

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.2.007>



Иванишкина-Кудина О.Л.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
Беларусь

Аномальные маточные кровотечения раннего репродуктивного периода. Возможности терапии препаратом дидрогестерона Дюфастон

Подана: 29.03.2022

Принята: 18.04.2022

Контакты: oxana.kudina@gmail.com

Резюме

Одной из самых сложных проблем в гинекологии является терапия острых маточных кровотечений репродуктивного периода, выбор метода гемостаза и определение противорецидивной тактики лечения. Действия специалистов ограничены возрастными рамками, отсутствием четких клинических рекомендаций, наличием сопутствующих заболеваний, желанием избежать полипрагмазии. В статье представлены данные по клиническому обзору проблемы, собственные данные, касающиеся эффективности комплексной терапии маточных кровотечений пубертатного и раннего репродуктивного периода с применением препарата дидрогестерона Дюфастон, которые были проведены в период COVID-пандемии.

Ключевые слова: COVID-пандемия, аномальные маточные кровотечения, обильные менструальные кровотечения, подростки, ранний репродуктивный возраст, дидрогестерон

Ivanishkina-Kudina O.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Abnormal Uterine Bleeding in Early Reproductive Age. Outlook of Therapy with Dydrogesterone Duphaston

Submitted: 29.03.2022

Accepted: 18.04.2022

Contacts: oxana.kudina@gmail.com

Abstract

One of the most difficult problems in gynecology is the treatment of acute uterine bleeding of the reproductive period and the choice of a hemostasis method and the determination of anti-relapse treatment tactics. The actions of specialists are limited by age limits, the lack of clear clinical recommendations, the presence of concomitant diseases, and the desire to avoid polypharmacy. The article presents data on a clinical review of the problem, own data regarding the effectiveness of complex therapy for uterine bleeding in the puberty

and early reproductive period with the use of dydrogesterone Duphaston, which were carried out during the COVID pandemic.

Keywords: COVID-pandemic, abnormal uterine bleeding, heavy menstrual bleeding, adolescents, early reproductive age, dydrogesterone

■ ВВЕДЕНИЕ

Аномальные маточные кровотечения (АМК) ювенильного возраста или маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП) в Республике Беларусь составляют от 19 до 23% в структуре нарушений менструального цикла (НМЦ) и гинекологической патологии подросткового возраста и являются наиболее распространенной гинекологической жалобой подростков, поступающих для стационарного лечения. Обильные и продолжительные менструальные кровотечения с нерегулярными повторениями являются наиболее частыми клиническими проявлениями АМК. Ановуляторные менструальные циклы, обусловленные незрелостью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, весьма характерны для подросткового возраста. Однако, согласно многочисленным обзорам, почти у 15–20% пациентов с МКПП имеются сопутствующие соматические заболевания или нарушения свертываемости крови, в том числе наследуемые или хронические, которые часто ограничивают врача в лечебной тактике, особенно при выборе гормональной интервенции. Кроме того, возможными причинами АМК могут быть эндокринные нарушения, такие как гипотиреоз, гиперпролактинемия и синдром поликистозных яичников.

Важно! Количество обращений по поводу МКПП значительно выросло в период COVID-пандемии и чаще у пациенток, которые перенесли данное заболевание той или иной степени тяжести.

Исключение нарушений свертываемости крови, особенно болезни Виллебранда, важно для диагностики и лечения, особенно в случаях АМК, которые присутствуют с момента менархе.

В нашем обзоре обсуждаются вопросы эпидемиологии, клинической картины, диагностического подхода и лечения МКПП, а также наш клинический опыт и рекомендации.

Нормальный интервал менструального цикла (МЦ) обычно составляет от 21 до 35 дней, а продолжительность нормальных менструальных выделений обычно составляет 5 дней. Для подросткового и раннего репродуктивного возраста характерны ановуляторные циклы.

Для возникновения овуляторных менструальных циклов необходимо регулярное взаимодействие гипоталамуса, гипофиза, яичников и эндометрия. Импульсы гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) из гипоталамуса индуцируют секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) из гипофиза, и эти гонадотропины индуцируют развитие доминантного фолликула из одного из антральных фолликулов – кандидатов на овуляцию. ЛГ стимулирует клетки теки к делению и выработке андрогенов. ФСГ стимулирует клетки гранулезы к делению и превращению андрогенов в эстрадиол (Е2), и уровень Е2 продолжает расти в

течение фолликулярной фазы. Когда Е2 превышает критический уровень (>200 пг/мл в течение двух дней), уровень ГнРГ повышается с положительной обратной связью и вызывает всплеск ЛГ. Этот всплеск ЛГ активирует протеолитические ферменты, что приводит к разрыву фолликулов и вызывает лютеинизацию гранулезных и тека-клеток, что приводит к заметному увеличению продукции прогестерона.

Е2 индуцирует пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия, рост и васкуляризацию желез, а также выработку как Е2, так и рецепторов прогестерона, тем самым подготавливая эндометрий к ответу на лютеиновую продукцию прогестерона. Прогестерон стабилизирует утолщение эндометрия, влияя на выработку ключевых белков, таких как матриксные металлопротеиназы 1, 3 и 9, которые разрушают внесосудистый и стромальный матрикс. Прогестерон также стимулирует выработку тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена 1, ускоряя коагуляцию и стабилизацию сгустка.

Важно! Часто именно гипопрогестеронемия выявляется у пациенток с повторными маточными кровотечениями, обуславливая их рецидивы в том числе и после терапии эстроген-прогестероновыми препаратами – комбинированными гормональными контрацептивами.

Потенциал гипофиза реагировать на стимуляцию ГнРГ и положительный эффект обратной связи Е2 постепенно улучшаются после менархе. В течение первых двух лет после менархе примерно половина менструальных циклов являются ановуляторными. Однако через пять лет после менархе 75% циклов являются овуляторными, и в течение следующих нескольких лет это число еще больше увеличивается, достигая 80%. Задержка или отсутствие овуляции, физиологической или из-за синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), приводит к недостатку прогестерона и чрезмерной выработке Е2 фолликулами яичников, вызывая пролиферацию эндометрия и склонность к непредсказуемым менструальным кровотечениям как по времени, так и по количеству. По этим причинам ановуляторные циклы являются основной причиной МКПП в подростковом возрасте.

Аномальные маточные кровотечения в подростковом возрасте создают значительные физические, социальные и психоэмоциональные проблемы. Аномальное маточное кровотечение – овуляторная дисфункция (АМК-О) – это подтип АМК, который был недавно классифицирован Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO) и проявляется обильными и нерегулярными маточными кровотечениями из-за отсутствия овуляции и образования желтого тела.

Аномальное маточное кровотечение определяется как кровотечение из тела матки, которое отличается от нормы по продолжительности, объему, частоте и/или регулярности. На АМК приходится половина гинекологических проблем у подростков. Кроме того, некоторые подростки могут не знать, что их характер кровотечения ненормальный, поскольку известно, что менструальные циклы в подростковом возрасте часто бывают нерегулярными, и это часто приводит к позднему обращению к специалисту, как правило, когда уже развиваются осложнения, самое распространенное – это железодефицитная анемия. Основные факторы, вызывающие АМК, могут иметь долгосрочные последствия для репродуктивного здоровья, снижать качество жизни и влиять на посещаемость школы.

Сегодня большинством специалистов, работающих в детской и подростковой гинекологии, признано, что МКПП вызываются дефицитом прогестерона и нестабильной секрецией эстрогенов, что приводит к устойчивой пролиферации эндометрия без полноценного отторжения. Именно поэтому чаще всего при УЗ-исследовании мы видим у таких подростков тенденцию к гиперплазии эндометрия, нередко с признаками железисто-кистозной трансформации, особенно в клинических ситуациях с рецидивирующими, частыми, ациклическими кровотечениями. Именно поэтому проведение УЗ-исследования органов малого таза и особенно оценка эндометрия является обязательным и ключевым для определения тактики лечения.

Период последних 2 лет COVID-пандемии показал, что важным моментом является максимальный клинический анализ при первичном обращении по поводу МКПП: при первичной оценке молодой пациентки необходимо выяснить, является ли кровотечение острым или хроническим, имеет цикличность или нет, есть ли признаки анемии и гемодинамической нестабильности, соматических и психоэмоциональных нарушений. Обязательно соблюдать тщательность сбора анамнеза, физического осмотра, лабораторных исследований и ультразвукового исследования.

Особенности осмотра и консультирования девушек и подростков

Сбор анамнеза следует проводить как в присутствии родителей, так и без них, поскольку на некоторые заданные вопросы подростку может быть трудно откровенно ответить в присутствии родителей, особенно на вопросы, касающиеся сексуальной активности, в то время как вопросы в присутствии родителей могут помочь прояснить ситуацию, например особенности пищевого поведения, характер и ритм жизни, сна, учебные нагрузки или социальные особенности. Анамнез должен включать: менструальный анамнез (возраст наступления менархе, регулярность, продолжительность, количество прокладок/тампонов в день), сексуальный анамнез, наличие хронических соматических заболеваний, текущее/недавнее лечение, симптомы, особенно связанные с такими заболеваниями, как ожирение, СПКЯ, гипотиреоз, гиперпролактинемия, нарушения гипоталамуса или надпочечников, семейный анамнез (коагулопатия, гормоночувствительные опухоли, поведенческие особенности). Обильные менструации в анамнезе после менархе, кровотечения, связанные с хирургическим вмешательством, кровотечения, связанные с лечением зубов, синяки или носовые кровотечения с частотой не менее одного раза в месяц, частые кровотечения десен и симптомы кровотечения в семье могут указывать на наследуемые заболевания свертывающей системы крови.

Гинекологический осмотр органов малого таза с помощью зеркала без острой необходимости не рекомендуется в обязательном порядке у подростков на первичном приеме, не живущих половой жизнью. Это обследование, как и ректальный осмотр, можно отложить до тех пор, пока не будет предпринята попытка медикаментозной терапии маточного кровотечения, поскольку структурные поражения у подростков встречаются очень редко. А вот ультразвуковое исследование органов малого таза дает значимую информацию о структурных изменениях и помогает провести первичную дифференциальную диагностику, особенно у подростков, не склонных к доверительному контакту с врачом, однако которым необходимо исключить травмы половых органов, беременность, наличие инородных тел, другие органические причины менструального кровотечения. УЗ-исследование также дает дополнительную

информацию о толщине эндометрия и состоянии яичников, наличии и подозрении на аномалии и пороки развития репродуктивных органов.

Современный подход к лечению

Лечение МКПП основано на этиологии и патогенетических причинах возникновения и тяжести кровотечения в момент обращения. После исключения других причин ановуляторные обильные кровотечения пубертатного периода успешно лечатся комбинированной гормональной терапией, либо амбулаторно, либо в стационаре, в зависимости от клинических данных и уровня анемии.

Все специалисты, занимающиеся проблемой МКПП, едины во мнении, что лечение маточного кровотечения в пубертатном периоде должно быть комплексным, этиопатогенетическим, поэтапным, индивидуальным для каждой пациентки с позиций целостного организма и его особенностей.

Прежде всего лечение должно быть направлено на обеспечение гемостаза, коррекцию физического и психического статуса пациентки, а также достижение регуляции ритма менструаций с целью профилактики рецидивов МКПП.

Для достижения гемостатического эффекта при маточном кровотечении используют различные медикаментозные средства: ингибиторы фибринолиза; нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); гормоносодержащие препараты (комбинированные оральные контрацептивные средства; прогестагены; препараты, содержащие «натуральные» эстрогены); растительные гомеостатические средства, утеровазотонические препараты, компоненты и препараты крови, а также средства, содержащие факторы свертывания крови, при необходимости препараты железа. С высокой степенью доказательности (А) эффективными для остановки кровотечения являются ингибиторы фибринолиза, НПВС, утеротоники и факторы свертывания крови. В среднем у 23–53% пациентов с МКПП назначается гормональный гемостаз и гормональная терапия в последующем. В Беларуси этот показатель составляет около 28–30%.

Одной из современных стратегий лечения маточных кровотечений раннего репродуктивного периода на фоне ановуляторного нерегулярного менструального цикла является использование прогестерона. Целью данного варианта терапии является планирование упорядоченного кровотечения отмены путем остановки роста эндометрия и трансформации эндометрия, особенно в ситуациях, когда есть необходимость в условно-контролируемом режиме либо есть противопоказания для назначения гормонального гемостаза эстрогенсодержащими препаратами. В ряде медицинских обзоров специалистов, работающих именно с женщинами молодого возраста и подростками, дидрогестерон показал замечательные преимущества.

Дидрогестерон представляет собой ретропрогестерон, активный при пероральном приеме, стереоизомер прогестерона, молекулярная структура которого незначительно отличается от природного прогестерона. Дидрогестерон имеет самое близкое сходство с молекулой прогестерона в ряду синтетических гестагенов. Наличие дополнительной двойной связи в β -углеродном кольце, а также ретроинверсия атома водорода и метильной группы в молекуле обеспечивают высокую селективность дидрогестерона к клеточным рецепторам прогестерона.

Дюфастон имеет высокую биодоступность при пероральном приеме и стабильные фармакокинетические показатели, не имеет термогенного эффекта, не оказывает отрицательного влияния на функцию печени, не влияет на тромбоцитарную

агрегацию, активность факторов коагуляции и систему фибринолиза, а также не подавляет овуляцию в терапевтических дозах и наряду с этим позволяет добиться полноценной секреторной трансформации эндометрия.

Однако, хотя все больше данных свидетельствует о хорошей эффективности дидрогестерона при лечении нарушений менструального цикла, исследования, направленные на его эффективность у пациентов с АМК, часто ограничены возрастными показаниями. Мы предложили настоящее клиническое ретроспективное исследование в условиях COVID-пандемии, проведенное на базе кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО, 2-й городской детской клинической больницы г. Минска, 3-й городской клинической больницы г. Минска для оценки эффективности применения препарата Дюфастон (дидрогестерона) у пациенток с МК раннего репродуктивного периода.

Пациенты

Наблюдение пациентов происходило в сложный период COVID-пандемии с декабря 2020 г. по февраль 2022 г. Мы набрали в общей сложности 34 пациенток в возрасте 11 лет и старше (до 21 года), которые страдали нерегулярными менструациями в течение как минимум 3 месяцев, с диагнозом «маточное кровотечение» и получали в качестве основной терапии препарат дидрогестерон для регуляции менструального цикла. Гормональный гемостаз непосредственно осуществлялся препаратом Дюфастон по схеме 10 мг 3 раза в день в течение 10 дней.

21 (61,7%) пациентка получала перорально препарат Дюфастон по 1 таблетке (10 мг) два раза в день с 16-го по 25-й день каждого цикла последовательно в течение минимум 3 циклов. 13 (38,2%) молодых женщин получали дидрогестерон с 11-го по 25-й день МЦ в течение не менее 3 МЦ. Выбор назначения схемы применения основывался на данных УЗ-исследования: при М-ЭХО >12 мм в режиме 16–25-й дни, при М-ЭХО <12 мм – 11–25-й день МЦ.

Критерии исключения при назначении дидрогестерона включали использование оральных контрацептивов для контрацепции в течение последних 6 месяцев или гормональный гемостаз КОК, прием глюкокортикоидов в течение последнего 1 месяца, гиперпролактинемия в анамнезе, дисфункцию щитовидной железы или симптомы, связанные с дефицитом эстрогенов, наличие подтвержденной патологии свертывающей системы крови.

Контрольные посещения пациентов с учетом COVID-пандемии были запланированы на следующие 3 визита для каждого пациента:

- 1) в любой день следующего цикла до 16-го дня цикла для контроля УЗ-данных и клинического течения;
- 2) через 3 менструальных цикла в любой день между 1-м и 7–8-м днем в цикле;
- 3) в любой день в течение 1 недели после прекращения кровотечения отмены через 6 МЦ.

Средний возраст в группе исследования составил $15,7 \pm 2,1$ года. В их числе 11 (32,3%) пациенток были в возрасте 11–15 лет, 19 (55,8%) пациенток с отягощенным экстрагенитальным анамнезом (сахарный диабет 1-го и 2-го типов, СПКЯ, гиперандрогенические состояния подросткового периода).

Продолжительность заболевания (из анамнеза) – от 6 месяцев до 2 лет.

У 24 девочек (70,5%) маточное кровотечение произошло на фоне регулярного менструального цикла, при этом ни одна из них не отмечала причинно-следственной

связи с каким-либо экзогенным фактором или стрессовым воздействием, обострением хронического заболевания, изменением режима стандартной терапии, резким изменением образа жизни или питания.

Однако у 31 (92,4%) подростка отметилась четкая анамнестическая связь с перенесенной COVID-инфекцией разной степени тяжести и в различном временном интервале – от 1 до 8 месяцев перед развитием маточного кровотечения.

Средняя продолжительность менструального возраста составила $4,7 \pm 2,1$ у 10 (64,5%) пациенток – после периода нерегулярных менструаций. Впервые в жизни МКПП имело место у 7 пациенток (20,5%), у 27 (78,5%) на момент включения в исследование это был уже повторный эпизод.

Обращало на себя внимание, что 21 (61,7%) подросток обратился в интервал от 21 до 37 дней от начала заболевания, непосредственно в 1–5-й дни обратилось только 4 (11,8%) человека, что еще раз свидетельствует о несерьезности в отношении к маточному кровотечению со стороны пациентки и неосведомленности молодых пациенток и их родителей в отношении репродуктивного здоровья, недооценке значимости и необходимости регулирования обильных менструальных выделений. Положительным моментом являлось то, что 27 (79,1%) девочек были направлены к гинекологу врачами смежных специальностей.

Клинически выделялись две группы:

- 1) 18 (53%) девочек с обильными кровянистыми выделениями на момент обращения;
- 2) 16 (47%) на фоне длительных перемежающихся по обильности кровяных выделений.

Наличие сексуальной жизни отметили 13 пациенток (38,2%), применение гормональной контрацепции, в том числе экстренной, – 0, попытки вмешиваться негормональными симптоматическими терапевтическими методами с отрицательным либо крайне непродолжительным эффектом были у 27 (79,4%) пациенток.

Наиболее частыми соматическими жалобами являлись жалобы на чувство общей слабости и повышенной утомляемости – 17 пациенток (50,0%), пропуски учебного процесса в течение нескольких дней отмечались у 32 (98%), частые мигренеподобные головные боли у 9 человек (26,7%), 7 пациенток (20,5%) отмечали дискомфорт и умеренную болезненность в нижней части живота.

Изменения в течении сопутствующей соматической патологии не отмечались.

Обследование

У всех пациенток применялся минимальный стандарт обследования:

- 1) данные клинического анализа крови;
- 2) гемостазиограммы;
- 3) исследование половых гормонов крови, ЩЖ, пролактина;
- 4) эхографическое исследование органов малого таза.

Проявления анемии ($Hb < 100$ g/l) выявлены у 19 пациенток (52,0%), при этом 17 из этих 19 пациенток с анемией (92,0%) – это девочки с длительным, более 2 недель, характером заболевания, что свидетельствует о высоком риске и однозначной связи развития анемии у женщин с длительной менструальной потерей крови.

В гормональном статусе пациенток обратило на себя внимание повышение уровня пролактина выше среднестатистического возрастного интервала – 540–980

мМЕ/л, что говорит о возможном развитии транзиторной идиопатической, возможно, стрессовой гиперпролактинемии, которая после окончания лечения восстанавливалась у всех до нормальных возрастных значений.

Из значимых изменений обращало на себя внимание наличие гиперэстрогении на фоне нормальных уровней ЛГ и ФСГ: концентрация эстрадиола в плазме крови у 16 пациенток в группе исследования составила от 568,0 до 788,0 пмоль/л.

Уровень прогестерона в среднем был ниже возрастных норм – 0,3–2,2 нмоль/л.

Важным клиническим и диагностическим маркером является эхографическое исследование органов малого таза, особенно в условиях, когда нет возможности полноценного лабораторного исследования параметров крови (COVID-пандемия), кроме того, исследование М-Эхо является отправной точкой для определения режима и метода гемостаза, а также маркером адекватности терапии. Толщина эндометрия на момент кровотечения была в среднем $1,2 \pm 0,7$ см, при этом у 54,2% (18 человек) М-Эхо было от 1,4 см, что говорит о высокой склонности к развитию гиперпластических процессов в эндометрии на фоне длительного менструального кровотечения, неполноценности процессов десквамации на фоне относительной гиперэстрогении и вероятно гипопрогестеронемии.

Терапия

Препарат Дюфастон пациентки получали по окончании эффективного гормонального гемостаза и с момента начала нового менструального цикла (кровотечение отмены) по описанной выше схеме, в режиме по 1 таблетке 10 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 10 дней (16–25-й день цикла) или 14 дней (с 11-го по 25-й день цикла), продолжительностью от 3 до 9 менструальных циклов.

Основная цель заключалась в наблюдении за процентом пациенток, у которых менструальные циклы вернулись к норме (определяемой как 21 день – 35 дней) после 3 циклов лечения дидрогестероном. Вторичные цели заключались в том, чтобы узнать долю пациенток, у которых менструальный цикл вернулся к норме после 6 циклов лечения дидрогестероном.

Остановка кровотечения во всей контрольной группе на первом цикле применения дидрогестерона произошла у 32 пациенток (98,2%), одна пациентка перешла в течение недели на гемостаз КОК по причине нарастающей анемии и отсутствия клинически выраженного эффекта, и одна пациентка отказалась от применения дидрогестерона из собственных соображений (продолжила терапию только препаратом железа в сочетании с утеротоническим препаратом).

Назначаемая нами комплексная терапия МПКК при первичном обращении включала применение дидрогестерона по 10 мг 2–3 раза в день в течение 10–15 дней, НПВС (индометацин в таблетках по 25 мг 2 раза в день 5 дней или суппозитории ректальные диклофенак 50 мг ректально 5 дней), при необходимости (очень обильные кровотечения) – транексамовая кислота 0,5 г 3 раза в день 5 дней. Применения утеротонических препаратов не было в данной группе.

Уже после первого курса лечения и на протяжении приема Дюфастона отмечено быстрое уменьшение длительности и обильности кровотечения.

Маточные кровянистые выделения полностью прекращались на 4–7-й день у всех пациенток.



По окончании применения препарата после 3 МЦ регулярный менструальный ритм ± 2 дня сохранился в 71,7% случаев (26 человек), рецидив кровотечения возник у 3 пациенток (8,8%). Наблюдаемый регулярный ритм менструального цикла был продолжительностью 21–28 дней при сроке менструального кровотечения от 4 до 6 дней и при умеренных по обильности и безболезненных кровяных выделениях.

При этом 26 пациенток (76,3%) предпочли продолжить прием Дюфастона до 6–9 месяцев для спокойствия и уверенности в эффективности терапии и с целью предотвращения рецидивов на фоне неблагоприятной эпидемиологической обстановки, которая могла усложнить доступность и возможность быстрого обращения к врачу и обследования в полном объеме.

Задержка менструации по окончании лечения максимально на 4–6 дней была только у 2 (7,2%) пациенток, однако в последующем они тоже отмечали установление регулярного менструального цикла.

Эффективность регулирующей терапии препаратом Дюфастон

Проведенный анализ эффективности лечения Дюфастоном с целью остановки кровотечения и его последующей регуляции выявил, что:

- 1) у 29 пациенток (85,2%) установился регулярный менструальный цикл после 6–9-месячной терапии;
- 2) количество рецидивов крайне мало (только у 2 пациенток);
- 3) задержка менструации на 3–6 дней была только у 2 (7,2%) пациенток;
- 4) 99% пациенток восстановили регулярный менструальный цикл без рецидивов МКПП;
- 5) удовлетворенность терапией отметили 32 пациентки (90%);
- 6) значимые побочные явления и осложнения не отмечались.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение в качестве регулирующей терапии препарата Дюфастон для проведения гемостатической терапии является эффективным.

Оптимальная длительность лечения препаратом Дюфастон как с целью непосредственного гемостаза, так и противорецидивного без изменения гормонального компонента составила от 10 дней до 9 мес. Прием Дюфастона в течение 3 и 6 месяцев позволил получить наиболее благоприятные результаты, когда в 66,7% случаев (24 пациентки) после отмены регулирующей терапии установился регулярный ритм менструаций.

Длительность регулирующей терапии Дюфастоном в течение 6–9 месяцев позволяет добиться наибольшей эффективности лечения.

Важно! Отмечалось достоверное снижение уровней пролактина у пациенток после терапии и на фоне нормализации менструального цикла, что позволяет рекомендовать его как препарат первой линии выбора для женщин с ограничениями по применению эстрогенных препаратов. Других значимых и достоверных различий в лабораторных исследованиях выявлено не было, однако это не является полностью однозначным с учетом небольшого количества молодых женщин и ограниченных условий (COVID-пандемии).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности успешного применения препарата Дюфастон с целью гормонального гемостаза и последующей терапии и регуляции менструального цикла у молодых девушек, особенно при гипер- или нормоэстрогенных типах МКПП, наличии гиперпластических изменений в эндометрии по данным УЗ-исследования.

Оптимальная длительность регулирующей терапии Дюфастоном – не менее 3 месяцев и не более 9 месяцев.

Назначение Дюфастона возможно с 16-го или 11-го по 25-й день менструального цикла в зависимости от данных М-Эхо по УЗ-сканированию.

Противорецидивная терапия дидрогестероном может быть также рекомендована с 5-го по 25-й день МЦ у женщин с выраженной гипопрогестеронемией и тенденцией к повторным гиперпластическим изменениям эндометрия.

Препарат Дюфастон может быть рекомендован как препарат первого выбора у пациенток с противопоказаниями к применению КОК, в том числе у пациенток с транзиторной идиопатической или стрессовой гиперпролактинемией, наличием хронической соматической патологии, в условиях ограниченного контроля со стороны врача (COVID-пандемия), однако нуждающихся в безотлагательной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Veselova N. Pubertal uterine bleeding (pathogenesis, diagnosis, treatment) (PhD Thesis), M., 2007; 271 p.
2. Debol'skaya A. Optimising the management algorithm for adolescent girls with recurrent uterine bleeding (PhD Thesis), M., 2009; 149 p.
3. Lobodina I. Optimizing the management of uterine bleeding in puberty (PhD Thesis), M., 2008; 150 p.
4. Uvarova E., Veselova N., Belokon' I. Objectivity and appropriateness of hormonal treatment of girls with uterine bleeding at puberty. *Reproductive health of children and adolescents*. 2008;5:53–65.
5. Uvarova E., Veselova N., Meshkova I. On the standards of diagnosis and therapy of uterine bleeding at pubertal period. *RMJ*. 2005;13(1):48–52.
6. Uvarova E., Veselova N. Rationale for the choice of gestagens for the treatment of uterine bleeding in puberty. *Russian Bulletin of Obstetrics and Gynecology*. 2005;5:61–63.
7. Uvarova E., Veselova N., Sal'nikova I. Results of micronized progesterone in adolescent girls with uterine bleeding. *Reproductive health of children and adolescents*. 2005;1:28–33.
8. National Institute for Health and Care Excellence. *Heavy menstrual bleeding: assessment and management*. London (UK): NICE; 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>. Retrieved January 7, 2019.
9. Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. Committee Opinion No. 557. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2013;121:891–6.
10. Venkateswaran L., Dietrich J.E. Gynecologic concerns in pubertal females with blood disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26:80–5.
11. Haamid F., Sass A.E., Dietrich J.E. Heavy menstrual bleeding in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30:335–40.
12. Smith Y.R., Quint E.H., Hertzberg R.B. Menorrhagia in adolescents requiring hospitalization. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1998;11:13–5.
13. Hurwitz A., Massone R., Lopez B.L. Acquired bleeding disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31:1123–45.
14. Dowlut-McElroy T., Williams K.B., Carpenter S.L., Strickland J.L. Menstrual patterns and treatment of heavy menstrual bleeding in adolescents with bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28:499–501.
15. Mikhail S., Kouides P. Von Willebrand disease in the pediatric and adolescent population. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23 (suppl 6):3–10.
16. Byams V.R., Kouides P.A., Kulkarni R., Baker J.R., Brown D.L., Gill J.C. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States haemophilia treatment centres. Haemophilia Treatment Centres Network Investigators. *Haemophilia*. 2011;17 (suppl 1):6–13.
17. Diaz R., Dietrich J.E., Mahoney D.Jr, Yee D.L., Srivaths L.V. Hemostatic abnormalities in young females with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27:324–9.
18. Bruner A.B., Joffe A., Duggan A.K., Casella J.F., Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet*. 1996;348:992–6.
19. Falkingham M., Abdelhamid A., Curtis P., Fairweather-Tait S., Dye L., Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2010;9:4.
20. Johnson S., Lang A., Sturm M., O'Brien S.H. Iron deficiency without anemia: a common yet under-recognized diagnosis in young women with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29:628–31.
21. El-Nashar S.A., Shazly S.A. Pictorial blood loss assessment chart for quantification of menstrual blood loss: a systematic review. *Gynecol Surg*. 2015;12:157–63.
22. Sekhar D.L., Murray-Kolb L.E., Kunselman A.R., Paul I.M. Identifying factors predicting iron deficiency in United States adolescent females using the ferritin and the body iron models. *Clin Nutr ESPEN*. 2015;10:118–23.
23. Powers J.M., Buchanan G.R. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28:729–45, vi–vii.
24. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention [published erratum appears in *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:924]. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1–137.
25. Pecchioli Y., Oyewumi L., Allen L.M., Kives S. The utility of routine ultrasound in the diagnosis and management of adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30:239–42.

26. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Practice Bulletin No 128. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2012; 120:197–206.
27. Tranexamic acid oral. *Facts & Comparisons [after login]*. St. Louis (MO): Wolters Kluwer Health, Inc; 2019. Available at: <http://fco.factsandcomparisons.com/fco/action/home>. Retrieved May 20, 2019.
28. Chi C., Pollard D., Tuddenham E.G., Kadir R.A. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23:215–22.
29. Thorne J.G., James P.D., Reid R.L. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception [commentary]? *Contraception.* 2018;98:1–3.
30. Napolitano L.M., Kurek S., Luchette F.A., Anderson G.L., Bard M.R., Bromberg W. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. EAST Practice Management Workgroup, American College of Critical Care Medicine (ACCM), Taskforce of the Society of Critical Care Medicine (SCCM). *J Trauma.* 2009;67:1439–42.
31. Parker R.I. Transfusion in critically ill children: indications, risks, and challenges. *Crit Care Med.* 2014;42:675–90.
32. Carson J.L., Stanworth S.J., Roubinian N., Fergusson D.A., Triulzi D., Doree C. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016, Issue 10. Art. No.: CD002042. doi: 10.1002/14651858.CD002042.pub4.
33. Revert M., Rozenberg P., Cottenet J., Quantin C. Intrauterine balloon tamponade for severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2018;131:143–9.
34. Halimeh S. Menorrhagia and postpartum haemorrhage in women with rare bleeding disorder. *Thromb Res.* 2015;135 (suppl 1):34–7.
35. James A.H., Kouides P.A., Abdul-Kadir R., Dietrich J.E., Edlund M., Federici A.B. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158:124–34.
36. Hamani Y., Ben-Shachar I., Kalish Y., Porat S. Intrauterine balloon tamponade as a treatment for immune thrombocytopenic purpura-induced severe uterine bleeding. *Fertil Steril.* 2010;94:2769.e13–5.
37. Handa V.L., Le L.V. *Te Linde's atlas of gynecologic surgery. 12th ed.* Philadelphia (PA): Wolters Kluwer; 2019.
38. Davies J., Kadir R.A. Heavy menstrual bleeding: an update on management. *Thromb Res.* 2017;151 (suppl 1):70–7.
39. Kuhn W., Heuner A., Humpel M., Seifert W., Michaelis K. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception.* 1997;56:379–85.
40. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (52 mg) for idiopathic heavy menstrual bleeding: a health technology assessment. Health Quality Ontario. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2016;16:1–119.
41. Gupta J.K., Daniels J.P., Middleton L.J., Pattison H.M., Prileszky G., Roberts T.E. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial. ECLIPSE Collaborative Group. *Health Technol Assess.* 2015;19:i–xxv,1–118.
42. Shaaban M.M., Zakherah M.S., El-Nashar S.A., Sayed G.H. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial [published erratum appears in *Contraception* 2011;84:112]. *Contraception.* 2011;83:48–54.
43. Endrikat J., Shapiro H., Lukkar-Lax E., Kunz M., Schmidt W., Fortier M. A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:340–7.
44. Lukes A.S., Reardon B., Arepally G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. *Fertil Steril.* 2008;90:673–7.
45. Kingman C.E., Kadir R.A., Lee C.A., Economides D.L. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG.* 2004;111:1425–8.
46. Schaedel Z.E., Dolan G., Powell M.C. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1361–3.
47. Silva C.D., Geraldes F., Silva I.S. Levonorgestrel intrauterine system as a treatment option for severe menorrhagia in adolescent with type III von Willebrand disease. *BMJ Case Rep.* 2013;bcr2013008833.
48. Counseling adolescents about contraception. Committee Opinion No. 710. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2017;130:74–80.
49. Adeyemi-Fowode O.A., Santos X.M., Dietrich J.E., Srivaths L. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use in female adolescents with heavy menstrual bleeding and bleeding disorders: single institution review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:479–83.
50. McLean E., Cogswell M., Egli I., Wojdyla D., de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12:444–54.
51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Iron deficiency – United States, 1999–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:897–9.
52. Cooke A.G., McCavit T.L., Buchanan G.R., Powers J.M. Iron deficiency anemia in adolescents who present with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:247–50.
53. Beaumont H.H., Augood C., Duckitt K. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001017. doi: 10.1002/14651858.CD001017.pub2.
54. Behera M.A., Price T.M. Dysfunctional Uterine Bleeding. *eMedicine.* 2009. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/257007-overview>
55. Fraser I.S. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum. Reprod.* 2007;22:635–643.
56. *Dysfunctional Uterine Bleeding. ACOG's Practice Guidelines.* 2010. Available at: <http://www.mdguidelines.com/dysfunctional-uterine-bleeding>
57. Endometrial bleeding The ESHRE Carpi Workshop Group. *Hum. Reprod. Update.* 2007;13(5):421–431.
58. Farquhar C., Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000154. doi: 10.1002/14651858.CD000154.pub2.
59. Hickey M., Higham J.M., Fraser I. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007, Issue 4. Art. No.: CD001895. doi: 10.1002/14651858.CD001895.pub2.
60. Hickey M., Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum. Reprod. Update.* 2003;9(5):493–504.
61. Ely J.W., Kennedy C.M., Clark E.C. Abnormal Uterine Bleeding: A Management Algorithm. *J. Am. Board Fam.* 2006;19(6):590–602. doi: 10.3122/jabfm.19.6.590.
62. Southern California Permanente Medical Group's. *Acute uterine bleeding unrelated to pregnancy.* Pasadena (CA): Kaiser Permanente Southern California, 2006; 27 p.
63. Lethaby A., Augood C., Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007, Issue 4. Art. No.: CD000400. doi: 10.1002/14651858.CD000400.pub2.
64. Lobo Rogerio A. Abnormal Uterine Bleeding: Ovulatory and Anovulatory Dysfunctional Uterine Bleeding, Management of Acute and Chronic Excessive Bleeding. *Comprehensive Gynecology. 5th ed.* Mosby Elsevier, 2007.