

Оптимизация тактики ведения пациенток с рецидивами маточных кровотечений пубертатного периода

В.О. Андреева

Адрес для переписки: Вера Олеговна Андреева, vandreyeva2008@yandex.ru

Изучение этиологии и патогенеза маточных кровотечений пубертатного периода (МКПП) в аспекте нарушения равновесия системных процессов пролиферации и апоптоза может помочь в дифференцированном выборе терапевтических мероприятий, определить показания к назначению гормональных препаратов, их состав и длительность приема. На основании изучения патогенетической и прогностической роли нарушений системной продукции маркера эффекторного этапа апоптоза каспазы-8 разработан способ прогнозирования рецидивов МКПП. С целью оптимизации тактики ведения таких пациенток проведен сравнительный анализ эффективности применения двух препаратов – гормонального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, и прогестагена дидрогестерона.

Ключевые слова: маточные кровотечения пубертатного периода, пролиферация, апоптоз, гормональные контрацептивы, эстрадиола валерат/диеногест

Введение

Более 1,5 млрд людей на Земле – молодежь от 10 до 25 лет. Сохранение здоровья сегодняшних детей и подростков – первоочередная задача медиков. Одной из акту-

альных проблем педиатрической гинекологии остаются маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП), составляющие от 10 до 37,3% в структуре гинекологических заболеваний детского

и юношеского возраста. В настоящее время МКПП встречаются чаще чем у каждой второй девочки с нарушением менструальной функции и составляют вторую по частоте (после воспалительных заболеваний) причину обращения подростков к гинекологу [1]. Значимой медицинской и социально-экономической проблемой являются рецидивы маточных кровотечений, возникающие у 85% больных в последующие годы их жизни. У пациенток, имевших в анамнезе МКПП, в дальнейшем в 82% случаев отмечается бесплодие, в 8% – невынашивание беременности и только в одном случае из десяти отсутствует патология репродуктивной системы [2]. МКПП являются «дебютом» гормонозависимой патологии, которая в репродуктивном периоде жизни представлена доброкачественными пролиферативными заболеваниями – гиперплазией эндометрия, миомой матки, генитальным эндометриозом. В 2009 г. в Кейптауне на XIX конгрессе Международной фе-



дерации акушеров-гинекологов (International Federation of Gynaecology and Obstetrics, FIGO) было решено отказаться от использования в диагнозах греческих и латинских слов (например, меноррагия, метроррагия), а также от термина «дисфункциональные маточные кровотечения». В настоящее время используется новое определение – «аномальные маточные кровотечения» (АМК). В группу АМК включают такие понятия, как тяжелые, нерегулярные и длительные менструальные кровотечения.

В июне 2011 г. была принята новая классификация АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста [3], название которой – PALM-COEIN – является акронимом, образованным из первых букв состояний, лежащих в основе патогенеза АМК¹. Современная этиопатогенетическая классификация предусматривает 9 категорий причин АМК, 4 из которых выявляются с помощью методов визуализации – полипы, аденомиоз, лейомиома, малигнизация (опухоли). Остальные 5 – коагулопатия, овulatory дисфункции, патология эндометрия, ятрогении и неуточненные – могут быть выявлены путем дополнительных исследований.

По мнению многих отечественных и зарубежных специалистов, на сегодняшний день этиологическая структура АМК в пубертатном периоде во многом сходна с таковой у женщин репродуктивного возраста. Причинами АМК у девочек-подростков также могут быть органические заболевания тела матки (субмукозные миомы, полипы), эндометриоз, злокачественные опухоли и все остальные из перечисленных.

В основе развития ранних нарушений со стороны репродуктивной системы, манифестирующих в пубертатном периоде АМК, по-видимому, лежит взаимосвязь нарушений как гормонального статуса, проявляющаяся относительной

гиперэстрогенией, так и системного апоптоза [4]. Конечным эффектом данного взаимодействия являются гиперпластические процессы эндометрия.

Апоптоз является естественным завершением жизненного цикла любой клетки, механизмы его регуляции универсальны и не имеют тканевой специфичности [5]. С нарушением процессов регуляции и реализации апоптоза в виде его преждевременной индукции или патологического угнетения связано развитие опухолей, нарушений сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративных заболеваний, острых и хронических воспалительных процессов [6]. В настоящее время установлена однотипность преморбидного фона у пациенток с различными сочетаниями гиперпластических процессов в гормонально-зависимых органах репродуктивной системы, что предполагает сходство патогенетических механизмов их развития [7].

Известно, что клеточный гомеостаз эндометрия поддерживается апоптозом стареющих клеток и их элиминацией из функционального слоя в поздней секреторной и менструальной фазах цикла [8]. Относительное усиление пролиферации за счет подавления апоптоза в эндометрии создает благоприятные условия для развития и персистенции функционально и морфологически несовершенного эндометрия, что лежит в основе патогенеза гиперпластических процессов и рецидивов маточных кровотечений.

Экспрессия генов, контролирующих апоптоз, регулируется стероидными гормонами [9]. Ингибирует процессы апоптоза повышенная ациклическая продукция гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны), приводящая к ановуляции и абсолютной или относительной гиперэстрогении [10]. Резистентность клеток к апопто-

Комбинированный препарат, содержащий эстрадиола валерат и диеногест, эффективен как при обильных, так и при продолжительных менструальных кровотечениях у женщин без органической патологии уже при первом кровотечении отмены после начала лечения.

зу является характерной чертой неопластических изменений эндометрия [11].

Сигналом к апоптозу может служить взаимодействие молекул Fas (CD95) – FasL или фактора некроза опухоли альфа с его рецептором (ФНО-альфа – ФНО-альфа-R), в результате чего активируется апоптоспецифическая протеаза (каспаза-8), что приводит к запуску апоптоза в клетке [12].

Каспаза-8 является наиболее объективным показателем для оценки активности эффекторной фазы апоптоза. Снижение уровня каспазы-8 свидетельствует о дефекте апоптоза и играет важную роль в развитии неопластических процессов, к которым относятся гиперпластические процессы эндометрия, клинически проявляющиеся рецидивами АМК.

Вопросы лечения и реабилитации пациенток с АМК и МКПП постоянно обсуждаются гинекологами как в связи с частыми рецидивами заболевания, так и из-за социальных и экономических проблем, связанных с ухудшением прогноза репродуктивной функции у таких пациенток и развитием у них гормонально обусловленных заболеваний.

В 2011 г. были опубликованы результаты двух рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований [4, 5], в которых проведена оценка уменьшения менструальной кровопотери при применении комбинированного препарата,

¹ PALM-COEIN: Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy and hyperplasia, Coagulopathy, Ovulatory dysfunction, Endometrial, Iatrogenic, and Not otherwise classified.

Применение гормонального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, позволило уменьшить длительность и объем менструальной кровопотери у девочек-подростков с рецидивами маточных кровотечений пубертатного периода.

содержащего эстрадиола валерат и диеногест (Estradiol valerate + Dienogest – E₂V/ДНГ) [13, 14, 15]. В соответствии с требованием Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), в европейских/австралийских и североамериканских рандомизированных исследованиях [13, 14, 15] эффективность лечения определялась через 90 дней от начала приема препарата и оценивалась с использованием 8 критериев:

1. Отсутствие эпизодов кровотечения длительностью более 7 дней.
2. Не более четырех эпизодов кровотечения в течение 90 дней.
3. Отсутствие эпизодов кровотечения с объемом кровопотери ≥ 80 мл.
4. Не более одного эпизода кровотечения, превышающего первоначальный объем (до лечения).
5. Общее количество дней кровотечения не более 24.
6. Отсутствие увеличения общего количества дней кровотечения по сравнению с первоначальным (до лечения).
7. Для пациенток с продолжительными менструациями² уменьшение максимальной длительности кровотечения как минимум на 2 дня.
8. Для пациенток с обильными³ менструациями объем ежемесячной кровопотери должен быть меньше 80 мл и как минимум на 50% ниже первоначального.

Ретроспективный анализ полученных результатов продемонстрировал высокую эффективность применения E₂V/ДНГ как при обильных, так и при продолжительных менструальных кровотечениях у женщин без органической патологии уже при первом кровотечении отмены после начала лечения [13, 14, 15]. Показания для применения E₂V/ДНГ (Qlaira®/Natazia™) одобрены в странах Европейского Союза, в Австралии и некоторых странах Латинской Америки.

В руководствах и методических рекомендациях по ведению девочек-подростков с МКПП представлено большое разнообразие подходов к решению этой терапевтической проблемы [16, 17, 18, 19]. В клинической практике, несмотря на проводимое лечение, включающее широкое применение как высокодозированных, так и низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК), в 32,1% случаев МКПП носят рецидивирующий характер [19], что указывает на невозможность использования унифицированной схемы лечения, применимой для всех пациенток [20].

В связи с этим дальнейшее изучение этиологии и патогенеза МКПП в аспекте нарушения равновесия системных процессов пролиферации и апоптоза может помочь в дифференцированном выборе терапевтических мероприятий, определить показания к назначению гормональных препаратов, их состав и длительность приема.

Целью нашего исследования являлась оптимизация тактики ведения пациенток с рецидивами маточных кровотечений пубертатного периода.

Материалы и методы исследования

На первом этапе исследования ставилась задача разработать способ прогнозирования рецидивов

АМК у подростков на основании изучения патогенетической, клинико-диагностической и прогностической роли нарушений системной продукции маркера эффекторного этапа апоптоза – каспазы-8. Критерии включения/исключения пациентов в исследовании обобщены в таблице 1.

На втором этапе исследования с целью оптимизации тактики ведения пациенток с угрозой рецидивов МКПП мы провели сравнительный анализ эффективности применения двух гормональных контрацептивов (ГК). Один препарат содержал E₂V/ДНГ, назначался в соответствии с инструкцией – по одной таблетке в сутки последовательно в течение 28 дней на протяжении 3 месяцев. Каждая новая упаковка начиналась после приема последней таблетки из предшествующей календарной упаковки. Препарат сравнения – прогестаген дидрогестерон (Dydrogesterone) – назначался в дозировке 20 мг в сутки в 2 приема с 11-го по 25-й день менструального цикла в течение трех менструальных циклов.

Исследование уровней каспазы-8 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем “Human Caspase-8 Platinum ELISA Bender MedSystems GmbH” (Австрия). Статистическое обоснование различий между выделенными группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни при максимальном допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p = 0,05$. Расчеты проводились в среде пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Уровень каспазы-8 в сыворотке крови был исследован у 60 пациенток с рецидивами МКПП. Полученные результаты сопоставлялись с группой контроля, состоящей из 20 девочек-подростков без нарушений менструальной функции, не имевших отклонений

² Продолжительные менструальные кровотечения определяются как два или более эпизодов кровотечения, каждый из которых длится 8 или более дней в течение 90-дневного периода наблюдения.

³ Обильные менструальные кровотечения определяются как два или более эпизодов кровотечения, каждый с кровопотерей 80 мл или более, в течение 90-дневного периода наблюдения.



Таблица 1. Критерии включения/исключения, использованные в исследовании

Группа	Критерии
Включение в исследование	<ul style="list-style-type: none"> ■ Нарушение ритма менструаций – ацикличность с увеличением объема менструального кровотечения > 80 мл за весь период и/или продолжительность менструации > 7–8 суток ■ Наличие в анамнезе рецидивов кровотечения в отсутствие органических заболеваний матки ■ Возраст не старше 18 лет; время, прошедшее с наступления менархе, – не более 3 лет ■ Отсутствие в анамнезе аборт или родов, специфических гинекологических воспалительных заболеваний (гонорея, туберкулез и др.) ■ Отсутствие хромосомной или моногенной патологии ■ Индекс массы тела более 24,9 кг/м² ■ Уровень пролактина и ТТГ в пределах нормативов ■ Толщина М-эхо 12–16 мм
Исключение из исследования	<ul style="list-style-type: none"> ■ Несоответствие критериям включения ■ Сахарный диабет 1 типа с сосудистыми осложнениями ■ Кровотечение из половых путей, являющееся симптомом других заболеваний (травмы, опухоли, инородные тела, воспалительные заболевания, осложнения беременности или ее прерывание) ■ Заболевания крови ■ Толщина М-эхо менее 12 мм ■ Отказ от участия в исследовании
Включение в группу контроля	<ul style="list-style-type: none"> ■ Девочки-подростки с регулярным менструальным циклом, не страдающие соматическими заболеваниями ■ 20–25-й день менструального цикла (для оценки толщины М-эхо во время секреторной фазы менструального цикла)

ТТГ – тиреотропный гормон.

в состоянии здоровья. Группы были полностью сопоставимы по возрасту, который в среднем составлял 14,7 (13,2; 15,9) года. Результаты данного этапа исследования представлены в таблице 2.

Результаты исследования

Первый этап

Исследование сывороточного содержания каспазы-8 у пациенток с рецидивами МКПП позволило установить принципиальные различия с показателями группы контроля. Средние значения данного показателя у пациенток с МКПП были в 3 раза ($p < 0,05$) ниже, чем у здоровых девочек. Это свидетельствовало о слабой инициации эффекторного этапа апоптоза при МКПП.

Для прогнозирования возможных рецидивов МКПП нами разработан алгоритм, применение которого поможет выбрать оптимальную и дифференцированную тактику дальнейшего ведения таких пациенток. Для создания алгоритмы использовали уровень каспазы-8, как наиболее объективный показатель для оценки активности эффекторной фазы апоптоза. При помощи дихотомической классификационной модели, на-

зываемой «дерево решений» (англ. Classification and Regression Tree), нами установлено, что при регулярном менструальном цикле уровень каспазы-8 соответствует значениям более 0,21 нг/мл. При нарушении менструального цикла в виде рецидивирующих МКПП этот показатель снижен по сравнению с «критическим» уровнем – установленным диагностическим порогом.

Диагностическая точность нашей классификационной модели составляет 85%, чувствительность – 83,3%, специфичность – 60%. На данный способ прогнозирования восстановления менструального цикла у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода получен патент РФ [21].

Учитывая выявленный дефицит сывороточного содержания каспазы-8 в сыворотке крови девочек-подростков с МКПП, можно прогнозировать рецидив заболевания на основании установленного «критического уровня» – диагностического порога. В зависимости от прогноза будет выбрана оптимальная тактика лечения больной.

При значениях каспазы-8 выше установленного порога рецидивы МКПП маловероятны, поэтому в противорецидивном приеме КОК пациентка не нуждается. При уровне, равном или ниже 0,21 нг/мл, предполагается высокий уровень возможности рецидивов, в связи с чем необходимо назначение противорецидивной терапии (КОК или прогестагена-

Таблица 2. Сывороточное содержание апоптозоспецифической протеазы (каспаза-8) у практически здоровых подростков и у пациенток с МКПП (до начала гормонального гемостаза и в динамике лечения)*

Показатель	Группа терапии (n = 60)			Группа контроля (n = 20)
	1-й визит	2-й визит	3-й визит	
Каспаза-8, нг/мл	0,07 (0,09; 0,05)*	0,07 (0,11; 0,02)*	0,12 (0,14; 0,07)*#	0,21 (0,39; 0,094)

* Данные в исследуемых группах представлены в формате: Me (Kv 75%, Kv 25%).

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$): * – при сравнении с показателями контрольной группы, # – при сравнении с показателями 1-го визита.

Таблица 3. Оценка эффективности применения препаратов диеногест + эстрадиола валерат и дидрогестерон у пациенток с МКПП*

Критерии	Диеногест + эстрадиола валерат, 1-я группа (n = 10)	Дидрогестерон, 2-я группа (n = 10)
Отсутствие эпизодов МКПП, n	10	10
Отсутствие нежелательных эффектов со стороны репродуктивной системы и молочных желез, n	7	8
Отсутствие других нежелательных эффектов, n	10	6
Толщина М-эхо, мм	7,7 (9,6; 5,8)†	9,6 (11,4; 8,1)

* Данные в исследуемых группах представлены в формате: Me (Kv 75%, Kv 25%).

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$): † – в сравнении с показателями 2-й группы.

ми во II фазу менструального цикла в течение трех менструальных циклов).

Второй этап

На основании ретроспективного анализа амбулаторных карт пациенток, имевших уровень каспазы-8, превышающий 0,21 нг/мл, были отобраны пациентки в 2 группы терапии: пациентки из первой группы (n = 10) получали гормональный контрацептив E₂V/ДНГ, второй (n = 10) – дидрогестерон.

Эффективность лечения оценивалась по 4 критериям (табл. 3):

1. Отсутствие эпизодов кровотечений, продолжающихся более 7 дней и/или с объемом кровопотери ≥ 80 мл.

2. Отсутствие нежелательных эффектов со стороны репродуктивной системы: аменореи, дисменореи, нерегулярных менструалоподобных кровотечений (метроррагия); патология молочных желез.

3. Отсутствие других нежелательных эффектов – головная боль (в том числе головная боль напряжения); увеличение массы тела; акне, гирсутизм, алопеция; диарея, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм.

4. Уменьшение толщины М-эхо до 8–10 мм на 20–25-й день менструального цикла.

Результаты исследования показали сопоставимое отсутствие эпизодов МКПП на фоне лечения в обеих группах пациенток. Отсутствие нежелательных эф-

фектов со стороны репродуктивной системы и молочных желез было установлено у 80% пациенток, получавших дидрогестерон, и у 70% больных, получавших ГК. У 20% больных из второй группы отмечены жалобы на масталгию, а у 30% пациенток первой группы – оскуднение менструаций и сокращение их продолжительности до 2–3 дней. Отметим, что у всех 3 девочек, отметивших в своих менструальных календарях выраженное уменьшение длительности и резкое сокращение объема менструальной кровопотери (вплоть до скудных, «мажущего» характера выделений), исходная величина М-эхо перед началом приема КОК в среднем составляла 12,4 (12,6; 12,1) мм, то есть была меньше, чем у остальных участниц исследования, хотя и соответствовала критериям включения в исследование. На фоне приема ГК у остальных 7 пациенток произошло сокращение длительности менструации до 4 (4,5; 3,5) дней – в среднем на 6 дней по сравнению с исходными 10 (11,5; 8,5) днями ($p < 0,05$). Во второй группе также была отмечена положительная динамика – длительность менструалоподобной реакции сократилась с 9 (9,5; 8) до 5 (6; 5) дней, что статистически значимо различалось с показателями первой группы ($p < 0,05$).

Пациентки обеих групп на фоне лечения отмечали повышение работоспособности, уменьшение сонливости, головокружения

и других симптомов, обусловленных анемией.

У 40% девочек второй группы (n = 4) отмечались другие вышеуказанные нежелательные эффекты, в том числе прибавка в весе на 2,6 и 3 кг (за 3 месяца) – у 2 пациенток, кожный зуд и крапивница во 2-м и 3-м циклах приема препарата – у 1 пациентки, отеки стоп и голеней начиная со 2-го цикла приема дидрогестерона – у 1 пациентки. У пациенток первой группы данные жалобы отсутствовали в 100% случаев.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют, во-первых, о необходимости дальнейшего продолжения исследования в расширенном объеме, что позволит сделать корректные выводы и оптимизировать тактику ведения пациенток, угрожаемых по рецидивам МКПП и формированию пролиферативных заболеваний.

Во-вторых, проведенный этап исследования позволил оценить лечебную эффективность ГК, содержащего E₂V/ДНГ, доказанную уменьшением длительности и объема менструальной кровопотери у девочек-подростков с рецидивами МКПП.

В-третьих, приемлемость данного вида противорецидивной терапии доказана отсутствием других нежелательных эффектов, прежде всего прибавки массы тела, которая подросткам небезразлична и зачастую является единственным контраргументом при назначении ГК (в том числе с целью контрацепции).

Таким образом, результаты работы позволяют рекомендовать проведение трех курсов терапии препаратом, содержащим E₂V/ДНГ, девочкам-подросткам с рецидивом МКПП. При возможности определения сывороточного содержания каспазы-8 данный вид лечения может быть рекомендован подросткам с уровнем этого показателя $\geq 0,21$ нг/мл после первого эпизода МКПП для профилактики дальнейших рецидивов заболевания. ❧

Клайра

Контрацепция с женской формулой

Реклама

Отличное самочувствие*
Менструальный комфорт**
Стабильный вес***



Краткая инструкция по применению

Лекарственная форма и состав: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 28 таблеток в упаковке (в том числе 26 активных таблеток темно-желтого, розового, бледно-желтого и красного цвета и 2 таблетки плацебо – белого цвета). Темно-желтые активные таблетки содержат 3 мг эстрадиола валерата; розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста; бледно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата и 3 мг диеногеста; красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата;

Показания к применению: пероральная контрацепция; пероральная контрацепция и лечение обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии.

Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбозболи в настоящее время или в анамнезе (в том числе, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда), инсульт в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; наличие выраженных или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. обширное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, осложненные заболевания клапанного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия); мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в том числе, половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечения из

влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбозболи: курение; ожирение; дислипотеинемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; длительная иммобилизация; обширные хирургические вмешательства; обширная травма; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидноклеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденгама); послеродовой период. Препарат Клайра показан только после наступления менархе.

Побочное действие: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся аменорея, дисменорея, нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагия), дискомфорт и боли в молочных железах, нарушения в области сосков, боли в сосках, акне, головная боль (в т.ч. головная боль «напряжения»), повышение массы тела, боли в животе (в т.ч. вздутие живота).

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Регистрационный номер: ЛП-00010. Актуальная версия инструкции от 07.03.2013 г.

Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, произведено Шеринг ГмбХ и Ко, Прюдкионг КГ, Германия

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*В открытом многоцентровом исследовании (European Efficacy Study) с участием 1377 женщин 18–50 лет в течение 20 циклов 89,7% и 86,4% женщин отметили, что их эмоциональное и физическое самочувствие улучшилось соответственно или осталось прежним при приеме Клайры. Zeun et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2009; 14: 221–232

**У женщин, применявших Клайру, отмечалось значительное снижение менструального кровотечения по сравнению с плацебо. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 1991; 31 (1): 66–70

***В European Cycle Control Study с участием 399 женщин, применявших Клайру в течение 7 циклов, средняя масса тела оставалась без изменений. Mansour D., Nelson A., Parke S., and co. Abstract and oral presentation at 8th Congress of the European Society of Gynecology, 10–13 September 2009, Rome, Italy



150 Years
Science For A Better Life®

*150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2
тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
L.RU.WH.05.2012.0135

Литература

1. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Белоконь И.П. и др. Эффективность и адекватность гормонального лечения девочек с маточными кровотечениями в пубертатном периоде // Трудный пациент. 2008. Т. 6. № 8. С. 13–19.
2. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Сальникова И.А. Результаты применения микронизированного прогестерона у девочек-подростков с маточными кровотечениями // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 1. С. 28–33.
3. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age / FIGO Working Group on Menstrual Disorders // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2011. Vol. 113. № 1. P. 3–13.
4. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н., Горенкова О.С. и др. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004. № 1. С. 27–30.
5. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Веденеева М.В. Исследование маркеров апоптоза иммунокомпетентных клеток при синдроме задержки внутриутробного развития плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. № 2. С. 8–11.
6. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 553 с.
7. Шияев А.Ю. Лейомиома матки (в помощь начинающему врачу) // Гинекология. 2005. Т. 7. № 1. С. 65–70.
8. Shikone T., Kokawa K., Yamoto M., Nakano R. Apoptosis of human ovary and uterine endometrium during the menstrual cycle // Horm. Res. 1997. Vol. 48. Suppl. 3. P. 27–34.
9. Программированная клеточная гибель / под ред. В.С. Новикова. СПб.: Наука, 1996. 276 с.
10. Дамиров М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. Тверь: Триада, 2002. 294 с.
11. Risberg B., Karlsson K., Abeler V. et al. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications // Int. J. Gynecol. Pathol. 2002. Vol. 21. № 2. P. 155–160.
12. Boroumand-Noughabi S., Sima H.R., Ghaffarzadehgan K. et al. Soluble Fas might serve as a diagnostic tool for gastric adenocarcinoma // BMC Cancer. 2010. Vol. 10. P. 275.
13. Fraser I.S., Römer T., Parke S. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26. № 10. P. 2698–2708.
14. Jensen J.T., Parke S., Mellinger U. et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 117. № 4. P. 777–787.
15. Fraser I.S., Jensen J., Schaeffers M. et al. Normalization of blood loss in women with heavy menstrual bleeding treated with an oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest // Contraception. 2012. Vol. 86. № 2. P. 96–101.
16. Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Фолиант, 2000. 572 с.
17. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 448 с.
18. Уварова Е.В., Тарусин Д.И. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков: для врачей педиатров, акушеров-гинекологов и урологов-андрологов. М.: Триада-Х, 2009. 232 с.
19. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М. и др. Лечение маточных кровотечений пубертатного периода низкодозированными оральными контрацептивами // Проблемы репродукции. Спецвыпуск. Материалы V Международного конгресса по репродуктивной медицине. 2011. С. 84–85.
20. Тагирова А.А. Патогенетическое обоснование терапевтической стратегии при аномальных маточных кровотечениях периода пубертата на основе оценки микроциркуляции клеток крови: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2009. 26 с.
21. Андреева В.О., Маиталова А.А., Линде В.А., Левкович М.А. Способ прогнозирования восстановления менструального цикла у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода. Патент № 2477858. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 20 марта 2013 г.

Optimal management of abnormal uterine bleedings in adolescents

V.O. Andreyeva

Rostov Research Institute for Obstetrics and Pediatrics of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don

Contact person: Vera Olegovna Andreyeva, vandreyeva2008@yandex.ru

Etiological and pathogenetical factors of abnormal uterine bleedings in adolescents may include systemic proliferation and apoptose dysbalance. Recognition of those abnormalities may assist in choosing adequate treatment, determining indications for hormone therapy, its composition and duration of treatment. Levels of caspase-8, the marker of effector stage of apoptose, may be used as a predictor of recurrent abnormal uterine bleedings in adolescents. To improve management of young patients with uterine bleedings, comparative efficacy of estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive and progestagen dydrogesteron was estimated.

Key words: abnormal uterine bleedings in adolescents, proliferation, apoptosis, hormonal contraceptives, estradiol valerate/dienogest