

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМ. И.И. ДЖАНЕЛИДЗЕ»**

*На правах рукописи*

**КРЫЛОВ КИРИЛЛ ЮРЬЕВИЧ**

**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФИБРИНОЛИЗА В  
ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ АНОМАЛЬНЫХ  
МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Рухляда Николай Николаевич

Санкт-Петербург

2019

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	11
1.1. АМК и физиологические механизмы гемостаза .....	11
1.2. Этиопатогенез аномальных маточных кровотечений.....	16
1.3. Современное состояние диагностики АМК.....	24
1.4. Современный взгляд на лечение АМК.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Общая характеристика исследования.....	48
2.2. Методы исследования.....	50
2.2.1. Анамнестические методы .....	50
2.2.2. Гинекологическое обследование.....	51
2.2.3. Ультразвуковое исследование органов малого таза.....	52
2.2.4. Лабораторные методы исследования.....	53
2.2.5. Оценка плазменного звена гемостаза.....	55
2.2.6. Оценка тромбоцитарного звена гемостаза.....	58
2.2.7. Исследование фибринолиза.....	59
2.3. Методика лечебного воздействия.....	60
2.4. Гистероскопия.....	60
2.5. Методы гистологического исследования.....	62
2.6. Корректирующая терапия (профилактика).....	62
2.7. Методы сбора, хранения и статистической обработки.....	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	65
3.1. Анализ результатов обследования пациенток на догоспитальном этапе... ..	65
3.2. Лабораторные показатели крови у пациенток с рецидивирующими АМК .....	79
3.3. Оценка состояния репродуктивной системы у больных с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия.....	80

3.4. Оценка состояния системы гемостаза у больных с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия.....	82
3.5. Оценка состояния репродуктивной системы у пациенток с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия.....	90
3.6. Оценка состояния системы гемостаза у больных с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия.....	92
3.7. Результаты лечения.....	98
3.8. Результаты профилактических мероприятий.....	101
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	104
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Аномальное маточное кровотечение (АМК) - обобщающий термин, служащий для описания маточных кровотечений, превышающих по объёму и продолжительности характеристики нормальной менструации у женщин репродуктивного возраста (Fraiser I.S., Langham S., 2009). АМК встречаются у 14-25% женщин репродуктивного возраста (Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунова И.Е., 2016) и могут оказать существенное влияние на их физическое, социальное, эмоциональное и материальное качество жизни. По данным Г.Е. Чернуха с соавторами (2018), в России АМК являются одной из основных причин железодефицитных анемий, снижают работоспособность и качество жизни женщин, а также занимают второе место среди причин госпитализации женщин в гинекологические стационары, служат показанием для 2/3 производимых гистерэктомий и аблаций эндометрия. Наряду с непосредственным воздействием на качество жизни женщины, АМК представляет существенную государственную проблему, как для экономики здравоохранения, так и для экономики в целом. В последнее десятилетие интерес к изучению патогенеза аномальных маточных кровотечений заметно возрос, что обусловлено ростом частоты овуляторных и ановуляторных маточных кровотечений, особенно в период становления менструальной функции (Хадарцева К.А., 2014). Вопросы лечения и реабилитации пациенток с данной патологией весьма актуальны, так как рецидивы заболевания ухудшают прогноз в отношении генеративной функции, что является социальной и экономической проблемой (Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Серов В.Н., 2015).

В современной гинекологии растет внимание к изучению патогенеза аномальных маточных кровотечений, особенно в последние годы, что объясняется возрастанием частоты овуляторных и ановуляторных маточных кровотечений, в особенности в период становления менструальной функции (Хадарцева К.А., 2014). Лечение и реабилитация пациенток с такой патологией

очень актуальны, так как рецидивы заболевания ухудшают прогноз в отношении генеративной функции, что является социальной и экономической проблемой (Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Серов В.Н., 2015).

Межменструальные маточные кровотечения в виде меноррагий, менометроррагий относятся к частой форме нарушений менструальной функции в репродуктивном периоде. Примерно от пяти до десяти процентов женщин в популяции, которые не имеют факторы риска (прием гормональных и внутриматочных контрацептивов), страдают меноррагиями (Татарчук Т.Ф. с соавт., 2012).

К одной из форм клинического проявления различных гинекологических заболеваний относятся нарушения менструальной функции в виде маточных кровотечений. Это можно наблюдать при гиперпластических процессах эндометрия, миомах матки, аденомиозе, гормонально-активных опухолях яичников, сочетании различных патологических процессов органов малого таза. Одним из примеров является клиническая манифестация миомы матки в виде маточных кровотечений. Такая проблема встречается более чем у сорока процентов женщин(43,9%), которым диагностировано это заболевание.

Во многих случаях, наиболее частым и иногда даже единственным проявлением клинической манифестации врожденных (наследственных) и приобретенных дефектов гемостаза можно считать АМК. Половина всех женщин с болезнью Виллебрандта и около 70-80% больных с диагнозом тромбоцитопении и тромбоцитопатии страдают профузными менструальными кровотечениями (Aamir T. et al., 2010; Malcolm G., 2010; Munro M.G. et al., 2011).

Фибринолиз играет существенно более важную значимость, в гемостазе в эндометрии, относительно других звеньев гемостаза, в том числе – активации тромбоцитов и прокоагуляционных процессов. Важно отметить следующее: обнаружено, что в патогенезе АМК у пациенток с лейомиомой матки активация фибринолиза также выполняет фундаментальную роль (Тимербаев В.Х., Валетова В.В., 2013; Alshryda S. et al., 2011; Lukes A.S. et al., 2010).

Если опираться на современное виденье, то ключевая роль в реализации гемостаза в эндометрии отводится тромбоцитарному звену в системе гемостаза (Hahn L., Cederblad G., 1978). В отличие от иных тканей, в эндометрии тромбы можно обнаружить в сосудах функционального слоя. Существует мнение, что появление тромбов в сосудах эндометрия содействует отторжению ткани эндометрия в период менструации (Rees M.C.P., 1987). Снижение количества формирующихся тромбов может приводить к повышению срока реакции отторжения эндометрия в период менструации (Fraser J.S., 2010). До момента окончания процесса отторжения эндометрия, для прекращения кровотечения нужно существенное количество вновь сформировавшихся тромбов.

Причины АМК многообразны и несмотря на то, что они не представляют собой определенные ярко выраженные симптомы для какого-либо конкретного заболевания, точное отличительное представление о причинах АМК нужно для формирования рационального порядка использования диагностических способов и лечебной тактики. АМК могут собой представлять главный симптом гиперпластических процессов, что указывает на особое клиническое значение. (Clark T.J., Stevenson H., 2017; Gon S. et al., 2016; Abid M. et al., 2014).

Несмотря на проводимое лечение, в том числе хирургическое, у значительной части пациенток наблюдаются рецидивы АМК, что требует углублённого изучения патогенеза этих кровотечений с целью оптимизации лечения такого рода больных.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы отдела гинекологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе.

### **Степень разработанности темы исследования**

Систематических исследований по данной теме не проводилось. В литературе имеются отдельные публикации по исследованиям системы гемостаза при аномальных маточных кровотечениях. Работ по изучению патогенеза при рецидивирующих аномальных маточных кровотечениях на фоне гиперпластических процессов эндометрия нет.

### **Цель исследования**

Изучение нарушений системы гемостаза в патогенезе аномальных маточных кровотечений для разработки методов их негормональной коррекции и профилактики рецидивов кровотечений у женщин репродуктивного возраста.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту гематологических заболеваний геморрагического характера у женщин с рецидивирующими аномальными маточными кровотечениями в репродуктивном возрасте.

2. Изучить состояние фибринолитической активности, плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза при рецидивирующих аномальных маточных кровотечениях и различном морфологическом типе эндометрия.

3. Определить эффективность применения ингибиторов фибринолиза в лечении рецидивирующих аномальных маточных кровотечений, сопровождающихся нарушениями системы гемостаза.

4. Оценить эффективность профилактики рецидивов аномальных маточных кровотечений путём применения ингибиторов фибринолиза, в сравнении с назначением гормональной терапии

### **Научная новизна**

1. Определено, что у больных с рецидивирующими аномальными маточными кровотечениями на фоне гиперпластических процессов эндометрия одним из определяющих патогенетических факторов является активированный фибринолиз и дефекты тромбоцитарного звена гемостаза.

2. Доказана необходимость выполнения расширенного коагулологического исследования у пациенток с рецидивирующими аномальными маточными кровотечениями (включающее методы тромбоэластографии, определение агрегации тромбоцитов по Борну на приборе агрегометре с графической регистрацией интенсивности и динамики агрегации тромбоцитов при добавлении стимуляторов агрегации, исследование фибринолиза методом определения растворимых комплексов мономеров фибрина) для диагностики нарушений гемостаза, в том числе наследственных и приобретённых.

3. Установлено, что у больных с рецидивирующими аномальными маточными кровотечениями при подозрении на гиперпластические процессы эндометрия, в 23,3% случаев не выявлены патологические морфологические изменения эндометрия и/или миометрия.

4. Обосновано циклическое назначение ингибиторов фибринолиза как патогенетического компонента терапии, уменьшающего объём кровопотери и достоверно снижающего частоту рецидивов АМК.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

На основании проведённого исследования существенно расширены представления о патогенезе рецидивирующих аномальных маточных кровотечений у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном возрасте.

Усовершенствованы подходы к клинической и лабораторной диагностики рецидивирующих аномальных маточных кровотечений, определены факторы риска их дальнейших рецидивов.

Показано влияние врождённых и приобретённых нарушений гемостаза на объём кровопотери при мено- и метроррагиях у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Уточнён характер структурных изменений эндометрия у пациенток с рецидивирующими аномальными маточными кровотечениями.

Предложена и научно обоснована тактика ведения такого рода больных в госпитальном периоде и в амбулаторных условиях, позволяющая уменьшить объём менструальной кровопотери и улучшить качество жизни у больных с аномальными маточными кровотечениями.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При рецидивирующих аномальных маточных кровотечениях нарушения системы гемостаза сочетаются с гиперпластическими процессами эндометрия у 58% больных. При этом у 23,3% пациенток АМК не сопровождаются патологией



эндометрия и/или миометрия, однако у этих пациенток определяются нарушения в системе гемостаза.

2. В патогенезе рецидивирующих АМК с гиперпластическими процессами эндометрия важную роль играют нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, поскольку коррекция выявленных нарушений позволяет достичь как остановки АМК, так и последующей нормализации менструальной функции.

3. Больным с рецидивирующими аномальными маточными кровотечениями и нарушениями гемостаза, показано профилактическое циклическое назначение ингибиторов фибринолиза в момент кровотечения, что более эффективно в сравнении с общепринятыми схемами гормонотерапии, при этом не повышается риск тромбозов и не увеличивается коагуляционный потенциал.

#### **Апробация и внедрение результатов исследования**

Результаты работы доложены на научно-практической конференции «Современные технологии в акушерстве-гинекологии и репродуктологии» (Калининград, 2019), региональной конференции Российского общества акушеров-гинекологов (Рязань, 2019), XXI научно-практической конференции «Акушерство и гинекология: актуальный и дискуссионные вопросы» (Москва, 2018), VII межрегиональная конференция РОАГ «Женской здоровье» (Волгоград, 2018), III международной конференции Прикаспийских государств «Актуальный вопросы современной медицины» (Астрахань, 2018), межрегиональной научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения акушерской и гинекологической патологии» (Нижний Новгород, 2018), II межрегиональной конференции РОАГ «Женское здоровье: гинекология и эндокринология» (Черкесск, 2017), региональном семинаре «Женское здоровье» при поддержке РОАГ (Махачкала, 2017).

Диагностический алгоритм внедрен в практику отдела гинекологии ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе». Материалы диссертации используются при проведении занятий с интернами, клиническими ординаторами и врачами, проходящими циклы усовершенствования на базах ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», СПб ГБУЗ Городская поликлиника 44,

женской консультации №19, женской консультации №17 при родильном доме №9, а также с студентами и курсантами Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова и студентами Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 6 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК (из них 3 в журналах, индексируемых в Scopus), 2 в иностранном журнале и 3 пособия для врачей.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением основных сведений о материалах и методах исследования, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Список использованной литературы включает 41 работы отечественных авторов и 171 – зарубежных. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами, 20 рисунками.

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. АМК и физиологические механизмы гемостаза

Аномальные маточные кровотечения (АМК) представляют собой один из значимых клинических симптомов заболеваний женских внутренних половых органов. Количество случаев АМК растет с возрастом: в 15—19 лет она это примерно 8%, а достигнув более старшего возраста 40—49 лет — уже 50%. Если опираться на литературные сведения, АМК можно встретить у 20% женщин, пребывающих в детородном возрасте. Это составляет порядка 2/3 причин всех гистерэктомий (Г.Е. Чернуха с соавт., 2018). Причинами АМК могут быть разнообразные факторы. Максимальное множество нарушений, которые приводят к АМК, можно наблюдать в перименопаузальном и чаще всего в детородном возрасте. Это осложняет их общую классификацию и формирование тактики ведения. В Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) в 2010 году внесли предложение принять в качестве формального соглашения следующую номенклатуру причин АМК (PALP-COEN): полип, аденомиоз, миома матки, малигнизация, гиперплазия-коагулопатия, нарушение овуляции, нарушения в структуре эндометрия, нарушения гемостаза, ятрогенные причины, а также неклассифицируемые причины в том случае, если конкретный диагноз не установлен после стандартного исследования. По данным общества FIGO, после проведения анализа причин АМК у 10 000 женщин на долю миомы матки приходится 25%, в то время как в группе с «неструктурными» причинами основную долю составила категория «овуляторная дисфункция» 38%. Коагулопатия у такого рода больных охватывает широкий спектр системных расстройств гемостаза, которые могут обуславливать АМК. Исследования с высокой степенью доказательности демонстрируют, что около 13% женщин с маточными кровотечениями имеют системное заболевание и чаще всего – болезнь Виллебранда. Необходимо брать во внимание и то, что определенная часть

женщин способны непрерывно использовать терапию антикоагулянтами по причинам разных заболеваний, и, следовательно, негативными последствиями могут быть маточные кровотечения. Несмотря на то, что подобные кровотечения обоснованно можно отнести к ятрогенным, всё же, в группе экспертов решили наиболее правильным классифицировать подобных женщин, как имеющих коагулопатию, поскольку они, как правило, имеют те или иные нарушения системы гемостаза, если принимают эту терапию (J.S. Fraser, 2010).

АМК может быть аномальным по таким показателям, как регулярность, объем кровопотери, частота или продолжительность кровотечения и подразделяется на хроническое и острое, согласно дефиниции Рабочей группы Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (Malcom J. Et. Al., 2018).

Хроническим АМК предложено считать маточное кровотечение, встречающееся в период крайних 6 месяцев в наибольшее количество дней и, которое, не нуждается в экстренном врачебном вмешательстве.

За острое АМК необходимо принимать случай обильного кровотечения, при котором необходимо срочное врачебное вмешательство, для устранения дальнейшей кровопотери. Такое АМК появляется неожиданно или при хроническом АМК.

У женщин, которые имеют наследственные геморрагические заболевания, причинами меноррагии с менархе в 65% случаев является болезнь Виллебрандта, а 67% случаев – дефицит фактора XI, эти сведения опубликованы А.Н. James с соавторами (2011). Ретроспективный анализ анамнеза пациенток, которые имеют наследственные заболевания, зафиксировал меноррагию у сорока семи процентов женщин с болезнью Виллебрандта и у пятидесяти девяти процентов пациенток с дефицитом фактора XI. Меноррагия стала наиболее частым симптомом в 60% у пациенток с дефицитом фактора VII.

АМК наблюдаются примерно у 5% менструирующих женщин. Большинство случаев АМК происходят в период от 5 до 10 лет перед менопаузой или после менархе, в момент нестабильного состояния репродуктивной системы (K. Duckitt, S. Collins, 2018).

По общеизвестным сведениям в популяции примерно 9% женщин, которые не имеют факторы риска (прием гормональных и внутриматочных контрацептивов), мучаются меноррагиями. Приблизительно у десяти процентов женщин в период пременопаузы можно встретить аномальные маточные кровотечения.

Исходя из данных приведенных G. Lovergo (1994) из ста пяти пациенток, которые обращались с жалобами на АМК, у 47 (44,8%) зафиксированы структурные поражения репродуктивной системы.

Известно, что число женщин с меноррагиями, которых не мучают системные заболевания и не наблюдается органной патологии, но есть овуляторный менструальный цикл, составляет 50%. (Anderson A.V., Haynes P.J., 1976).

Проводимые анализы гинекологической заболеваемости указывают на то, что нарушения менструальной функции в виде АМК на сегодняшний день являются гораздо более частыми поводами для обращения в лечебно-профилактические медицинские центры (Яглов В.В., 2007). Наприме, по сведениям одного национального исследования (Nicholson W.K. et al., 2001), причиной в 19,1% от 20,1 млн. посещений гинекологов за 2 года стали маточные кровотечения разной этиологии. Помимо этого, двадцать пять процентов хирургических вмешательств в гинекологии сопряжены с АМК. Следует отметить, что от тридцати до пятидесяти процентов всех гистерэктомий объясняются существованием внутриматочной патологии, при том, что в двадцать процентах случаев поводы маточного кровотечения не получили гистологической верификации (Bradley L.D., 2005). Средняя продолжительность нетрудоспособности больных в связи с маточными кровотечениями составляет более 10 дней, что можно сопоставить с потерей трудоспособности при сальпингоофоритах и иных заболеваниях органов малого таза с воспалительными процессами.

Отсутствие возможности использовать для некоторых больных унифицированной схемы лечения объясняется особенностями механизмов АМК . Именно поэтому уточнение этиологии и патогенеза болезни, бесспорно, являет

собой интерес для клиницистов, потому что устанавливает объем и характер терапевтических действий, подбор гормональных препаратов для того, чтобы провести гемостатическую или корригирующую терапию (Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А., 2000). С точки зрения нарушений гормональной регуляции и трофики базального слоя эндометрия положено изучать механизмы развития АМК неорганического генеза. Но, невзирая на большой спектр показанных патоморфологических, иммуногистохимических и цитогенетических исследований, данные, которые были получены по связям АМК с эндокринными влияниями, являются спорными (Ferenczy A., 2003).

Период менструации как и беременность и родоразрешение, проходит вместе с гемостатическим стрессом. Система гемостаза создает условия для сохранения крови в жидком состоянии в границах кровеносных сосудов и предупреждает кровотечения за счет формирования тромбов в области повреждения. Адекватная деятельность при условии физиологической активации включает ее в эффективное кровоснабжение тканей, предупреждение кровопотерь, тромбозов, ишемий и инфарктов, защиту от диссеминации бактерий и токсинов. Главные составляющие в системе гемостаза- это сосудистая стенка (локальная вазоконстрикция); тромбоциты (адгезия и агрегация с формированием тромбоцитарной пробки для быстрого закрытия поврежденного сосуда); система свертывания крови или коагуляции – плазменные, тканевые факторы (образование фибриновой сети, которая стабилизирует тромбоцитарную пробку); противосвертывающая система — антикоагулянты (ингибируют факторы коагуляции для ограничения процесса в пространстве и предотвращения чрезмерного роста сгустка); система фибринолиза (растворение фибринового сгустка и восстановление просвета сосуда) (Seremetis S.V., 2001).

Если опираться на данные Е.А. Майтековича (2005), признаки гиперкоагуляции (укорочение активированного времени рекальцификации (АВР) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на фоне ускоренного взаимодействия тромбин-фибриноген – рост уровня продуктов деградации фибрина (ПДФ) и фибриногена) проявляются в коагуляционном

компоненте гемостаза при введении эстроген-гестагенных препаратов. По мнению автора, следует обратить внимание на то, что в условиях применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) сдвиги в коагуляционном гемостазе связаны с иницированием процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Если вводить гормоны на фоне активации ПОЛ прооксидантом (димефосфон) внутрисосудистое свертывание крови становится более интенсивным. Следовательно, при введении эстроген-гестагенных препаратов стимулирует и активирует коагуляционный гемостаз, который усиливается при наличии фактора, способного стимулировать процессы ПОЛ. Это косвенно указывает на реализацию влияния половых стероидов на гемостаз через интенсификацию липопероксидации.

По мнению L. N. Michele и его соавторов (2001) эстрогены напрямую влияют на тромбоциты, соединяясь с эстрогеновыми рецепторами тромбоцитов.

C. S. Kitchens и соавторы (2005), а также Р. А. Саидова (2005) выдвигают версию, что системные процессы свертывания и фибринолиза, одинаково с функциями тромбоцитов, имеют разные варианты и не зависимы от гормональных колебаний менструального цикла, помимо упавшего уровня Д-димеров в момент середины цикла, что, по мнению авторов, говорит о невысокой фибринолитической активности в этой фазе, которая определена предшествующим спадом таковой в эндометрии. Есть вероятность, что изменения гемостатических параметров при влиянии гормонов, случаются локально, а именно на уровне эндометрия.

Исследование причин остановки менструальных кровотечений на уровне эндометрия относится к исследованиям G.W. Bartelmez и J.E. Markee, которые в 1931-1946г. опубликовали свои работы. По части исследования гемостатических механизмов в эндометрии *in vivo* J.E. Markee считается исследователем-пионером. J.E. Markee изучал менструацию в эндометрии, который был трансплантирован в переднюю камеру глаза резус-макак и рассказал о внезапной вазоконстрикции спиральных артерий и артериол за 4-24 часа до открытия кровотечения. При этом спазм случался не синхронно во всех сосудах, создавая очаги экстравазации крови с постепенной полной ишемией функционального эндометрия. Эта

последовательность событий была подтверждена М.А. Van Eijkeren с соавторами (1992). Важно отметить, что процесс вазоконстрикции, который ведет к тканевой ишемии, имеет непостоянный характер и при неимении иных гемостатических механизмов зияющие сосуды в полости матки никогда не приведут к остановке кровотечения (Hughes I.M., 2000).

## **1.2. Этиопатогенез аномальных маточных кровотечений**

При рассмотрении разных возрастных категорий, можно заметить, что причины и механизмы развития аномальных маточных кровотечений различаются. К примеру, у молодых женщин и девушек (Munro M.G., Lukes A.S., 2005) наиболее часто можно обнаружить нарушения гемостаза, а в более старшем возрасте в перименопаузе нарушения практически всегда гормональные (до девяноста процентов) и органические (до семидесяти процентов), такие как, миома матки, аденомиоз, полип эндометрия.

Сосудистая стенка, форменные элементы, преимущественно тромбоциты, и плазменные белки – это те основные составляющие, которыми представлена система гемостаза. Эти упомянутые составляющие принимают участие в процессе выполнения двух главных функций в системе гемостаза. Поддержание крови в жидком состоянии - это первая функция системы гемостаза. Эта функция выполняется за счет тромборезистентности эндотелия, являющийся барьером между циркулирующей кровью и субэндотелиальными структурами, циркулирующей в кровотоке по большей части неактивных форм тромбоцитов и факторов свертывания крови, а также естественными антикоагулянтами и компонентами фибринолитической системы. А вторая важная функция в системе гемостаза – это защита организма от кровотечения в момент повреждения цельности сосудистой стенки. В процессе выполнения таковой функции работают все компоненты, их



которых состоит система гемостаза. При помощи сложной нейрогуморальной реакции системы гемостаза, свои функции точно выполняют механизмы положительной и отрицательной обратной связи. При этом формируется нужная среда для самоограничения процесса, в результате чего локальная активация гемостатических механизмов, к примеру, в месте повреждения сосуда у здорового человека не трансформируется во всеобщее свертывание крови (Яглов В.В., 2007).

Среди известных механизмов маточных кровотечений существуют такие как нарушение сократительной активности матки, снижение тонуса маточных артерий по причине нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилататорных простагландинов, нарушение регенерации эндометрия и патологию тромбообразования, в особенности в тромбоцитарно-сосудистом звене, а также в результате активации фибринолитической системы (Кобозева Н.В. с соавт., 2000). Сорок лет назад Арманд Квик первым определил связь между гемостатическими дефектами и аномальными маточными кровотечениями. В последующие годы все другие исследователи считали, что единой концепции так больше и не сформулировали (Ferenczy I.A., 2003). Факты нарушения гемостаза в развитии меноррагий в некоторых случаях опровергаются; а в некоторых, считаются основной причиной (Makatsaria A. D. et al., 2003; Philipp C. S. et al., 2005; Munro M.G. et al., 2005). Большое количество пациенток относится к тем, у кого обнаруживаются первичные коагулопатии. Чаще всего (от семи до двадцати процентов) это болезнь Виллебранда и (до двадцати процентов) дисфункции тромбоцитов (Kanbur N.O. et al., 2003). А также не находится объяснений причинам и патогенезу маточных кровотечений в пятидесяти процентах случаев (Quick A.J., 1966). При этом, независимо от механизмов, активирующих аномальное кровотечение, роль гемостатических реакций, которые обеспечивают тромбообразование на уровне эндометрия, признается однозначно. Причиной тому их адекватность, которая способна предотвращать патологические последствия кровопотери и вторичные органические изменения в эндометрии.

По мнению Е.Б. Гайворонской с соавторами (2001) и Р.А. Саидовой (1989) - микровезикулы (М), которые формируются и отделяются в процессе

мембранного ремоделирования при активации и апоптозе клеток вместе с клеточными и плазменными компонентами, в гемостазе принимают участие субклеточные элементы. Со временем генерации прокоагулянтной активности тромбоцитов совпадает уровень микровезикуляции. При некоторых заболеваниях, которые сопровождаются гиперкоагулемией может быть выявлен Рост количества микровезикул крови (Мазитов И.М., 1967). При этом, в рамках гемостатических реакций возросший уровень М может относиться к проявлению адаптивных изменений в организме при кровоточивости (Kouides P.A., 2002). Изучение микровезикуляции при гипокоагулологическом состоянии говорит о том, что повышенное содержание М указывает на мобилизацию гемостаза, которая направлена на инициацию тромбинообразования (Lukes S. et al., 2005).

Исследованию системы гемостаза в период физиологического менструального цикла, при беременности, или во время применения заместительной гормонотерапии, посвящено огромное количество научных работ (Bouma B.N. et al., 2006; Kouides P.A., 2003). При изучении различной литературы и проведенному анализу, можно прийти к выводу, что не существует единое мнение в исследуемых вопросах. К примеру, по мнению Е.А. Дикушиной (2011) в процессе нормального цикла, изменения функционального состояния системы гемостаза являются закономерными: в период овуляции гемостатическая активность растет — увеличивается уровень свертываемости крови, адгезивность и агрегация тромбоцитов, падает фибринолитическая активность. Во время середины второй фазы совершается снижение активности системы гемостаза, достигающая свой максимум первый день менструального кровотечения. В дальнейшие дни коагулоционный потенциал крови постепенно восстанавливается (Уилсон П., 2002; Furie B., 2005; Freyssinet J.M., 2003).

По причине влияния прогестерона и эстрогена на концентрацию фактора Виллебранда, во время менструально-овариального цикла, функция тромбоцитов, по мнению М. Feuring с соавторами (2002), может меняться циклически. При этом, S.Dear (2001) о значительных изменениях в уровне фактора Виллебранда в различных фазах менструального цикла не упоминается.

Уменьшение параметра М-объема тромбоцитов при тромбоэластографии в первый день менструации обнаружили D.C. Kim с соавторами (2002). G. Cederblad и соавторы (1977) установили рост уровня тромбоцитов в период овуляторной фазы. По данным С. Rosin с соавторами (2006), каких-то различий в числе тромбоцитов в эту фазу не было найдено.

По данным F. Schatz с соавторами (2003) смыслом коагуляции является последовательная активация свертывающих факторов, которые ведут к расщеплению фибриногена, а также его полимеризации в нерастворимый фибрин. Главный путь активации свертывания *in vivo* – это внешний путь. Активирующей составляющей данного пути является тканевой фактор (ТФ). Тканевой фактор – это трансмембранный гликопротеин, экспрессия которого на клетках крови может быть индуцирована эндотоксином, иммунными комплексами, тромбином и даже изменением характера тока жидкости в сосуде. Экспрессия ТФ в стромальных клетках эндометрия индуцируется прогестероном в ходе децидуализации, сохраняясь повышенной в течение всей лютеиновой фазы. Этот процесс называют формированием гемостатического «конверта», он отражает тканевоспецифический гемостаз эндометрия.

Относительно большая доля концентрации продуктов фибриноген-фибриновой деградации, выявлена у женщин с меноррагией. А также повышенная активность факторов V и VIII, высокий уровень  $\alpha$ -1-антитрипсина и рост фибринолитической активности в сравнении со здоровыми женщинами. Концентрации альбумина,  $\beta$ IgE, церулоплазмينا были ниже у женщин с меноррагией, чем у здоровых женщин (Мазитов И.П., 1967).

Высоким уровнем экспрессии PAI-1, ингибитора тканевого активатора пламиногена — первичного фибринолитического агента, выделяется эндометрий. Его экспрессия усиливается в процессе децидуализации (Giardina E.G. et al., 2004). В период менструального цикла обнаружены значительные колебания фибринолитической активности в крови. Можно заметить существенное снижение фибринолитической активности в завершающий период лютеиновой фазы и в течение менструального периода. О

ковариации между фибринолитической активностью и уровнем прогестерона горит множественный регрессивный анализ (Feuring et al., 2002). Если опираться на сведения Р.А. Саидовой (2005), о можно говорить о том, что уровень фибринолитической активности меняется в течение менструального цикла: растет в фолликулиновую фазу, является максимальным в середине цикла, уменьшается в секреторную фазу и вновь возрастает перед менструацией. По мнению И.М. Мазитова (1967) уровень синтеза эстрогенных гормонов напрямую не влияет на активность свертывающей и фибринолитической систем крови. Этот факт не исключает опосредованной связи между эстрогенами и освобождением тканевых активаторов пламиногена. Наиболее высокую степень активности активатора пламиногена в конце лютеиновой фазы и в период менструации имеют женщины с меноррагией. А также они имеют низкий PAI-1 в сравнении с контрольной группой.

В момент деструктивных изменений в эндометрии, по исследованиям наших дней, также начинается и реакция системы гемостаза (Koh S.C. et al. 2005). В дистальных сосудах эндометрия случается свертывание крови. Тромбоциты, которые обнаруживаются в полости матки - неактивные и не реагирующие на коллаген. Этим они отличаются от таковых в других тканях. Образование гемостатической пробки, совершается после кровотечения и начавшегося отторжения тканей, но происходит менее быстрыми темпами и в меньшей степени, в сравнении с кожной раной (Schatz F. et al., 2003). В кожной ране быстрая вазоконстрикция сопровождается агрегацией тромбоцитов в области повреждения. В эндометрии затромбированные сосуды чередуются с зияющими (Lockwood C.J. et al. 2007). Количество тромбоцитов в менструальной крови в норме составляет только десятую часть от таковых в периферической крови. Есть большая вероятность, что это объясняется потреблением агрегатов тромбоцитов в менструальной крови в начале гемостатических процессов (Seigbahn U.A., 1989). Существуют мнения, что в сравнении с периферической кровью тромбоциты в менструальной жидкости в меньшей степени секретируют продукты арахидоновой кислоты (Gleeson N.C., 1994; Lumsden M.A., 2002).

Опираясь на гипотетическое утверждение (Яглов В.В., 2007), реакции отторжения ткани в период менструации способствует само образование тромбов в сосудах эндометрия. Снижение количества сформировавшихся тромбов, как и уменьшение их функциональной активности, могут приводить к повышению длительности реакции отторжения эндометрия в период менструации. Эта гипотеза находит свое подтверждение во многих научных исследованиях, которые посвящены изучению патологий первичного гемостаза в условиях нарушений менструального цикла в виде Аномальных маточных кровотечений (Christiaens G., 1982; Rees M. C. et al., 1984; Sheppard B.L. 1984).

По данным M.G. Munro (2005) при морфометрическом исследовании эндометрия при его менструальном отторжении при аномальных маточных кровотечениях были выявлены большие тромбоцитарные пробки в сосудах эндометрия. Между морфологией, количеством и интра/экстраваскулярной локализацией тромбов и объемом менструальной кровопотери, определена положительная корреляция. При этой вазодилатация и толщина эндометрия не коррелировали с количеством теряемой менструальной крови. Такие показатели говорят о том, что эссенциальная меноррагия возможно связана с прочностью гемостатических пробок или с более обширным повреждением сосудистого русла. Ингибирующие агрегацию тромбоцитов, такие как простаглицлин (P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>), оксид азота (N<sub>0</sub>) и фактор активации тромбоцитов (ФАТ) – это именно те факторы, которые, помимо всего прочего, генерируются в эндометрии.

Факт отсутствия ферментов, которые вызывают генерацию тромбина подтверждает изучение факторов свертывания в менструальной жидкости, которая была получена от женщин с нормальной менструальной кровопотерей (менее 80 мл). В менструальной жидкости не были обнаружены фактор X, протромбин и свободный тромбин. L.Daly и соавторы (1990), утверждают о регистрации низких уровней активированного протромбина, антитромбина, антиплазмина, плазминогена, протеинов С и факторов V, VII, VIII и X в менструальной жидкости, по сравнению с таковыми в периферической плазме.

Стабилизацию тромбов и внутриматочную адгезию, как считают Р. А. Саидова и А. Д. Макацари (2005), предупреждает активный фибринолиз в полости матки. Наиболее значимые стимуляторы механизма фибринолиза – это активаторы плазминогена, которые синтезируются в сосудистой стенке: тканевой активатор плазминогена (t-PA) и урокиназа (u-PA). Ингибирование активаторов плазминогена осуществляются ингибиторами активаторов плазминогена PAI-1 и PAI-2, также синтезируемыми в эндометрии. Зафиксировано, что показатели активности и концентрации t-PA-антигена в эндометрии были заметно больше в конце секреторной фазы в сравнении с уровнем его же ранней лютеиновой и пролиферативной фаз. В период всего менструального цикла авторы не заметили значительных изменений концентрации u-PA.

N. Gleeson и соавторы (1993) говорят о высоких концентрациях антигенов t-PA и PAI-1 в эндометрии у женщин с аномальными маточными кровотечениями в сравнении со здоровыми женщинами. Рост продукции PgE2 модулирует секрецию активатора плазминогена урокиназного типа, который экспрессируется в стромальных клетках эндометрия, так считает А.В. Светлаков и соавторы (2002). Аккумуляция активатора плазминогена и дальнейшая сосудистая реакция контролируются эндотелиальным фактором релаксации (ЭФР). Блокировка такого эффекта может осуществляться ингибиторами транскрипции или трансляции. Рост активности активаторов плазминогена в среде культивирования провоцирует инкубация клеток с PgE2. По мнению M. Lumsden (2002) не только большое потребление факторов свертывания объясняет высокий уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ) в менструальной жидкости. Как считает G. Christiaens и соавторы (1982), значительное количество продуктов деградации фибрина обнаруживается в менструальной крови. И одновременно с этим в менструальной крови не обнаруживается фибриноген.

Существует вероятность, что наиболее интенсивная кровопотеря в период менструации сопряжена с активацией фибринолиза в эндометрии при овуляторных аномальных маточных кровотечениях. Эстрогены оказывают стимулирующее действие на фибринолиз, а прогестерон ингибирует данный

процесс за счет роста концентрации ингибиторов фибринолиза. Нарушить баланс гемостатической системы, вызвав процесс раннего разрушения тромбов в сосудах эндометрия и рост потери крови, может процесс избыточной активации фибринолитической системы (Christiaens G., 1981). Это может являться причиной меноррагии.

М.А. Lumsden и соавторы (2002) обнаружили значительную корреляцию между количеством кровопотери и фибринолитической активностью в менструальной жидкости у женщин с аномальными маточными кровотечениями. В.В. Долговым и П.В. Свириным (2005), у женщин с аномальными маточными кровотечениями в сравнении со здоровыми женщинами, была обнаружена высокая фибринолитическая активность в менструальной крови. По сведениям Р. А. Саидовой и А. Д. Макацария (2005) можно судить о высокой степени гепариновой активности менструальной жидкости, ингибирующей фибриновые образования в маточной полости.

На отсутствие возможности применения унифицированной схемы лечения указывают особенности механизмов аномальных маточных кровотечений у некоторых больных. По этой причине знание этиологии и патогенеза заболевания, интересно для клиницистов, так как дает возможность для определения объема и характера терапевтического мероприятия (одного или нескольких), выбор гормональных препаратов, чтобы провести гемостатическую или корригирующую терапию. С позиций нарушения гормональной регуляции и трофики базального слоя эндометрия (А. Ferenczy, 2003), принято изучать патогенез развития аномальных маточных кровотечений неорганического генеза. При этом, не говоря о широком спектре патоморфологических, иммуногистохимических и цитогенетических исследований, которые были продемонстрированы, коечные данные, которые были получены, достаточно спорны по причине эндокринного влияния (Макацария А.Д. с соавторами 2003).

В литературе на сегодняшний день не представлено единое мнение о этиопатогенезе АМК, и о состоянии местного и общего гемостаза при дтаковом варианте патологии, даже несмотря на долгую историю изучения этой проблемы.

В центре внимания исследователей во всем мире по сей день стоит проблема АМК у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия, миомой и эндометриозом матки.

### 1.3. Современное состояние диагностики АМК

Причины развития АМК могут иметь различную природу.

В 2011 г. экспертная группа FIGO, в состав которой вошли представители 17 стран мира, предложила достаточно простую классификационную систему PALM-COEIN, выделяющую две основные группы АМК: первая - связанные и вторая - не связанные с органической патологией матки.

#### *Классификация PALM-COEIN*

- Polyp (полип);
- Adenomyosis (аденомиоз);
- Leiomyoma (лейомиома);
- Malignancy (малигнизация);
- Hyperplasia (гиперплазия);
- Coagulopathy (коагулопатия);
- Ovarotory dysfunction (овуляторная дисфункция);
- Endometrial (эндометриальное);
- Iatrogenic (ятрогенное);
- Not yet classified (еще не квалифицировано).

Используя представленную классификацию есть возможность показать как одну причину аномальных маточных кровотечений, так и их совокупность. 5 категорий, указанные первыми, которые объединены в группу PALM, говорят о наличии структурных изменений.

На 2 делится категория лейомиома (L): субмукозная миома (Lsm) и другие формы миомы, которые не деформируют полость матки (Lo).

В составе группы COEIN выделено из 4 категории причин, которые относятся к неорганическим причинам аномальных маточных кровотечений, и



которые не поддаются объективизации. Так же выделена еще 1 категория, в которую распределили нарушения, еще не классифицированные.

*Полип (АМК-Р).* Полипы эндометрия и эндоцервикса – чаще доброкачественные образования. Классификация: железистые, железисто-фиброзные, фиброзные полипы.

*Аденомиоз (АМК-А).* Гистероскопическая классификация аденомиоза матки (Савельева Г.М., 2015):

I стадия - рельеф стенок не изменен, определяются эндометриоидные ходы в виде тёмно-синюшных кровотокающих «глазков». Стенки матки обычной плотности.

II стадия – рельеф стенок неровный, имеются продольные или поперечные утолщения, так же имеются эндометриоидные ходы.

III стадия – по внутренней поверхности матки определяются выбухания различной величины без чётких контуров, на их поверхности видны эндометриоидные ходы. Поверхность стенок неровная, ребристая, стенки матки плотные.

Выделяют диффузную и узловую формы аденомиоза.

*Лейомиома матки (АМК-Л).* Причиной АМК являются субмукозные миомы матки и интрамуральные миомы матки, контактирующие с эндометрием.

*Малигнизация и гиперплазия эндометрия (АМК-М).* Классификация ВОЗ:

- гиперплазия эндометрия – пролиферация эндометриальных желез без цитологической атипии;

- простая гиперплазия эндометрия соответствует железистокистозной гиперплазии с характерным для этого состояния избыточным ростом преимущественно эпителиального компонента желез;

- комплексная, или сложная (аденоматоз), гиперплазия соответствует атипической гиперплазии I степени;

- атипическая гиперплазия эндометрия – пролиферация эндометриальных желез с признаками цитологической атипии;

- простая атипическая гиперплазия эндометрия соответствует атипической гиперплазии эндометрия II степени и отличается выраженной пролиферацией железистого эпителия при отсутствии в нем клеточного и ядерного полиморфизма;

- комплексная, или сложная, атипическая гиперплазия эндометрия (аденоматоз с атипией) аналогична атипической гиперплазии эндометрия III степени выраженности и имеет признаки клеточного и ядерного полиморфизма наряду с дезорганизацией эпителия эндометриальных желез.

В общепринятой практике часто используется классификация – простая, сложная, атипическая гиперплазии и рак эндометрия.

*Коагулопатия (АМК-С).* Болезнь Виллебрандта, тромбоцитопатия, реже острая лейкемия. Клинически эти заболевания как правило проявляются менорагиями.

*Овуляторная дисфункция (АМК-О).* Во многих случаях причиной овуляторной дисфункции являются эндокринопатии (синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, гиперпролактинемия и др.), кроме того нервно-психическое напряжение, ожирение, анорексия, резкая потеря веса и экстремальные спортивные тренировки.

*Нарушения функции эндометрия (АМК-Е).* К причинам аномальных маточных кровотечений можно отнести нарушения рецепции, ангиогенеза, рост локального синтеза Е2, простаглицлина, эндотелина-1, ускоренный лизис сгустков крови, которые образуются в период менструации по причине излишней продукции активаторов плазминогена. На сегодняшний день для определения и диагностики таких нарушений не существует доступных тестов. Есть вероятность, что аномальное маточное кровотечение – это следствие нарушений молекулярных механизмов регенерации эндометрия и при воспалительных процессах. После исключения других значимых нарушений, которые могут быть, проводится диагностирование категории АМК-Е.

*Ятрогенная категория (АМК-1).* Аномальные маточные кровотечения способны провоцировать прием фармакологических препаратов, которые

оказывают воздействие на процессы овуляции, а также побуждают использовать внутриматочные контрацептивы, которые напрямую влияют на процессы коагуляции и эндометрий. Результатом постоянного приема КОК или гестагенов могут стать эпизоды нерегулярных (прорывных) кровотечений. Использование определенных антибиотиков, антидепрессантов, тамоксифена, кортикостероидов относят к ятрогенным повреждениям эндометрия. У женщин, которые курят, более часто можно наблюдать кровотечения «прорыва». Это связывают со спадом уровня стероидов в крови по причине роста их метаболизма в печени.

*Неклассифицируемые АМК (АМК-N).* Имеются нарушения, которые приводят к аномальным маточным кровотечениям и которые могут быть определены исключительно специфическими биохимическими методами, относящиеся к категории «неклассифицируемых». В зависимости от полученных свежих сведений они выделяются в отдельную категорию или между существующими (Jensen J.T. et al., 2012).

Нарушенная беременность является наиболее частой причиной аномальных маточных кровотечений (Повзун С.А., Новицкая Н.Ю., Сайко А.С., 2018). Причинами кровотечений, связанными с беременностью относятся спонтанные потери беременности (выкидыш), внематочная беременность, предлежание плаценты, отслойка плаценты, и трофобластическая болезнь. Бимануальный гинекологический осмотр (увеличение матки), тест на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и УЗИ органов малого таза полезны при установлении или исключении беременности и расстройств, связанных с беременностью.

Причины АМК могут иметь ятрогенный характер. Кровотечение может быть вызвано в том числе препаратами, такими как антикоагулянты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антипсихотические средства, кортикостероиды, гормональные препараты, и тамоксифен. Растительные вещества, в том числе женьшень, соевые добавки, могут вызвать нарушение менструального цикла изменяя уровни эстрогена или параметров свертывания (ACOG practice bulletin, 2001).

Другими причинами АМК могут быть системные заболевания, в частности, щитовидной железы, гематологические, печени, надпочечников, гипофиза, гипоталамические состояния.

Исследование А. Dilley с соавторами (2001) показало, что у 18 процентов белых женщин и 7 процентов чернокожих женщин с меннорагиями, причиной АМК явилась наследственная коагулопатия. У этих пациентов в подростковом возрасте могут быть тяжелые менструальные кровотечения или частые кровоподтеки. Должен быть проведён полный клинический анализ крови с исследованием содержания тромбоцитов. Если дефект свёртывания подозревается, консультации с гематологом могут быть наиболее экономически эффективным решением в отсутствие разумных скрининговых тестов для конкретного аномального маточного кровотечения. Желтуха и гепатомегалия могут навести на мысль о приобретенной коагулопатии, в связи с чем необходимо проведение печёночных проб.

Наличие галактореи, как определено в анамнезе или физикальном обследовании, может указывать на лежащую в основе гиперпролактинемию, что может привести в конечном итоге к олигоменорее или аменорее. Уровень пролактина подтверждает диагноз гиперпролактинемии. Вторичное подавление гипоталамуса, приводящее к расстройству пищевого поведения, стресс или чрезмерные физические нагрузки могут вызывать ановуляцию, которая иногда проявляется в виде нерегулярного и обильного менструального кровотечения или аменореи.

М. Livingstone (2002) в своей работе сообщает, аномальные маточные кровотечения могут быть следствием посткоитальных, межменструальных и обильных маточных кровотечений. В первую очередь при наличии АМК А. Ferenczy с соавторами (1986) рекомендует исключить наличие миомы матки, гиперпластических процессов эндометрия, аденомиоза, а также рак эндометрия.

АМК может включать полименорею, олигоменорею, кровомазание в середине цикла и меноррагию. Полименорея, с предполагаемой лютеиновой фазой дисфункции, приводит к укороченным циклам (меняя 21 дня), в то время

как олигоменорея с длительной фолликулярной фазой дисфункции приводит к удлинённым циклам (более 35 дней). Кровянистые выделения в середине цикла происходят до овуляции, как только снижается уровень эстрогена. Регулярные сильные менструальные кровотечения (более 80 мл за цикл) могут привести к потере местного гемостаза эндометрия (ACOG practice bulletin, 2001).

Оценка эндометрия (раздельное диагностическое выскабливание цервика) рекомендуется пациентам с высоким риском развития внутриматочного рака, а также пациентам с низким риском развития рака, но продолжающимися при этом маточными кровотечениями. Кроме того, подобные пациенты подлежат регулярному медицинскому наблюдению.

В программу обследования, которые проходят больные с аномальными маточными кровотечениями, входит: ультразвуковое исследование органов малого таза, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала под контролем гистероскопии с морфологическим исследованием соскоба, цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки, гормональный скрининг. Если удалять эндометрий без гистероскопии, то это ведет к сохранению патологических очагов в матке и, далее, как следствие ошибочная диагностика рецидива заболевания (Brooks P.G., 1988; Ищенко А.И., 1997).

Трансвагинальная эхография представляет собой метод выбора ультразвуковой диагностики патологии эндометрия. Существует 2 главных объяснения:

1. Возможность применения высокочастотных датчиков, которые создают наилучшую визуализацию акустического отражения от эндометрия предполагает трансвагинальное сканирование;
2. Большие сложности в результате частичного поглощения клетчаткой эхосигналов создает интерпретация трансабдоминальных эхограмм у пациенток с выраженным подкожно-жировым слоем передней брюшной полости, так как от семидесяти восьми до девяноста двух процентов пациенток имеют

гиперпластические процессы эндометрия и сопутствующее ожирение. (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 1997).

При проведении УЗИ определение морфотипа патологического состояния в эндометрии не несет клиническую (практическую) значимость. Это объясняется тем, что выбор тактики для лечения вышеупомянутых заболеваний предопределяется исключительно с помощью гистологического исследования слизистой матки.

Возникновение образования овальной или округлой формы, которое имеет ровные контуры и высокую эхоплотность внутри расширенной полости матки является акустической особенностью полипов эндометрия. Ультразвуковое видение в срединной структуре матки при наличии полипов эндометрия выделяется выраженным полиморфизмом, а также зависит от размера, места появления и форм полипов. Но при этом, только определение четкой границы между этим патологическим новообразованием и стенками полости матки можно отнести к верному признаку именно такой формы гиперпластических процессов эндометрия.

Чтобы оценить состояние эндометрия у пациенток, необходимо провести ультразвуковое исследование в ранней пролиферативной фазе, в то время, когда срединная маточная структура имеет наименьшую толщину и состоит из относительно простой структуры.

Очень многие авторы единогласно обращают внимание на то, что при гиперпластических процессах и раке эндометрия происходит увеличение толщины срединных маточных структур. (Соболь М.Ю., 1995; Савельева Г.М., 1997; Дьяченко СР., 2002; Андреева Е.Н., 2002; Casey M. 1997). Если опираться на сведения А.Н. Стрижакова и А.И. Давыдова (1990) передне-задний размер срединной структуры матки при диагнозе «гиперплазия» составляет  $15,39 \pm 0,44$  мм, при диагнозе «полипы» -  $16,88 \pm 0,70$  мм, при диагностировании рака эндометрия -  $20,12 \pm 1,04$  мм. В этом случае, если говорить о точности, которую дает трансвагинальная ультразвуковая диагностика, то она составляет восемьдесят восемь целых и четыре десятых процента. Также важно упомянуть,

что те же авторы сообщают об уменьшении информативности метода ультразвукового исследования примерно до семидесяти девяти целых шести десятых процента, в случае обнаружения кальцинированных или изменяющих полость матки миоматозных узлов.

Метод гистероскопии, на сегодняшний день бесспорно является максимально информативным инструментальным методом диагностики состояния эндометрия, а также полости матки. Очень активно обсуждаются возможности современных методов гистероскопии в литературе всего мира (Адамян Л.В., 2001; Кулаков В.И. с соавт., 2000).

#### **1.4. Современный взгляд на лечение АМК**

При обнаружении острой формы аномального маточного кровотечения определение метода лечения зависит от:

- клинической стабильности,
- степени,
- возможной причины кровотечения,
- дальнейших репродуктивных планов,
- главных медицинских проблем.

Существуют две главные цели, которые преследуются в процессе лечения аномальных маточных кровотечений: 1) контролирование уже существующего эпизода кровотечения; 2) снижение менструальной кровопотери в период следующего цикла. К наиболее предпочтительному варианту начального лечения относится медикаментозный способ. Но не исключено, что, существуют случаи, которые могут ставить вопрос о немедленном хирургическом лечении.

При отсутствии злокачественных новообразований и иных патологий в органах малого таза, в первом этапе при лечении АМК рассматривается медикаментозное лечение. Наличие таких состояний, как гипотиреоз, которое может повлиять на менструальное кровотечение, должно быть выявлено до начала проведения медикаментозной терапии. Женщинам с выявленной анемией

вследствие АМК должны назначаться препараты железа (Reid P.C., Virtanen-Kari S., 2005).

Регулярные тяжелые менструальные кровотечения успешно лечат гормональными и негормональными вариантами препаратов. Негормональные методы лечения, такие как антифибринолитики, вводимые во время аномальных маточных кровотечений, чтобы уменьшить потерю крови, являются эффективными в основном в условиях тяжелого менструального кровотечения, когда сроки кровотечения являются предсказуемыми. Нерегулярное или длительное кровотечение предлагается лечить гормональными вариантами препаратов, которые регулируют цикл, снижая вероятность внеплановых и потенциально тяжелых кровотечений. Циклические прогестины, комбинированные оральные контрацептивы и левоноргестрел-релизинг внутриматочные системы являются примерами эффективных вариантов в этой группе, обеспечивая более предсказуемые циклы. Медикаментозная терапия также может быть полезной в некоторых случаях, чтобы уменьшить менструальные потери, связанные с миомой матки или аденомиозом (Dubuisson J.B., Mugnier E. 2002).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Женщины, у которых тяжелые менструальные кровотечения уровни простагландина E2 и простагландина F2 $\alpha$  превышают норму в тканях матки. В пределах эндометрия циклооксигеназа превращает арахидоновую кислоту в простагландины (Willman E.A. et al. 1976). НПВП снижают общие показатели синтеза простагландинов с помощью ингибирования циклооксигеназы, меняя баланс между простагландинами и тромбоксанами. Это помогает вазоконстрикции в матке (Smith S.K. et al., 1981; Dawood M.Y., 1993).

Если опираться на Кокрановский обзор семнадцати рандомизированных исследований, то там говорится о том, что нестероидные противовоспалительные препараты снижали кровопотерю в период менструации от тридцати трех до пятидесяти пяти процентов в сравнении с плацебо, без ощутимых различий в частоте негативных эффектов (Lethaby A. et al., 2007). При использовании НПВП



можно говорить о дополнительных положительных эффектах, а именно их применение снижает дисменорею у семидесяти процентов пациенток (Elder M.G., 1993).

Хотя и признано, что самые максимально подробно исследованные препараты - это мефенамовая кислота и напроксен, но не менее значимую эффективность можно отметить у ибупрофена, диклофенака, индометацина и ацетилсалициловой кислоты, если принимать их в период менструации. По мнению I. Milsom с соавторами (1991), за один день до начала менструального периода необходимо начать терапию НПВП. Далее продолжать ее от трех до пяти дней или до окончания кровотечения. К противопоказаниям применения НПВП относят:

- гиперчувствительность к препарату,
- ранее существовавший гастрит
- язвенную болезнь.

Возможно проявление побочных эффектов, например, желудочно-кишечных расстройств. Но стоит отметить, что они не будут незначительными, и не станут причиной отмены терапии также по причине того, что терапия нестероидными противовоспалительными препаратами проводится всего лишь несколько дней каждый (Bonnar J., Sheppard B.L., 1994).

При сравнении нестероидных противовоспалительных препаратов и иных лекарственных средств, в процессе различных клинических исследований, выявлено, что они менее действенны в уменьшении количества кровопотери в период менструации, чем транексамовая кислота, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), даназол и ЛНГ-ВМС (Fraser IS, McCarron G., 1991; Reid P.C. et al., 2005; Dockeray C.J. et al., 1989).

Не обнаружены и большие отличия действенности различными НПВП, хотя существует исследование, в котором установлен риск желудочно-кишечных побочных эффектов при применении напроксена выше, чем при применении мефенамовой кислоты (Hall P. et al., 1987).

Ингибиторы фибринолиза. О накоплении и обобщении опыта при использовании синтетических ингибиторов фибринолиза (апротинин, транексамовая кислота,  $\epsilon$ -амино-капроновая кислота) часто говорят совершенно в разных направлениях медицины в последнее время (Шевченко Ю.Л. с соавт., 2008).

С целью остановить кровотечение, которое относится к первичной системной или местной активации фибринолиза, теоретически могут быть использованы ингибиторы фибринолиза. Но при практическом опыте применение данной схемы очень проблематично. Это происходит потому, что есть необходимость подтверждений показаний к назначению препарата, а именно лабораторные и визуальные, а также необходимость исключить любые иные причины, способные вызвать кровотечение. Более того, преследовать достижение цели блокировки фибринолиза, является опасным, а ввод ингибиторов может привести к усилению нарушений микроциркуляции и ишемии внутренних органов, а также увеличить степень рисков артериальных и венозных тромбозов. Но это может случиться при наличии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, или при массивном кровотечении, которое вызвало системное увеличение гемостатического потенциала совместно с гиповолемией и гипоперфузией. Этот факт известен достаточно широко. Основанием являются современные понятия о механизмах тромбообразования и фибринолиза. Также стоит отметить, что этот факт может служить как разъяснения к вопросу о том, почему на выраженный гемостатический эффект ввода ингибиторов фибринолиза в большинстве клинических ситуаций, плановое применение упомянутых препаратов не является частым явлением. Правда, в последнее время можно отметить изменение восприятия применения ингибиторов фибринолиза, что напрямую зависит от полученного многолетнего опыта применения транексамовой кислоты в процессе лечения пациентов, у которых диагностированы: менометроррагия, кровотечение при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также другие виды кровотечений (Sekhavat L. et al., 2009).

К синтетическим ингибиторам фибринолиза можно отнести транексамовую кислоту. По причине структурных сходств с лизином, транексамовая кислота имеет свойства по конкурентному типу осуществлять блокировку процесса активации пламиногена, предотвращая лизис тромба в области повреждения сосуда, угнетает фибринолиз, дает системный гемостатический эффект при усиленной фибринолитической активности плазмы (Плоткин Д. В., Поварихина О. А., 2005; Шевченко Ю.Л. с соавт., 2008)

Японский исследователь U. Osamoto и соавторы (1962) были первыми, кто обратил внимание на антифибринолитические свойства транексамовой кислоты. После них В. Melander и соавторы (1965) пришли к такому же заключению, и заявили о проявлении заметной антифибринолитической активности, а также ими было установлено, что транексамовая кислота имеет очень низкую степень токсичности. Это и послужило основной причиной для обширного применения транексамовой кислоты в дальнейшем. В последующие годы в разных клинических исследованиях доказано, что транексамовая кислота безопасна, и является эффективным средством. (Лопухин В. О., 1998; Brown J. R. et al., 2007; Lukes A.S. et al., 2010; Leminen H., Hurskainen R., 2012).

В систематическом обзоре ассоциации Cochrane (2007), в котором также учтены данные 211 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных 20781 участником, по исследованию эффективности и безопасности применения ингибиторов фибринолиза, рассказывается о случаях эффективного применения транексамовой кислоты с целью лечения пациенток с менометроррагией и акушерскими кровотечениями.

Общеизвестным фактом является то, транексамовая кислота в значительной степени снижает объем кровопотери, а также необходимость в гемотрансфузиях. И стоит обратить внимание, что применение транексамовой кислоты не сопровождается повышением числа тромботических осложнений и смертельных исходов (Henry D.A., et al., 2007). Если затрагивать антифибринолитическую активность (L. Anderson с соавторами (1965) и А. Н. Dubber с соавторами (1965)), то важно отметить, что транексамовая кислота имеет сильное превосходство над

$\epsilon$  – аминокaproновой кислотой: в 10-100 раз *in vitro* и в 10-26 раз *in vivo* (Сирота О.М. с соавт., 2008; Henry D.A. et al., 2007).

Женщины, страдающие аномальными маточными кровотечениями, в области ткани эндометрия имеют увеличенный уровень t-PA, так считают N.C. Glesson и соавторы (1994) и говорят об этом в своих исследованиях. Этот процесс идет вместе с активацией реакции «плазминоген-плазмин», в результате чего происходит усиление фибринолиза и, как следствие, увеличиваются маточные кровотечения. Предупреждая образование плазмينا и процессы активации фибринолиза, транексамовая кислота, соединяется с плазминогеном. Это происходит потому, что транексамовая кислота является мощным антифибринолитическим агентом (Wellington K., Wagstaff A.J., 2003).

Принимая во внимание все вышеупомянутые данные, лекарственные средства, которые блокируют избыточный фибринолиз, относятся к полезным средствам, которые способны повлиять на сокращение объема кровопотери при аномальных маточных кровотечениях (Gultekin M. et al., 2009).

Транексамовая кислота относится к препарату, который способен обеспечить уменьшение объема менструальной кровопотери примерно на пятьдесят четыре процента (если говорить о потере крови, то в среднем это 164 мл до лечения, 75 мл в процессе лечения). Если говорить о нестероидных противовоспалительных препаратах, то они могут способствовать уменьшению потери крови в среднем всего на двадцать процентов (примерные данные о потере крови до лечения - 186 мл, 148 мл в процессе лечения), а применение этамзилата вообще почти не изменяет показатели снижения потери крови (до начала лечения 175 мл и 170 мл в период лечения) (Gai M.Y. et al., 2004; Lethaby A. et al., 2000; Nath S. et al., 2004).

Существенный эффект в результате использования транексамовой кислоты пациентками с нерегулярными маточными кровотечениями на фоне депо-медроксипрогестеронацетата установили S. Nath и соавторы (2009): восемьдесят восемь процентов пациенток, у которых остановился процесс кровотечения в период первой недели после того, как было зафиксировано первичное обращение

– это группа, в которой было применено использование транексамовой кислоты, а в группе плацебо восемь и две десятых процентов ( $p < 0,001$ ). А если говорить о средней длительности кровотечений в группе, где применялась транексамовая кислота, то она составляет примерно от 5 до 7 дней, а в группе плацебо - 17,5 дней при средних расчетах.

При сравнении с норэтистероном - наиболее часто назначаемым при меноррагии препаратом, транексамовая кислота оказалась значительно эффективнее с целью снижения менструальной кровопотери. В исследовании J.T. Preston (1995) о применении транексамовой кислоты менструальная кровопотеря снизилась на 45% (с 175 мл до 97 мл), тогда как норэтистерон повысил менструальную кровопотерю на 20% (с 173 мл до 208 мл), продемонстрировав негативный эффект.

В 2008 году было проведено многоцентровое рандомизированное открытое исследование по теме: «Лечение меноррагии с использованием транексамовой кислоты и норэтистерона». Исследование проводилось в Китае Y.W. Zhang и соавторы (2008). В процессе этого исследования женщины принимали 1 грамм транексамовой кислоты 3 раза в сутки в период с первого до пятого дня менструального цикла. Результаты исследования показали, что группа, где применялась транексамовая кислота, отличилась заметно сильным снижением менструальной кровопотери, в период первого и второго циклов, в сравнении с группой, где использовался норэтистерон. А именно, на тридцать пять процентов в сравнении с семнадцатью процентами,  $P = 0,004$  и на сорок четыре процента в сравнении с тридцатью четырьмя,  $p = 0,04$  соответственно. Также следует отметить, что по результатам исследований, процент женщин, которые готовы были продолжать процесс лечения во втором и последующих циклах в группе, где была использована транексамовая кислота, был намного больше, чем в группах с использованием норэтистерона. А именно девяносто четыре процента против семидесяти девяти процентов соответственно и семьдесят девять процентов против пятидесяти девяти процентов соответственно.

В 1983 году были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования O Ylikorkala и L.Viinikka (1983), в ходе которого установлено, что транексамовая кислота в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней достоверно уменьшает менструальную кровопотерю, ассоциированную с ВМС, на 56% по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ).

Многие проводимые исследования имеют небольшие объемы и чаще всего насчитывают до 100 пациенток. В подобных исследованиях факт немногочисленного количества наблюдений может говорить о том, что кровосберегающий эффект транексамовой кислоты достаточно быстро выявляется и является статистически важным (Srinil S., Jaisamrarn U., 2005)

Комбинированные оральные контрацептивы, включающие оральные контрацептивы, контрацептив-патч и влагалищное кольцо, обеспечивают превосходный контроль цикла, значительно уменьшают менструальные кровопотери. Менструальная кровопотеря снижается до 40% до 50% у женщин, которые традиционно циклически принимают комбинированные оральные контрацептивы (Рухляда Н.Н. с соавт., 2017). Компонент прогестерон обеспечивает подавление овуляции и препятствует стероидогенезу яичников, чтобы создать атрофию эндометрия, в то время как эстроген обеспечивает поддержку эндометрия, чтобы уменьшить вероятность внеплановых прорывных кровотечений. Большинство медицинских противопоказаний к комбинированным оральным контрацептивам, в том числе тромбоз или инсульт, неконтролируемая артериальная гипертензия, мигрень с неврологическими симптомами, ишемическая болезнь сердца, заболевания печени, рак молочной железы, в первую очередь являют опасность из-за эстрогенного компонента (Black A. et al., 2004).

Несмотря на широкое использование комбинированных оральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, для лечения аномальных маточных кровотечений в клинической практике, остается недостаток данных о рандомизированных исследованиях по их эффективности, считают С. Farquhar, J. Brown (2009). Плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с

трехфазными комбинированными оральными контрацептивами, проведенное А. Davis с соавторами (2000), среди женщин с нерегулярными менструациями показало, что семьдесят целых три десятых процента из них получили заметное снижение менструальной кровопотери в сравнении с тридцатью девятью целыми шестью десятыми процентами из группы плацебо. Единственное рандомизированное исследование с монофазными комбинированными оральными контрацептивами при овуляторных меноррагиях, проведенное М.С. Audet с соавторами (2001) включало 45 женщин, и сравнивали комбинированные оральные контрацептивы, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола, с транексамовой кислотой и напроксеном. Контрацептив снижал менструальные потери на 43% от исходного уровня, и подобное улучшение нашли среди других групп. Применение контрацептивных пластырей и вагинальных колец не были изучены для лечения патологических маточных кровотечений, но R.I. Vjarnadottir с соавторами (2002) обнаружили уменьшение менструальной кровопотери при использовании этих контрацептивов, что теоретически делает их дополнительным вариантом для лечения.

Таким образом, непрерывный приём комбинированных оральных контрацептивов или других гормональных контрацептивов уменьшает количество потерянной менструальной крови и количество эпизодов аномальных маточных кровотечений за год в сравнении с группой пациенток, не использовавших их. Такой режим приёма, при длительном подавлении функции яичников, особенно полезен для женщин с дисменореей, тазовыми болями, и их следует рассматривать у женщин с патологическим кровотечением, которые также страдают от этих условий. В целом, в любой форме комбинированные оральные контрацептивы представляют собой отличный выбор для лечения женщин с аномальными маточными кровотечениями, ищущих при этом надежный метод контрацепции (Stewart F.H. et al., 2005; Miller L. et al., 2005; Anderson F.D. et al., 2003).

Для лечения АМК применяются также циклические прогестины, такие как ацетат медрокси- прогестерона и норэтиндрона (или норэтистерон), которые

назначаются на прием на срок от двенадцати до четырнадцати дней ежемесячно. Они получили признание как средства, с помощью которых лечат ановуляторные кровотечения. Подобный график приема препарата способствует получению регулярного цикла примерно пятидесяти процентам женщин, которые страдают нерегулярными менструальными циклами I.S. Fraser (1990). Важно отметить, что при приеме оральных прогестинов, обеспечивается защита эндометрия от влияния эстрогенов. Но несмотря на это, прогестины, которые принимаются в лютеиновой фазе, не эффективны как средства с помощью которых проводится лечение регулярных сложных менструальных кровотечений. Исследования, которые проводятся для того, чтобы изучить влияние норэтистерона в дозе пяти миллиграмм, который принимается перорально два или три раза в день с седьмого по одиннадцатый день цикла каждый месяц у пациенток с регулярными сложными менструальными кровотечениями, не обнаружили большого снижения средней кровопотери (Higham J.M. et al., 1993). По результатам коокрановского мета-анализа семи рандомизированных исследований известно, что наименьший эффект дают циклические прогестины лютеиновой фазы при проведении лечения меноррагий, в сравнении с НПВП, транексамовой кислотой и даназолом. Возможные побочные эффекты, которые можно отнести к общим при приеме оральных прогестинов, следующие: нагрубание молочных желез, задержка воды, повышение массы тела, головные боли и акне (A. Lethaby et al., 2008).

Было показано, что длительный прием высокодозированных оральных прогестинов уменьшает менструальные кровопотери у женщин с обильными менструальными кровотечениями. Сорок четыре пациентки принимали участие в одном из исследований. Регулярный цикл с назначением длительного перорального графика по приему норэтистерона в количестве пять миллиграмм, три раза в день, на протяжении двадцати одного дня; и сравнивали с левоноргестрел-релизинг системой – внутриматочной системой (ЛНГ-ВМС) (Рухляда Н.Н., 2004). И в той и в другой группе установлено довольно сильное снижение средней кровопотери в сравнении с первоначальным количеством (на восемьдесят семь процентов), но такое снижение более явно заметно у пациенток,



которые использовали ЛНГ-ВМС. В то же время, женщины, которые принимали большие дозы норэтистерона, были в наименее комфортных условиях при лечении по причине того, что ощущали побочные эффекты. В результате семьдесят восемь процентов из них приняли решение остановить терапию спустя девяносто дней. Опираясь на такие данные можно смело утверждать, что возможное проявление ощутимых побочных эффектов норэтистерона, уменьшает частоту его использования на практике. У некоторого количества пациенток можно отметить снижение менструальной кровопотери при применении исключительно прогестероновых контрацептивов с противозачаточной целью. Но подобный нециклический низкодозный пероральный график использования норэтистерона в дозе 0,35 мг по части воздействия на лечение аномальных маточных кровотечений не изучался.

ЛНГ-ВМС уменьшает менструальную кровопотерю от семидесяти четырех до девяноста семи процентов за период одного календарного года. Такой способ можно применять для пациенток, которые имеют проблемы со свертываемостью крови. Объем менструальных кровотечений снижался через девяносто дней после введения внутриматочной системы, а также отмечено снижение риска развития железодефицитной анемии, болевого синдрома, отмечено повышение уровня качества жизни женщины, восстановление сексуальной функции (Bastianelli C., Farris M., Benagiano G., 2014). A.L. Silva-Filho и соавторы в 2013 году объявили о проведении исследований и отдаленных итогов лечения меноррагий:

1. двадцать восемь женщин перенесли термальную баллонную аблацию,
2. тридцати женщинам была установлена внутриматочная система.

Оценке подлежали: частота гистерэктомий, уровень гемоглобина, характер кровотечений, общее самочувствие и удовлетворенность лечением. Исследование отдаленных результатов применения установили, что все же есть превосходство, если применяется внутриматочная система. Это заметно по самочувствию пациенток, физическому и эмоциональному состоянию. Абсолютно все участвовавшие женщины в этом исследовании повторили бы выбор этого способа в ста процентах случаев.

М.М. Shaaban и соавторы (2011) в одном из своих исследований сообщают, что при использовании внутриматочной системы, у женщин с меноррагиями, уровень кровопотери, который измерен с помощью алкаинового гематинового метода, спустя 12 месяцев уменьшился на  $87,4 \pm 11,3\%$ . Если сравнивать, то в процессе применения комбинированных оральных контрацептивов снижение зафиксировано на  $34,9 \pm 76,9\%$  ( $p = 0,013$ ). По результатам исследования показателей кровотечений видно, что наибольшее уменьшение уровня кровопотери достигнуто при применении не только внутриматочной рилизинг-системы, но и комбинированного контрацептива с динамическим режимом. Степень снижения кровопотери оказалась настолько значимой, что это позволило зарегистрировать для указанных препаратов показание – лечение обильных маточных кровотечений.

Снижение уровня менструальных кровотечений на восемьдесят шесть процентов после девяноста дней и на девяносто семь процентов через год месяцев можно увидеть в исследовании, где применяются ЛНГ-ВМС у пациенток с меноррагией. О таких результатах говорится во многих исследованиях (Andersson J.K. et al., 2005). P.C. Reid, S. Virtanen-Kari (2005), где было установлено, что уровень гемоглобина и сывороточного ферритина возрастает после применения ЛНГ-ВМС пациентками с анемией, которая появилась в следствие тяжелого менструального кровотечения. На протяжении двенадцати месяцев с момента начала использования ЛНГ-ВМС у большинства пациенток начинается полная аменорея и ее частота составляет от 20% до 80%. Если рассматривать эффективность, то ЛНГ-ВМС имеет значительное превосходство над иными медикаментозными вариантами, к которым можно отнести и НПВП и транексамовую кислоту (Vjarnadottir R.I., Tuppurainen M., Killick S.R., 2002).

Сравнение уровня эффективности и приемлимости ЛНГ-ВМС с хирургическим лечением аномальных маточных кровотечений, вместе с аблацией и гистерэктомией можно отметить, изучая некоторые клинические исследования. В Кокрановском мета-анализе 8 исследований, в котором сравниваются все методы лечения, относящиеся к хирургическим, видно, что, несмотря на деструкцию

эндометрия, в частности, когда выполняется гистерэктомия, эффективнее всего снижалась менструальная кровопотеря. ЛНГ-ВМС создавала такой же уровень повышения качества жизни пациенток, как и указанный хирургический метод (Marjoribanks J. et al., 2006). Hurskainen с соавторами (2004) рандомизировали пациенток с меноррагией на 2 группы. Одна группа – гистерэктомии, а другая группа ЛНГ-ВМС. По результатам исследования определено, что и та и другая группы обладают сопоставимым уровнем качества жизни и здоровья за период пяти лет. При проведении данного исследования пациенток, а именно, тех кто готовились к гистерэктомии и применяли ЛНГ-ВМС, сравнивались с пациентками, которые использовали иные лекарственные препараты. Больше чем для 2/3 пациенток, которые применяли ЛНГ-ВМС, проведение операции отменялось, по причине отсутствия её необходимости в сравнении с 14,3% женщин контрольной группы (Lahteenmaki P. et al., 2008).

Атрофию эндометрия, которая провоцируется синтетическим андрогеном, полученным из этистерона с помощью угнетения стероидогенеза яичников через подавление оси «гипофиз – яичники», снижает менструальные кровопотери до восьмидесяти процентов (Dockeraу C.J., Sheppard B.L., Vonnar J., 1989). По стандартным нормам, прием даназола составляет 100–400 мг/сутки и должен осуществляться в несколько приемов. Наибольшая дозировка, как правило, дает больший эффект в борьбе с кровотечением, относительно низких доз. Когда назначается прием низких доз, в среднем от ста до двухсот мг в сутки, то результате у двадцати процентов пациенток происходит появление аменореи, и олигоменореи - у большинства – олигоменорея. При применении даназола побочные эффекты очень выражены, в сравнении с применением других лекарственных препаратов. А именно, наблюдается повышение веса, возникает проблема акне и андрогенные эффекты.

Обратимое состояние гипогонадизма провоцируют агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов (ГнРГ). В период трех четырех недель их приема достигаются атрофия эндометрия и аменорея у женщин, которые относятся к категории пременопаузальные. Кроме того, что агонисты ГнРГ дают

эффект при лечении тяжелых менструальных кровотечений, они также ослабляют связанную с аденомиозом и эндометриозом дисменорею (Colacurci N., 2005). Продолжительное применение агонистов ГнРГ ограничивается причинами их ощутимых негативных воздействий, особенно болью костей, уменьшением плотности костной ткани и гипострогенными эффектами, включая приливы, повышение потливости в ночное время и сухостью влагалища. «Возвратная» терапия (add-back therapy) эстрогеном и прогестинами при применении низких доз способствует минимизированию негативных последствий агонистов ГнРГ и, стоит отметить, что ее нужно использовать в том случае, когда период лечения агонистами ГнРГ более шести месяцев. Агонисты ГнРГ довольно часто применяются в случае непродолжительной предоперационной подготовки. Это объясняется тем, что агонисты ГнРГ понижают показатели размеров лейомиомы матки на шестьдесят процентов. Долговременное использование агонистов ГнРГ в терапии при аномальных маточных кровотечениях рекомендуется исключительно при наличии противопоказаний к иным медицинским или хирургическим методам лечения.

Есть факторы, от которых зависит использование способов, которые относятся к хирургическим для лечения АМК. В их числе - ожидания женщины и различные патологии матки. Методы лечения аномальных маточных кровотечений, которые относятся к хирургическим:

1. Расширение (дилатация) и выскабливание полости матки;
2. Гистероскопическая полипэктомия;
3. Удаление эндометрия;
4. Миомэктомия;
5. Гистерэктомия.

Дилатация и выскабливание, кроме ситуаций с тяжелым острым кровотечением, которое позволяет применять медикаментозную терапию, необходимо считать диагностической методикой. Данная методика применяется в случае отсутствия возможности взятия образца эндометрия или использования гистероскопии.

Метод прямой визуализации канала эндометрия – это гистероскопия. Она может быть как диагностической, так и лечебной и дает возможность выполнить полипэктомию, прямую биопсию, а также миомэктомию.

Наименее инвазивный хирургический метод лечения тяжелого менструального кровотечения - это абляция эндометрия. Ее рекомендуют для пациенток, получивших неэффективную медикаментозную терапию. А также тем, кто не планирует беременность и роды, и тем, кому не представляется возможным делать радикальную операцию по тем или иным причинам. На сегодняшний день используются два способа абляции эндометрия. Один из них - это гистероскопическая резекция и/или абляция. Абляция эндометрия и гистероскопически контролируемая абляция эндометрия – это техники «первого поколения», которые используют уже многие годы и показали эффективные результаты. Гистероскопические абляционные способы лечения считаются одним из самых эффективных при лечении кровотечений у женщин от восьмидесяти процентов до девяноста семи процентов. Это говорится в мета-анализе исследований, опубликованных в Кокрановской базе данных А. Lethaby и соавторами (2009). Аменорея у данных пациенток колебалась от двадцати трех до шестидесяти процентов, и только от шести до двадцати процентов женщин настаивали на последующем хирургическом методе лечения (как правило, это гистерэктомия). Период этих наблюдений длился от одного года до пяти лет.

Несколько разных способов, удаляющих эндометрий без прямой визуализации, входит в состав негистероскопических методов или техник «второго поколения». На сегодняшний день в Канаде находят применение негистероскопические техники, такие как, радиочастотные биполярные устройства, а также микроволновые приспособления. Их отличиями являются типы энергии, которая применяется, время использования и результатами. Данные техники имеют массу вариаций, поэтому вести их сравнение сложно. Отсутствие эффективности при лечении таких патологий матки как полипы эндометрия и миомы матки ограничивает частоту применения негистероскопических способов лечения.

Гистероскопические и негистероскопические способы абляции эндометрия в сравнении между собой показывают сопоставимую удовлетворенность лечением у пациенток. Несмотря на то, что негистероскопические способы абляции эндометрия более сложны технически, времени на их проведение уходит в среднем на пятнадцать минут меньше. Были проведены сравнения методов абляции эндометрия и гистерэктомии в ряде рандомизированных контролируемых исследований (Dwyer N., Hutton J. et al., 1993; Gannon M.J., Holt E. et al, 1991). Более девяноста процентов пациенток остались удовлетворены лечением при использовании абляции эндометрия, при этом в период последующих четырех лет для тридцати процентов из них была показана гистерэктомия. Следует отметить, что гистерэктомия сопровождается более высоким риском осложнений, как интраоперационных, так и послеоперационных. Абляция эндометрия при сравнении с ЛНГ-ВМС имеет одинаковую эффективность в отношении прекращения кровотечения у женщин с меноррагиями (Lethaby AE, Cooke I, Rees M., 2005).

Если сравнивать негистероскопические способы абляции эндометрия и гистероскопическую абляцию, можно утверждать о меньшей вероятности риска возникновения осложнений. А так же важно отметить большую удовлетворенность результатами лечения у пациенток (Dickersin K., Munro MG. et al., 2007).

Гистерэктомия применяется для купирования АМК в качестве окончательного метода лечения и имеет высокий уровень удовлетворенности пациенток результатами. Тем не менее, сначала должны рассматриваться менее инвазивные способы лечения, чтобы избежать возможных осложнений, которые может повлечь за собой гистерэктомия. Если женщине все-таки требуется гистерэктомия, следует выбрать наименее инвазивный метод вмешательства, чтобы свести к минимуму послеоперационную заболеваемость и время восстановления. Согласно недавнему Кокрановскому обзору, идеальный способ лечения должен быть наименее инвазивным для большинства пациенток. Преимущества лапароскопической гистерэктомии, выполняемой при

невозможности вагинального доступа, были изучены в нескольких исследованиях, а также в Кокрановском обзоре (Nieboer T.E. et al., 2009). Таким образом, гистерэктомия является окончательным способом лечения АМК.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика исследования

Работа выполнена на базе отделения гинекологии №2 Санкт-Петербургского Государственного научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И.Джанелидзе (ГБУ СПб НИИ СП) (директор проф. В.Е. Парфёнов) и представляет собой клиническое исследование, включающее в себя анализ историй болезни, данных обследования и лечения 120 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет, поступивших в НИИ СП в экстренном порядке за период с сентября 2013 по апрель 2018 года.

Все пациентки были разделены на 2 блока по 60 человек (в каждом блоке было по 2 группы):

1. Пациентки с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия (60 человек):

1-я группа – пациентки с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия, которым не проводили расширенное коагулологическое исследование, а выполняли гистероскопию с дальнейшим выскабливанием полости матки – (30 человек);

2-я группа – пациентки с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия, которым применяли расширенное коагулологическое исследование – (30 человек).

2. Пациентки с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия (60 человек):

3-я группа - пациентки с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия, которым не проводили расширенное коагулологическое исследование, а выполняли гистероскопию с дальнейшим выскабливанием полости матки (30 человек);

4-я группа - пациентки с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия которым применяли расширенное коагулологическое исследование (30 человек);



Критериями включения пациенток в исследование являлись:

1. Рецидивирующее маточное кровотечение, как причина данной госпитализации
2. Репродуктивный возраст пациентки (18-45 лет).
3. Увеличение высоты эндометрий более 14мм (по данным УЗИ)
4. Наличие полипа эндометрия по УЗИ (по данным УЗИ).

Критерии исключения пациенток из исследования:

1. Аномальные маточные кровотечения, связанные с злокачественными и воспалительными заболеваниями гениталий;
2. Возраст более 45 лет;
3. Тяжёлые системные заболевания, в том числе гематологические.
4. Миома матки и аденомиоз как причина рецидивирующего аномального маточного кровотечениями.

В основе лечебно-диагностических мероприятий работы были учтены отраслевые стандарты объемов обследования и лечения в акушерстве и гинекологии (Приказ Минздрава России от 01.11.2012 №572н. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)). Для категории женщин, которые проходили обследования применялись нормативы, связанные с тремя нозологическими группами по кодам Международной классификации болезней X пересмотра, которые объединены симптомом маточного кровотечения (код № 92.0 – обильные и частые менструации при регулярном менструальном цикле, меноррагия, полименорея; код № 92.1 – обильные и частые менструации при нерегулярном цикле, меноррагии; код № 92.5 – обильные кровотечения в репродуктивном периоде).

В программу обследования включались не только стандартные методы обследования, такие как:

1. анализы крови: клинический и биохимический;
2. коагулограмма;
3. ультразвуковое исследование органов малого таза;

4. гистероскопия;
5. цитологическое и гистологическое исследование.

А также расширенные методики диагностики – тесты для оценки плазменного звена гемостаза (АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время; протромбиновое время по Квику; фибриноген); тромбоэластография, определение агрегации тромбоцитов по Борну на приборе агрегометре с графической регистрацией интенсивности и динамики агрегации тромбоцитов при добавлении стимуляторов агрегации, исследование фибринолиза методом определения растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ). Дефицит факторов свертывания крови в работе не исследовали, в виду малой доступности в условиях оказания экстренной медицинской помощи.

Чтобы достигнуть поставленных целей, была сформирована карта клинического исследования. Основные данные анамнеза, результаты обследования и лечения пациенток включали в эту карту. В период наблюдения полученные данные вносили в электронную таблицу (MSExcel 10.0), создавая базу данных с возможным проведением анализа.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Анамнестические методы**

Всем больным выполняли комплексное обследование, включавшее изучение и анализ жалоб, анамнеза заболевания и жизни пациенток, физикальных (по общепринятым методикам и специальное гинекологическое обследование), лабораторных, инструментальных (УЗИ), цитологических и гистологических методов исследования.

Особое значение уделяли характеру менструальной функции, возрасту в котором начинается менструальный цикл, времени становления менструального цикла, его длительности, болезненности во время менструального цикла, нарушению менструальной функции, объему менструальной кровопотери и

наличию рецидивов кровотечений у пациенток с аномальными маточными кровотечениями. Определяли время начала кровотечения, продолжительность и характер проведенного ранее лечения. Кроме того, внимание уделяли данным, которые характеризуют репродуктивную функцию (особенности нарушений менструального цикла, осуществление репродуктивной функции, выполненные ранее внутриматочные оперативные вмешательства, наличие сопутствующей гинекологической патологии, способ контрацепции, а также сведения о гормонотерапии).

### 2.2.2. Гинекологическое обследование

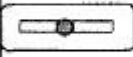




По результатам оценки общего состояния пациентки и стандартного физикального обследования выполняли углубленное гинекологическое исследование, включавшее: осмотр наружных половых органов, слизистой влагалища, шейки матки с использованием стерильных гинекологических зеркал, а также бимануальное исследование внутренних органов малого таза. В гинекологическом отделении стационара пациенткам брали мазки из влагалища и цервикального канала для определения чистоты и наличия возбудителей урогенитальных инфекций, в том числе передаваемых половым путём (гонококков, трихомонад, хламидий и др.).

Нами была использована методика оценки тяжести АМК, предложенная Н.Н. Рухляда в 2004 году, при которой выделяются три основные степени тяжести.







К первой степени относится «лёгкая». При ней объём выделений варьируется от скудных до умеренных (10-50 мл/час); длительность кровотечения не более 6 часов или более 7 суток, а показатель гемоглобина более 105 г/л. Ко второй степени относится «тяжелая». Объём кровянистых выделений от умеренных до обильных (50-100 мл/час); длительность кровотечения как правило от 2 до 7 суток, показатель гемоглобина 95-104 г/л. Третья степень – «профузная».

Обильный объём кровянистых выделений (более 100 мл/ч), длительность кровотечения при этом не более 24 часов, гемоглобин ниже 95 г/л.

По методике Вайта (Wyatt) была проведена оценка менструальной кровопотери. Она была предложена в 2001 году, с помощью визуальной оценки степени пропитывания прокладок или тампонов (рис. 1).

NAPKIN	TYPE	Score (ml of blood)
	BRAND Kotex	
	Day time	1
	Night time	1
	Day time	2
	Night time	3
	Day time	3
	Night time	6
	Day time	4
	Night time	10
	Day time	5
	Night time	15

TAMPON	TYPE	Score (ml of blood)
	BRAND Tampax	
	Regular	0.5
	Super	1
	Super Plus	1
	Regular	1
	Super	1.5
	Super Plus	2
	Regular	1.5
	Super	3
	Super Plus	6
	Regular	1
	Super	8
	Super Plus	12

Score (ml. of blood) - общий объём кровопотери;  
 parkin – прокладка;  
 tampon – тампон;  
 day time - дневное время;  
 night time - ночное время.

Общее количество гигиенических средств, использованных за весь период кровотечения, суммируются.

Оценка менструальной кровопотери проводится по следующим показателям:

- менее 50 мл - кровопотери в пределах физиологической нормы.
- 50-80 мл - кровопотери "выше среднего", может привести к железодефициту.
- 80-120 мл - обильные кровопотери, как правило, ведущие к железодефицитной анемии.
- свыше 120 мл - чрезмерные кровопотери, обязательно приводящие к железодефицитной анемии.

Рисунок 1 - Оценка объема менструальной кровопотери при помощи визуальной оценки степени пропитывания прокладки или тампона.

### 2.2.3. Ультразвуковое исследование органов малого таза

Во время поступления пациенток в стационар в условиях приемного покоя, выполняли ультразвуковое исследование органов малого таза. Последующие

ультразвуковые исследования были проведены на отделении ультразвуковой диагностики.

Ультразвуковые исследования органов малого таза проводили на аппаратах «Aloka SSD-500», «Aloka SSD-630», «Aloka SSD-1100», «Aloka SSD-1400», «Aloka SSD-1700», применяя датчики, которые имеют частоту 3,5 МГц для трансабдоминального сканирования и датчики с частотой 7,5 МГц для трансвагинального исследования. Исследование выполнялось как при наполненном, так и при опорожненном мочевом пузыре. Ультразвуковая оценка внутренних органов малого таза производилась с учетом определения следующих параметров:

- размеров и положения тела матки, позиции шейки матки, соотношение размеров и позиции шейки, формы, контуров, толщины стенок;
- эхогенности миометрия, его однородности, наличии кистозных включений, оценки соотношения эхогенности эндометрия и миометрия;
- наличии кистозных образований в миометрии, особенности их локализации, удаленности от базального слоя эндометрия;
- ширины полости матки (М-эхо), характера эндометрия, наличии полиповидных образований, гиперплазии эндометрия, атрофии и оценки его эхоплотности;
- оценки контуров базального слоя эндометрия (при его эхоконтрастировании), наличии дефектов, неровностей, шероховатостей, ниш;
- оценки размеров, положении яичников, эхоплотность тканей, количества и размера фолликулов при их наличии, кист и характера содержимого;
- визуализации маточных труб, наличии патологических образований в проекции придатков;
- УЗ-признаки наличия свободной жидкости в малом тазу и брюшной полости.

#### 2.2.4. Лабораторные методы исследования

Общеклинические лабораторные исследования производили по унифицированным методикам (Вавилова Т.В. с соавт., 1987), включавшие: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, в том числе определение уровня глюкозы крови. Женщинам, участвующим в исследовании выполняли забор крови для установки реакции Вассермана и определения антител к вирусу гепатита человека, а также общий анализ мочи.

Плановый забор крови для выполнения общего и биохимических анализов крови выполнялись с 8 до 9 часов утра. Был использован динамический режим для исследования репродуктивной системы, также системы гемостаза. А именно, исследование проводилось непосредственно в момент кровотечения (до начала лечения) и на 4-5 дней с первого дня от начала лечения. Опираясь на данные клинического анализа, уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, гематокрита, содержанию тромбоцитов, сывороточного железа, среднего объема эритроцита, среднего содержанию гемоглобина в эритроците, средней концентрации гемоглобина в эритроците производилась оценка реакции периферической крови.

Определение анемии производили по рекомендациям ВОЗ, а именно, при установлении уровня гемоглобина менее 120 г/л и сывороточного железа ниже 12,5 мкмоль/л. После определения пониженного содержания сывороточного железа при нормальном содержании гемоглобина, устанавливали латентный дефицит железа.

Основные методы биохимического анализа крови содержали стандартное определение уровней прямого и непрямого билирубина, общего белка, креатинина, ферментов (аспартатаминотрансферазы-АСТ, аланинаминотрансферазы-АЛТ, щелочной фосфатазы), глюкозы.

Исследование системы гемостаза проводилось непосредственно в момент кровотечения при поступлении, в период проведения лечения на 5-7 день менструального цикла, а также после 6-12 месяцев, с момента проведенного лечения для определения дефектов системы гемостаза и дальнейшего контроля за отдаленными результатами проводимой терапии. После проведенного

исследования были определены врожденные, как наследственные, так и приобретенные дефекты системы гемостаза, что стало главным критерием выделения двух форм аномальных маточных кровотечений: сочетанной и изолированной.

Для исследования исходного состояния системы гемостаза производился забор крови из локтевой вены в пластиковую пробирку, содержащую в качестве антикоагулянта 3,8% раствор трехзамещенного цитрата натрия в соотношении девять к одному.

#### 2.2.5. Оценка плазменного звена гемостаза

Исследование свертывания крови на тромбоэластографе фирмы TEG 5000, Haemoscope Corporation (США) заключалось в графической регистрации процессов образования фибрина, образования фибринового сгустка и его ретракции при исследовании образца крови или плазмы с предварительной рекальцификацией раствором хлорида кальция 1,29%.

Для того, чтобы оценить тромбоэластографические показатели, использовали показатель «хронометрической коагуляции», который определяет изменения тромбопластино-, тромбино- и фибринообразования. Параметр «r+k» тромбоэластограммы, где «r»-время реакции от момента добавления раствора хлорида кальция в кювету до появления первых нитей фибрина, что регистрировали отклонением стрелки на 1 мм. Время с момента образования первых нитей фибрина до формирования фибринового свёртка стандартной плотности определяет показатель «к». Это фиксировалось смещением стрелки на 20 мм. Удлинение показателя «r+k» указывало на хронометрическую гипокоагуляцию, а укорочение – на хронометрическую гиперкоагуляцию. При определении показателей максимальной амплитуды «Ma»-величины максимального отклонения стрелки прибора оценивали свойства фибринового сгустка. Чтобы установить точные характеристики структурных свойств

фибринового свертка, применялся показатель «индекс тромбодинамического потенциала» - иТП, вычисляющийся с помощью формулы (1):

$$\text{иТП} = E_m/k; \quad (1)$$

где  $E_m = 100 \times Ma / 100 - Ma$ .

Повышение показателя иТП указывало на структурную гиперкоагуляцию, а понижение - на структурную гипокоагуляцию.

Метод двойной тромбоэластографии плазмы (2-ТЭГ) применялся дополнительно. Его основанием является сравнительное исследование с использованием тромбоэластографа плазмы богатой тромбоцитами и бестромбоцитной плазмы. Данный метод дает возможность судить о качественных изменениях активности тромбоцитов и их влиянии на процесс образования фибрина. По следующей формуле определяется коэффициент тромбопластической активности тромбоцитов (2):

$$K = Ma - Ma_i / Ma_i; \quad (2)$$

где  $Ma$  - показатель плазмы богатой тромбоцитами;

$Ma_i$  - показатель бестромбоцитной плазмы.

На рисунке 2 Представлен алгоритм оценки коагуляционного профиля на приборе тромбоэластографе TEG 5000.



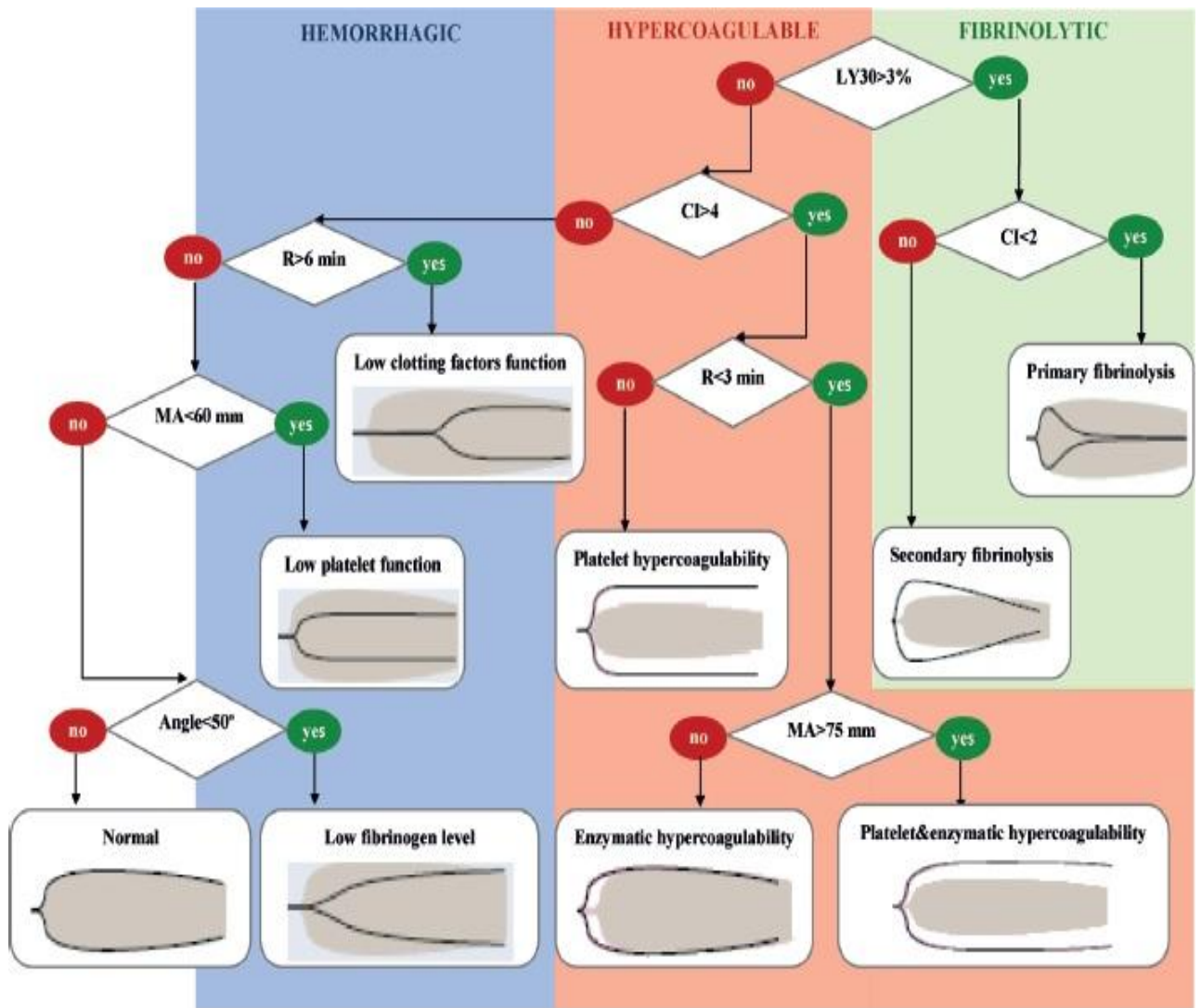


Рисунок 2 - Алгоритм оценки коагуляционного профиля (TEG 5000, Haemoscope corp.):

- Hemorrhagic — гипокоагуляция; Hypercoagulable — гиперкоагуляция; Fibrinolytic — фибринолиз; Primary fibrinolysis — первичный фибринолиз; Secondary fibrinolysis — вторичный фибринолиз; Low clotting factors function — недостаточность факторов свертывания; Low platelet function — недостаточность тромбоцитов; Low fibrinogen level — недостаточность фибриногена; Platelet hypercoagulability — активация тромбоцитарного звена; Enzymatic hypercoagulability — активация плазменного звена; Platelet&enzymatic hypercoagulability — гиперкоагуляция общая; Normal — нормокоагуляция; R, мин — время свертывания; K, мин — время формирования сгустка; MA, мм — максимальная плотность сгустка; Angle,° — угол между осевой линией и

касательной к точке амплитуды 20 мм; LY30,% — лизис за 30 мин; CI — коагуляционный индекс.

#### 2.2.6. Оценка тромбоцитарного звена гемостаза

Чтобы определить агрегацию тромбоцитов использовали метод G.V.R. Born (1962) с применением прибора агрегометра «Payton-Aggregometer» (USA), с графической регистрацией интенсивности и динамики агрегации тромбоцитов при добавлении стимуляторов агрегации. Принцип метода основан на фотоэлектрической регистрации динамики изменения светопропускания (оптической плотности) образца плазмы богатой тромбоцитами при перемешивании со стимуляторами агрегации. В качестве стимуляторов использовали растворы аденозиндифосфата (АДФ) в конечной концентрации  $1 \times 10^{-3} \text{M}$ ,  $1 \times 10^{-5} \text{M}$ ,  $1 \times 10^{-7} \text{M}$ ; суспензия коллагена в конечной концентрации 0,04 мг/мл, раствор адреналина в конечной концентрации  $1 \times 10^{-4} \text{M}$ , раствор ристомидина в конечной концентрации 105 мг/мл.

Предварительная оценка агрегатограммы проводилась на основании типов кривых: «необратимая агрегация», «обратимая агрегация» и «двухфазная агрегация». Количественная оценка агрегатограммы проводилась с помощью вычисления следующих параметров:

$T_{\text{ма}}$  (%) - величина максимальной агрегации, определяется отношением величины изменения светопропускания образца исследуемой плазмы к величине интервала светопропускания от 0% до 100%, характеризует интенсивность агрегации.

$T_{\text{ва}}$  (%) - величина вторичной агрегации, определяется отношением изменения светопропускания образца плазмы на этапе вторичной агрегации к величине интервала от 0% светопропускания до 100%, характеризует интенсивность вторичной агрегации при двухфазных кривых агрегатограммы.

$T_{\text{да}}$  (%) - величина дезагрегации, определяется отношением изменения светопропускания образца исследуемой плазмы на этапе обратимой агрегации к величине

первичной агрегации, характеризует интенсивность дезагрегации (только для обратимой агрегации).

Тлп (сек.)- время латентного периода коллаген-агрегации, от момента добавления стимулятора до начала агрегации, характеризует время начала реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации и синтеза циклических эндоперекисей простагландинов и тромбоксана А<sub>2</sub> в тромбоцитах.

Определение адгезивности тромбоцитов к стеклянным шарикам проводилось с помощью наборов ADEPLAT S (Италия) с подсчетом количества тромбоцитов до и после прохождения через стеклянные шарики.

Ристомидин-ко-факторную активность определяли с помощью отмытых донорских тромбоцитов в соответствующих разведениях исследуемой плазмы от 1:1 на специальных стеклянных пластинах. Составляющие системы: исследуемые плазмы+отмытые тромбоциты донора+ раствор ристомидина. В качестве контрольной плазмы использовали смесь безтромбоцитных плазм здоровых доноров (не менее 5 человек), титры разведения были аналогичные. Оценка титра содержания ристомидин-ко-фактора проводилась с помощью одновременного определения чувствительности системы по титру нормальной донорской плазмы, где произошло склеивание тромбоцитов, которая принималась за стандартное содержание фактора Виллебранда (ФВ). Титры разведения плазмы больных, в которых произошло аналогичное склеивание тромбоцитов, сравнивали с титрами разведенной донорской плазмы для интерпретации результатов.

За нормальное значение титра ФВ принималось 1/60-1/180. Снижение на 2 порядка принималось значимым уменьшением титра ФВ. Повышение титра ФВ принимали значимым при увеличении титра на 1 порядок.

#### 2.2.7. Исследование фибринолиза.

Определение растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) использовался нами как тест оценки активности внутрисосудистого свертывания крови. Метод определения РКМФ по S.Niewarowski и Y.Gurewich (1971) основан на

способности протаминсульфата разрушать комплексы мономеров фибрина с высокомолекулярными продуктами деградации фибрина и фибриногена, мономеры фибрина затем спонтанно полимеризуются (паракоагуляция) с образованием геля.

Оценку результатов коагулологического исследования проводили при консультативном участии Папаян Л.П. – д.м.н., профессора, заведующей лабораторией свертывания крови ФГБУ «РНИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, а также Колоскова А.В. - д.м.н., доцента, заведующего кафедрой трансфузиологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им И.И. Мечникова» Минздрава России. Автор выражает им глубокую благодарность.

### **2.3. Методика лечебного воздействия**

Лечебные мероприятия, проводимые пациенткам с аномальными маточными кровотечениями, избирались строго этиопатогенетически и индивидуально. Выбор метода лечения был обусловлен следующими факторами: нами учитывалось интенсивность кровотечения, степень анемии, особенности полового и физического развития, показатели коагулограммы. Проведение этапного лечения предполагало, первое направление на остановку кровотечения, и второго этапа, направление на регуляцию менструального цикла и профилактику кровотечения.

### **2.4. Гистероскопия**

Гистероскопия, как диагностическая, так и операционная проводилась с использованием гистероскопов фирм Азимут (Россия), Richard Wolf (Германия), Karl Storz (Германия). Для отдельного диагностического выскабливания цервикального канала и полости использовали стерильные наборы, в которые

стандартно вводили зонды, расширители Гегара, кюретки, гибкие, полужесткие и жесткие биопсийные щипцы, микроножницы.

Диагностическую гистероскопию выполняли под внутривенным наркозом. В некоторых случаях применяли местную анестезию. Для этого вводили раствор анестетика в шейку матки и крестцово-маточные связки. При патологиях шейки матки, таких как рубцовая деформация или окклюзия шейки, до начала расширения цервикального канала, в шейку матки вводили спазмолитики.

Для уточнения особенностей положения и размеров матки, перед выполнением гистероскопии обязательно выполняли бимануальное исследование.

После соответствующей обработки наружных половых органов и обнажения шейки матки с помощью влагалищных зеркал, переднюю и заднюю губы шейки матки захватывали пулевыми щипцами, низводили матку к входу во влагалище. Шейку матки обрабатывали спиртом. Затем выполняли зондирование полости матки с целью определения направления оси цервикального канала и полости матки; расширяли цервикальный канал расширителями Гегара до № 9,5. В полость матки вводили рабочий тубус гистероскопа, полость матки дилатировали 5% раствором глюкозы или 0,9% раствором хлорида натрия. Внутриматочное давление не превышало уровень максимального систолического давления пациентки (120-140 мм рт. ст.) для уменьшения объема интравазации перфузата. Обильное кровотечение требовало в некоторых случаях увеличения скорости перфузии до 700-900 мл/мин.

При проведении гистероскопии оценивали следующие параметры:

- размер и форму полости матки, наличие деформаций и их характер, визуализацию устьев маточных труб;
- характер эндометрия, наличие полиповидных образований, их размеры и локализация, характер строения;
- рельеф базального слоя эндометрия (после удаления функционального слоя эндометрия или без него, если гистероскопия выполнялась в последний день

менструального кровотечения или при атрофии эндометрия), особое внимание уделяли наличию трабекулярной структуры и зазубренности базального слоя;

## **2.5. Методы гистологического исследования**

Для выполнения гистологического исследования, отправляли соскобы цервикального канала, полости матки (эндометрия, а также биоптаты комплекса тканей эндо- и миометрия).

Гистологические исследования были проведены врачами патологоанатомического отделения ГБУ СПб НИИ СП им. И.И.Джанелидзе.

Фрагменты тканей фиксировались в нейтральном 10% растворе формалина, обезвоживались в спиртах восходящей концентрации заливались в парафин. Срезы толщиной 4-5 мм окрашивались гематоксилином и эозином, после чего проводилось их светооптическое исследование.

## **2.6. Корректирующая терапия (профилактика)**

Профилактически 99 (82,5%) пациенткам с аномальными маточными кровотечениями, положительно реагирующим на терапию антифибринолитиками, с целью уменьшения менструальной кровопотери, снижения анемизации и профилактики рецидивов кровотечений мы назначали профилактически препарат транексамовой кислоты в дозировке 3000 мг в сутки за 2 дня до начала предполагаемой менструации и до последнего дня менструации (в среднем 7-8 дней). 21 пациентке были назначены гормональные препараты (15 пациенткам препарат дидрогестерона по 20 мг/сут. в течение 6 месяцев, 6 пациенткам препарат гестагена по 200 мг/сут. в течение 6 месяцев).

Данные о менструальном цикле и жалобах, которые его сопровождали пациентки докладывали в режиме устного анкетирования через 1 месяц и через 3 месяца после начала приема препарата, куда включались следующие параметры:

- Количество использованных прокладок\тампонов;

- общие жалобы (слабость, головокружение, бледность кожных покровов, раздражительность);
- работоспособность, социальная активность;
- половая жизнь.
- рецидивы маточных кровотечений.

## **2.7. Методы сбора, хранения и статистической обработки данных медицинского обследования**

Сбор информации выполняли при помощи базы данных, которая была специально разработана и позволяла получать массивы информации.

Надежность диагностических методов (симптомов, данных анамнеза и др.) оценивали по двум показателям: чувствительности и специфичности. Они рассчитывались по 4-польной таблице (Петри А., Сэбин К., 2003).

Полученные данные и результаты были обработаны, применяя методы вариационной статистики.

Для каждой из групп рассчитывали такие показатели как:

- 1) объем выборки (n);
- 2) средние арифметические величины (M) по формуле (3):

$$M = \frac{\sum x_i}{n}; \quad (3)$$

3) стандартные среднеквадратичные ошибки частности ( $m_p$ ) рассчитывали по формуле (4):

$$m_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad (4)$$

или ((n-1) при n<30;

4) среднюю ошибку относительной величины (%) – Р рассчитывали по формуле (5):

$$m_{\%} = \sqrt{\frac{\overline{P}(\overline{100} - \overline{P})}{n}} \quad (5)$$

или ((n-1) при n<30;

5) достоверность различий средних арифметических в выборках определяли с использованием t-критерия Стьюдента, который рассчитывали по формуле (6):

$$t = \frac{|\overline{P}_1 - \overline{P}_2|}{\sqrt{m_{\overline{P}_1} + m_{\overline{P}_2}}}; \quad (6)$$

Опираясь на рассчитанный t-критерий Стьюдента и конкретное число степеней свободы (n-1) устанавливали вероятность нулевой гипотезы (p) используя таблицу для каждой выборки, которая сравнивалась. При вероятности нулевой гипотезы (p), которая не превышала 0,05 по результатам расчетов (это общепринятая статистическая оценка различий при медико-биологических исследованиях), различия были сочтены статистически достоверными. С помощью программы Microsoft Excel 10.0, была проведена математическая обработка результатов. Данная программа имеет надстройку для математического и статистического анализа данных в операционной среде Windows 10.



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Анализ результатов обследования пациенток на догоспитальном этапе

В значительной степени была установлена разнородность направительных диагнозов по результатам их анализа. Синдромные диагнозы были установлены большинству пациенток, которые были доставлены бригадами подстанций «скорой помощи» (нарушение менструального цикла, маточное кровотечение неясной этиологии). При поступлении пациенток по направлению от врачей женских консультаций, диагнозы отражали клинический поиск врача в зависимости от использованных методов обследования (клинический, ультразвуковой).

Демографическая характеристика обследованных пациенток дана в табл. 1

Таблица 1 - Демографическая характеристика обследованных больных

Признак	Число больных	% от общего числа больных (n=120)
Возраст (полных лет):		
18-25	4	3,33
25-30	22	18,33
30-40	58	48,33
40-45	36	30
Образование:		
Среднее	38	31,67
Высшее	50	41,67
Нет данных	32	26,67
Семейное положение:		
Замужем	64	53,33
Не замужем	36	30
Нет данных	20	16,67
Место жительства:		
Санкт-Петербург	102	85
Иногородние	18	15

Продолжение таблицы 1

Признак	Число больных	% от общего числа больных (n=120)
Социальное положение:		
Работающие (учащиеся)	62	51,67
Не работающие	31	25,83
Нет данных	27	22,5

Группы, которые попали под сравнение были однородны и по следующим признакам: медиана возраста женщин, медиана продолжительности заболевания (с момента появления гиперполименореи и/или метроррагии) (см. табл. 2).

Таблица 2 - Характеристика исследуемых групп больных по медианам возраста и продолжительности заболевания

Признак	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=30)	4-я группа (n=30)
Медиана возраста, лет	36,45	39,3	34,6	36,4
Медиана продолжительности заболевания, лет	2	2	2	2

Госпитализация по поводу АМК была повторной в течение последних двух лет у всех поступивших в стационар пациенток. Из них 26,4% (n=22) не обращались к гинекологу на протяжении последних 6 месяцев. Бригадами скорой помощи в экстренном порядке были доставлены 70 (58,33%) пациенток, 38 (31,67%) из них госпитализированы по направлению лечащих врачей женских консультаций города, 12 (10%) обратились в НИИ скорой помощи самостоятельно. Временной период с момента открытия кровотечения до момента поступления пациенток в стационар составил в среднем  $(9,7 \pm 0,2)$  суток: в первой группе –  $(9,5 \pm 0,3)$  суток, во второй группе -  $(9,8 \pm 8,6)$  суток, в третьей группе –  $(9,7 \pm 12)$  суток, в четвертой группе -  $(9,8 \pm 8,6)$  суток.

Наиболее частой жалобой при поступлении в стационар были кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности, в ряде случаев сопровождающиеся болями внизу живота.

Второй по частоте жалобой была боль. Подобные жалобы предъявляли 29 пациенток (24,2%) всех обследованных больных, в том числе у 8 женщин 1-й группы (26,7%), у 6 – 2-й группы (20%), у 7 в 3-й группе (23,3%), у 8 женщин в 4-й группе (26,7 %) (рисунок 3).

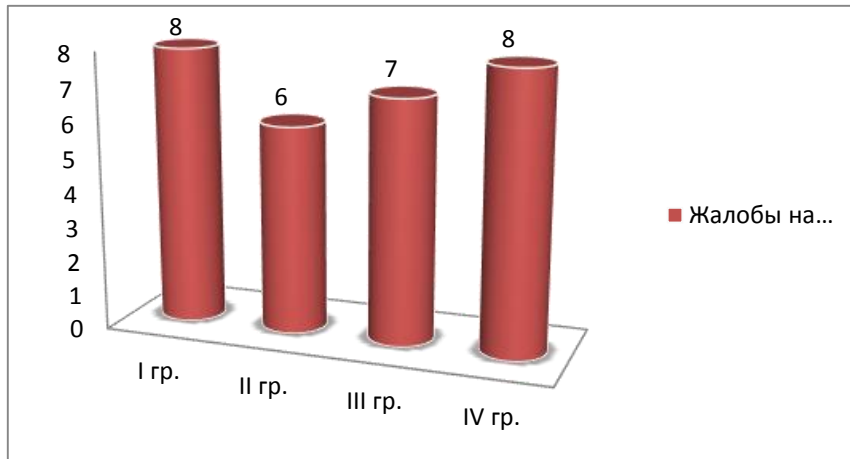


Рисунок 3 - Количество пациенток с жалобами на боль. Различия в исследуемых группах отсутствуют

Средний возраст менархе в исследуемых группах составил (12,9) лет, в том числе (12,5) – в 1-й, (13,2) – во 2-й, (12,8) – в 3-й, (13,1) в 4-й группе. Достоверных различий по возрасту менархе в исследуемых группах не выявлено (рисунок 4).

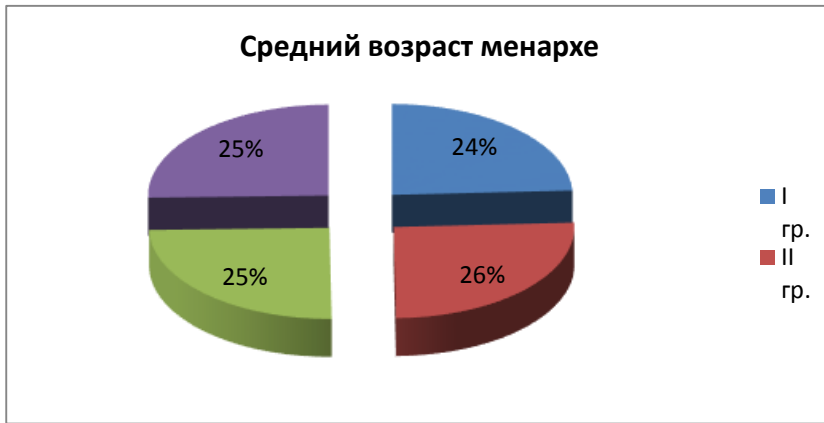


Рисунок 4 - Средний возраст менархе у пациенток.

У большинства пациенток длительность менструального цикла составила от 21 до 35 дней, что относится к пределам нормальных значений ( $n=94$ ; 78,33%). У 11 пациенток, которые были обследованы (9,2%) длительность менструального цикла меньше 21 дня, в том числе у 4 (13,3%) в первой группе, у 3 (10%) во второй группе, у 2 (6,7%) в третьей группе, у 2 (6,7%) в четвертой группе.

Период длительности нормальных менструаций в группах, которые были исследованы, колебался от 2 до 14 суток, в среднем составляя 5,2 суток: в первой группе 5,2 суток, во второй группе 5,1 суток, в третьей группе 5,3 суток, в четвертой группе 5,5 суток. В исследуемых группах статистически достоверных различий по признаку длительности менструаций не выявлено.

Репродуктивная функция была реализована у 78 (65%) женщин (Рисунок 5). Одни роды в анамнезе имели 40 (33,3%) больных, в том числе 7 (23,3%) - 1-й группы, 11 (36,7%) - 2-й группы, 13 (43,3%) - 3-й группы, 9 (30%) - 4-й группы. Двое и более родов - 38 (31,7%) обследованных: 11 (36,7%) - 1-й группы, 6 (20%) - 2-й группы, 7 (23,3%) - 3-й группы, 14 (46,7%) - 4-й группы. Достоверных различий между группами не найдено.

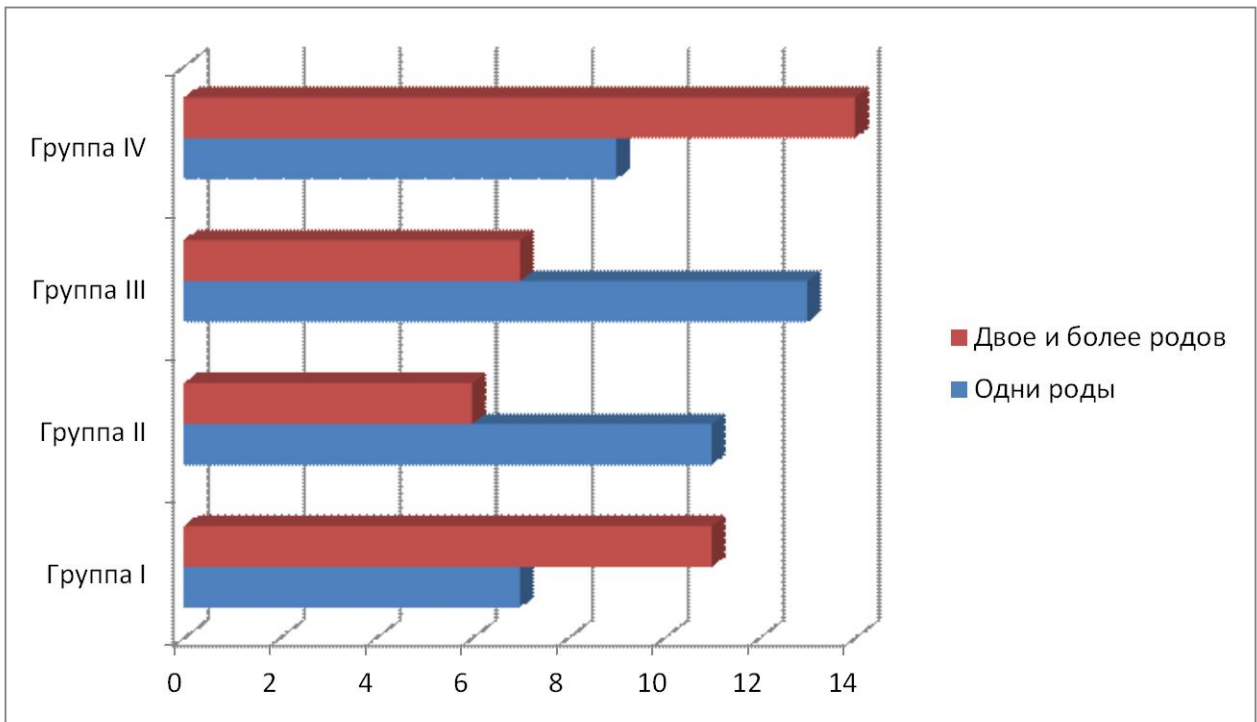


Рисунок 5 - Количество родов у пациенток в исследованных группах.

В отношении наличия в анамнезе сопутствующих заболеваний женской половой сферы (см. табл. 3) первое место по частоте встречаемости занимали воспалительные заболевания придатков матки - у 44 пациенток (36,7%). Несколько реже встречалась миома матки - у 27 больных (25,5%). Эктопия шейки матки выявлена у 31 больных при поступлении (25,8%). Кисты яичников в анамнезе имели место у 21 обследованных (17,5%). Гиперпластические процессы эндометрия - у 28 пациенток (23,3%). Бесплодием страдали 17 женщин (14,2%). Новообразования яичников имелись в анамнезе - у 6 (5%). Достоверных различий между группами обследованных женщин не выявлено ( $P > 0,05$ ).

Таблица 3 - Структура сопутствующей гинекологической патологии обследованных больных заявленными ранее статистическими методами

Характер патологии	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=30)	4-я группа (n=30)
Миома матки	6 (20%)	8(26,7%)	10 (33,3%)	6 (20%)
Перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза	18 (60%)	7 (23,3%)	7 (23,3%)	12 (40%)
Новообразования яичников	2 (6,7%)	-	3 (10%)	1 (3,3%)
Кисты яичников	4 (13,3%)	6 (20%)	2 (6,7%)	9 (30%)
Бесплодие первичное	2 (6,7%)	3 (10%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Бесплодие вторичное	2 (6,7%)	1 (3,3%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)
Невынашивание беременности	5 (16,7%)	2 (6,7%)	4 (13,3%)	6 (20%)
Эктопическая беременность	4 (13,3%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	5 (16,7%)
Эктопия шейки матки	8 (26,7%)	6 (20%)	11 (36,7%)	6 (20%)
Нарушения менструального цикла	9 (30%)	10 (33,3%)	7 (23,3%)	12 (40%)
Гиперпластические процессы эндометрия	6 (20%)	4 (13,3%)	10 (33,3%)	8 (26,7%)

Аномальные маточные кровотечения в анамнезе выявлены у всех исследуемых пациенток.

Раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки по поводу маточных кровотечений в анамнезе имел место у 108 (90%) пациенток: у 28 (93,3%) – 1-й группы, у 26 (86,7%) – 2-й группы, у 27 (90%) – 3-й группы и у 27 (90%) – 4-й группы. У 11 (9,2%) женщин фракционные кюретажи по поводу маточных кровотечений выполнялись неоднократно более одного раза (Рисунок 6).



Рисунок 6 - Раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки в анамнезе

Результаты предыдущих гистологических исследований были предоставлены 94 пациентками. В большинстве случаев в процессе гистологического исследования у пациенток обнаруживались различные морфологические типы гиперплазии эндометрия (42,5%), в том числе полипы эндометрия - в 24,5% случаев. Значительно реже выявляли эндометрий различных фаз менструального цикла (12,77%), гипопластический эндометрий (4,8%) и ткань миомы матки (9,6%). В остальных случаях данные о предыдущих исследованиях соскобов эндометрия больными не были предоставлены (утеряны или не получены выписки из стационарных карт). Данные о гистологических результатах предыдущих диагностических выскабливаний полости матки в исследованных группах представлены в таблице 4.

Применение гормонотерапии в анамнезе было у 21 (17,5%) пациенток: у 5 (16,7 %) – 1-й группы, у 4 (13,3 %) – 2-й группы, у 6 (20%) - 3-й группы и у 6 (20%) – 4-й группы. В том числе повторные курсы гормональной терапии получили 6 (5%) обследуемых: 2 (6,7 %) - в 1-й группе, 1 (3,3 %) - во 2-й группе, 1 (2,3%) – в 3-й группе и 3 (10%) – в 4-й группе. Статистически достоверных различий между группами не обнаружено.

Таблица 4 - Результаты выполненных ранее гистологических исследований соскобов эндометрия

Гистологическое заключение	1-я группа (5 исследований)	2-я группа (4 исследований)	3-я группа (27 исследований)	4-я группа (21 исследование)
Различные формы гиперплазии эндометрия	8 (38,1%)	11 (45,8%)	12 (44,4%)	9 (42,9%)
- в том числе полипы эндометрия	6 (28,6%)	4 (16,7%)	7 (25,9%)	6 (28,58%)
Эндометрий различных фаз менструального цикла	3 (14,3%)	2 (8,3%)	4 (14,8)	3 (14,3)
Гипопластический эндометрий	2 (9,5%)	3 (12,5%)	2 (7,4%)	2 (9,5)
Ткань лейомиомы	2 (9,5%)	4 (16,7)	2 (7,4%)	1 (4,8%)

В структуре сопутствующих соматических заболеваний (табл. 5) чаще всего присутствовали сердечно-сосудистые заболевания, среди которых в подавляющем большинстве случаев встречалась гипертоническая болезнь, которая была зарегистрирована у 21 (17,5%) пациенток. Повышение артериального давления выше 140/80 мм рт. ст. при поступлении было зафиксировано у 26 (21,7 %) пациенток, что у 5 (16,7 %) женщин 1-й группы, у 4 (13,3 %) – 2-й группы, у 8 (26,7 %) – 3-й группы и у 9 (30%) – 4-й группы. Это потребовало дополнительного назначения консультации терапевта и проведения гипотензивной терапии.

Не редко у пациенток встречалась нейроциркуляторная дистония - у 22 (18,3 %) обследованных. Ишемическая болезнь сердца зарегистрирована у 12 (10 %) женщин. Сочетание гипертонической болезни и ишемической болезни сердца отмечено у 6 (5 %) больных: у 1 (3,3 %) - 1-й группы, у 2 (6,7 %) – 3-й группы и у 3 (10%) 4-й группы. Острые нарушения мозгового кровообращения имели место в анамнезе у 3 (2,5 %) больных.



Язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки страдали 9 (7,5 %) больных. Хронический пиелонефрит имел место у 17 (14,2%) женщин. Диффузный нетоксический зоб выявлен только у 2 женщин в 1-й группе (1,7 % от общего числа обследованных).

Ожирение различной степени имелось у 19 (15,8%) больных. У 5 (4,2%) женщин имелось сочетание ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и ожирения: у 1 (3,3%) - в 1-й группе, 1 (3,3%) в 3-й группе и у 3 (10 %) - в 4-й группе. Бронхиальной астмой страдала 1 пациентка 1-й группы (0,8 % от общего числа обследованных).

Диффузная мастопатия имела место 11 (9,2%) женщин. Онкологические заболевания в анамнезе были зафиксированы у 2 (1,7%) пациенток.

Таблица 5 - Структура сопутствующих заболеваний у обследованных пациенток

Вид патологии	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=30)	4-я группа (n=30)
Гипертоническая болезнь	5 (16,67%)	6 (20%)	4 (13,33%)	6 (20%)
Вегето-сосудистая дистония	5 (16,67%)	4 (13,33%)	6 (20%)	7 (23,33%)
Хронический холецистит	4 (13,33%)	3 (10%)	3 (10%)	3 (10%)
Ожирение	4 (13,13%)	5 (16,67%)	4 (13,33%)	6 (20%)
Бронхиальная астма	1 (3,33%)	-	-	-
Диффузный нетоксический зоб	2 (16,67%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)
Язвенная болезнь	3 (10%)	2 (6,67%)	2 (6,67%)	3 (10%)
Диффузная мастопатия	2 (6,67%)	3 (10%)	3 (10%)	3 (10%)
Хронический пиелонефрит	4 (13,13%)	6 (20%)	2 (6,67%)	5 (16,67%)

Менструальный цикл (МЦ) установился с начала менархе в 1-й группе – у 5 (16,7%) пациенток, во 2 группе - у 7 (23,3%) пациенток, в 3 группе - у 6 (20,0%) пациенток, в 4 группе - у 9 (30%) обследуемых пациенток. Через 2-3 месяца МЦ установился в 1 группе - у 2 (6,7%) пациенток, во 2 группе - у 3 (10,0%) пациенток, в 3 группе - у 4 (13,3%) пациенток, в 4 группе - у 5 (16,7%) пациенток. МЦ установился через 6 месяцев в 1 группе - у 3 (10%) пациенток, во 2 группе - у 1 (3,33%) пациентки, в 3 группе - у 2 (6,67%) пациенток, в 4 группе - у 2 (6,67%)

пациенток. Через год МЦ установился в 1 группе - у 1 (3,33%) пациентки, во 2 группе - у 2 (6,67%) пациенток, в 3 группе - у 2 (6,67%) пациенток, в 4 группе - у 1 (3,33%) пациентки.

К моменту поступления в стационар нерегулярный менструальный цикл отмечали в 1-й группе - у 19 (63,33%) пациентки, во 2-й группе - у 17 (56,67%) пациенток, в 3-й группе 16 (53,33%) пациенток и в 4-й группе 13 (43,33%) пациенток.

Характеристика менструального цикла у пациенток с аномальными маточными кровотечениями представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Характеристика менструального цикла у пациенток с аномальными маточными кровотечениями

Группы	Характеристика менструального цикла			
	Регулярный менструальный цикл		Нерегулярный менструальный цикл	
	Абс.	%	Абс.	%
1 группа	11	36,7	19	63,3
2 группа	13	43,3	17	56,7
3 группа	14	46,7	16	53,3
4 группа	17	56,7	13	43,3

У 11 (36,7%) женщин в 1 группе менструальный цикл до первого эпизода кровотечения был регулярным на протяжении 1-2 лет, через  $28 \pm 2$  дней по  $5,2 \pm 0,2$  дней. У 19 (63,3%) пациенток менструальный цикл к моменту кровотечения не установился, был нерегулярным, через  $45 \pm 10,2$  дней по  $6,2 \pm 0,4$  дней. Во 2 группе у 13 (43,3%) пациенток менструальный цикл до первого эпизода кровотечения был регулярным, через  $29 \pm 1$  дней, по  $5,3 \pm 0,4$  дней, у 17 (56,7%) пациенток наблюдались нерегулярные МЦ, менструации приходили через  $38 \pm 8,2$  дней. В 3 группе у 14 (46,7%) пациенток МЦ был регулярным через  $28 \pm 2$  дней, по  $4,6 \pm 0,6$  дня, у 16 (53,3%) пациенток нерегулярным, через  $35 \pm 5,4$  дней. В 4 группе пациенток МЦ был регулярным у 17 (56,7%) пациенток, через  $28 \pm 1$  дней, по  $6,3 \pm 0,4$  дней, у 13 (43,3%) МЦ был нерегулярным, менструальный цикл приходил через  $35 \pm 2,4$  дней.

Длительность менструации у пациенток 1 группы составляла в среднем  $5,3 \pm 0,2$  дней, при этом средняя менструальная кровопотеря равнялась  $52 \pm 10$  мл. С возникновением АМК длительность кровотечений составила в среднем  $10,4 \pm 0,6$  дней, при этом менструальная кровопотеря  $112 \pm 20,0$  мл ( $p < 0,05$ ). Данные показатели во 2 группе были следующими: до заболевания АМК  $5,3 \pm 0,4$  дней, в 3 и 4 группе  $4,6 \pm 0,6$  дней и  $6,3 \pm 0,4$  дней соответственно. До возникновения заболевания в данных группах преобладал умеренный характер кровопотери. С началом заболевания у 78 (86,7%) пациенток сохранились умеренные кровянистые выделения  $52 \pm 5$  мл, а у 12 (13,33%) – более обильные кровянистые выделения (до  $82 \pm 10$  мл) ( $p > 0,05$ ).

В 1 обследуемой группе 7 (23,3%) пациенток описывали свои менструации как безболезненные. В течении первых трех дней 21 (70%) пациентки отметили менструации как болезненные, а 2 (6,67%) пациентки как умеренно болезненные. Во 2 группе безболезненные менструации наблюдались у 19 (63,3%) пациенток, болезненные менструации у 11 (36,7%) пациенток. В 3 группе безболезненные менструации наблюдались у 9 (30,0%) пациенток, болезненные менструации в течении первых 2-3 дней наблюдались у 18 (60,0%) пациенток, умеренно болезненные у 3 (10,0%) пациенток. В 4-й группе безболезненные менструации наблюдались у 23 (76,7%) пациенток, умеренно болезненные менструации наблюдались у 7 (23,33%) пациенток.

Обильные кровянистые выделения из половых путей встречались в 1-й группе у 21 (70,0%) пациентки, у 2 (6,7%) пациенток из 1-й группы выделения из половых путей были обильными со сгустками, 7 (23,3%) пациенток из 1-й группы отмечали умеренные кровянистые выделения из половых путей ( $p < 0,05$ ). Во 2-й, 3-й и 4-й группе преобладали умеренные кровянистые выделения из половых путей у 28 (93,3%) пациенток во 2-й группе, в 3 группе у 25 (83,3%) пациенток и в 4 группе у 27 (90,0%) пациенток соответственно. Скудные кровянистые выделения чаще встречались в 3-й группе у 5 (17,0%) пациенток, во 2-й и 4-й группе у 2 (6,7%) пациенток и у 3 (10,0%) пациенток соответственно.

Характер интенсивности кровянистых выделений из половых путей представлен на рисунке 7.

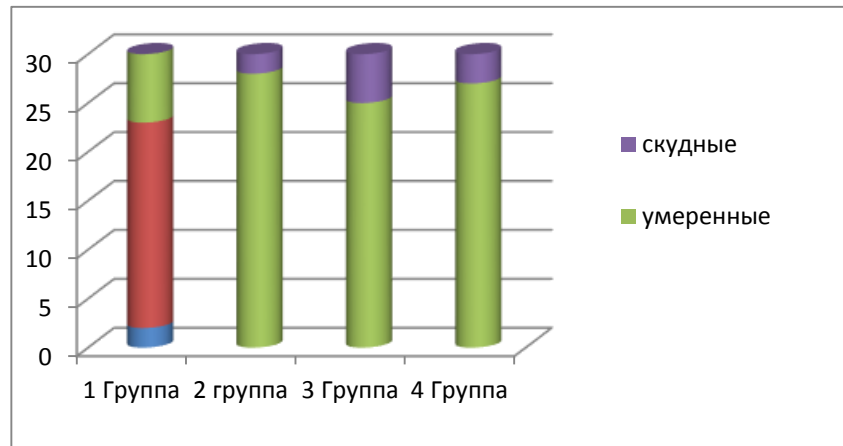


Рисунок 7 - Характер интенсивности кровянистых выделений из половых путей

На момент поступления длительность кровотечения составляла в среднем от 3-5 дней до 1-2 месяцев, при этом у большинства пациенток 84 (70%) длительность кровотечений была не более 10-14 дней. В 1 группе длительность кровотечения составила  $9,8 \pm 0,6$  дней. Во 2 группе длительность кровотечения составила  $15,2 \pm 0,5$  дней, в 3 группе -  $14,5 \pm 0,6$  дней и в 4 группе -  $11,3 \pm 0,5$  дней соответственно.

При поступлении в стационар объем кровопотери в 1-й группе составил более 120 мл - у 21 (70,0%) пациентки; объем кровопотери 110мл составлял у 9 (30,0%) пациенток. Во 2-й группе более 90 мл - у 19 (63,3%) пациенток; у 11 (36,6%) пациенток более 85 мл. В 3-й и 4-й группе 85 мл и 90 мл - у 18 (60%) и 23 (76,6%) пациенток соответственно; у 12 и 7 пациенток объем кровопотери составил 80 мл и 85 мл соответственно.

Исходя из этого, можно сделать вывод, что более обильные кровянистые выделения из половых путей встречались у пациенток с маточными кровотечениями в 1-й группе ( $p < 0,05$ ), что было ведущей причиной развития осложнений в виде постгеморрагической анемии.

Осложнения в виде анемии были выявлено у 28 (93,3%) пациенток с АМК в 1-й группе, из них анемия легкой степени была выявлена у 17 (56,6%) пациенток, средней степени тяжести диагностирована у 10 (33,3%) пациенток, тяжелой степени - у 1 (3,3%) пациентки. Во 2-й группе у 6 (20%) пациенток диагностирована анемия легкой степени тяжести, у 4 (13,3%) пациенток - анемия средней степени тяжести. В 3-й и 4-й группе анемия легкой степени наблюдалась у 4 (13,3%) пациенток, анемия средней степени тяжести у 2 (6,6%) пациенток и 1 (3,3%) пациентки соответственно (рис 8).

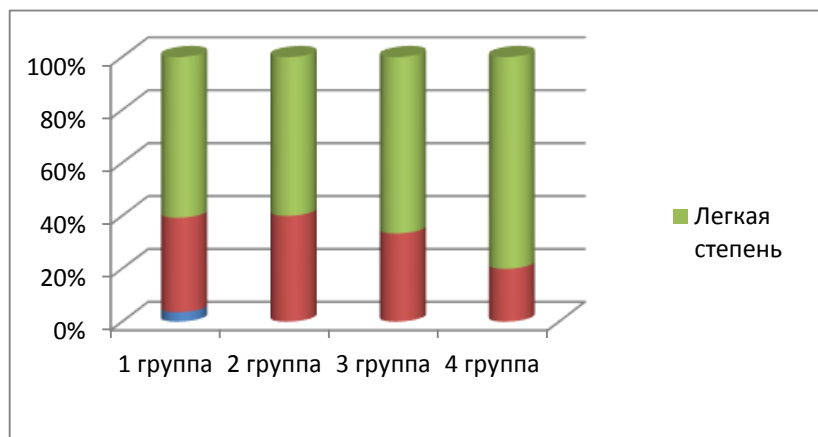


Рисунок 8 - Частота развития анемии у пациенток с рецидивирующими аномальными маточными кровотечениями

У 28 (93,3%) пациенток 1 группы уровень гемоглобина был ниже нормы и составил ( $92 \pm 18,4$  г/л), во 2 группе - был ниже нормы у 10 (33,3%) пациенток и составил ( $109 \pm 12,5$ ), в 3 группе - был ниже нормы у 6 (20%) пациенток ( $10 \pm 1,86$  г/л), в 4 группе - был ниже нормы у 5 (16,6%) пациенток и составил ( $106 \pm 12,8$  г/л).

Учитывая показатели рисунка 8 и таблицы 7 видно, что анемия наиболее часто развивалась у пациенток в 1-й группе ( $p < 0,05$ ), у них же наиболее тяжело протекали симптомы анемии, что у пациенток данной группы было обусловлено длительностью и обильностью кровянистых выделений из половых путей.

Таблица 7 - Основные симптомы анемии у пациенток с рецидивирующими АМК

Симптомы и критерии	I группа		II группа		III группа		IV группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Головокружение	20	66,6*	3	10	-	-	-	-
Слабость	18	60	11	36,6	7	23,3	5	16,6
Сухость кожи и слизистых	16	53,33	3	10	4	13,3	7	23,3
Ломкость волос и ногтей	11	30,3	5	16,6	7	23,3	3	10
Бледность кожных покровов	17	56,6	5	16,6	9	30	6	20
Примечание: * - достоверные различия с 2,3,4 группами.								

В период догоспитального этапа к гинекологу амбулаторно обращались за помощью 26 (15,8%) пациенток. Для достижения гемостаза применялось симптоматическое лечение (дицинон, викасол). Применение вышеуказанных препаратов не приводило к полной остановке кровотечения и после этого пациентки были госпитализированы.

На догоспитальном этапе 26 (21,67%) пациенток самостоятельно применяли гемостатические препараты в виде таблеток дицинона. Значительного эффекта получено не было, после чего пациентки были доставлены в институт скорой помощи (НИИ СП) бригадами скорой медицинской помощи, либо обратились самостоятельно.

### 3.2. Лабораторные показатели крови у пациенток с рецидивирующими АМК

Показатели клинического анализа крови у пациенток с рецидивирующим аномальным маточным кровотечением представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Показатели клинического анализа крови у пациенток с рецидивирующими АМК при поступлении в стационар

Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Гемоглобин, г/л	98,75±1,8*	111,45±0,6*	115,2±0,8*	117,2±1,6*
Гематокрит, %	21,6±0,2	30,7±0,7	8,9±0,5	9,2±0,5
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9,2±0,4	8,7±0,5	8,9±0,4	9,6±0,5
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	283,4±11,6	291,5±14,7	314,9±5,1	311,9±12,3
СОЭ, мм\ч	16,1±2,2	16,5±1,8	15,7±1,2	14,1±2,3
Примечание: * достоверные различия при сравнении с группой 2				

Таблица 9 - Показатели коагулограммы у пациенток с рецидивирующими АМК при поступлении в стационар

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
АЧТВ, сек (24-35)	32,1±0,7	32,7±0,8	29,4±0,9	31,5±0,7
Протромбиновый индекс (80-105)	95,9±1	101±0,5	102±1,1	100±1,5
Фибриноген (2-4)	2,4±0,2	2,8±0,3	2,7±0,4	2,8±0,6
Тромбиновое время, сек (11-17,8)	13,9±0,5	15,1±0,2	15,9±0,4	16,1±0,5
МНО (0,8-1,15)	1,09	1,10	1,14	0,98

Показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) характеризовались постепенным снижением его уровня, но при этом находились в пределах нормативных значений. При длительном кровотечении (более месяца), показатели АЧТВ сопровождалось снижением и составили 29,4±0,9 секунд у пациенток 3-й группы. Показательно, что как у пациенток с минимальной продолжительностью кровотечения, так и при длительных кровотечениях содержание фибриногена не выходило за рамки нормативных значений. Протромбиновый индекс характеризовался максимальными значениями при длительных кровотечениях более 1 месяца и равнялся 101±0,5% (p>0,05).

Таким образом, можно сделать вывод, что продолжительность кровотечения влияет на изменение параметров системы гемостаза.

### 3.3. Оценка состояния репродуктивной системы у больных с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия.

При оценке состояния репродуктивной системы проводился анализ результатов гинекологического осмотра, УЗИ органов малого таза с оценкой состояния эндометрия, гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания полости матки с дальнейшим гистологическим исследованием соскоба.

При осмотре на гинекологическом кресле в зеркалах у всех пациенток шейка матки была цилиндрической формы, у 9 пациенток (15%) определялась эктопия шейки матки. При бимануальном исследовании пациенток 1 и 2 групп тело матки нормальных размеров, плотное, подвижное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон у 54 женщин (90%) без патологических образований, безболезненны при исследовании. У 6 пациенток (10%) при осмотре определялись кистозно измененные яичники.

В таблице 10 представлены результаты УЗ-исследования органов малого таза у пациенток с АМК и гиперплазией эндометрия (I и II группы).

Таблица 10 - Результаты УЗИ органов малого таза у пациенток с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия.

Параметры, мм	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)
<i>МАТКА:</i> Длина тела	64,2±2,9	57,1±2,0
Передне-задний размер	36,2±2,3	49,2±1,5
Ширина	51,3±2,7	51,5±2,4
<i>ЭНДОМЕТРИЙ:</i>		11,0±1,9
Толщина эндометрия	10,7±0,7	
<i>ПРАВЫЙ ЯИЧНИК:</i>		
Длина	29,6±1,6	33,2±2,1
Ширина	28,5±1,2	26,2±1,4
<i>ЛЕВЫЙ ЯИЧНИК:</i>		
Длина	29,4±2	29,3±0,3
Ширина	27,4±1,1	23,5±1,1



Длина тела матки у пациенток 2 группы составляла  $57,1 \pm 2,0$  мм, в 1 группе женщин  $64,2 \pm 2,9$  мм ( $p > 0,05$ ), передне-задний размер составил  $49,2 \pm 1,5$  мм и  $36,2 \pm 2,3$  мм ( $p > 0,05$ ), ширина тела матки в двух сравниваемых группах была равна  $51,5 \pm 2,4$  мм и  $51,4 \pm 2,7$  мм соответственно ( $p > 0,05$ ).

Достоверных различий в размерах яичников при сравнении обеих групп выявлено не было. Во 2 группе женщин длина правого яичника была равна  $33,2 \pm 2,1$  мм, ширина  $26,2 \pm 1,4$  мм. У пациенток 1 группы длина и ширина правого яичника составили  $29,6 \pm 1,6$  мм ( $p > 0,05$ ) и  $28,5 \pm 1,2$  мм ( $p > 0,05$ ). Длина левого яичника у пациенток 2 группы была равна  $29,3 \pm 0,3$  мм, ширина  $23,5 \pm 1,1$  мм, в 1-й же группе пациенток длина левого яичника  $29,4 \pm 2,4$  мм ( $p > 0,05$ ) и ширина  $27,4 \pm 1,1$  мм ( $p > 0,05$ ). Размеры фолликулов у пациенток 2 группы составляли в среднем в правом яичнике  $4,5 \pm 1,2$  мм, в левом яичнике  $4,3 \pm 1,1$  мм. В среднем определялось от 3 до 8 фолликулов.

Основным УЗ-критерием гиперплазии эндометрия у пациенток с рецидивирующими АМК считалась толщина эндометрия. При сравнении толщины эндометрия пациенток 1 и 2 групп достоверных различий выявлено не было. В момент кровотечения по УЗИ толщина эндометрия у пациенток 1 группы составляла в среднем  $10,9 \pm 0,8$  мм; у пациенток 2 группы толщина эндометрия составляла в среднем  $11,1 \pm 1,8$  мм ( $P > 0,05$ ).

У 6 пациенток (10%) при УЗИ выявлены кистозно-измененные яичники.

В 1 группе всем пациенткам выполнялось отдельное диагностическое выскабливание полости матки под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием соскоба. Гистероскопическая картина до проведения отдельного диагностического выскабливания у пациенток 1 клинической группы характеризовалась гипертрофированной слизистой оболочкой неравномерной толщины. Деформаций полости матки при гистероскопии у пациенток 1 группы не было (пациентки с миоматозными узлами любой локализации в наше исследование не включались).

Железисто-кистозная гиперплазия при гистологическом исследовании биоптата, полученного при выскабливании полости матки была подтверждена у

23 (76,7%) пациенток. Стоит отметить, что у остальных 7 (23,3%) пациенток при гистологическом исследовании определялась «слизистая оболочка тела матки в фазе менструального цикла».

### **3.4. Оценка состояния системы гемостаза у больных с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия**

Проведение исследования системы гемостаза у пациенток с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия позволило выявить наличие дефектов гемостаза и определить их характер. У 19 женщин 2 группы (63,3%) были обнаружены латентные дефекты системы гемостаза, предрасполагающие к чрезмерной кровоточивости. Исследование системы гемостаза проводили в момент кровотечения, а также в динамическом режиме через 5-7 дней с целью контроля проводимой терапии.

После проведения коагулологического исследования все пациентки 2 группы были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия дефектов в системе гемостаза:

1. первую подгруппу составили 19 пациенток с выявленными нарушениями в системе гемостаза или пациентки с так называемой сочетанной формой АМК. Термином «сочетанная форма АМК» мы обозначаем маточное кровотечение на фоне гиперплазии эндометрия с наличием дефектов в системе гемостаза.

2. вторую подгруппу с изолированной формой АМК составили 11 пациенток без нарушений в системе гемостаза, а только с гиперплазией эндометрия. Термином «изолированная форма АМК» мы обозначали маточное кровотечение на фоне гиперплазии эндометрия без нарушений в системе гемостаза.

Результаты оценки основных параметров системы гемостаза у больных с АМК и латентными дефектами системы гемостаза представлены в таблице 11.

Показатели тромбоэластографии цельной крови с оценкой хронометрической (r+k), структурной коагуляции (Ma) и индекса тромбодинамического потенциала (иТП) не различались в обеих подгруппах в момент кровотока. Показатель r+k составил  $10,5 \pm 2,2$  мм и  $19,2 \pm 5,5$  мм ( $p > 0,05$ ) в сравниваемых подгруппах, показатель Ma соответственно  $55,9 \pm 2,0$  мм и  $51,6 \pm 2,8$  мм ( $p > 0,05$ ). Показатель иТП был равен  $35,9 \pm 8,1$  усл.ед. и  $27,5 \pm 4,3$  усл.ед. ( $p > 0,05$ ) в сравниваемых подгруппах (Таблица 11).

Таблица 11 - Основные параметры системы гемостаза у больных с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия.

Параметры	Больные с сочетанной формой АМК (n=19)	Больные с изолированной формой АМК (n=11)
<i>ТЭГ:</i>		
«г», мм	$7 \pm 0,4$	$13,2 \pm 3,4$
«к», мм	$3,5 \pm 0,3$	$6,0 \pm 1,8$
«r+k», мм	$10,5 \pm 2,2$	$19,2 \pm 5,6$
Ma, мм	$55,9 \pm 2,0$	$51,6 \pm 2,8$
ИТП, усл.ед.	$35,9 \pm 8,1$	$27,5 \pm 4,3$
<i>2ТЭГ, мм</i>	$0,8 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,3$ ( $p < 0,05$ )
<i>АГРЕГАЦИЯ</i>		
<i>Tma%</i>		
Стимуляторы:		
АДФ $1 \times 10^{-3}$ М	$48,9 \pm 8,3$	$47,3 \pm 2,2$
Адреналин	$35,6 \pm 8,2$	$45,4 \pm 3,2$ ( $p < 0,05$ )
Ристомицин	$32,6 \pm 6,4$	$42,9 \pm 3,1$ ( $p < 0,05$ )
Коллаген	$20,1 \pm 3,1$	$33,7 \pm 1,4$ ( $p < 0,05$ )
(P<0,05) - достоверные различия		

В процессе определения показателя 2-ТЭГ (рис.9) выявлены достоверные различия показателей свёртывания у пациенток с сочетанной и изолированной формами АМК. Показатель 2-ТЭГ при этом составил  $0,8 \pm 0,2$  мм и  $1,4 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ) в сравниваемых подгруппах, что позволяет сделать вывод о влиянии функциональной способности тромбоцитов на процесс фибринообразования.

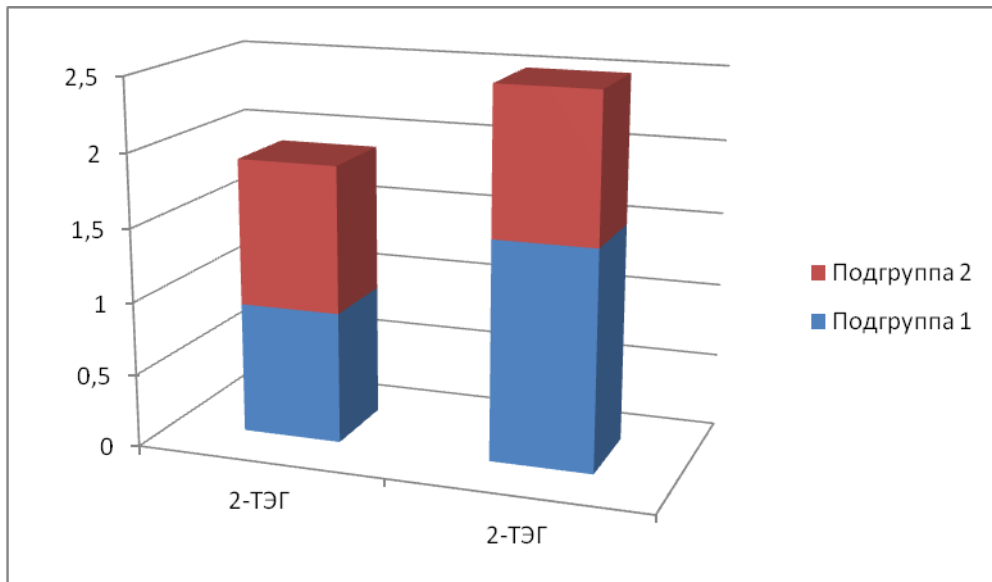


Рисунок 9 - Показатель 2-ТЭГ у пациенток с АМК и гиперплазией эндометрия.

В процессе определения РКМФ у пациенток с аномальными маточными кровотечениями и гиперплазией эндометрия был зафиксирован низкий уровень титров в сравниваемых подгруппах.

Были определены различия среди показателей функциональной активности тромбоцитов при исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ у больных первой и второй подгрупп была одинакова и составила в среднем  $48,9 \pm 8,3\%$  и  $47,3 \pm 2,2\%$  ( $p > 0,05$ ).

Показатели функциональной активности тромбоцитов при стимуляции адреналином у больных с сочетанной формой АМК и чистой формой АМК незначительно различались и составили  $35,6 \pm 8,2\%$  и  $45,4 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

У пациенток с сочетанной формой аномальных маточных кровотечений было отмечено уменьшение интенсивности агрегации при стимуляции АДФ у 4 больных до 15%, 22%, 28%, 24%, при стимуляции адреналином у 5 женщин до 22%, 20%, 23,4%, 18%, 28% при индивидуальной оценке показателей агрегации тромбоцитов у пациенток с сочетанной формой АМК

Агрегация тромбоцитов при стимуляции ристомицином у больных с сочетанной формой АМК и изолированной формой АМК имела достоверные

различия и составила  $32,6 \pm 6,4\%$  и  $42,9 \pm 3,1\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ) (рисунок 10).

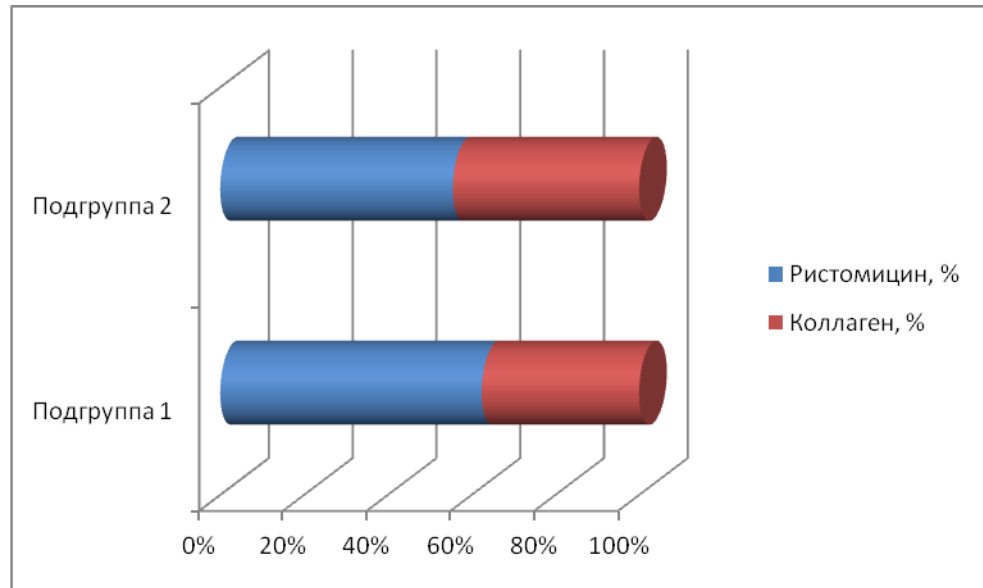


Рисунок 10 - Показатели агрегационной активности тромбоцитов у больных с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия.

Показатель функциональной активности тромбоцитов у пациенток с сочетанной формой АМК при стимуляции коллагеном была достоверно ниже аналогичного показателя пациенток с чистой формой АМК и составлял  $20,1 \pm 3,1\%$  и  $33,7 \pm 1,4\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Показатель агрегационной активности тромбоцитов при стимуляции коллагеном является наиболее важным, поскольку определяет реакции первичного гемостаза на уровне микрососудов при повреждении тканевых и сосудистых структур.

При определении титра фактора Виллебрандта по ристомицин-кофакторной активности FVIII:RCo у пациенток с изолированной формой рецидивирующих АМК не было выявлено снижения или повышения титра ФВ. В подгруппе пациенток с сочетанной формой рецидивирующих АМК у 6 пациенток (31,5%) отмечалось снижение титра ФВ на один и более порядков-1:10-1:20.

У пациенток с сочетанной формой рецидивирующих АМК и гиперплазией эндометрия снижение показателя адгезивности тромбоцитов отмечалось в среднем до  $41,5 \pm 3,7\%$ , при этом у больных с изолированной формой

рецидивирующих АМК и гиперплазией эндометрия показатель адгезии тромбоцитов был в пределах нормы  $53,7 \pm 4,5\%$  ( $p > 0,05$ ).

В подгруппе с сочетанной формой АМК у 16 пациенток из 19 (84,2%) аномальным кровотечением осложнилась очередная менструация, у 3 женщин (16,8%) кровотечение отмечалось после задержки очередной менструации. В подгруппе с изолированной формой рецидивирующих АМК у 6 пациенток из 11 (54,5%) данное кровотечение началось в срок предполагаемой менструации, у 5 женщин (45,5%) после задержки менструации.

Таким образом, в подгруппе женщин с сочетанной формой АМК нарушения менструальной функции по типу меноррагий и метроррагий встречались примерно с одинаковой частотой, тогда как в подгруппе женщин с изолированной формой АМК меноррагии встречались в 5 раз чаще, чем метроррагии.

Обращает на себя внимание то, что наличие соматической патологии у пациенток с сочетанной формой АМК отмечалось у 9 пациенток (47,3%), тогда как в подгруппе с чистой формой АМК только у 3 женщин (27,2%).

Таким образом, в подгруппе больных с дефектами системы гемостаза наблюдалось преобладание соматической патологии, в том числе и наличие малых проявлений геморрагического синдрома.

Стоит отметить, что у 10 пациенток (33,3%) с неподтвержденным гистологически диагнозом гиперплазии эндометрия, при исследовании системы гемостаза были обнаружены те или иные нарушения, и, таким образом, подгруппу с сочетанной формой АМК составили 19 пациенток, которым первоначально был выставлен диагноз гиперплазия эндометрия.

После оценки состояния репродуктивной системы и выявления врожденных и приобретенных дефектов системы гемостаза геморрагической направленности всем пациенткам была назначена терапия, направленная на коррекцию нарушений менструальной функции и системы гемостаза.

На фоне приема препаратов у 16 пациенток (84,2%) с сочетанной формой рецидивирующих АМК проведенные мероприятия приводили к остановке кровотечения. Кровотечение останавливалось на 2-5 сутки.

На вторые-третьи сутки после полной остановки маточного кровотечения 10 пациенткам с сочетанной формой рецидивирующих АМК проводилось повторное коагулологическое исследование (таблица 12).

Остановка маточного кровотечения происходила примерно на том же уровне показателей общего коагуляционного потенциала, что и возникновение кровотечения. Показатели хронометрической коагуляции ( $r+k$ ), структурной коагуляции ( $Ma$ ), общего тромбодинамического потенциала (ИТП) на фоне остановки кровотечения не имели достоверных различий по сравнению с такими же показателями в момент развития маточного кровотечения ( $p>0,05$ ).

Таблица 12 - Основные показатели системы гемостаза у пациенток с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия на фоне остановки маточного кровотечения

Параметры	Пациентки с нарушением в системе гемостаза	
	Кровотечение n=20	Остановка АМК n=10
ТЭГ:		
«r», mm	7,0±0,4	10,4±4,6
«k», mm	3,5±0,3	4,6±4,2
«r+k», mm	10,5±2,2	14,8±4,5
Ma, mm	55,9±2,0	52,2±3,3
ИТП, усл.ед	35,9±8,1	34,3±4,2
2ТЭГ	0,8±0,2	0,9±0,7
<b>АГРЕГАЦИЯ</b>		
Тма %		
Стимуляторы:		
АДФ $1 \times 10^{-3} M$	48,9±8,3	47,2±2,2
Адреналин	35,6±8,2	36,2±4,8
Ристомицин	32,6±6,4	42,1±4,1 ( $p<0,05$ )
Коллаген	20,1±3,1	32,0±3,0 ( $p<0,05$ )

При анализе теста двойной тромбоэластографии с оценкой коэффициента на фоне остановки маточного кровотечения у больных с сочетанной формой рецидивирующих АМК показатель коагуляционного потенциала тромбоцитов оставался примерно на таком же уровне, как и при развитии кровотечения.

Остановка маточного кровотечения происходила на фоне повышения функциональной активности тромбоцитов. При исследовании агрегации

тромбоцитов отмечалось, что остановка маточного кровотечения у больных с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия проходила примерно на том же уровне агрегационной активности тромбоцитов при стимуляции АДФ и адреналином, что и развитие кровотечения. При стимуляции ристомидином отмечалось увеличение агрегационной активности тромбоцитов в среднем на 23%, при стимуляции коллагеном активность тромбоцитов увеличилась в среднем на 39%, и средний показатель был достоверно выше по сравнению с показателем на момент кровотечения ( $p < 0,05$ ).

У 3 пациенток (15,8%) проведение корригирующей терапии оказалось неэффективным, кровотечение продолжалось. В последующем этим пациенткам проводилась гормональная коррекция имеющихся нарушений менструальной функции, так же как пациенткам с изолированной формой АМК, у которых проведение корригирующей терапии было неэффективным.

После проведения терапии всем пациенткам проводилось контрольное динамическое УЗ-исследование с оценкой толщины эндометрия на 5-7 день менструального цикла. Толщина эндометрия после проведенного лечения у 10 пациенток первой подгруппы с неподтвержденным диагнозом гиперплазии эндометрия в среднем составляла  $3,6 \pm 1,4$  мм (до лечения  $10,7 \pm 0,7$  мм). У остальных пациенток первой подгруппы и у пациенток второй подгруппы толщина эндометрия составляла  $6,7 \pm 1,3$  мм и  $7,2 \pm 1,1$  мм соответственно (рис.11).

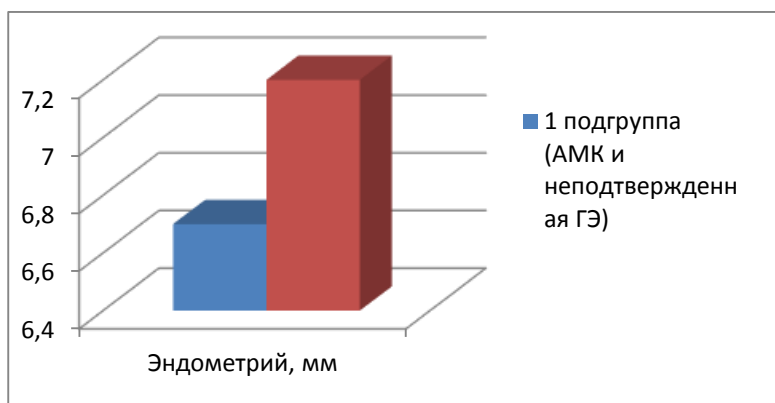


Рисунок 11 - Толщина эндометрия после проведения терапии у больных с рецидивирующими АМК и различным состоянием эндометрия.



У 10 пациенток первой подгруппы второй клинической группы с отсутствием гистологически верифицированной гиперплазии эндометрия назначение терапии в течение 2-3 циклов (короткие курсы на менструацию) способствовало полному отторжению эндометрия и исчезновению рецидивов аномальных маточных кровотечений.

20 пациенткам, с гистологически подтвержденным диагнозом гиперплазии эндометрия в дальнейшем проводили гормональную коррекцию имеющихся нарушений. Данным пациенткам назначался препарат дидрогестерона по 20 мг/сут. во вторую фазу менструального цикла с 16 по 25 день. Лечение продолжалось на протяжении 3-8 месяцев. 12 пациенток из 20 (60%) отмечали нормализацию менструальной функции, отсутствие кровотечений после отмены препаратов. У 8 пациенток из 20 (40%) после отмены приема препаратов наблюдалось возобновление маточных кровотечений.

Пациенткам с выявленными нарушениями в системе гемостаза производили повторное исследование системы гемостаза в течение последующих 6-12 месяцев после проведенного лечения на 3-7 день менструального цикла.

У 12 пациенток (63,2%) выявленные нарушения носили приобретенный характер. После проведенной терапии, у этих пациенток показатели функциональной активности тромбоцитов нормализовались.

У 7 пациенток (36,8%) выявленные дефекты системы гемостаза имели врожденный характер. После проведенного лечения, в т.ч. гормонального, на фоне нормализации менструальной функции, у этих пациенток показатели агрегационной активности тромбоцитов оставались примерно на таком же уровне, как и в момент кровотечения. У 2 пациенток отмечалось снижение агрегационной функции тромбоцитов при стимуляции АДФ и коллагеном до 22%-25%, у 3 пациенток имело место снижение функциональной активности тромбоцитов при стимуляции только коллагеном 19,2%-23,4%. У 2 пациенток отмечались сниженные показатели активности тромбоцитов при стимуляции коллагеном до 23%-26,4% и ристомицином до 22,3%-27,1%.

### 3.5. Оценка состояния репродуктивной системы у пациенток с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия

При оценке состояния репродуктивной системы проводился анализ результатов бимануального исследования, УЗИ органов малого таза с оценкой состояния эндометрия, гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания полости матки с последующим гистологическим исследованием биоптата эндометрия.

При гинекологическом осмотре у всех пациенток 3 и 4 клинических групп шейка матки цилиндрической имела цилиндрическую форму, щелевидный наружный зев, у 4 женщин отмечались послеродовые рубцовые изменения шейки матки, у 7 пациенток (11,67%) определялась эктопия шейки матки. Тело матки у всех пациенток 3 и 4 группы было нормальных размеров, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки с обеих сторон у всех женщин без патологических образований, безболезненные при осмотре. В таблице 13 представлены результаты УЗ-исследования третьей клинической группы.

Таблица 13 - Размеры матки и яичников у больных с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия.

Параметры, мм	Третья группа (n=30)	Четвертая группа (n=30)
<i>МАТКА:</i> Длина тела	61,4±2,3	62,2±3,5мм
Передне-задний размер	35,9±1,8	37,8±2,4мм
Ширина	52,2±2,4	55,8±2,3мм
<i>ЭНДОМЕТРИЙ:</i>		
Толщина эндометрия	7,8 ±0,9	8,9± 1,1мм (p<0,05)
<i>ПРАВЫЙ ЯИЧНИК:</i>		
Длина	29,4±1,6	30,1±1,3мм
Ширина	28,3±1,1	22,8±1,1мм
<i>ЛЕВЫЙ ЯИЧНИК:</i>		
Длина	29,2±2,2	29,6±1,8мм
Ширина	21,2±1,4	22,3±1,4мм
(p<0,05) - достоверные различия		

У пациенток с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия (3 и 4 клинических групп) не выявлены достоверные различия в размерах тела матки:

длина тела матки у пациенток 4 группы  $62,2 \pm 3,5$  мм, у пациенток 3 группы  $61,4 \pm 2,3$  мм ( $p > 0,05$ ), ширина  $55,8 \pm 2,3$  мм и  $52,3 \pm 2,3$  мм соответственно ( $p > 0,05$ ), передне-задний размер  $37,8 \pm 2,4$  мм и  $35,9 \pm 1,8$  мм соответственно ( $p > 0,05$ ).

Основным признаком наличия полипа эндометрия при рецидивирующем аномальном маточном кровотечении было наличие его по данным УЗИ органов малого таза и гистологическое заключение у пациенток, которым выполняли гистероскопию с выскабливание полости матки.

Достоверных различий в размерах яичников в двух сравниваемых группах выявлено не было. У пациенток 4 группы длина правого яичника была равна  $30,1 \pm 1,3$  мм, ширина  $22,8 \pm 1,1$  мм, длина и ширина левого яичника  $29,6 \pm 1,8$  мм и  $22,3 \pm 1,4$  мм соответственно. У пациенток 3 группы длина и ширина правого яичника составили  $29,4 \pm 1,6$  мм и  $28,3 \pm 1,1$  мм, длина левого яичника была  $29,2 \pm 2,2$  мм и ширина  $28,1 \pm 1,4$  мм. Размеры фолликулов у пациенток АМК и полипами эндометрия составляли в среднем в правом яичнике  $4,2 \pm 0,9$  мм, в левом яичнике  $4,3 \pm 1,3$  мм. В среднем определялось от 3 до 5 фолликулов.

У 22 (73,33%) пациенток 3 группы по УЗИ выявлены полипы эндометрия от 3мм до 15мм в диаметре. Расположение полипов эндометрия варьировалось (передняя стенка матки, задняя стенка матки, область дна матки); у 8 (26,67%) пациенток 3 группы по данным УЗ-исследования определялся полипоз или микрополипоз эндометрия. У 26 (86,67%) пациенток 4 группы определялись полипы эндометрия диаметром от 3 до 16мм, с различным расположением в полости матки; у 4 (13,13%) пациенток определялся полипоз или микрополипоз эндометрия.

Всем пациенткам 3 клинической группы было произведено отдельное диагностическое выскабливание полости матки под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием полученного материала. При гистологическом исследовании полученного биоптата у 25 (83,33%) случаях определяли железистые полипы эндометрия без атипии. В 5 (16,67%) случаях определялась «слизистая оболочка тела матки в фазе менструального отторжения».

### 3.6. Оценка состояния системы гемостаза у больных с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия

Проведение исследования системы гемостаза у пациенток 4 группы позволило выявить разнообразные дефекты и определить характер нарушения. У 16 женщин данной группы (53,33%) были обнаружены скрытые дефекты системы гемостаза. Исследование системы гемостаза проводилось в момент кровотечения и в динамическом режиме через 5-7 дней. В последующем проводилось дополнительное исследование с целью дифференциации имеющегося дефекта системы гемостаза.

После проведения коагулологического исследования все пациентки 4 группы были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия дефектов системы гемостаза:

1. Первую подгруппу составили 16 пациенток в возрасте 18-45 лет с выявленными нарушениями в системе гемостаза (сочетанная форма);
2. Вторую подгруппу с рецидивирующими АМК составили 14 пациенток в возрасте 18-45 лет без нарушений в системе гемостаза, а только с полипами эндометрия (изолированная форма).

Результаты оценки основных параметров системы гемостаза у больных с рецидивирующими АМК и латентными дефектами системы гемостаза представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Основные параметры системы гемостаза у больных с АМК и полипами эндометрия.

Параметры	Первая подгруппа n=16	Вторая подгруппа n=14
<i>ТЭГ:</i>		
«г», mm	8,9 ±0,7	8,8±0,8
«k»,mm	5,0±0,5	4,2±0,5
«r+k»,mm	13,9 ±1,2	13,5±1,1
Ma, mm	57,8±2,1	58,9 ±1,7
ИТП, усл.ед.	30,7±5,1	46,1±8,4
<i>2ТЭГ</i>	0,5±0,2	1,6±0,4 (p<0,05)

Продолжение таблицы 14

Параметры	Первая подгруппа n=16	Вторая подгруппа n=14
<i>АГРЕГАЦИЯ</i>		
<i>T<sub>ма</sub>, %</i>		
Стимуляторы:		
АДФ $1 \times 10^{-3}$ М	41,1±5,2	43,1±4,0
Адреналин	15,1±2,5	38,4±5,4 (p<0,05)
Ристомицин	41,1±4,9	59,2±6,4 (p<0,05)
Коллаген	47,9±8,7	48,0±6,2
(p<0,05) - достоверные различия		

Показатели тромбоэластографии цельной крови с оценкой хронометрической (r+k), структурной коагуляции (Ma) и индекса тромбодинамического потенциала (иТП) не различались в обеих подгруппах в момент кровотока. Показатель r+k составил 13,9±1,2 мм и 13,5±1,1 мм в сравниваемых подгруппах (p>0,05), показатель Ma соответственно 57,8±2,1 мм и 58,9±1,7 мм (p>0,05). Показатель иТП был равен 30,2±6,1 усл.ед. и 46,7±10,4 усл.ед. в сравниваемых подгруппах (p>0,05).

Достоверные различия выявлены при определении показателя 2-ТЭГ (рис.12), и он составил 0,5±0,2 мм и 1,6±0,4 мм (p<0,05) в сравниваемых подгруппах.

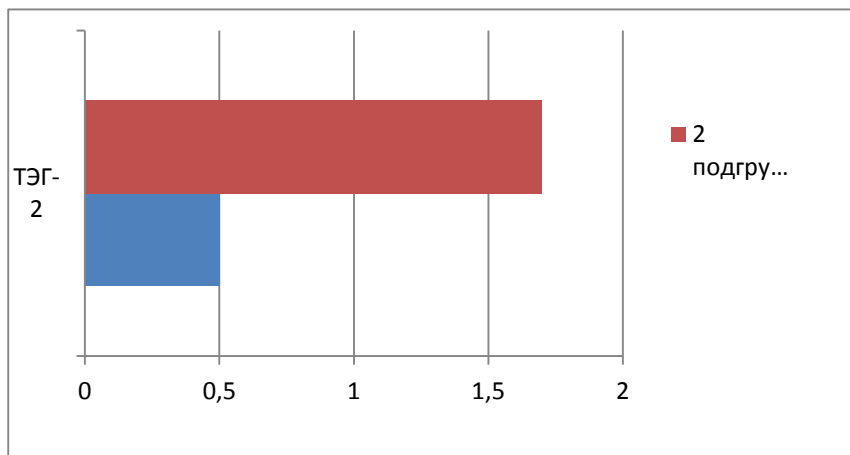


Рисунок 12 - Показатель 2-ТЭГ у больных с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия

При определении РКМФ у пациенток с полипами эндометрия отмечался низкий уровень титров в сравниваемых подгруппах.

При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза были выявлены различия в показателях функциональной активности тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ у пациенток первой и второй подгрупп была примерно одинакова и составила в среднем  $41,1 \pm 5,2\%$  и  $43,1 \pm 4,0\%$  ( $p > 0,05$ ).

Однако при индивидуальной оценке показателей агрегации тромбоцитов в первой подгруппе было отмечено снижение интенсивности агрегации при стимуляции АДФ у 5 пациенток до 21,2-30%, при стимуляции коллагеном у 4 женщин до 19-30%.

Показатель агрегации тромбоцитов у пациенток первой подгруппы при стимуляции адреналином был достоверно ниже аналогичного показателя во второй подгруппе и составлял  $15,1 \pm 2,5\%$  и  $38,4 \pm 5,4\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ) (рисунок 13).

Агрегация тромбоцитов при стимуляции ристомицином в первой подгруппе достоверно отличалась от показателя второй подгруппы и составляла  $41,1 \pm 4,9\%$  ( $p < 0,05$ ), тогда как во второй подгруппе этот показатель составлял  $59,2 \pm 6,4\%$ .

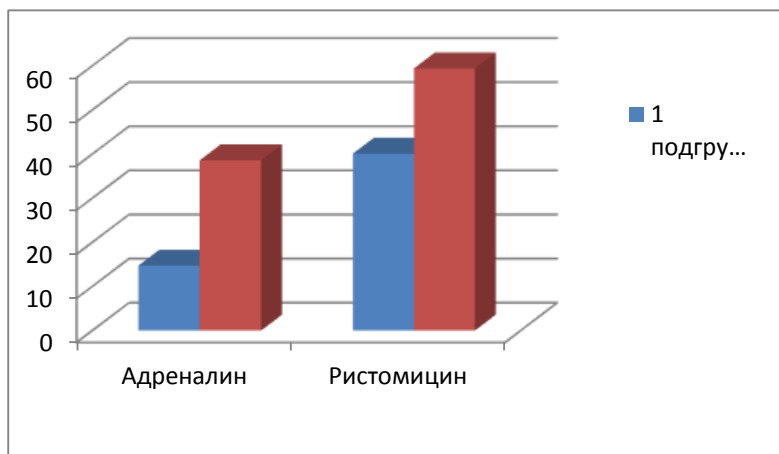


Рисунок 13 - Показатель агрегационной активности тромбоцитов у больных с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия при стимуляции адреналином и ристомицином.

Показатели функциональной активности тромбоцитов при стимуляции коллагеном у пациенток с нарушениями в системе гемостаза и у пациенток без нарушений в системе гемостаза также были на одном уровне и составили в среднем  $47,9 \pm 8,7\%$  и  $48,0 \pm 6,2\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ).

При определении ФВ по ристомицин-ко-факторной активности FVIII:RCo у пациенток с изолированной формой АМК не было выявлено снижения или повышения титра ФВ. В подгруппе пациенток с сочетанной формой АМК у 3 пациенток (15%) отмечалось снижение титра ФВ до 1:10-1:20.

У пациенток с сочетанной формой АМК и полипами эндометрия четвертой группы снижение показателя адгезивности тромбоцитов отмечалось в среднем до  $25,4 \pm 3,6\%$ , при этом у больных с изолированной формой АМК показатель адгезии тромбоцитов составил  $44,1 \pm 6,5\%$  ( $P < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание тот факт, что у 5 пациенток из 30 (16,67%), у которых наличие полипов эндометрия не было подтверждено гистологически, при исследовании системы гемостаза были обнаружены те или иные нарушения.

После оценки состояния репродуктивной системы и выявления врожденных и приобретенных дефектов системы гемостаза всем пациенткам проводили терапию, направленную на коррекцию нарушений системы гемостаза и менструальной функции. На фоне приема препаратов у 13 пациенток (81,2%) в подгруппе с выявленными дефектами системы гемостаза проведенные мероприятия приводили к остановке кровотечения. Кровотечение останавливалось на 2-5 сутки. На вторые-третьи сутки после полной остановки маточного кровотечения 13 пациенткам с АМК и полипами эндометрия проводилось повторное коагулологическое исследование (таблица 15).

Таблица 15 - Основные показатели системы гемостаза у больных с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия на фоне остановки маточного кровотечения.

Параметры	Пациентки с нарушением в системе гемостаза	
	Кровотечение n=16	Остановка кровотечения n=13
ТЭГ:		
«r», mm	8,9±0,7	11,2±3,1
«k», mm	5,0±0,5	4,1±3,7
«r+k», mm	13,9±1,2	15,1±3,4
Ma, mm	57,8±2,1	53,1±4,5
ИТП, усл.ед	30,7±5,1	31,1±3,8
2ТЭГ	0,5±0,2	0,8±0,6
<i>АГРЕГАЦИЯ</i>		
<i>T<sub>ма</sub> %</i>		
Стимуляторы:		
АДФ 1x10 <sup>-3</sup> М	41,1±5,2	43,4±3,2
Адреналин	15,1±2,5	31,9 ±4,1 (p<0,05)
Ристомицин	41,1±4,9	46,2±2,2
Коллаген	47,9±8,7	46,1±4,9
(p<0,05) - достоверные различия		

Остановка маточного кровотечения происходила на таком же уровне показателей общего коагуляционного потенциала, что и возникновение кровотечения. Показатели хронометрической коагуляции (r+k), структурной коагуляции (Ma), общего тромбодинамического потенциала (иТП) на фоне остановки кровотечения не имели достоверных различий по сравнению с аналогичными показателями в фоне развития маточного кровотечения (p>0,05). При анализе теста двойной тромбоэластографии с оценкой коэффициента на фоне остановки маточного кровотечения у больных с сочетанной формой АМК показатель коагуляционного потенциала тромбоцитов оставался примерно на том же уровне, как и при развитии кровотечения. При исследовании агрегации тромбоцитов отмечалось, что остановка маточного кровотечения у больных с АМК и полипами эндометрия проходила в среднем на том же уровне агрегационной активности тромбоцитов при стимуляции АДФ, ристомицином и коллагеном что и развитие кровотечения. При стимуляции адреналином



отмечалось увеличение агрегационной активности тромбоцитов в среднем на 54%, средний показатель был достоверно выше по сравнению с показателем в момент кровотечения ( $p < 0,05$ ).

У 3 пациенток (18,75%) в подгруппе с нарушениями в системе гемостаза проведение корригирующей терапии оказалось неэффективным, кровотечение продолжалось. В последующем этим пациенткам проводили гормональную коррекцию менструальной функции. Также у всех пациенток в подгруппе без нарушений в системе гемостаза проведение корригирующей терапии оказалось неэффективным, кровотечение продолжалось.

У 5 пациенток третьей клинической группы с отсутствием гистологически подтвержденного диагноза полипа эндометрия назначение корригирующей терапии в течение 2-3 циклов (короткие курсы на менструацию) способствовало полному отторжению эндометрия и исчезновению рецидивов маточных кровотечений. В дальнейшем у них отмечался регулярный менструальный цикл.

10 пациенткам четвертой группы с нарушениями системы гемостаза проводилось контрольное коагулологическое исследование через 6-12 месяцев после проведенного лечения и восстановления менструальной функции. У 6 женщин (60%) выявленные нарушения носили приобретенный характер. После пробного лечения гемостатическими препаратами, а также у 1 пациентки из 6 после оперативного лечения показатели агрегационной активности тромбоцитов при стимуляции АДФ, ристомицином, адреналином и коллагеном нормализовались. У 4 пациенток (40%) дефекты системы гемостаза имели врожденную форму. После проведенного лечения на фоне нормализации менструальной функции у этих пациенток выявлялась сниженная агрегационная функция тромбоцитов. У 2 пациенток отмечалось снижение функции тромбоцитов при стимуляции АДФ и коллагеном до 22,1%-27,3% и 20,1%-24,5%, у 2 пациенток имелось снижение агрегации при стимуляции ристомицином и коллагеном до 17,5%-26,7% и 19,1%-22,3% соответственно.

### 3.7. Результаты лечения

После проведения коагулологического исследования пациенткам с выявленными нарушениями в системе гемостаза или пациенток с так называемой сочетанной формой АМК без морфологических изменений эндометрия и/или миометрия (19 пациенток во второй группе (подгруппа 2А) и 14 пациенток в четвертой группе (подгруппа 4А) назначался препарат транексамовой кислоты на 5 дней. Для лечения АМК транексамовая кислота назначалась в дозе 10-15 мг/кг препарата в разведении 250 мл 0,9% раствора NaCl каждые 6-8 ч до остановки кровотечения. Суммарная суточная доза не превышала 6 г. Гемостатическое действие как правило начиналось в первые 2-3 ч с момента назначения.

На рисунках 14, 15, 16 приведены примеры тромбоэластограмм сделанные при поступлении в стационар с рецидивирующими аномальными маточными кровотечениями до начала терапии ингибиторами фибринолиза. Изменения тромбоэластограм указывают на тенденцию к гипокоагуляции, возможную патологию тромбоцитов или недостаток факторов свертывания, а также на активность фибринолиза.

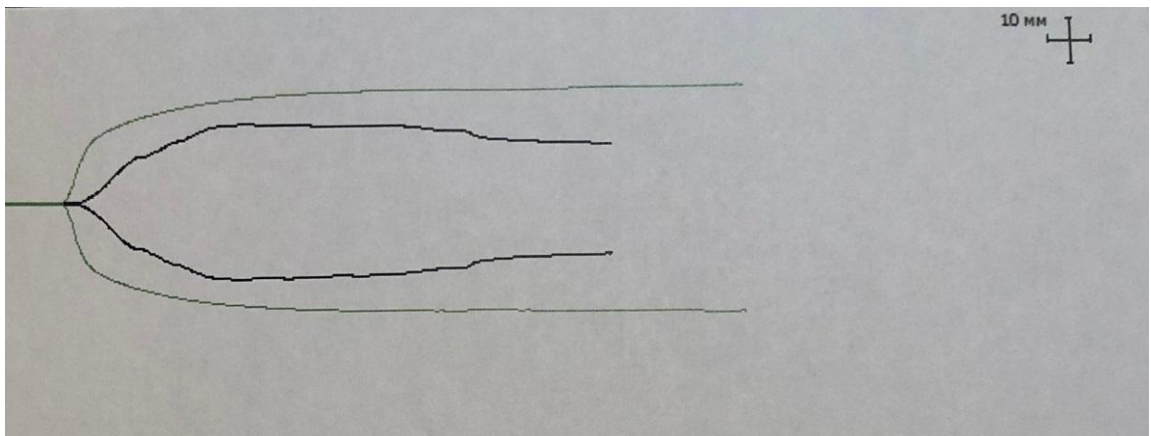


Рисунок 14 - Пациентка С., 20 лет (2А подгруппа). Тромбоэластограмма в момент кровотечения.

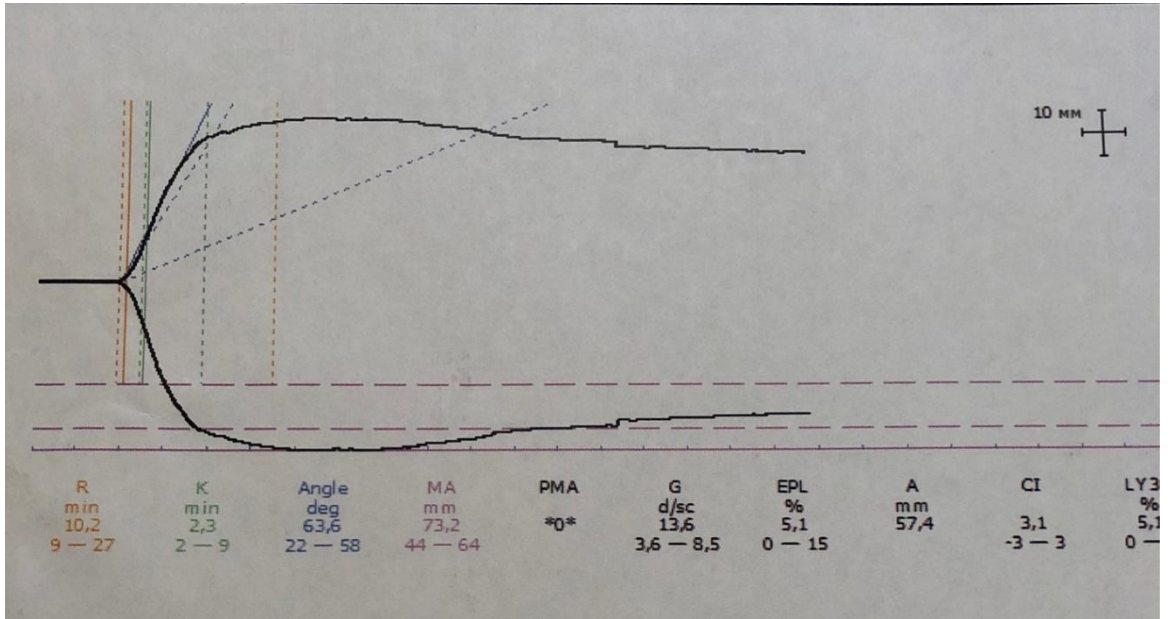


Рисунок 15 - Пациентка Р., 26 лет (2А подгруппа). Тромбоэластограмма в момент кровотока.

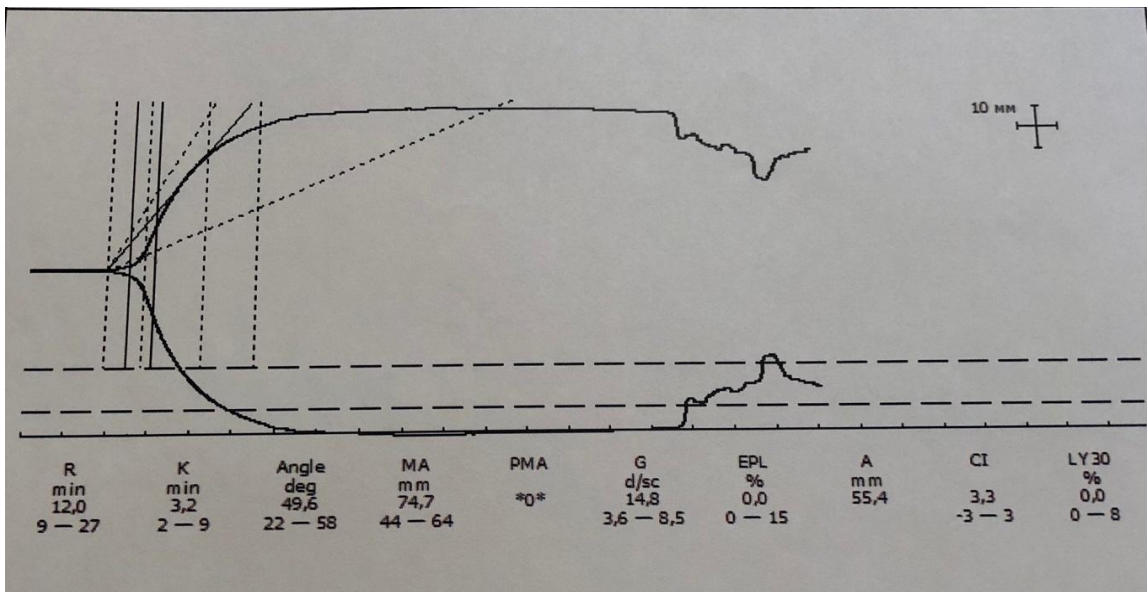


Рисунок 16 - Пациентка Б., 20 лет (4А подгруппа). Тромбоэластограмма в момент кровотока

Данные тромбоэластограммы позволили выявить уменьшение времени образования сгустка при увеличении его плотности и соответствующем верхним нормативным параметрам уровне индекса тромбодинамического потенциала

(ИТП), что свидетельствует об активации внутрисосудистого свертывания на момент наличия маточного кровотечения.

На 5-й день от момента начала лечения препаратом транексамовой кислоты, когда у большей части пациенток (88,6%) уже был получен полноценный гемостатический эффект терапии, показатели тромбоэластограммы претерпели изменения. Произошло увеличение количества фибриногена, укорочение АЧТВ и АВРК, увеличение протромбинового индекса, повышение плотности кровяного сгустка при отсутствии изменения во времени образования кровяного сгустка и повышении ИТП. На фоне гемостатической терапии транексамовой кислотой уменьшалось количество РКМФ. При этом количество тромбоцитов незначительно повышалось при сохранном уровне их агрегации. Таким образом, изменения параметров и тромбоэластограммы свидетельствуют о повышении активности свертывающей системы крови на фоне лечения транексамовой кислотой. На рисунках 17, 18, 19 приведены тромбоэластограммы на фоне остановки маточного кровотечения (на 5 сутки после начала лечения препаратами транексамовой кислоты).

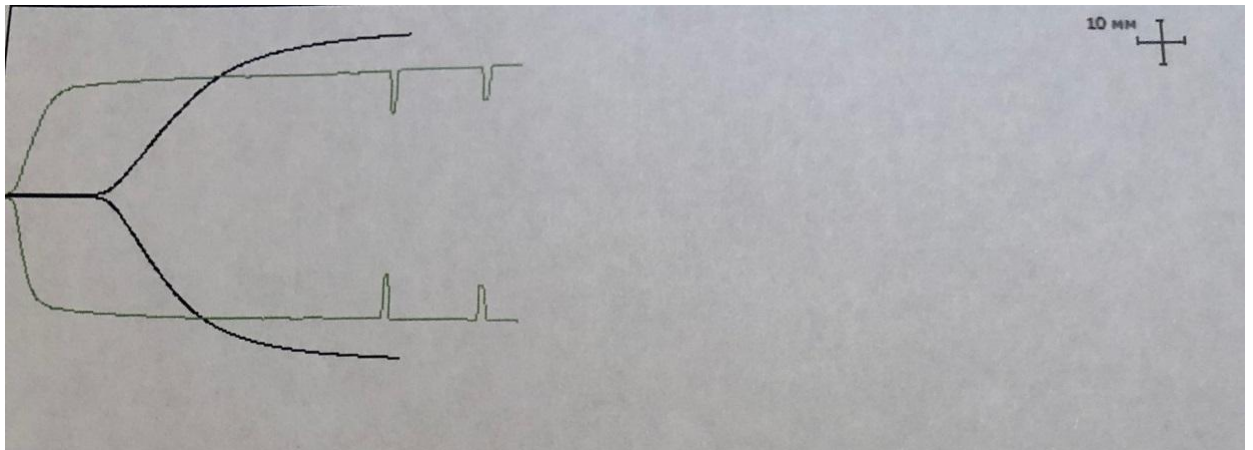


Рисунок 17 - Пациентка С., 20 лет (2А подгруппа). Тромбоэластограмма на фоне остановки кровотечения. Гиперкоагуляция на фоне приема транексамовой кислоты.

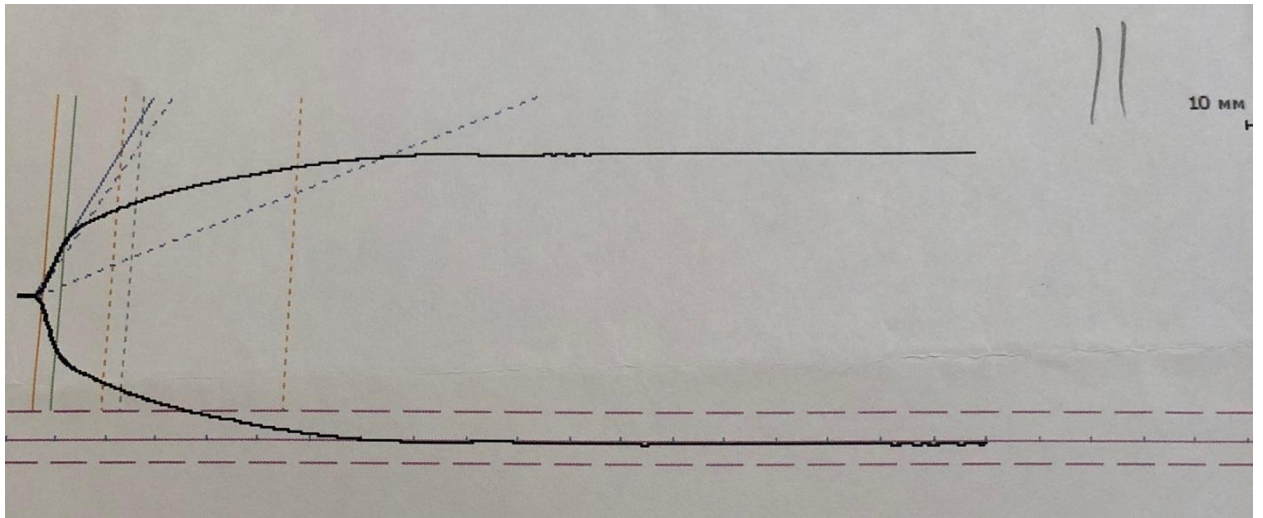


Рисунок 18 - Пациентка Р., 26 лет (2А подгруппа). Тромбоэластограмма на фоне остановки кровотечения.

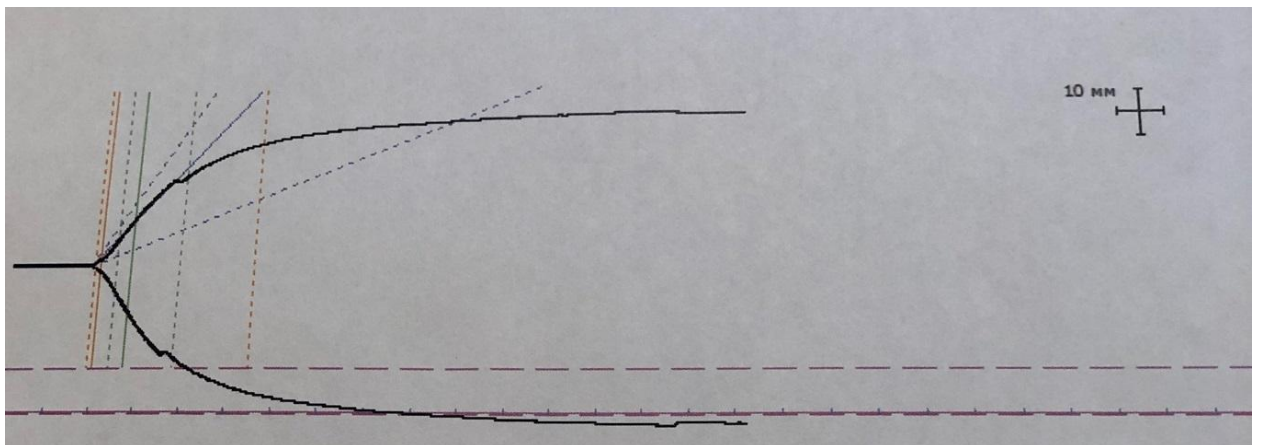


Рисунок 19 - Пациентка Б., 20 лет (4А подгруппа). Тромбоэластограмма на фоне остановки кровотечения

### 3.8. Результаты профилактических мероприятий

На амбулаторном этапе 99 (82,5%) из 120 пациенток, положительно реагирующим на терапию ингибиторами фибринолиза был назначен препарат транексамовой кислоты в форме таблеток, в дозировке 250мг. Суточная дозировка была рекомендована 3000мг за 2 дня до предполагаемой менструации и до последнего дня менструации (в среднем 5 дней). 21 (17,5%) пациенткам с гиперпластическими процессами эндометрия после выписки была назначена

гормональная терапия: 15 пациенткам препарат дидрогестерона по 20мг/сут. в течение 6 месяцев, 6 пациенткам препарат гестагена по 200мг/сут. в течение 6 месяцев.

Все пациентки согласились предоставить данные о менструациях на фоне приема препаратов в течение 3 месяцев. Количество использованных прокладок\тампонов, основные жалобы, результаты клинического анализа крови после менструации мы вносили в специальную анкету и в устной форме от пациенток получали данные.

Объективное изучение показателей менструальной кровопотери выявило достоверную их стабилизацию уже после первого месяца лечения ингибиторами фибринолиза с дальнейшим уменьшением кровопотери после третьего месяца во всех исследуемых группах. Как итог, 76 (76,8%) пациенток отметили снижение количества использованных за менструацию тампонов/прокладок на 75%. Средняя длительность менструаций через 3 месяца терапии уменьшилась с  $9,6 \pm 0,8$  дня до  $5,8 \pm 0,9$  дня в 1 группе, с  $15,2 \pm 0,5$  дня до  $6,2 \pm 0,6$  дня во 2 группе и с  $14,5 \pm 0,6$  дня до  $6,0 \pm 0,8$  дня в 3 группе и с  $11,3 \pm 0,5$  до  $5,9 \pm 0,8$  дней в 4 группе ( $p_{1-3;2-3;3-4} < 0,05$ ). 84 (84,8%) пациентки отметили повышение работоспособности и социальной активности. Уменьшение физической слабости во время менструации отметили 65 (65,6%) пациенток. 73 (74%) женщин отметили улучшение качества сексуальной жизни.

Постгеморрагическая анемия на фоне аномальных рецидивирующих маточных кровотечений при поступлении была зафиксирована у 49 (41%) из 120 пациенток при поступлении. Отмечалась также положительная динамика показателей гемограммы: на фоне приёма ингибиторов фибринолиза в виде транексамовой кислоты в совокупности с препаратами железа постгеморрагическая анемия (уровень гемоглобина крови менее 120 г/л) была зафиксирована у 12 (12,1%) из 99 пациенток. Показатель эффективности препарата транексамовой кислоты в лечении анемии составил 70%. Средняя концентрация гемоглобина в 1 группе увеличилась до  $108,4 \pm 3,4$  г/л через месяц после лечения и до  $120,5 \pm 1,9$  г/л через 3 месяца после лечения по сравнению с

98,75 ± 1,8 г/л до лечения; во 2 группе соответственно до 115,6 ± 3,7 г/л через месяц после лечения и до 128,3 ± 1,7 г/л через 3 месяца после лечения по сравнению с 111,4 ± 0,6 г/л до лечения; в 3 группе соответственно до 118,4 ± 3,3 и 122,3 ± 2,5 г/л против 115,2 ± 0,8 г/л до лечения и 121,2 ± 2,7 и 124 ± 1,8 против 117,2 ± 1,6 до лечения в 4 группе.

Следует отметить, что все пациентки, получавшие препарат транексамовой кислоты, отмечали хорошую переносимость препарата. Побочные эффекты не были зарегистрированы ни в одном случае клинического мониторинга в течение исследования.

Рецидивы кровотечений в первые три месяца приема ингибиторов фибринолиза были отмечены только у 5 (5,05%) из 99 пациенток.

На фоне приема гормональных препаратов пациентки отметили снижение использованных тампонов и прокладок на 72%, что говорит об отсутствии достоверных различий с приемом транексамовой кислоты ( $p > 0,05$ ). 17 пациенток (81%), принимавших гормональные препараты так же, как и в случае с приемом ингибиторов фибринолиза отметили улучшение качества жизни (улучшение общего физического состояния, работоспособности и сексуальной жизни) ( $p > 0,05$ ).

Постгеморрагическая анемия на фоне приемов гормональных препаратов была отмечена у 3 (14,3%) из 21 пациенток через месяц после приема и только у 2 (9,5%) пациенток через 3 месяца после приема, что не имеет достоверных различий с аналогичными результатами после ингибиторов фибринолиза ( $p > 0,05$ ).

Рецидивы аномальных маточных кровотечений у пациенток, получавших после выписки гормональную терапию были только у 2 пациенток (9,5%), что достоверно отличается с данными рецидивов аномальных маточных кровотечений при приеме ингибиторов фибринолиза ( $p < 0,05$ ).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В структуре гинекологической заболеваемости состояния, которые обусловлены тяжестью, осложнениями и последствиями, требующие оказания ургентной помощи, занимают особое место. В последние годы существует тенденция к росту количества госпитализаций пациенток с заболеваниями органов репродуктивной системы, требующими неотложной медицинской помощи (Кузнецова И.В., 2010). От общего количества медицинских услуг гинекологического профиля в стационаре, на долю ургентной гинекологической помощи приходится около 40% (Чернов А.В., 2015; Toret-Labeeuw F., 2013).

АМК являются широко распространенной медицинской и социальной проблемой, особенно среди женщин в репродуктивном возрасте. Рост частоты маточных кровотечений несет за собой не только медицинские, но и экономические последствия (Перельмутер В.М., 2008; Чепик О.Ф., 2004). Данная проблема характеризуется этиопатогенетической многогранностью. АМК могут быть следствием структурных изменений в репродуктивных органах, дисгормональных нарушений (связанных с дисфункцией на уровне гипоталамо–гипофизарно–надпочечниково–яичниковой системы), болезней системы крови.

Задачей при лечении АМК является не только достижение гемостаза, но и восстановление нормального гормонального фона, синхронности и слаженности в работе всех факторов регуляции в организме, что ускорит реабилитацию и станет профилактикой рецидива, сохранит репродуктивный потенциал и, таким образом, улучшит качество жизни. Однако в рутинной практике при проведении стандартного лечения этой патологии в условиях стационара не всегда учитываются полиэтиологичность этого состояния, влияние различных отягощающих факторов, индивидуальные особенности организма и состояние других органов и систем, особенно при сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Примененный нами алгоритм диагностики причин развития АМК помогает решить конкретные задачи. Использование всего перечня диагностических



средств значительно увеличивает время до оказания необходимой специализированной помощи в неотложных ситуациях.

Согласно нашим исследованиям, все пациентки в каждой группе были разделены на больных с нарушениями в системе гемостаза и без нарушений в системе гемостаза. Таким образом, мы выделили следующие подгруппы: с сочетанной формой АМК и гиперплазией эндометрия и с изолированной формой АМК и гиперплазией эндометрия; с сочетанной формой АМК и полипами эндометрия и с изолированной формой АМК и полипами эндометрия.

Все 120 пациенток, включенные в наше исследование, предъявляли жалобы на маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности. Пациентки отмечали сезонное обострение проявлений заболевания в виде маточных кровотечений, чаще осенью и весной.

У пациенток с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия средний возраст составил  $37,8 \pm 2,01$  года, в группе женщин с сочетанной рецидивирующими АМК и полипами эндометрия составил  $35,5 \pm 1,1$  года.

Нарушения менструальной функции чаще всего носили характер меноррагий. При анализе нарушений менструальной функции у пациенток с гиперплазией эндометрия нарушения менструальной функции по типу меноррагий отмечались в 73,3% случаев, по типу метроррагии в 26,7%. У больных с сочетанной формой АМК и гиперплазией эндометрия преобладали нарушения менструальной функции по типу меноррагий-у 84,2% пациенток, тогда как больных с изолированной формой АМК нарушения менструальной функции по типу меноррагий и метроррагии встречались примерно с одинаковой частотой-54,5% и 45,5% соответственно. В группе женщин с полипами эндометрия нарушения менструальной функции по типу меноррагий встречались с частотой 73,9%, по типу метроррагии в 26,1% случаев.

Таким образом, у пациенток с АМК наиболее часто имели место нарушения менструальной функции по типу меноррагий, особенно это выражено среди пациенток с сочетанной формой АМК и гиперплазией эндометрия.

Выяснилось, что нарушения свёртываемости наблюдается гораздо чаще, чем предполагалось и чем можно было ожидать и не только у гематологических больных или больных с печёночной недостаточностью, а существуют гораздо более тонкие патогенетические механизмы, которые в обычной практике ускользают от внимания гинекологов.

При использовании обычно применяемого в хирургической практике набора коагулологических тестов значительная часть нарушений свёртываемости, обуславливающих тяжесть кровопотери, остаются вне поля зрения клинициста. Применяемый нами и рекомендованный к использованию перечень лабораторных исследований, включающий изучение у данных больных состояния свёртывающей системы крови с исследованием количества агрегации тромбоцитов, тромбоэластограммы, сравнительное исследование плазмы богатой тромбоцитами и бестромбоцитарной плазмы, титра в крови фактора Виллебранда и его ристомицин-кофакторной активности позволяет обнаруживать у ряда пациенток anomalies функционирования свёртывающей системы крови в виде врожденной или приобретенной дисфункции тромбоцитарного звена гемостаза. За счёт таргетного воздействия на это звено достигается, с одной стороны, сокращение объёма кровопотери при АМК и продолжительности периода нетрудоспособности женщины, а с другой стороны, позволяет пациенткам, информированным об особенностях функционирования их системы гемостаза, в дальнейшем сообщать об этом, имея соответствующую запись в выписных документах лечащему врачу и путем приема назначенных им препаратов успешно корректировать в процессе своей жизнедеятельности объём кровопотери, сводя его до минимума в условиях рецидивов АМК. Даже если в период госпитализации больной с рецидивом АМК такие исследования не были выполнены по тем или иным причинам, мы настаиваем на необходимости после выписки проведения в плановом порядке расширенного объёма коагулологического исследования в медицинском учреждении имеющем возможность его осуществления о чем следует, по нашему мнению, непременно указывать в выписном эпикризе и информировать женщину о целесообразности проведения такого теста, что, как показало наше анкетирование

выписанных больных с АМК и выявленными у них аномалиями системы гемостаза, позволяет им иметь более высокий уровень качества жизни по сравнению с таковым до обнаружения у них описанной выше аномалии.

Данные методы коагулологического исследования могут быть доступны не во всех стационарах, особенно в условиях оказания экстренной помощи. Тем не менее, мы рекомендуем использовать весь диагностический арсенал клинико-лабораторных исследований, доступных в стационаре и необходимый для качественной диагностики такого рода больных с дальнейшим этиопатогенетическим лечением (гемостатическая и гормональная терапия, хирургическое лечение при необходимости). При этом для предупреждения рецидивов заболевания коагулологическое исследование будет крайне успешным в применении. И если даже не в условиях приемного отделения в стационаре, то на амбулаторном этапе в оснащенных данным оборудованием лечебных учреждений.

Значительная часть пациенток, повторно поступивших в стационар не получало должного наблюдения и лечения на амбулаторном этапе после выписки. С этим мы можем связать частые рецидивы заболеваний. Наблюдение и лечение у гинеколога-эндокринолога после выписки из стационара, получения гистологического исследования позволило бы получить необходимую качественную профилактическую помощь. Циклическое применение перед предполагаемой менструацией данных препаратов в дозировке 3000 мг в сутки за два дня до начала и до последнего дня менструации позволит в 2-6 раз сократить менструальную кровопотерю. Соответственно, уменьшится необходимость обращений в женские консультации, профильные стационары по поводу данной проблемы.

В последние годы стали широко внедряться высокоинформативные методы диагностики причин маточных кровотечений, такие как ультразвуковое исследование, гистероскопия, гидросонография. Однако, несмотря на большое количество работ, посвященных диагностике маточных кровотечений (Савельева Г.М. с соавт., 2004; Каплушева Л.М. с соавт., 2001), многие аспекты этой проблемы остаются актуальными и в настоящее время.

Для исключения органических причин АМК мы оценивали показатели репродуктивной системы пациенток (оценивались УЗ параметры размеров матки, яичников, толщина эндометрия). Это позволило исключить наличие миомы матки, аденомиоза, эндометрита и других гинекологических патологий как причину развития аномальных маточных кровотечений. Рекомендуемую нами схему коагулологических исследований мы не использовали на пациентках с подобными гинекологическими патологиями, поэтому судить о неэффективности применения данных диагностических мероприятий на них мы не можем.

Несмотря на это, даже с неподтвержденной гистологически гиперплазией эндометрия, а исключительно по данным УЗИ пациентки с подозрением на гиперплазию были включены в подобное исследование. Что примечательно, в их число вошли пациентки без морфологических изменений в эндометрии. Отсутствие гистологического подтверждения процесса не повлияло на тактику проводимых исследований.

Все пациентки, включенные в исследование, были репродуктивного возраста и имели в большинстве случаев дальнейшие репродуктивные планы, несмотря на то, что репродуктивная функция была реализована у 78 (65%) женщин. Стоит отметить, что у пациенток с выявленными нарушениями в системе гемостаза имеется риск постгеморрагической анемии в послеродовом периоде, и таким пациенткам должна быть рекомендована консультация гематолога перед планируемой беременностью. Данной группе пациенток мы рекомендуем наблюдение у гематолога на амбулаторном этапе и особенно перед планируемой беременностью.

Пациентки с АМК наиболее часто имели место нарушения менструальной функции по типу меноррагий, особенно это выражено среди пациенток с сочетанной формой АМК и гиперплазией эндометрия.

В характеристике состояния матки, по нашему мнению, ведущим критерием у больных с АМК является характеристика эндометрия, особенно у пациенток с сочетанной формой АМК. Именно величина эндометрия наиболее точно демонстрирует механизмы, обеспечивающие локальную реакцию отторжения

эндометрия, а именно спирализацию артериол, которая наступает в конце овуляторного цикла под действием резкого изменения уровня стероидных гормонов в периферической крови. Основной характеристикой спиральных артерий, являющихся продолжением радиальных артерий и приобретающих винтообразный характер, является высокая чувствительность к изменениям гормональной среды (Bartelmez G.W., 1957; Cameron J.T. et al., 1987; Christiaens G.C. et al., 1982).

Проведение анализа состояния системы гемостаза у больных с рецидивирующими АМК позволило выявить разнообразные дефекты, а также определенные закономерности в механизмах развития и остановки маточных кровотечений в зависимости от имеющейся патологии репродуктивной системы.

Учитывая полученные данные хронометрической коагуляции у пациенток с рецидивирующими АМК, мы полагаем, что развитие маточного кровотечения у пациенток и с сочетанной формой АМК, и с изолированной формой АМК во всех клинических группах происходило на уровне относительной хронометрической гиперкоагуляции.

При исследовании плазменного звена системы гемостаза установлено, что у пациенток с дефектами в системе гемостаза показатели коагуляционного гемостаза не имели достоверных отличий от аналогичных показателей у женщин без нарушений в системе гемостаза, то есть у пациенток с врожденными или приобретенными дефектами системы гемостаза нарушений в коагуляционном звене не наблюдалось, плазменный гемостатический потенциал у этих пациенток находился на достаточном уровне. Однако, по сравнению с показателями нормы здоровых женщин у пациенток с АМК развитие маточного кровотечения происходило на фоне относительного повышения общего гемокоагуляционного потенциала цельной крови, что скорее всего связано с определенным компенсаторным напряжением свертывающей системы на фоне маточного кровотечения, т.е. с попыткой организма компенсировать продолжительное кровотечение за счет имеющихся гомеостатических механизмов адаптации,

другими словами, имеет место наличие суперкомпенсированных форм нарушений системы гемостаза.

При исследовании функциональной активности тромбоцитов выявлены закономерности патогенетических механизмов развития кровотечений у больных с врожденными и приобретенными дефектами системы гемостаза. Известно (Harper M.J.K., 1991), что реакция тромбоцитов на их стимуляцию представляет основной признак функциональной состоятельности тромбоцитов.

Нами выявлены, что у больных с сочетанной формой АМК и гиперплазией эндометрия показатель функциональной активности тромбоцитов достоверно отличался от нормы у здоровых женщин ( $p < 0,05$ ). Тогда как при сравнении пациенток с полипами эндометрия достоверных отличий от нормы у здоровых женщин не оказалось. Таким образом у пациенток с гиперплазией эндометрия в сочетании с нарушениями в системе гемостаза отмечено снижение коллаген-агрегации (рис 20).

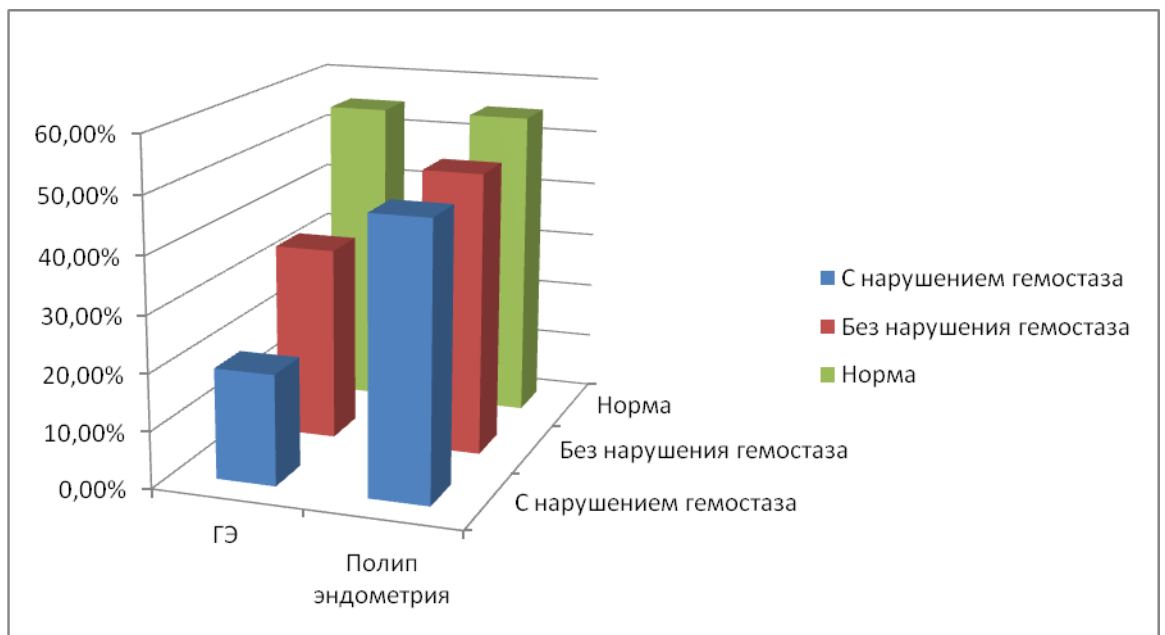


Рисунок 20 - Показатель агрегации тромбоцитов при стимуляции коллагеном у пациенток с рецидивирующими АМК.

Всем пациенткам с рецидивирующими АМК после оценки репродуктивной системы, а также после исследования системы гемостаза мы проводили терапию с

целью коррекции выявленных дефектов системы гемостаза и восстановления менструальной функции.

У пациенток с сочетанной формой АМК и гиперплазией эндометрия в 84,2% случаев, у женщин с нарушениями системы гемостаза и полипами эндометрия у 81,8% женщин назначение терапии приводило к остановке маточного кровотечения. В связи с чем можно говорить об эффективности применения ингибиторов фибринолиза и рекомендовать их на последующем амбулаторном этапе. Вместе с тем, то обстоятельство, что остановка кровотечения путём применения препаратов достигалась не во всех 100% наблюдений, наводит на мысль о существовании неких сочетанных с недостаточностью тромбоцитарного звена гемостаза дефектах в системе гемостаза, поиск и обнаружение которых помог бы достигать гемостатического эффекта у данной категории больных.

Пациенткам после полной остановки маточного кровотечения на 2-3 сутки проводилось повторное гемостазиологическое исследование. Во всех группах остановка маточного кровотечения происходила примерно на том же уровне показателей общего коагуляционного потенциала, что и возникновение кровотечения, т.е. на фоне относительной хронометрической и структурной гиперкоагуляции. Вероятно, необходимым условием обеспечения гемостаза на уровне эндометрия является напряжение системы гемостаза и, как следствие, напряжение общего коагуляционного потенциала крови. При анализе теста двойной тромбоэластографии с оценкой коэффициента на фоне остановки маточного кровотечения у больных с сочетанной формой АМК показатель коагуляционного потенциала тромбоцитов оставался примерно на том же уровне, как и при развитии кровотечения, что свидетельствует о том, что обнаруженные нарушения свертываемости у этих женщин является особенностью их организма, а не временным явлением, связанным с неким сиюминутным обстоятельством.

В показателях функциональной активности тромбоцитов наблюдались некоторые изменения. Функциональная активность тромбоцитов у пациенток с сочетанной формой АМК и гиперпластическими процессами эндометрия

менялась при стимуляции ристомицином в среднем на 23%, при стимуляции коллагеном на 39%. Повышение активности тромбоцитов наблюдалось и у пациенток с дефектами системы гемостаза и полипами эндометрия. При стимуляции адреналином отмечалось повышение в среднем на 54%.

Остановка маточного кровотечения у больных с сочетанной формой АМК на фоне проводимой терапии происходила при условии повышения агрегационной активности тромбоцитов. Известно, что фактор активации тромбоцитов играет важную роль в процессах функционирования эндометрия (Benveniste et al.,1972; Demopoulos et al.,1979; Pinckard,1983).

Пациенткам, у которых назначение корригирующей терапии оказалось неэффективным, в дальнейшем проводилась индивидуальная гормональная коррекция нарушений менструальной функции.

Проведение исследование системы гемостаза у пациенток с сочетанной формой рецидивирующих АМК через 6-12 месяцев, позволило нам дифференцировать имеющиеся у них дефекты системы гемостаза: у пациенток с сочетанной формой АМК и гиперплазией эндометрия в 63,2% случаев, а в группе с полипами эндометрия нарушения системы гемостаза имели 60% женщин. То есть характер гиперпластических процессов эндометрия не влияет на продолжительность и объём кровопотери при АМК.

В нашем исследовании участвовало 60 женщин (I и II группы) с АМК и гиперплазией эндометрия, а также 60 женщин с АМК и полипами эндометрия. Все пациентки страдали рецидивирующими маточными кровотечениями. Многим пациенткам проводились неоднократные диагностические выскабливания полости матки, назначались курсы гормональной терапии, не приводившие к желаемому результату. После выскабливания полости матки с гистологическим исследованием полученного соскоба у пациенток 1 группы, диагноз гиперплазия эндометрия подтвердился 23 (76,67%) пациенток. У 7 (23,3%) пациенток диагноз гиперплазии эндометрия гистологически подтвержден не был. В третьей группе пациенток (с АМК и полипами эндометрия) гистологически диагноз полипа был подтвержден у 25 (83,33%) пациенток. Всем проводилась корригирующая



терапия. У пациенток с неподтвержденным диагнозом гиперплазии эндометрия остановка маточного кровотечения происходила на 2-3 сутки. При динамическом УЗ-мониторинге на 5-7 день менструального цикла, на фоне проводимой терапии, отмечалось полное отторжение гипертрофированного эндометрия. По-видимому, у таких больных имеет место увеличение эндометрия, имитирующее гиперплазию эндометрия, что нами было обозначено как «ложная гиперплазия». По нашему мнению, ошибочное заключение при сонологическом исследовании может быть обусловлено неадекватной реакцией (задержкой отторжения эндометрия, приводящая к увеличению продолжительности и объема менструального маточного кровотечения). Выявление нами феномена ложной гиперплазии эндометрия представляется важным в плане предотвращения гипердиагностики железистой гиперплазии эндометрия, которая может влечь за собой непоказанную женщинам гормональную терапию или хирургическое лечение.

Таким образом, проведение коррекции имеющихся дефектов системы гемостаза геморрагической направленности способствует полному или частичному предотвращению рецидивов АМК, восстановлению менструальной функции и изменению УЗ-картины при динамическом мониторинге.

Корректирующая терапия оказалась эффективной, и позволила нам добиться восстановления менструальной функции более чем у 80% больных с дефектами системы гемостаза при отсутствии гормонального и оперативного лечения. Несмотря на то, что нарушения в системе гемостаза мало выражены, необходимо признать их ведущую роль в реализации маточного кровотечения у женщин с дефектами системы гемостаза. Эффективность корректирующей терапии позволяет нам сделать вывод, что для того, чтобы добиться нормализации менструальной функции, избежать рецидивов АМК у пациенток с нарушениями системы гемостаза, в первую очередь необходима коррекция этих нарушений. В дальнейшем вопрос о гормональной или негормональной коррекции менструальной функции решается в зависимости от состояния репродуктивной системы.

По результатам обследования репродуктивной системы и системы гемостаза, а также по эффективности корригирующей терапии возможно прогнозирование результатов лечения больных с целью остановки маточного кровотечения и последующей нормализации менструальной функции.

Подводя итог, можно сказать, что пациенткам с рецидивирующими аномальными маточными кровотечениями, поступившим в стационар повторно через 6-12 месяцев после предыдущей госпитализации, которым ранее проводилось отдельное диагностическое выскабливание полости матки и или гистероскопия, следует, если есть возможность, провести дообследование и, что особенно важно, углубленное гемостазиологическое, что не только позволит избежать повторного оперативного лечения, но и в будущем избежать рецидива заболевания.

Профилактически 99 пациенткам с рецидивирующими АМК, отмечающим обильную менструальную кровопотерю, приводящую, таким образом, к анемизации и, как следствие, к ухудшению качеству жизни, мы назначали ингибитор фибринолиза (препарата транексамовой кислоты) в дозировке 3000 мг в сутки. 21 (17,5%) пациентке после выписки была назначена гормональная терапия: 15 пациенткам препарат дидрогестерона по 20 мг/сут. в течение 6 месяцев, 6 пациенткам препарат гестагена по 200 мг/сут. в течение 6 месяцев.

Все 120 пациенток, включенных в исследование, согласились предоставить данные об использовании прокладок и тампонов до профилактического применения Транексама и гормональных препаратов после выписки. Все пациентки, включенные в дополнительное исследование, вели дневник менструации и кровопотери (использование прокладок и тампонов). Кроме того, они вели таблицу по жалобам, а также вносили данные клинического анализа крови, а именно гемоглобина. Данные собирались нами в устной форме через месяц после начала применения препарата и через 3 месяца с использованием опросника.

Полученные нами результаты применения ингибиторов фибринолиза свидетельствуют о эффективности использования такой профилактической схемы

препарата, что соответствует данным других авторов, которые считают препарат транексамовой кислоты эффективным в лечении и профилактике аномальных маточных кровотечений, говоря о снижении кровопотери на 40-60% (Wellington K., Wagstaff A.J., 2003; Lukes A.S. et al., 2010). В метаанализе 7 рандомизированных клинических исследований было обнаружено снижение менструальной кровопотери на 93 мл на фоне транексамовой кислоты по сравнению с плацебо и на 110 мл по сравнению с прогестагенами, назначаемыми во вторую фазу менструального цикла (Lethaby A. et al., 2000).

Таким образом, во время проведенных нами исследований доказана эффективность препарата транексамовой кислоты как в лечении, так и в профилактике рецидивирующих АМК как у пациенток с нормальным морфотипом эндометрия, так и с гиперпластическими процессами эндометрия. При этом гемостатический эффект транексамовой кислоты наиболее выражено реализовался у пациенток с нарушениями в системе гемостаза. Возможно, это связано с воздействием транексамовой кислоты на описанное ранее звено патогенеза в формировании АМК при котором происходит активация фибринолиза. Таким образом, назначение транексамовой кислоты пациенткам с рецидивирующими АМК патогенетически обосновано.

Профилактическое применение антифибринолитических препаратов у женщин с АМК обеспечивает уменьшение менструальной кровопотери и стабилизацию менструальной функции. Патогенетическая терапия АМК не только помогает избежать неоправданных хирургических вмешательств и рисков, связанных с ними, но и улучшает качество жизни пациенток, а также их психоэмоциональное состояние. При этом отмечается хорошая переносимость препарата. Важным моментом описанной терапии является ее безопасность. В результате отсутствия влияния транексамовой кислоты на прокоагуляционные свойства крови не повышается риск возникновения тромбоэмболических осложнений, частота которых при АМК и анемии повышена, что выгодно отличает транексамовую кислоту от других гемостатических средств.

Вышеперечисленные факты свидетельствуют о высокой эффективности, хорошей переносимости, безопасности препарата транексамовой кислоты, обладающего антифибринолитическим действием. Полученные данные дают повод отнести транексамовую кислоту к первой линии негормонального метода лечения АМК, в том числе при наличии лейомиомы матки и аденомиоза, которая может быть рекомендована даже как альтернатива хирургическим и другим методам лечения.

Следует отметить, что эффективность приема ингибиторов фибринолиза в лечении и профилактике рецидивирующих аномальных маточных кровотечений была сопоставима по эффективности в случае приема пациентками, входившими в наше исследование гормональных препаратов. Это говорит о несомненной эффективности данного препарата, более того, пациентки, входящие в группу риска по развитию анемии вследствие обильных менструальных кровопотерь и не желающие принимать гормональные препараты могут эффективно использовать для профилактики ингибиторы фибринолиза.

Обнаруженный нами феномен у пациенток с рецидивирующими АМК и гиперпластическими процессами эндометрия может присутствовать у пациенток с другими причинами развития АМК, входящими в систему PALM-COEN, поэтому мы рекомендуем таким пациентками проведение расширенного коагулологического исследования с дальнейшим решением о тактике лечения и профилактики.

## ВЫВОДЫ

1. Аномальные маточные кровотечения в репродуктивном возрасте, при отсутствии этиопатогенетического лечения у 41% женщин приводят к развитию постгеморрагической анемии. При этом у 23,3% пациенток не выявляются морфологические патологии эндометрия и/или миометрия и у всех АМК носят рецидивирующий характер.

2. У 61,9% пациенток с рецидивирующими АМК (как при гиперпластических процессах эндометрия, так и при нормальном состоянии эндометрия) тяжесть и характер кровотечений определяется наличием дефектов в системе тромбоцитарного звена системы гемостаза с нарушением агрегационной функции тромбоцитов и синдрома Виллебранда. Частота приобретённых тромбоцитопений у пациенток с дефектами системы гемостаза встречается достоверно чаще чем врожденных - 58,8% и 41,2%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

3. Развернутое исследование показателей гемостаза с использованием методов оценки количества агрегации тромбоцитов (в первой и второй подгруппах 48,9% и 47,5% соответственно), тромбоэластограммы (показатель  $r+k$  составил 10,5% и 19,2% в обеих подгруппах) позволяет выявить и дифференцировать нарушения в системе гемостаза. У 81,2% с выявленными дефектами в системе гемостаза применение ингибиторов фибринолиза позволяет добиться повышения активности свёртывающей системы крови и полной остановки кровотечения на 2-5 сутки.

4. Применение ингибиторов фибринолиза у больных с рецидивирующими АМК (независимо от состояния эндометрия) позволяет на 75% сократить объём патологической кровопотери, длительность менструации (средняя длительность менструаций во всех группах через 3 месяца терапии уменьшилась с  $12,6 \pm 0,6$  дней до  $6,0 \pm 0,8$  дней ( $p < 0,05$ )) и на 70% снизить риск развития анемии (средняя концентрация гемоглобина в группах увеличилась в среднем до  $115,9 \pm 3,3$  г/л через месяц после лечения и до  $123,8 \pm 2,0$  г/л через 3 месяца после лечения по сравнению с  $110,6 \pm 1,2$  г/л до лечения ( $p < 0,05$ )), избежав

таким образом повторных госпитализаций и необоснованных оперативных вмешательств, что сравнимо с эффективностью приёма гормональных препаратов, при которых объём кровопотери снизился на 72% ( $p > 0,05$ ).

5. Эффективность циклического использования ингибиторов фибринолиза в терапии рецидивов АМК была достоверно выше в сравнении с гормонотерапией, что привело к снижению числа рецидивов на 4,5%: с 9,5% при назначении гормонотерапии (препараты гестагена и дидрогестерона), до 5% при назначении транексамовой кислоты ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным с рецидивирующими АМК, помимо комплексного динамического обследования, включающего УЗ - сканирование, отдельное диагностическое выскабливание, гистологическое исследование эндометрия, необходимо проведение гемостазиологического исследования на момент кровотечения, а также на 5-7 день после начала лечения.

2. Пациенткам с сочетанной формой рецидивирующих АМК и гиперпластическими процессами эндометрия показана терапия ингибиторами фибринолиза в момент кровотечения (в среднем 3-5 дней) в дозировке 3000 мг в сутки с последующим динамическим УЗ-исследованием и оценкой менструальной функции.

3. Всем больным с рецидивирующими АМК, в зависимости от характера выявленных нарушений системы гемостаза, необходимо проведение коррекции имеющейся патологии гемостаза с оценкой показателей общей коагуляции и тромбоцитарного звена системы гемостаза. Коррекция исходных нарушений системы гемостаза позволяет не только достичь остановки маточного кровотечения, но и добиться снижения объема менструальной кровопотери в последующих менструальных циклах.

4. Пациенткам с рецидивирующими аномальными маточными кровотечениями, отмечающими значительную менструальную кровопотерю, при исключении морфологических изменений эндометрия, требующих проведения гормонотерапии, показано профилактическое применение ингибиторов фибринолиза в дозировке 3000 мг в сутки за 2 дня до предполагаемой менструации и до последнего дня менструации, что позволит значительно снизить менструальную кровопотерю и таким образом качественно улучшить жизнь.

5. Для снижения числа повторных оперативных вмешательств, связанных с рецидивами АМК, целесообразно использовать разработанный алгоритм диагностики и лечения рецидивирующих АМК, так как он позволяет

при повторной госпитализации достоверно верифицировать эту патологию, избежать необоснованных оперативных вмешательств, особенно у женщин репродуктивного возраста.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ABP – активированное время рекальцификации

АДФ – аденозиндифосфат

АМК – аномальные маточные кровотечения

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ГнРГ - агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов

иТП - индекс тромбодинамического потенциала

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛНГ-ВМС - левоноргестрел-релизинг система – внутримтаочная система

М – микровезикулы

МЦ – менструальный цикл

НПВП - Нестероидные противовоспалительные препараты

ПДФ - продукты деградации фибрина

ПОЛ - перекисное окисление липидов

РКМФ - растворимые комплексы мономеров фибрина

ТФ – тканевой фактор

ФАТ – фактор ативации тромбоцитов

ФВ – фактор Виллебранда

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЭФР - эндотелиальный фактор релаксации

t-РА - тканевой активатор плазминогена

u-РА – урокиназа

РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена – 1

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамян Л.В. Оценка возможностей современных технических средств в диагностике и хирургическом лечении гиперпластических процессов эндометрия и сочетанной гинекологической патологии / Л.В. Адамян, Э.Р. Ткаченко, А.Х. Гайдарова // Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. - М., 2001. - С. 556-565.
2. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунова И.Е., Логинова О.Н., Тарбая Н.О., Осипова Г.Т., Пахомов П.И. / Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы) // Проблемы репродукции - №6. – 2016 г.
3. Гайворонская Е. Б. Психотерапия в комплексном лечении ювенильных маточных кровотечений: автореф. дис. канд. мед. наук / Е.Б. Гайворонская; Санкт-Петерб. психоневрол. НИИ им. В. М. Бехтерева. - СПб, 2001. - 21 с.
4. Гинекология подростков: руководство для врачей / Н.В. Кобозева, М.Н. Кузнецова, Ю.А. Гуркин. - 2-е изд., испр. и доп. - СПб.: Фолиант, 2000. -572 с.
5. Гистерорезектоскопия - метод выбора лечения больных с доброкачественной патологией эндо- и миометрия / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, К.Р. Бахтияров и др. // Эндоскопия в гинекологии. - М., 1999. - С.587-591.
6. Гистерорезектоскопия и лазерная хирургия в коррекции внутриматочной патологии / А.И. Ищенко, В.М. Кудрина, В.М. Зуев и др. // Акушерство и гинекология. - 1997. - № 1. -С. 14-16.
7. Гулиева В.Н., Биштави А.Х., Костин А.Ю., и др. Особенности состояния эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Том 1, №1. – С.12 – 14.
8. Дикушина Е.А. Гемореологические нарушения и их коррекция у больных с ювенильными маточными кровотечениями: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Дикушина; Росс. гос. мед. ун-т. — Москва, 1996. -25 с.

9. Дьяченко СР. Гистероскопия в диагностике гиперпластических процессов эндометрия / СИ. Елгина, Г.Я. Голиков, Н.Л. Богданова // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. - М., 2002. - С.417-41.
10. Каппушева Л. М. Резекция эндометрия и отдаленные результаты //Российский вестник-акушера-гинеколога. – 2001. - т.3.-К №5. - С.56-60
11. 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.
12. Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия. Трудный пациент. 2010; 1-2.
13. Кулаков В.И. Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии, акушерстве, онкогинекологии, урогинекологии, проктогинекологии / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней. - М., 2000. - С.5-9.
14. Лопухин В. О. Возможности применения препарата «Трансамча» в составе комбинированной терапии гемостазиологических нарушений в акушерстве и гинекологии. Проблемы гемостаза и современные возможности эффективного лечения кровотечения в акушерстве и гинекологии. Сб. ст.-М., 1998; С. 3.
15. Мазитов И.М. Свертывающая и фибринолитическая системы крови и эстрогенная насыщенность организма при дисфункциональных маточных кровотечениях: автореф. дис. ...канд.. мед. наук / И.М. Мазитов; Казан. ГИДУВ. - Казань, 1967 - 21 с
16. Макацария А.Д.с соавт. Дифференциальная диагностика аномальных маточных кровотечений I II Journal of Thrombosis and Haemostasis. - 2003. - №1.- P. 12-18.
17. Матейкович Е.А. Влияние эстроген-гестагенных препаратов на коагуляционный гемостаз в зависимости от процессов липопероксидации/ Е.А. Матейкович // Успехи современного естествознания: тезисы IV конференции. - Римини (Италия), 2005. - С. 39-41.

18. Особенности внутриматочной патологии у женщин с различными эндокринопатиями / Е.Н. Андреева, Т.А. Пономарева, Е.Ф. Гаврилова и др. // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. - М., 2002. - С. 401.
19. Перельмутер В.М. Морфологические изменения эндометрия при гиперплазии и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. Сибирский онкологический журнал, 2008; 5 (29): 5-10.
20. Плоткин Д. В. Поварихина О. А. Современные средства лекарственной гемостатической терапии. «ФАРМиндекс-Практик. -2004; 6: 40-46.
21. Повзун С.А., Новицкая Н.Ю., Сайко А.С. Патоморфологический профиль гинекологической патологии в скорпомощном стационаре // Скорая медицинская помощь – 2018 / Электронное издание / Мат. 17-го Всероссийского конгресса (всероссийская научно-практическая конференция с международным участием), посвящённого 135-летию со дня рождения академика АМН СССР, профессора И.И. Джанелидзе (31 мая – 1 июня 2018года). – СПб: ПСПБГМУ им. И.И. Павлова, 2018. – С. 125.
22. Ральченко И. В. Роль тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в реализации связи между гемостазом и интенсивностью перекисного окисления липидов: автореф. дис. ... докт. биол. наук / И.В. Ральченко. -Уфа, 1998. - 42 с.
23. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Вихляевой Е.М. -М.: Мед. информ. агентство, 2000. — 768 с.
24. Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Бирюкова Е.И., Новиков Е.И. Фармакологические методы терапии аномальных маточных кровотечений / Медицинский алфавит. 2017. Т. 1. №5 (302). С. 45-48.
25. Рухляда Н.Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза / под ред. Рухляда Н.Н. -СПб.: «Медкнига «ЭЛБИ»», 2004. — 204 с.
26. Савельева Г.М. Значение гистероскопии для диагностики и лечения внутриматочной патологии у женщин периода постменопаузы / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. - М., 1997. - С.70-71.

27. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Капранов С.А. Эмболизация маточных артерий у больных миомой матки // Акушерство и гинекология. -2004. - №5. - С.21-24
28. Саидова Р. А. Избранные лекции по гинекологии: учеб. пособие для студентов мед. вузов / Р. А. Саидова, А. Д. Макацария. — М.: Триада-Х, 2005. - 256 с.
29. Саидова Р.А. Роль исследования системы гемостаза в дифференциальной диагностике ювенильных маточных кровотечений: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р. А.Саидова; Моск. мед. акад. - М., 1989. - 24 с.
30. Сирота О.М., Момот А.П., Фадеева Н.И. Медикаментозная коррекция системы гемостаза при хирургическом лечении геморрагической формы апоплексии яичника. Бюллетень сибирской медицины. 2008. Приложение 2 Актуальные вопросы педиатрии и гемостазиологии, г. Новосибирск, 1—2 октября 2008 г.-С.139-145
31. Соболев М.Ю. Роль ультразвуковой томографии в выявлении патологических процессов эндометрия у пациенток постменопаузального периода: Дис.... канд. мед. наук/М.Ю. Соболев. - М., 1995. - 107с.
32. Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Серов В.Н., Баев О.Р., Башмакова Н.В., Бакуридзе Э.М., Быстрых О.А., Виноградова М.А., Кан Н.Е., Рогачевский О.В., Стрельникова Е.В., Тютюнник В.Л., Тетруашвили Н.К., Федорова Т.А., Филиппов О.С. Кровесберегающие технологии у гинекологических больных. Клинические рекомендации (протокол лечения). М. 2015;12.
33. Табакман Ю.Ю. Рак эндометрия. М. 2009: 32-46.
34. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Тутченко Т.Н. Современная диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1. – С. 74–78.
35. Тимербаев В.Х., Валетова В.В. Роль антифибринолитиков (Транексам) в современной экстренной медицине // Скорая медицинская помощь. – 2013. – № 2. – С. 51–61.
36. Хадарцева К.А. Принципы диагностики и лечения аномальных маточных

- кровотечений. Методические рекомендации по дисциплине акушерство и гинекология. Тула. 2014;6-12.
37. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия. Практическая онкология. 2004; 5 (1): 9-15.
  38. Чернов, А.В. Совершенствование медицинской помощи больным, страдающим гинекологическими заболеваниями, в условиях многопрофильного стационара с применением информационных и компьютерных технологий: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Чернов Алексей Викторович. - Воронеж.-2015.-35 с.
  39. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение // Гинекология. – 2018 – Том 20, №4. – С. 4-8.
  40. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю. М., Замятин М. Н. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты: клиническое значение. Фарматека. - 2008; 16:17-22.
  41. Яглов В. В. Маточные кровотечения и гемостаз / В. В. Яглов // Consilium medicum. Гинекология. - 2007. - Т. 9, №6. - С. 24 - 28.
  42. A functional study of platelets in menstrual fluid / M. C. Rees [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1984. -Vol. 91. - P. 667-693.
  43. Aamir T. Khan, Manjeet Shehmar, Janesh K. Gupta «Uterine fibroids: current perspectives», International Journal of Women's Health, 6(2014):95-114.
  44. Abbott JA, Hawe J, Garry R. Quality of life should be considered the primary outcome for measuring success of endometrial ablation. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003;10:491–5; discussion 495.
  45. Abid M, Hashmi A, Malik B et al. Clinical pattern and spectrum of endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding in Pakistan: need to adopt a more conservative approach to treatment. BMC Women's Health 2014; 14: 132.
  46. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada Volume 35, Number 5 • volume 35, number 5 May • mai 2013 1-32 <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/07/gui292CPG1305E.pdf>.
  47. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-

- gynecologists. Use of botanicals for management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2001;96(6 suppl):1–11.
48. ACOG practice bulletin. Management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;73:263–71.
  49. Alshryda S., Sarda P., Sukeik M., Nargol A., Blenkinsopp J., Mason J.M. «Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and metaanalysis.» *J Bone Joint Surg Br,* 93(2011):1577-85.
  50. Anderson AB, Haynes PJ, Guillebaud J, Turnbull AC. Reduction of menstrual blood-loss by prostaglandin-synthetase inhibitors. *Lancet.* 1976 Apr 10;1(7963):774–776.
  51. Anderson FD, Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 2003;68:89–96.
  52. Anderson L., Nilsson I. M., Nilehn J.E., et al. Experimental and clinical studies and AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p- aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scan J Haematol* 1965; 2: 230-247.
  53. Audet MC, Moreau M, Koltun WD. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2347–54.
  54. Bartelmez G.W. The form and the functions of the uterine blood vessels in the rhesus monkey // Contrib.Embryol.-1957.-Vol.249.-P.153
  55. Bastianelli C., Farris M., Benagiano G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, quality of life and sexuality. Experience in an Italian family planning center // *Contraception.* 2011. Vol. 84. № 4. P. 402–408.
  56. Beaumont HH, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD001017.
  57. Benedetto C, Giarola M., Marozio L., Zonca M., Micheletti L. Pre-menopausal dysfunctional menometrorrhagia: therapeutic approach // *Minerva Gynecol.-* 1993.- Vol.45, №5.- P.223-233.
  58. Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol.

- AJOG 2002;186:389–95.
59. Black A, Fleming N, Pymar H, Brown T, Smith T. Combined hormonal contraception. In: Canadian contraception consensus SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 143: Part 2 of 3, March 2004. JOGC 2004;26:219–36.
  60. Bonnar J, Sheppard BL. Treatments of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. BMJ 1996;313:579–82.
  61. Bouma B- N. Unraveling the mystery of von Willebrand factor I B. N. Bouma, J. A. Van Mourik / Journal of Thrombosis; and Haemostasis. — 2006.- Vol. 4(4), -P. 489^95.
  62. Bradley L. D. Abnormal Uterine Bleeding /L. D. Bradley II Women's Health Care. - 2005. - Vol. 30(10). — P. 38-49.
  63. Brooks P.G. Hysteroscopic findings after unsuccessful dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding / P.G. Brooks, S.P. Serden // Am J Obstet Gynecol. - 1988.-Vol. 158.-P.1354 1357.
  64. Brown J. R., Birkmeyer N.J.O., O'Connor G.T. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. Circulation 2007; 115: 2801-2813.
  65. C. S. Philipp [et al.] Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia II Obstet. Gynecol. - 2005. - Vol. 105(1). - P. 61-66.
  66. C.S Philipp [et al.] Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia I II J. Thromb. Haemost. - 2003. - Vol. 1(3). - P. 477-484.
  67. Cameron J.T., Leask R., Kelly R.W., Baird D.T. // Prostaglandins, Leucotrienes and Medicine.- 1987.-Vol.29.-P.249-252.
  68. Casey M. Endometrial screening / M. Casey // Eur. J Gynecol. Oncol.- 1997.- Vol.12,№3-4.-P.198-199.
  69. Casslen B., Astedt B. Fibrinolytic activity of human uterine fluid // Acta Obstet. Gynecol. Scand.-1981.-Vol.60.-P.55-58.
  70. Cederblad G. Variations in blood coagulation, fibrinolysis, platelet function and various plasma proteins during the menstrual cycle I G. Cederblad II Haemostasis.



- 1977. - Vol. 6(5). - P. 294-302.
71. Cederholm-Williams S. A. Examination of certain coagulation factors in menstrual fluid from women with normal blood loss / S. A. Cederholm-Williams, M. C. Rees, A. C Turnbull II *Thromb Haemost.* - 1984. - Vol. 52(3).-P. 224-225.
  72. Chimbira TH, Anderson ABM, Naish C, Cope E, Turnbull AC. Reduction of menstrual blood loss by danazol in unexplained menorrhagia: lack of effect of placebo. *BJOG* 1980;87:1152–8.
  73. Christiaens G. Fibrin and platelets in menstrual discharge before and after the insertion of an intrauterine contraceptive device/ G. Christiaens, J. J. Sixma, A. A. Haspels II *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 1981. — Vol. 140(1).-P. 793-798.
  74. Christiaens G. Morphology of haemostasis in menstrual endometrium I G. Christiaens, J. J. Sixma, A. A. Haspels II *Br. J. Obstet. Gynaecol.* - 1980. -Vol. 87(5).-P. 425-439.
  75. Christiaens G.C.M.L., Sixma J J., Haspels A.A. Hemostasis in Menstrual Endometrium: A Review // *Obstet. and Gynecol. Survey.*-1982.-Vol.37,№5.. P.281-303.
  76. Christiaens G.C.M.L., Sixma J J., Haspels A.A. Hemostasis in Menstrual Endometrium: A Review // *Obstet. and Gynecol. Survey.*-1982.-Vol.37,№5.. P.281-303.
  77. Circulating microparticles as a marker of recombinant activated FVIII (NovoSeven) efficacy in patients with FVIII or FIX inhibitors / V. Proulle [et al.] II *Thromb Haemost.* -2001. -Vol. 86(7).-P. 345-347.
  78. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P) – What is the relationship; how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 40: 89–104.
  79. Colacurci N, De Placido G, Mollo A. Short term use of Goserelin depot in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995;22:212–9
  80. Connor H, Broadbent JA, Magos AL, McPherson K. Medical Research Council

- randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. *Lancet* 1997;349:897–901.
81. Crosignani PG, Vercellini P, Apolone G, De Giorgi O, Cortesi I, Meschia M. Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long-term clinical and quality-of-life outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:95–101.
  82. Daly L. [et al.] Coagulation and fibrinolysis in menstrual and peripheral blood in dysfunctional uterine bleeding / *Irish Journal of Medical Science*. - 1990. - Vol. 159(1). - P. 24-25.
  83. Davis A, Godwin A, Lippman J, Olson W, Kafriksen M. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2000;96:913–20.
  84. Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1255–65.
  85. Dear S. Von Willebrand Factor Does not Vary during Normal Menstrual Cycle I S. Dear II *Thromb. Haemost.* - 2001. - Vol. 85(3). - P. 183-184.
  86. Dickersin K, Munro MG, Clark M, Langenberg P, Scherer R, Frick K, et al. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:1279–89.
  87. Dilley A, Drews C, Miller C, Lally C, Austin H, Ramaswamy D, et al. Von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol.* 2001;97:630–6.
  88. Dockeray CJ, Sheppard BL, Bonnar J. Comparison between mefenamic acid and danazol in the treatment of established menorrhagia. *BJOG* 1989;96:840–4.
  89. Dubber A.H.C., McNicol G.P., Douglas A.S. Aminomethyl-cyclohexane-carboxylic acid (AMCHA), a new synthetic fibrinolytic inhibitor. *Br J Haematol* 1965;11:237-245.
  90. Duckitt K., Collins S. Menorrhagia *BMJ Clin Evid.* 2012; 2012: 0805. Published online Jan 2018.
  91. Dwyer N, Hutton J, Stirrat GM. Randomised controlled trial comparing endometrial resection with abdominal hysterectomy for the surgical treatment of

- menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:237–43.
92. Edlund M. On the correlation between local fibrinolytic activity in menstrual fluid and total blood loss during menstruation and effects of desmopressin I M. Edlund, M. Blomback, S. He II *Blood Coagul. Fibrinolysis*. - 2003. - Vol. 14(6).-P. 593-598.
  93. Effects of mefenamic acid on menstrual hemostasis in essential menorrhagia I M. A. Van Eijkeren [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. - 1992. - Vol. 166(1). -P. 1419-1428.
  94. Elder MG. Prostaglandins and menstrual disorders. *BJOG* 1993;287:703–4
  95. Endometrial fibrinolytic enzymes in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding I N. C Gleeson [et al.] II *Br. J. Obstet. Gynaecol*. - 1993. - Vol. 100(8). -P. 768-771.
  96. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD000154.
  97. Ferenczy A, Gelfand MM. Hyperplasia versus neoplasia: two tracks for the endometrium. *Contemp OB/GYN*. 1986;28:79–96.
  98. Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding I A. Ferenczy II *Maturitas*. - 2003. - Vol. 45(5). - P. 1-14.
  99. Ferenczy I A. Pathophysiology of endometrial bleeding II *Maturitas*. -2003. - Vol. 45(5). - P. 1-14.
  100. Franks S. Polycystic ovary syndrome [published correction appears in *N Engl J Med* 1995;333:1435]. *N Engl J Med*. 1995;333:853–61.
  101. Fraser IS, McCarron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:66–70
  102. Fraser IS. Treatment of ovulatory and anovulatory dysfunctional uterine bleeding with oral progestogens. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990;30:353–6.
  103. Fraser J.S. // *Reprod.Fertil.Dev.*-2010.-Vol.2,№2.-P193-198.
  104. Freyssinet J.M. Cellular microparticles: what are they bad or good for? I J.M. Freyssinet II *J. Thromb. Haemost.* - 2003. - Vol. 1(3). - P. 1655-1662.

105. Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind placebo-controlled, multicenter study. Leuprolide study group. *Obstet Gynecol* 1991;77:720–5.
106. Furie B. Thrombus formation in vivo I B. Furie II J. *Clin. Investig.* - 2005. -Vol. 115(12).-P. 3355-3362.
107. Gai MY, Wu LF, Su QF, Tatsumoto K. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Feb 10; 112(2):154-7.
108. Gannon MJ, Holt EM, Fairbank J, Fitzgerald M, Milne MA, Crystal AM, et al. A randomised trial comparing endometrial resection and abdominal hysterectomy for the treatment of menorrhagia. *BMJ* 1991;303:1362–4
109. Giardina E.-G. [et al.] - Dynamic Variability of Hemostatic and Fibrinolytic Factors in Young Women I II *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* -2004 -Vol. 89(12). -P. 6179-6184.
110. Gleeson N.C. Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia I N.C. Gleeson II *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1994. -Vol. 171(1).-P. 178-183.
111. Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J. The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994 Mar; 73(3):274-7.
112. Gon S, Kundu T, Mallick D et al. A Study on Histopathological Patterns of Endometrium in Different Types of Abnormal Uterine Bleeding Among Peri And Postmenopausal Women. *J Dent Med Sci (IOSR-JDMS)* 2016; 15. Issue 9: 106–11.
113. Grimes D. Diagnostic dilatation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:1–6.
114. Gultekin M, Diribaş K, Buru E, Gökçeoğlu MA. Role of a non-hormonal oral anti-fibrinolytic hemostatic agent (tranexamic acid) for management of patients with

- dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2009; 36(3):163-5.
115. Hall P, MacLachlan N, Thorn N, Nudd MWE, Taylor GG, Garrioch DB. Control of menorrhagia by the cyclo-oxygenase inhibitors naproxen sodium and mefenamic acid. *BJOG* 1987;94:554–8.
116. Henri Leminen, Ritva Hurskainen «Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety.» *International Journal of Women’s Health*, 4(2012):413-421.
117. Henry DA, Carles PA, Moxey A, et al. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
118. Henry DA, Carles PA, Moxey A, et al. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4
119. Higham JM, Shaw RW. A comparative study of danazol, a regimen of decreasing doses of danazol, and norethindrone in the treatment of objectively proven unexplained menorrhagia. *AJOG* 1993;169:1134–9.
120. Horstman L.L. Clinical significance of platelet microparticles in autoimmune thrombocytopenias I L.L. Horstman, M. Arce, Y.S. Ahn II J. Lab. Clin. Med. - 1992. - Vol. 119(6) - P. 334-345.
121. Human Platelets Contain a Glycosylated Estrogen Receptor B / L. Michele [et al.] *Circulation Research*. -2001.- Vol. 88(5). - P. 438-440.
122. I.S. Fraser, S. Langham, K. Uhl-Hochgraeber Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding *Expert Rev Obstet Gynecol*, 4 (2009), pp. 179–189.
123. IM. Feuring [et al.] Alterations in platelet function during the ovarian cycle II *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. - 2002. - Vol. 13(5). - P. 443-447.
124. increase the accuracy of diagnosis for emergency surgery in gynecology / F. Toret-
125. Interaction of P-selectin and PSGL-1 generates microparticles that correct hemostasis in a mouse model of hemophilia A I I. Hrachovinova [et al.] *Nat. Med.* - 2003. - Vol. 9(8). - P. 1020-1025.

126. J.G. Gruhn, R.R. Kazer Hormonal Regulation of the Menstrual Cycle: The Evolution of Concepts. - 1989
127. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, Kamphuisen PW, Lee CA, Martínez-Perez O, McLintock C, Peyvandi F, Philipp C, Wilkinson J, Winikoff R. 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 Oct;158(2):124-34.
128. Jensen JT, Lefebvre P, Laliberté F et al. Cost burden and treatment patterns associated with management of heavy menstrual bleeding. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21 (5): 539–47.
129. K.D. Frick, M.A. Clark, D.M. Steinwachs, et al. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment *Womens Health Issues*, 19 (2009), pp. 70–78
130. Kanbur N.O. [et al.] - Menorrhagia at menarche: a case report I I *Int. J. Adolesc. Med. Health.*-2003.- Vol. 15(2).-P. 161-164.
131. Kaunitz AM, Meredith S, Inki P, Kubba A, Sanchez-Ramos L. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113:1104–16
132. Kim D. C [et al.] - Changes in Hemostatic Function Evaluated by Thromboelastography during the Normal Menstrual Cycle I II *Korean J. Anesthesiol.* -2002. -Vol. 43(4). - P. 413-417.
133. Kitchens C S. To bleed or not to bleed? is that the question for the PTT? I C S. Kitchens II *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* - 2005. - Vol. 3(7). -P. 2607-2611.
134. Koh S.C., R.N. Prasad, Y.F. Fong Hemostatic status and fibrinolytic response potential at different phases of the menstrual cycle / *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* - 2005. - Vol. 11(3). - P. 295-301.
135. Kouides P. A. Females with von Willebrand disease: 72 years as the silent majority

- I P. A. Kouides II Haemophilia. - 2003. - Vol. 4 (4). - P. 665 - 676.
136. Kouides P.A. Evaluation of abnormal bleeding in women I P.A Kouides II Curr. Hematol. Rep. - 2002. - Vol. 1(1). - P. 11-18.
137. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. Fertil Steril. 2000;74:1063–70
138. Labeeuw, C. Huchon, T. Popowski [et al.] // World J Emerg Surg. – 2013. –Vol. 8, №1.P.16.
139. Lamb MP. Danazol in menorrhagia: a double-blind placebo controlled trial. J Obstet Gynecol 1987;7:212–6
140. Lefebvre G, Allaire C, Jeffrey J, Vilos G, Arneja J, Birch C, et al. Hysterectomy. SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 109, January 2002 J Obstet Gynaecol Can 2002;24:37–61; quiz 74–6.
141. Lethaby A, Augwood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD000400.
142. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I.Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4)
143. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I.Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4)
144. Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J. Endometrial resection/ablation techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2009;4:CD001501.
145. Lethaby A, Irvine GA, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008 Jan 23;(1):CD 001016. doi: 10.1002/14651858 cd 001016 pub 2. review
146. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD000329
147. Lethaby A., Farquhar C., Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – Vol. 4.:CD000249.

148. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002126
149. Livingstone M. Mechanisms of abnormal uterine bleeding I M. Livingstone, I.S. Fraser II *Human Reproduction Update*. - 2002. - Vol. 8(1). - P. 60-67.
150. Lockwood C.J. [et al.] - The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states / II *Semin. Thromb. Hemost.* - 2007. - Vol. 33(1). - P. 111-117.
151. Loverro G., Bettocchi S., Vicino M., Selvaggi L. Diagnosis of endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding // *Acta. Eur. Fertil.*-2004.- Vol.25,№1.-P.23-25
152. Lukes A.S. Von Willebrand's disease diagnosed after menorrhagia worsened from levonorgestrel intrauterine system / A.S. Lukes, S. Perry, T. L. Ortel II *Women s Health Care*. - 2005. - Vol. 105(2). - P. 1223-1226.
153. Lukes A.S., Moore K.A., Muse K.N. et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 865–875.
154. Lukes A.S., Moore K.A., Muse K.N., Gersten J.K., Hecht B.R., Edlund M. et al. «Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial.» *Obstet Gynecol*, 116(2010):865-75.
155. Lukes A.S., Moore K.A., Muse K.N., Gersten J.K., Hecht B.R., Edlund M. et al. «Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial.» *Obstet Gynecol*, 116(2010):865-75.
156. Lumsden M.A. Menstruation and menstrual disorder I M.A. Lumsden, J. McGavigan II *Gynaecology*. - 2002. - Vol. 31(7). - P. 462- 476.
157. M. Shapley, K. Jordan, P.R. Croft An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community *Br J Gen Pract*, 54 (2004), pp. 359–363.
158. MacKenzie I, Bibby J. Critical assessment of dilatation and curettage in 1029 women. *Lancet* 1978;2:566–8.
159. Makatsaria A. D., R. A. Saidova - Differential diagnostics of abnormal uterine



- bleeding II *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2003. - №1. - P. 12-18.
160. Malcolm G. «Munro Abnormal Uterine Bleeding.» Cambridge University Press (2010):978-0- 521-72183-7.
161. Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Critchley, Ian S. Fraser Corrigendum to “The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions” [*Int J Gynecol Obstet* 143(2018) 393–408.]
162. Management of abnormal uterine bleeding I R. Gaetje [et al.] II *Zentralbl. Gynakol.*-2006. - Vol. 128(4).-P. 196-201.
163. Management of Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women *Am Fam Physician*. Jan 1;85(1) (2012):35-43.
164. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD003855
165. Miller L, Verhoeven CH, Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106:473–82.
166. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of fluribuprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *AJOG* 1991;164:879–83
167. Morphological analysis of microparticle generation in heparin-induced thrombocytopenia IM. Hughes [et al.] II *Blood*. - 2000. - Vol. 96(1). - P. 188-194.
168. Muller [et. al.] Intravascular tissue factor initiates coagulation via circulating microvesicles and platelets 11. II *FASEB J*. - 2003. - Vol. 17(8). - P. 476-478.
169. Munro M.G. Abnormal uterine bleeding and underlying hemostatic disorders: report of a consensus process I M.G. Munro, A.S. Lukes. II *Fertility and Sterility*. - 2005. - Vol. 84(5). - P. 1335-1337.
170. Munro M.G., A.S. Lukes Abnormal uterine bleeding and underlying hemostatic disorders: report of a consensus process II *Fertility and Sterility*. -2005. - Vol. 84(5). - P. 1335-1337.
171. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S. «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*, 113(2011):3-13.
172. Munro MG, Critchley HOD, Brode MS, Fraser IS; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. Intern. Special Communication. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *J Gynecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
173. Munro MG. Complications of hysteroscopic and uterine resectoscopic surgery. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:399–425
174. Nath S., Bhattacharya S. Benefits and Risk of Pharmacological Agents Used for the Treatment of Menorrhagia. *Drug Safety*, Volume 27, Number 2, 2004, pp. 75-90 (16).
175. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Institute of Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline. London: RCOG Press; 2007
176. National heavy menstrual bleeding audit final report RCOG, London (2014)
177. NICE. Clinical Guideline 44; Heavy menstrual bleeding 2007. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).
178. Nicholson W.K. [et al] - Pattern of ambulatory care use for gynecologic conditions: a national study II *Am. J. Obstet. Gynecol.* -2011.- Vol. 184(7). -P. 523-30.
179. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD003677.
180. Okamoto S., Sato S., Takada Y., et al. An active isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J Med* 1964; 13:177-185.
181. Oriel KA, Schrager S. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician*. 1999;60:1371–80.
182. Paper R. Gynecological complications in women with bleeding disorders/ R. Paper II Treatment of hemophilia. - 2004. - N5. - P. 2-8.

183. Pattern of ambulatory care use for gynecologic conditions: a national study I W.K. Nicholson [et al] II Am. J. Obstet. Gynecol. -2001.- Vol. 184(7). - P. 523-30.
184. Pinion SB, Parkin DE, Abramovich DR, Naji A, Alexander DA, Russell IT, et al. Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation, and transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding. BMJ 1994;309:979–83
185. Preston J.T. et al. Br. J. Obstet Gynacol 1995; 102: 401-406.
186. Quick A.J. Menstruation in hereditary bleeding disorders I A.J. Quick II Obstet. Gynecol. - 1966. -Vol. 28(8). -P. 37-48.
187. RCOG National heavy menstrual bleeding audit second annual report RCOG, London (2012)
188. Reid PC, Virtanen-Kari S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. BJOG 2005;112:1121–5.
189. Rosenthal AN, Panoskaltis T, Smith T, Soutter WP. The frequency of significant pathology in women attending a general gynaecological service for postcoital bleeding. BJOG. 2001;108:103–6.
190. Rosin [etal.] - The formation of platelet-leukocyte aggregates varies during the menstrual cycle/ IIPlatelets. -2006. - Vol. 17(1).-P. 61-66.
191. S. Lukes [et al.] - Disorders of hemostasis and excessive menstrual bleeding: prevalence and clinical impact I II Fertility and Sterility. - 2005. - Vol. 84(5).-P. 1338-1344.
192. Schatz F. [et al.] - Progestin-regulated expression of tissue factor in decidual cells: implications in endometrial hemostasis, menstruation and angiogenesis I II Steroids. -2003. -Vol. 68(10-13). -P. 849-860.
193. Sekhavat L, Tabatabaai A, Dalili M, Farajkhoda T, Tafti AD. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 Jan; 22(1):72-5.
194. Senthong AJ, Taneepanichskul S The effect of tranexamic acid for treatment irregular uterine bleeding secondary to DMPA use. J Med Assoc Thai. 2009 Apr;

- 92(4):461-5.
195. Seremetis S.V. Sex-related differences in hemostasis and thrombosis I S.V. Seremetis. II J. Gend. Specif. Med. -2001.- Vol. 4(2). - P. 59-64.
  196. Shaaban M.M., Zakherah M., El-Nashar S.A. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial // Contraception. 2011. Vol. 83. № 1. P. 48–54.
  197. Sheppard B.L. The pathology of dysfunctional uterine bleeding I B.L. Sheppard II Clin. Obstet. Gynaecol. - 1984. - Vol. 11(1). - P. 227-236.
  198. Siegbahn U. A. [et al.] - Coagulation and fibrinolysis during the normal menstrual cycle I II J. Med Sci. - 1989. -Vol. 94(2). -P. 137-152.
  199. Siegel J.E. Abnormalities of Hemostasis and Abnormal Uterine Bleeding I J.E. Siegel II Clinical obstetrics and gynecology. - 2005. - Vol. 48(2). -P. 284-294.
  200. Silva-Filho A.L., Pereira F., de Souza S.S. et al. Five-year follow-up of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial // Contraception. 2013. Vol. 87. № 4. P. 409–415.
  201. Smith SK, Abel MH, Kelly RW, Baird DT. Prostaglandin synthesis in the endometrium of women with ovular dysfunctional uterine bleeding. BJOG 1981;88: 434–42.
  202. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:201–38,499,575–9.
  203. Srinil S, Jaisamrarn U. Treatment of idiopathic menorrhagia with tranexamic acid. //J Med Assoc Thai. 2005 Oct; 88 Suppl 2:S1-6.
  204. STADA. Транексам – новая технология кровесбережения в хирургии. – С. 1–20. STADA. «Tranexam is a new technology saves of blood in surgery.», p. 1-20
  205. Stewart FH, Kaunitz AM, Laguardia KD. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. Obstet Gynecol 2005;105:1389–96.
  206. The relationship between menstrual blood loss and prostaglandin production in the

- human: evidence for increased availability of arachidonic acid in women suffering from menorrhagia / R.W. Kelly [et al.] II Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine. - 1984. - Vol. 16(5). - P. 69-78.
207. Thomas EJ. Add-back therapy for long term use in dysfunctional uterine bleeding and uterine fibroids. BJOG 1996;103(Suppl 14):18–21
208. Toret-Labeeuw, F. Routine ultrasound examination by OB/GYN residents
209. Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. Drugs 1985; 29:236-261.
210. Wellington K., Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia // Drugs. – 2003. – Vol. 63. (N 13). – P.1417–1433.
211. Willman EA, Collind WD, Clayton SC. Studies on the involvement of prostaglandins in uterine symptomatology and pathology. BJOG 1976;83:337–41.
212. Ylikorkala O, Viinikka L. Comparison between antifibrinolytic and antiprostaglandin treatment in reduction of increased menstrual blood loss in women with intrauterine contraceptive devices. Br J Obstet Gynecol 1983;90:78-83
213. Zhang YW, He FF, Sun ZY, Li SW., et al A multicenter prospective randomized open comparative study on the treatment of ovulatory menorrhagia with tranexamic acid and norethisterone in China Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2008 Apr;43(4):247-50
214. Zufferey P., Merquiol F., Laporte S.M.Sc., et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? Anesthesiology 2006; 105: 1034-1046.