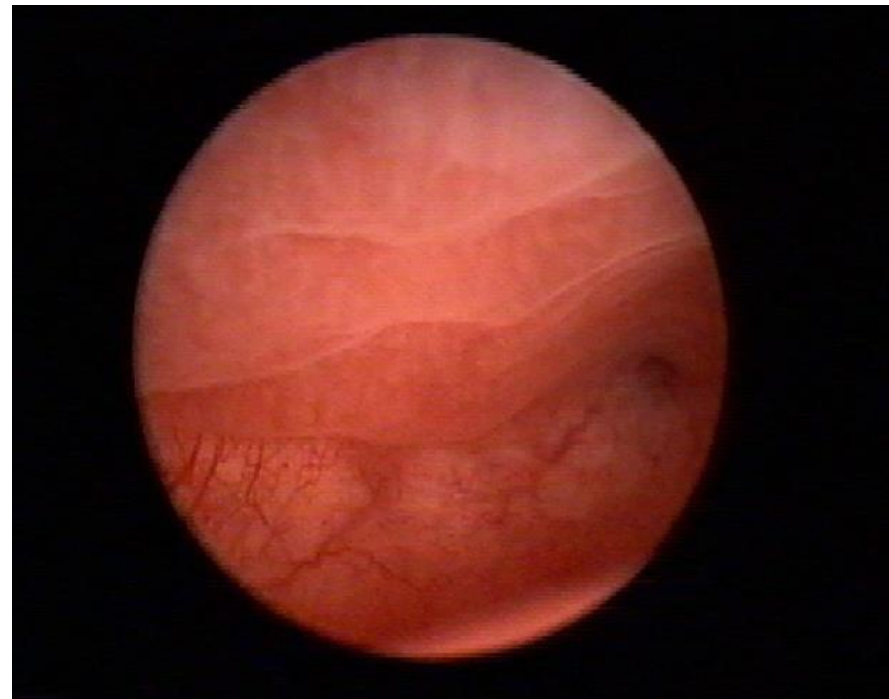


Маточный цикл

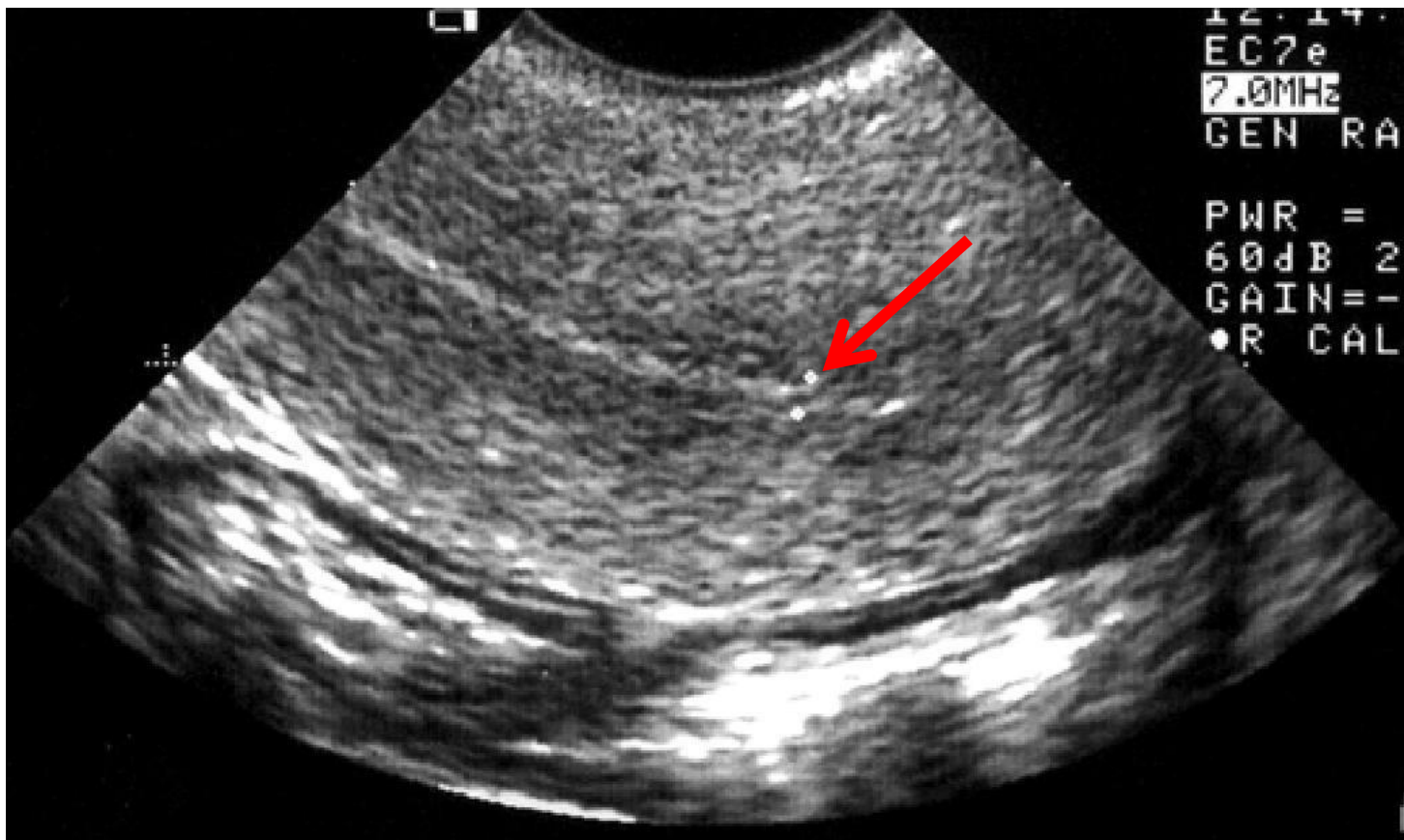
Пролиферация эндометрия продолжается с 5-го до 14 дня МЦ

- Образуется новый функциональный слой эндометрия
- Толщина функционального слоя эндометрия составляет 8 мм (М-эхо на УЗИ)
- Происходит под влиянием эстрогенов фолликула

Эндометрий в стадии поздней пролиферации (гистероскопия)



Эхография матки вагинальным датчиком (М-эхо)



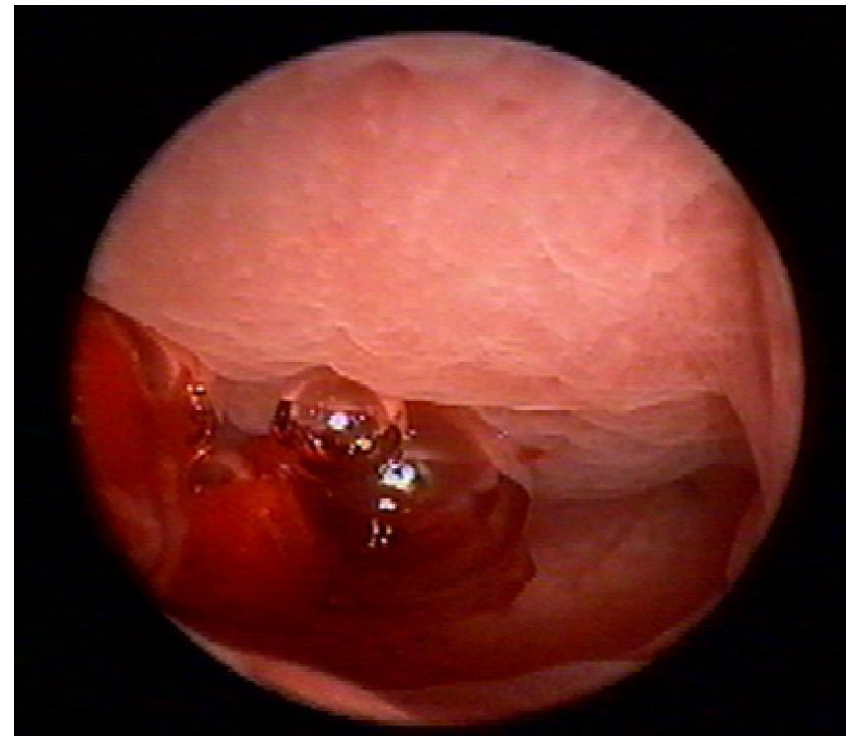
Маточный цикл

Фаза **секреции** -14 по 28 дни МЦ

Эпителий желез вырабатывает секрет, содержащий макроэргические соединения.

- В эндометрии - максимальное количество протеолитических ферментов, в строме - децидуальные превращения
- Максимальная активность секреции -20-21-й дни МЦ (М-эхо 14 мм), что обеспечивают оптимальные условия для имплантации
- Происходит под действием прогестерона, который вырабатывается желтым телом в яичнике

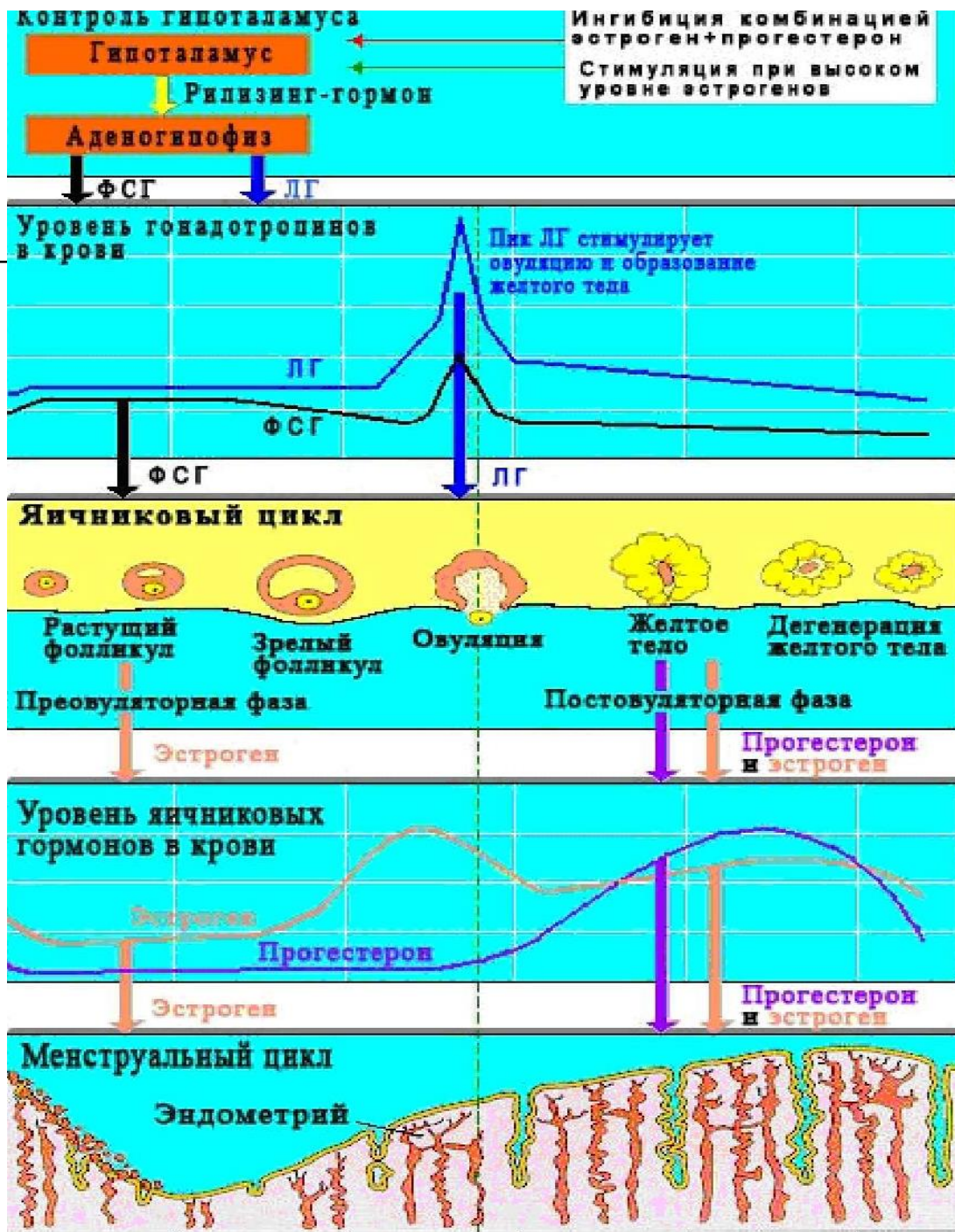
Эндометрий в фазе секреции (гистероскопия)



Принципы работы репродуктивной системы

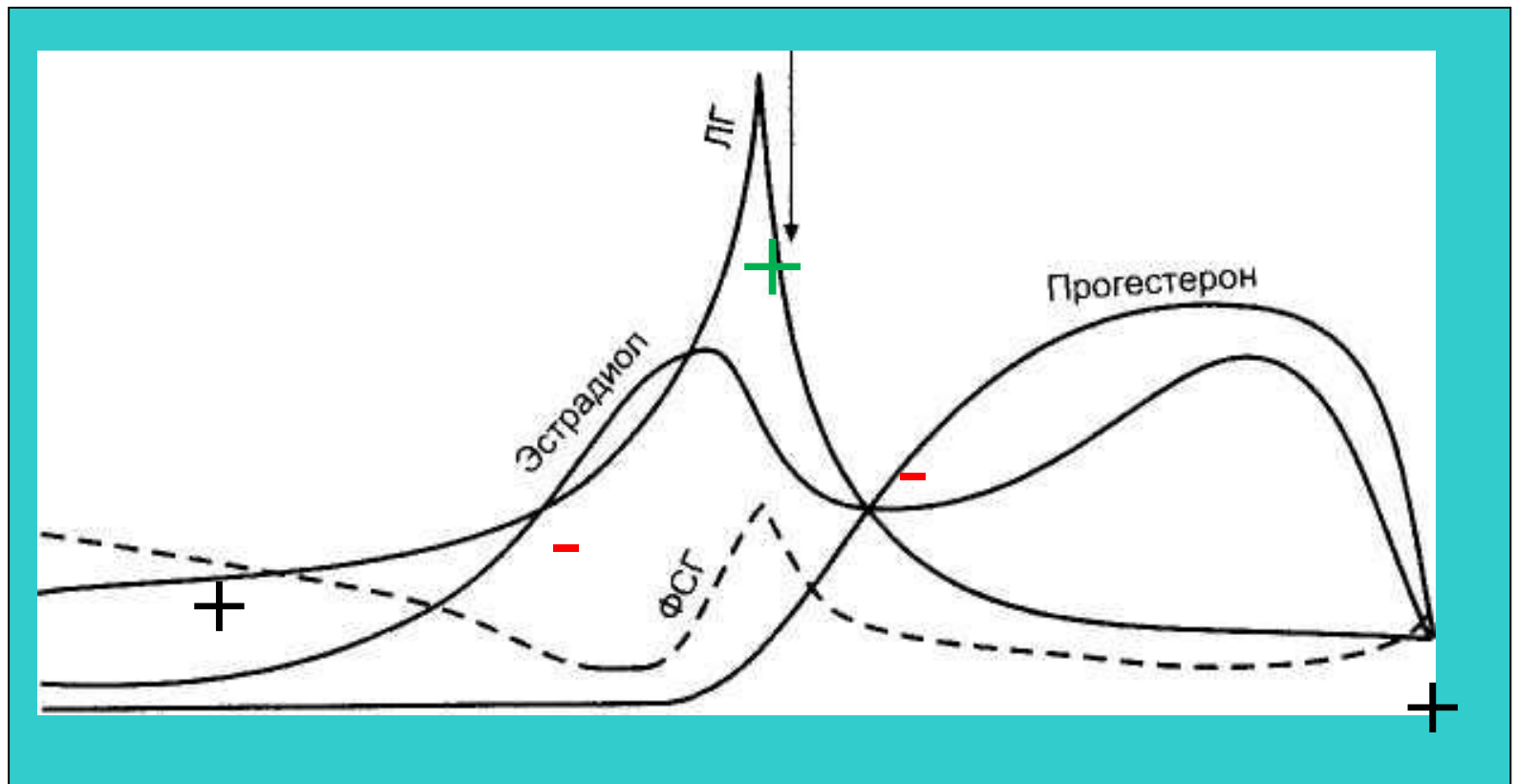
- Цикличность деятельности репродуктивной системы определяется наличием прямой и обратной связи между ее уровнями, которая обеспечивается **специфическими рецепторами к гормонам** в каждом ее из звеньев

Прямая связь



Обратная связь

Между секрецией гормонов функционируют **положительные и отрицательные** прямые и обратные связи



- **Аномальные маточные кровотечения** - это любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста
- Частота АМК у девочек и подростков -10%,
 - ❖ в репродуктивном периоде – 25–30%,
 - ❖ в позднем репродуктивном возрасте – 35–55%,
 - ❖ в перименопаузе –55–60%
- АМК занимают 2 место среди причин госпитализации женщин в гинекологические стационары
- АМК являются наиболее частым показанием для гистерэктомий и абляций эндометрия

Классификационная система маточных кровотечений FIGO (2011)

FIGO classification system for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Malcolm G. Munro et al.; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders



Номенклатурная система для описания
симптомов АМК

Классификационная система причин АМК в
(PALM- COEIN)

- **Аномальные маточные кровотечения** - это любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста

Частота АМК

- ❖ в репродуктивном периоде - 25-30%,
- ❖ в позднем репродуктивном возрасте - 35-55%,
- ❖ у девочек и подростков -10%,
- ❖ в перименопаузе - 55-60%
- АМК занимают 2 место среди причин госпитализации женщин в гинекологические стационары
- АМК являются наиболее частым показанием для хирургического лечения

Номенклатурная система для описания симптомов АМК



Традиционные термины	Термины, предложенные FIGO
ДМК	АМК (овуляторные, эндометриальные, коагулопатические) – abnormal uterine bleeding
Меноррагии	Обильное менструальное кровотечение (ОМК) - heavy menstrual bleeding
Метроррагии/ менометроррагии	Межменструальное маточное кровотечение (ММК) - intermenstrual bleeding нерегулярные длительные и (или) обильные кровянистые выделения, чаще возникающими после задержек менструаций - prolonged menstrual bleeding

Номенклатурная система для описания симптомов АМК



Хроническое кровотечение - это маточное кровотечение, аномальное по объему, регулярности и (или) частоте, наблюдающееся в течение 6 мес., не требующее незамедлительного врачебного вмешательства

- **Острое кровотечение** - эпизод обильного кровотечения, требующий срочного вмешательства с целью предотвращения дальнейшей кровопотери. Острое АМК может возникнуть впервые или на фоне уже существующего хронического аномального маточного кровотечения

Классификационная система причин АМК *PALM-COEIN*



Polyp (полип)

Adenomyosis (аденомиоз)

Leiomyoma (лейомиома)

Malignancy & hyperplasia
(малигнизация и гиперплазия)



Субмукозная

Другая

Coagulopathy (коагулопатия)

Ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция)

Endometrial (эндометриальное)

Iatrogenic (овуляторная дисфункция)

Not yet classified (еще не классифицировано)

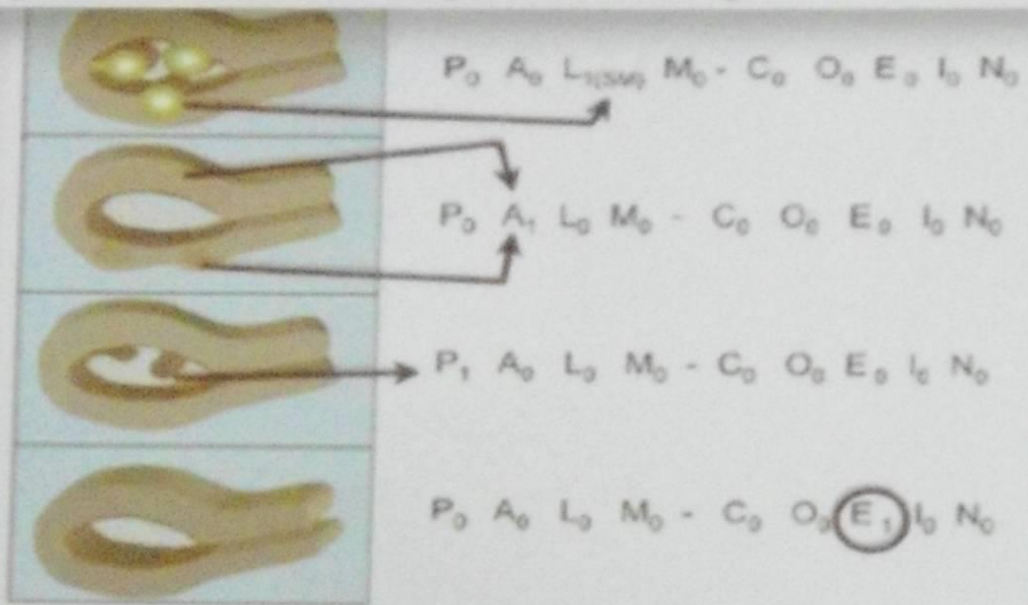


PALM отражает органические или структурные изменения, которые могут быть оценены с помощью методов визуализации или гистопатологии

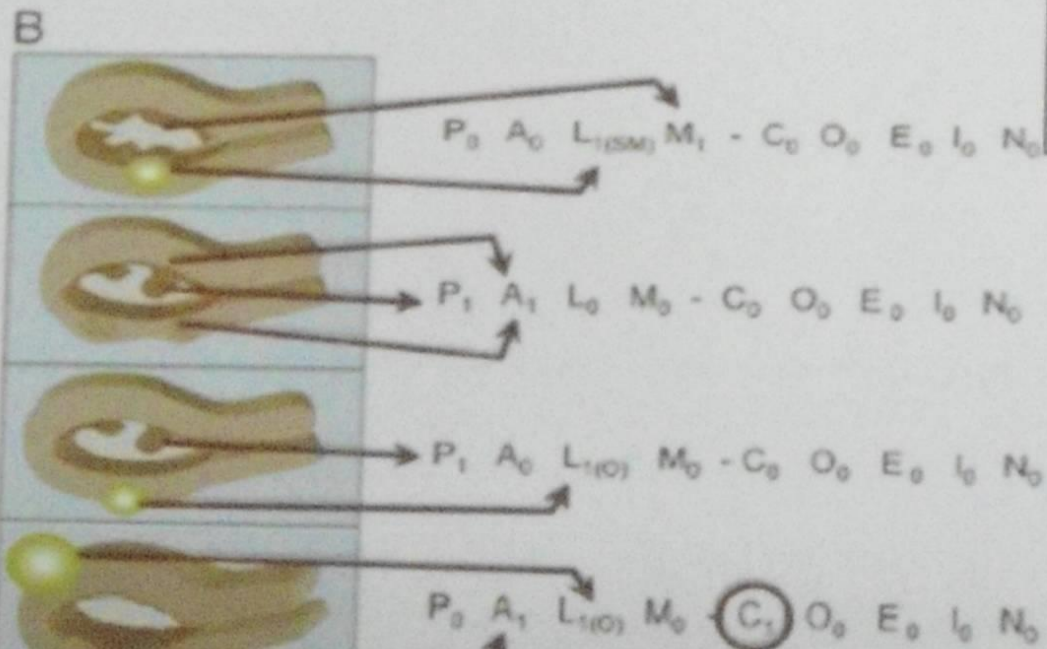


COEIN отражает неорганические причины, не поддающиеся объективизации и пока не классифицированные нарушения

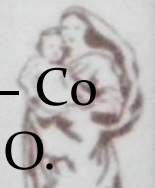
FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age



Во всех случаях, наличие или отсутствие критерия отмечается «0» нет «1» есть



Если у пациентки выявлены нарушение овуляции и субмукозная лейомиома она может быть отнесена к следующей категории: АМК P₀ A₀ L₁(SM) M₀ - C₀ O₁ E₀ I₀ N₀. АМК-LSM; O.



Типы и причины аномальных маточных кровотечений

Циклические
(прогнозируемые)

Непрогнозируемые

ОМК

ММК

ОМК и/или
ациклические
кровотечения

АМК-А-
аденомиоз

АМК-Р-
полип
эндометрия

АМК-О-
овуляторная
дисфункция

АМК-L-
лейомиома

АМК-С- коагулопатии

АМК-М-
гиперплазия или
малигнизация
эндометрия

АМК-Е-
эндометриальные

АМК-И- ятрогенные



Основные
причины
АМК в
различные
возрастные
периоды

Соотношение частых и редких причин АМК в различные возрастные периоды
(по М. Т. Mazur и R. J. Kurman [26] с изменениями)

Возрастной период	Причины АМК
Подростковый	<i>Часто:</i> дисфункциональные кровотечения (ановуляторный цикл), осложнения беременности <i>Редко:</i> хронический эндометрит, патология гемостаза, соматические заболевания
Репродуктивный	<i>Часто:</i> осложнения беременности, хронический эндометрит, дисфункциональные кровотечения (ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы, нерегулярное/неполное отторжение эндометрия, органная патология (лейомиома, полипы эндометрия и цервикального канала), экзогенные гормоны (оральные контрацептивы, прогестины), соматические заболевания <i>Редко:</i> гиперплазия эндометрия, опухоли (рак тела и шейки матки) патология гемостаза
Перименопаузальный	<i>Часто:</i> дисфункциональные кровотечения (ановуляторные циклы), органная патология (гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия и цервикального канала), экзогенные гормоны (оральные контрацептивы, прогестины, заместительная гормональная терапия) <i>Редко:</i> осложнения беременности, хронический эндометрит, аденомиоз, опухоли (рак шейки и тела матки, саркома), патология гемостаза, соматические заболевания
Постменопаузальный	<i>Часто:</i> атрофические изменения, органная патология (гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия), опухоли (рак тела матки), экзогенные гормоны (заместительная гормональная терапия, прогестины, в том числе терапия рака молочной железы) <i>Редко:</i> хронический эндометрит, саркома, патология гемостаза, соматические заболевания

Алгоритм диагностики АМК

I этап	Этап подтверждения наличия кровотечений на основе оценки истинности жалоб
II этап	Этап дифференциально-диагностического поиска и установление диагноза АМК
III этап	Этап установления клинико-патогенетического варианта

Методы оценки менструальной кровопотери

- **Клинические индикаторы маточного кровотечения** (наличие сгустков крови, использование прокладок «супер», одновременное использование нескольких гигиенических средств, смена средств гигиены каждые 1,5-2 часа, наличие следов крови на постельном белье и одежде)

- **90-дневный менструальный дневник** (в норме- общее количество дней кровотечения < 20 за 90-дневный период, нет ни одного эпизода кровотечения > 10 дней)

Полуколичественный метод - пиктограмм менструальной кровопотери (бальная шкала, основанная на числе использованных прокладок и степени их загрязненности, 100 баллов - диагностический признак меноррагии), Janssen J.R., 2001

Количественный алкалин- гематиновый метод (FDA)

Диагностика АМК

Клиническое обследование (жалобы, анамнез; объективное обследование – общий и гинекологический осмотр)

Лабораторная диагностика:

исключение возможной беременности (определение уровня хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови);

- **обследование на наличие анемии** (клинический анализ крови, включая тромбоциты);
- **исключение нарушений свертывающей системы крови:**
- коагулограмма; при подозрении на патологию гемостаза - консультация гематолога и специальное обследование;
- **гормональное обследование** проводится при нерегулярном ритме менструаций (определение уровня гормонов гипофиза, яичников, надпочечников, щитовидной железы);
- **исследование на хламидийную инфекцию** (при высоком инфекционном риске);
- **исключение патологии шейки матки** (тест Папаниколау)

Диагностика АМК

Инструментальные методы диагностики:

- **УЗИ органов малого таза** (трансвагинальное и абдоминальное) рассматривается как диагностическая процедура 1 линии для оценки состояния эндо- и миометрия
- **доплерометрия** дает дополнительную информацию о характере патологии эндометрия и миометрия
- **соногистерография** проводится при необходимости уточнения очаговой внутриматочной патологии, локализации и размеров поражений
- **МРТ** (при наличии множественной миомы матки для уточнения топографии узлов перед планируемой миомэктомией; перед эмболизацией маточных артерий; перед фокусированной ультразвуковой)
- **Диагностическая гистероскопия и биопсия эндометрия** (у пациенток молодого возраста **офисная гистероскопия и аспирационная биопсия**) - золотой стандарт диагностики внутриматочной патологии, предраковых заболеваний и рака эндометрия

Лечение АМК

Определяется клинической ситуацией (интенсивность АМК, острое или хроническое),

- этиологией кровотечения,
- желанием женщины сохранить репродуктивную функцию,
- необходимостью контрацепции,
- сопутствующей экстрагенитальной патологией
- Терапия маточных кровотечений должна воздействовать на патогенетическое звено
- При подборе терапии следует учитывать ее эффективность, безопасность, побочные эффекты, уровень доказательности, регистрацию показаний.

Лечение АМК

- Комплексная гемостатическая терапия (гемостаз)
- Профилактика рецидивов кровотечения и регуляция менструального цикла
- Реабилитация нарушенной репродуктивной функции при снижении фертильности или бесплодии

Гемостаз

Медикаментозный гемостаз показан подросткам, пациенткам молодого репродуктивного возраста групп низкого риска по развитию рака эндометрия,

- при рецидиве кровотечения, если есть нормальный результат гистологического исследования (до 3 мес.)
- **Хирургический гемостаз** показан пациенткам старшего репродуктивного возраста, в пременопаузальном периоде, при наличии ГШ, ДВС, анемии тяжелой степени
- проводится путем удаления слизистой оболочки цервикального канала и полости матки под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием материала

Гемостаз

Препараты 1 линии для медикаментозного гемостаза

- Антифибринолитики
- НПВС
- КОК

Антифибринолитики: транексамовая кислота



Формы выпуска:

**Таблетки по 250 мг
по 500 мг**

**Ампулы
по 250 мг в 5 мл
(50 мг в 1 мл)**

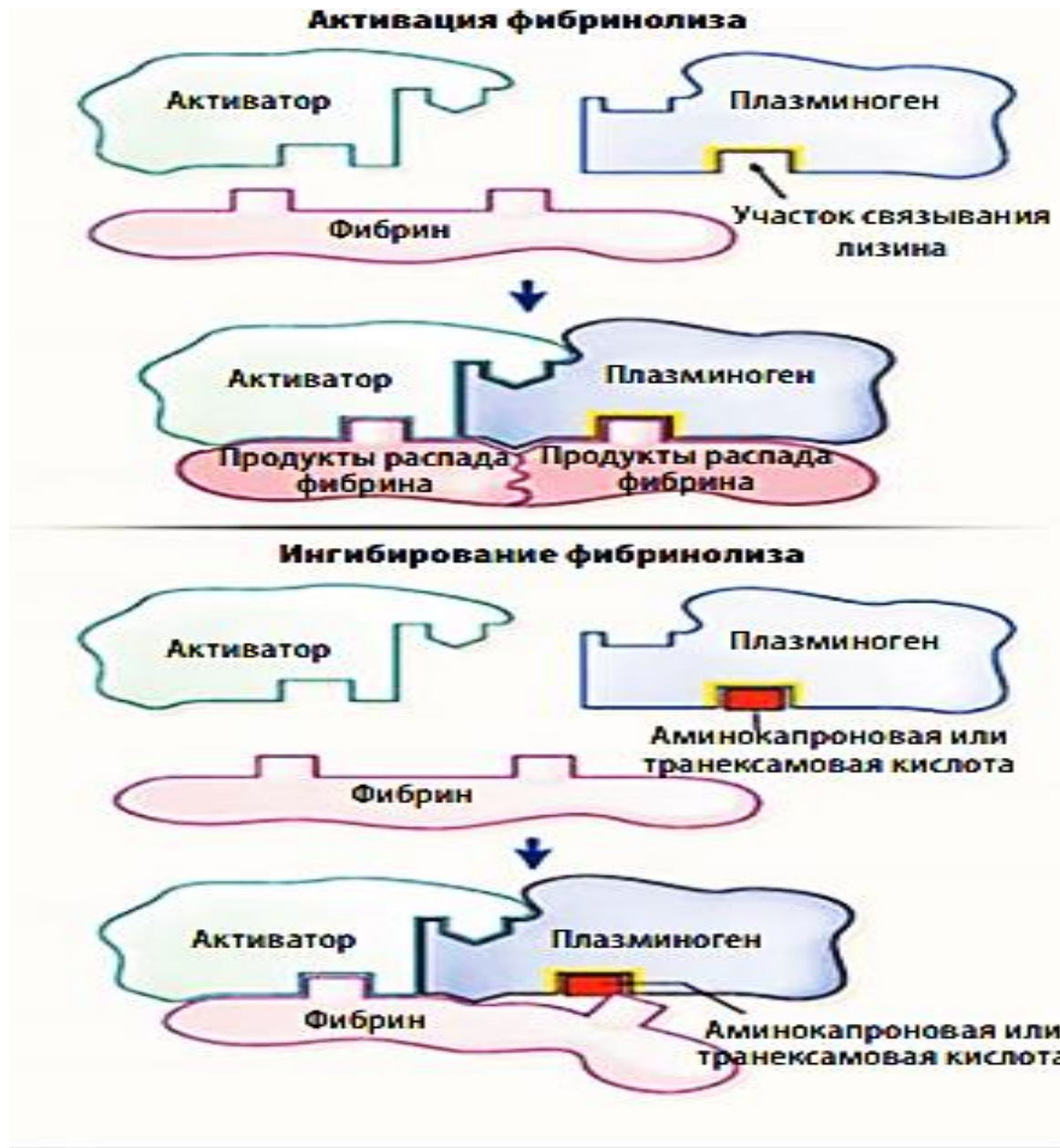
Механизм действия

Снижении активности проактиваторов и активаторов плазминогена

Ингибирование превращения плазминогена в плазмин, снижение фибринолиза

Повышение функциональной активности тромбоцитов

Уменьшение проницаемости стенок сосудов



Механизм действия транексамовой кислоты

Транексамовая кислота

- **Дозы для эффективного гемостаза:**
- Парентерально (в/в) 10 мг/кг каждые 6-8 часов с последующим переходом на пероральный прием по 250-500 мг (1-2 таблетки) 3 раза в сутки в течение 3–5 дней до остановки кровотечения. Суточная доза – до 4 г
- При пероральном приёме в дозе до 4 г/сут **снижает кровопотерю на 45-60%**
- Быстро и эффективно останавливает кровотечение
- Повышение гемоглобина
- Не повышает риск тромбоза
- Улучшение качества жизни (удовлетворенность лечением 60-80%)

Нестероидные противовоспалительные средства

Механизм действия	Клинический эффект
Ингибирование циклооксигеназы и простагландинсинтетазы	Снижение кровопотери на 20-50% (степень снижения выше при более высоких кровопотерях)
Снижение синтеза и изменение баланса ПГ в эндометрии	Уменьшение длительности кровотечения
Ингибирование связывания ПГЕ с рецепторами	Купирование дисменореи, головных болей, связанных с менструацией, диареи
Усиление агрегации тромбоцитов	

Напроксен 500-1000 мг/сут, ибупрофен 600-1200 мг/сут, мефенамовая кислота 500 мг/сут в течение 5 дней или до прекращения менструации

Комбинированные оральные контрацептивы

Механизм действия	Клинический эффект
Подавление гонадотропинов и овуляции	Снижении кровопотери на 40-50%
Ингибирование роста железистого эпителия эндометрия	Регуляция ритма менструации
	Контрацептивный эффект
	Купирование симптомов дисменореи
	Уменьшение симптомов ПМС

Традиционно для лечения маточных кровотечений используют монофазные КОК (доза ЕЕ 100 мкг/сут)

Гормональный гемостаз

Низкодозированные монофазные КОК (ЕЕ-100 мкг/сут)

Схема гемостаза:

КОК по 1 - 1/2 таблетки через каждые 4 часа или по 1 таблетке через час до наступления полного гемостаза с последующим снижением дозы до 1 таблетки в сутки

- Конъюгированные эстрогены, вводимые внутривенно в дозе 25 мг каждые 4-6 часа до полной остановки кровотечения
- Таблетированная форма конъюгированных эстрогенов по 0,625-3,75 мкг каждые 4-6 часа до полной остановки кровотечения с постепенным понижением дозы в течение последующих 3 дней до 1 таблетки (0,675 мг/сут) или эстрадиола (17 β -эстрадиол, эстрадиола валерат) по аналогичной схеме с начальной дозой 4 мг/сут

Препараты 1 линии терапии для противорецидивного лечения АМК

прогестагены длительного действия

комбинированные оральные контрацептивы

- внутриматочная система, выделяющая левоноргестрел
- Проведение общеукрепляющих мероприятий – регуляция режима сна, труда и отдыха, рациональное питание, выполнение правил психологической гигиены.
- Средства, стабилизирующие функцию ЦНС, включающие медикаментозную и немедикаментозную терапию
- Витаминотерапия – комплексные препараты, содержащие цинк
- Лечение анемии (препараты железа, поливитаминные и минеральные средства, в тяжелых случаях кровезаменители и препараты крови).

Сравнительная эффективность методов терапии ДМК

Прогестагены во 2-ю фазу цикла	0-20%
Этамзилат натрия	0-20%
НПВС	30-40%
Антифибринолитики	40-50%
КОК	40-50%
прогестагены по 21 дневной схеме	30-50%
Депо-инъекции и импланты прогестагенов	56-70%
КОК с динамическим режимом дозирования (E2V/DNG)	70-80%
ЛНГ-ВМС	77-97%



Хирургическое лечение АМК



При рецидивирующих маточных кровотечениях, противопоказаниях к гормонотерапии и отсутствии данных о злокачественной патологии половых органов возможно проведение **абляции эндометрия** (гистероскопическую лазерную абляцию (*HLA*); трансцервикальную резекцию эндометрия (*TCRE*); абляцию с применением шарового регулятора; термобаллонную абляцию, лазерную термоабляцию (*ELITT*); гидротермическую абляцию (*HTA*); микроволновую абляцию (*MEA*); абляцию с регулируемым биполярным импедансом), **ЭМА**

- При неэффективности или невозможности проведения гормонотерапии или малоинвазивных методов лечения - гистерэктомия

Диспансеризация пациенток с АМК

- Диспансерное наблюдение у гинеколога в течение 2 лет после нормализации менструального цикла или прекращения менструаций (у пациенток пременопаузального периода)
- Пациенткам рекомендуют ведение менструальных календарей и пикториальных карт менструальной кровопотери для оценки эффективности проводимой терапии
- Гинекологическое обследование и ультразвуковое исследование органов малого таза проводятся каждые 6 мес., по показаниям - соногистерография, гистероскопия с биопсией эндометрия.



Спасибо за внимание!