



УДК 618.174

Д. М. Железов

## ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОЛОГІЧНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ

Одеський державний медичний університет

Репродуктивна функція жінки починається з моменту менархе, що започатковує циклічні маткові кровотечі в анатомічно і фізіологічно нормальній жінці. Патологічні, або дисфункціональні, маткові кровотечі включають такі стани, як поліменорея, аменорея, дисменорея, міжменструальні (інтервальні) кровотечі, мено- і метрорагії, постменопаузальні кровотечі і кровотечі відміни [1–3].

Медикаментозна терапія може бути достатньо ефективною в лікуванні порушень менструальної функції. Успіх цієї терапії залежить від розуміння нормальної фізіології менструальної функції й ефекту різних лікувальних стратегій.

Згідно з класичною теорією фізіології менструації, поверхневий функціональний шар ендометрія втрачається під час менструації, і регенерація відбувається з підлеглого базального шару, що залишається інтактним. Проліферативні та секреторні зміни в ендометрії протягом менструального циклу контролюються не лише клітинними факторами, але й динамічними та інтерактивними процесами в органах ендокринної і репродуктивної систем. Будь-

яке порушення цих циклічних процесів може призвести до аномалій менструального циклу і дисфункціональних маткових кровотеч (ДМК).

Ендометрій є ендокринним органом, що відповідає на дію циркулюючих у крові естрогенів і прогестерону. Ці два найважливіші стероїдні гормони є достатніми для індукції росту і дозрівання ендометрія, необхідного для підтримки імплантації бластоцисти. Численні ефекти  $E_2$  опосередковуються через зв'язування його з естрогеновими рецепторами альфа ( $\alpha$ ) і бета ( $\beta$ ). Зв'язування стероїдних гормонів з ядерними рецепторами трансформує і активує гормонорецепторний комплекс, що дозволяє ДНК зв'язуватися зі специфічними гормонозалежними елементами й ініціювати наступну транскрипцію.

Однією з найважливіших функцій естрогенів є індукція синтезу їх власних та інших стероїдних гормональних рецепторів — відновлення. Естрогенові рецептори досягають максимальної концентрації у середній і пізній проліферативній фазі менструального циклу. Максимальна індукція прогестеронових рецепторів відбува-

ється у пізню проліферативну фазу. Потім прогестерон блокує механізм відновлення естрогенових рецепторів та інгібує  $E_2$ -індуковану генну транскрипцію. Достатня кількість прогестеронових рецепторів зберігається протягом лютеїнової фази для підтримки реакції ендометрія та індукції децидуалізації.

Гени-мішені  $E_2$ -рецепторного комплексу кодують синтез численних протеїнів, зокрема структурних білків, ензимів, факторів росту. Відносна роль альфа- і бета-рецепторів ендометрія остаточно не з'ясована. Ефект естрогенної стимуляції полягає в індукції синтезу ДНК і мітотичної активності, що призводить до проліферації залоз і строми ендометрія.

Прогестерон також здійснює численні біологічні ефекти, опосередковані через свої рецептори. Він гальмує синтез власних і естрогенових рецепторів, хоча значна кількість прогестеронових рецепторів залишається протягом лютеїнової фази циклу для підтримки дозрівання і секреторної диференціації ендометрія. Основним його ефектом є протидія метаболічній активності естрогенів і



супресія ДНК-синтезу в клітинах ендометрія, що призводить до зменшення мітозів у клітинах. Прогестерон також відповідає за активну індукцію синтезу різних цитоплазматичних ензимів, секрецію протеїнів, таких як пролактин-залежний і прогестерон-залежний ендометріальні пептиди в децидуалізованих стромальних клітинах; за стабілізацію лізосом — всі ці фактори можуть відігравати важливу роль на початку менструації.

Завдяки ангиогенезу відбувається репарація ендометрія після менструації і підтримка клітинної проліферації для відновлення росту протягом фолікулярної фази. Цей процес підтримується і підсилюється численними факторами росту. Важливу роль відіграє судинний епітеліальний фактор росту (VEGF). Експресія м-РНК VEGF індукується  $E_2$  і збільшується від ранньої проліферативної фази до секреторної. Зростання експресії протягом циклу свідчить про промисливу роль VEGF у рості та скручуванні спіральних артерій. Зміни в експресії VEGF виявляються у жінок із патологічними матковими кровотечами, що також підтверджує їх роль у патогенезі менорагії [1–7].

Враховуючи складність і варіабельність механізмів регуляції менструації та їх порушень, зрозуміло, що дисфункціональні маткові кровотечі можуть виникати і за відсутності органічної патології. Тривала естрогенна стимуляція може сприяти надмірному кровопостачанню і асинхронному розвитку ендометріальних залоз, строми і кровоносних судин. Будь-яке порушення продукції прогестерону може також суттєво впливати на залози, строму і кровоносні судини ендометрія.

Дисфункціональні маткові кровотечі (ДМК) — це симптомокомплекс, який включає будь-які прояви патологічних маткових кровотеч за відсутності вагітності, пухлин, інфекції або іншої внутрішньоматкової патології.

Здебільшого ДМК спричинені ендокринною дисфункцією, що пригнічує нормальну овуляцію.

Найчастішою причиною ДМК є скасування дії естрогенів або естрогенні кровотечі прориву в ановуляторних пацієнток. Відсутність прогестерону інгібує синтез ДНК і мітози, а естрогенна проліферативна відповідь спричинює ріст стромальних клітин, що порушує цілісність стромального матриксу, і ендометрій відшаровується під час патологічної кровотечі. Іншим патогенетичним фактором ДМК може бути відсутність координації вазоконстрикції та звільнення ензимів, який існує в нормальному прогестерон-стимульованому ендометрії. Відсутність прогестеронової стимуляції металопротеїназу збільшує активність ендотеліну-1, що спричинює вазоспазм. Лізосомальні ферменти звільнюються у надмірній кількості за відсутності прогестеронової стабілізації мембран лізосом і сприяють структурним порушенням.

Гемостаз в ендометрії, що кровоточить, залежить як від коагуляційних механізмів із тромбоутворенням у поверхневих кровоносних судинах, так і від вазоконстрикції спіральних артерій, а також від генералізованого спадання («колапсу») ендометрія з компресією судин, що кровоточать. Тому відсутність координації цих механізмів призводить до нерегулярних і часто надмірних кровотеч. Об'єм крововтрати прямо корелює з рівнем естрогенної стимуляції. Хронічно високий рівень естрогенів, що спостерігається при ожирінні, хронічній ановуляції, у жінок в перименопаузі спричинює найбільшу крововтрату при ДМК.

Безперешкодна естрогенна стимуляція з часом може призводити до гіперпластичної відповіді в проліферативному ендометрії. У гіперплазованому ендометрії через 10–20 років можуть розвинути атипові й злоякісні зміни.

Стан хронічної ановуляції є результатом безперешкодної

естрогенної стимуляції ендометрія з нерегулярними кровотечами і може мати численні ендокринні причини. Гіпер- і гіпотиреоїдизм, гіперпролактинемія, гормонпродукуючі пухлини яєчника, синдром Кушинга та інші ендокринні синдроми можуть спричинити ановуляцію.

Первинна причина ДМК — синдром хронічної ановуляції, який ще має назву синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Будь-який дисбаланс у пульсаційному вивільненні гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) гіпоталамусом, синтезі та вивільненні фолікулостимулювального (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів гіпофізом або продукції яєчником естрадіолу, андрогенів і прогестерону може порушити тонкий баланс індукції циклічної овуляції та нормальну менструальну функцію. Екзогенна продукція андрогенів наднирковими залозами й естрогенів в жировій тканині спричинює подібну клінічну картину [1; 5; 6].

Патологічні кровотечі, асоційовані з овуляторним циклом, потребують уважного диференційного діагнозу. Пацієнтки на межах репродуктивного періоду як у перименопаузі, так і в перименопаузі потребують уважного обстеження для виявлення причини кровотечі.

Хоча більшість випадків ДМК спричинені ановуляцією, гістологічні дослідження свідчать про те, що 15–20 % пацієнток із ДМК мають секреторні перетворення в ендометрії, що є доказом періодичної, якщо не регулярної, овуляції. Отже, пацієнтки з «овуляторними ДМК», ймовірно, мають певну органічну патологію, тобто ці кровотечі не є справжніми дисфункціональними матковими кровотечами. Дані літератури свідчать про те, що при гістологічному дослідженні ендометрія у пацієнток із ДМК гіперплазію ендометрія виявляють у 63 % випадків, секреторний ендометрій — у 17 %, несекреторний ендометрій (проміжний, постменструальний, атрофічний) — у решті 20 % випадків.



Отже, близько 17 % пацієнок із ДМК мають нормальну циклічну гормональну функцію і овуляцію перед дослідженням ендометрія. Крім гістологічної верифікації, документація овуляції може здійснюватися з допомогою вивчення рівнів естрогенів, прогестерону, ЛГ, вимірювання базальної температури. Рівень прогестерону в сироватці крові понад 3 нг/мл у лютеїнову фазу циклу свідчить про овуляцію.

Найкращі можливості в неінвазивній діагностиці причин патологічних маткових кровотеч надає трансвагінальна ультрасонографія.

У жінок у постменопаузі в нормі товщина М-еха при ультрасонографії не повинна перевищувати 4–5 мм, а у жінок у пременопаузі та в репродуктивному періоді в ранню проліферативну фазу не повинна бути більше 10 мм. Гормонально залежні постменопаузальні маткові кровотечі можуть бути наслідком ендогенних або екзогенних гормональних ефектів. Проліферація ендометрія у пацієнок у постменопаузі, які не одержували екзогенної гормональної терапії, може бути спричинена ендогенною продукцією естрогену, що синтезується у жировій тканині. Естрон є периферичним конверсійним продуктом слабого андрогенного попередника андростендіону (85 % надниркового, 15 % — яєчникового походження).

Пацієнтки з овуляторними патологічними матковими кровотечами найчастіше мають внутрішньоматкову патологію — поліпи, міоми матки, аденоміоз, аномальну структуру ендометрія. Візуалізація цих структур покращується у преовуляторний період, коли М-ехо має виразну трилінійну форму, і погіршується у секреторну фазу циклу.

Інвазивні методи діагностики включають біопсію ендометрія, фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання порожнини матки і гістоскопію.

Хламідійна інфекція може спричинювати аномальні маткові кровотечі, особливо у пацієнок, які використовують оральні

контрацептиви. У пацієнок із ДМК виявляли штами *Mobiluncus*, резистентні до оральної терапії метронідазолом.

Менорагія може бути раннім симптомом у пацієнок із субклінічним гіпотиреозом. Корекція гіпотиреозу нормалізує менструальну функцію у таких жінок. Наводяться дані, що лігація маткових труб може спричинити аномальні маткові кровотечі, особливо у жінок, що перед стерилізацією вживали оральні контрацептиви, а не застосовували внутрішньоматкові контрацептиви (ВМК).

Рідкісною причиною овуляторних кровотеч можуть бути артеріовенозні аномалії, що підтверджуються даними тазової ангіографії.

Метою лікування ДМК є припинення і контроль кровотечі, профілактика її наступних епізодів і наслідків. Вибір методу лікування (медикаментозне або хірургічне) залежить від стану хворої. Якщо наявні порушення гемодинаміки, пацієнтка потребує стабілізації життєвих функцій і ургентного фракційного лікувально-діагностичного вишкрібання слизової оболонки матки. Видалення гіперплазованого ендометрія і кров'яних згустків викликає тимчасове припинення кровотечі. Якщо кровотеча є помірною, можливе застосування медикаментозної терапії.

Нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори циклооксигенази знижують синтез простагландинів, отже, вони можуть бути корисними для зменшення менорагії. Диклофенак, диклоберл, німесил, моваліс призначають орально або ректально у середньотерапевтичних дозах за 7–10 днів до початку менструації.

При розладах коагуляції призначають антифібринолітичні агенти ( $\epsilon$ -амінокапронова, транексамова кислоти).

Поширеним методом контролю за ДМК є призначення комбінованих оральних контрацептивів (КОК) у гемостатичному режимі. Прийом КОК викликає атрофічні зміни в ендометрії вна-

слідок супресії дії гонадотропінів і пригнічення синтезу власних стероїдних гормонів.

Агоністи ГнРГ (золадекс, госелерин, декапептил) регулюють синтез ФСГ і ЛГ і викликають «медикаментозну кастрацію». Відміна ендогенної стероїдної стимуляції спричинює атрофію ендометрія. Агоністи ГнРГ можуть призначатись у різних режимах (інтраназально, підшкірно, інтрамускулярно 1 раз на місяць або у вигляді імплантів), але вони не можуть швидко зупинити кровотечу. Для адекватної супресії продукції гонадотропінів і стероїдогенезу необхідно 2–4 тиж. Тривале призначення ГнРГ внаслідок розвитку гіпоестрогенного стану збільшує ризик остеопорозу, отже, потребує зворотного лікування естроген-гестагенними препаратами для профілактики втрати кісткової маси.

Враховуючи, що більшість пацієнок із ДМК мають хронічну ановуляцію і безперешкодну естрогенну стимуляцію ендометрія, медикаментозне лікування з гестагенними компонентами є одним із ключових. Необхідна кількість прогестерону залежить від віку пацієнтки. Адекватна гестагенна стимуляція зменшує синтез ДНК, клітинну проліферацію, виснажує естрогенові рецептори і збільшує конверсію  $E_2$  у менш активний естрогену сульфат. Ці ефекти індукують дозрівання ендометрія, загоєння поверхневих розривів, стабілізують стромальний матрикс і припиняють кровотечу. Відміна прогестерону після адекватної терапії приводить до помірної менструальноподібної кровотечі відміни, що припиняється самостійно. Доза і тривалість гестагенної терапії повинна викликати повну секреторну трансформацію. Хоча повного пригнічення естрогенних ефектів звичайно не відбувається й острівці проліферативного ендометрія можуть залишатися.

Серед гестагенів найчастіше використовують похідні 17-гідроксипрогестерону (медрокипрогестерон ацетат і мегестрол



ацетат, дуфастон, 10–40 мг/добу, протягом не менше 12–14 днів, Депо-Провера) і 19-нортестостерону (норетиндрон ацетат, орґаметрил, 5 мг/добу).

У дівчат-підлітків тривалі надмірні кровотечі можуть оголювати базальний ендометрій і не відповідати на дію прогестинів. Кюретаж для контролю кровотечі в цих випадках протипоказаний, тому що травма базального шару ендометрія кюреткою може призвести до розвитку внутрішньоматкових адгезій (синдрому Ашермана). Тому в цих випадках застосовують естрогенний гемостаз (кон'юговані естрогени 25 мг кожні 4 год до припинення кровотечі) з контролем коагуляції. Оральні кон'юговані естрогени і прогестерон можуть використовуватися для індукції кровотечі відміни.

При виявленні атипової гіперплазії ендометрія у пацієнок, які бажають зберегти репродуктивну функцію, призначають медроксипрогестерон ацетат (30 мг/добу) або мегестрол (40 мг/добу) протягом 3 міс. із наступним моніторингом стану ендометрія (ультрасонографія, біопсія через 3 і 6 міс.). При персистенції гіперплазії ендометрія призначають більші дози прогестинів (мегестрол, 20–160 мг/день протягом 6 міс., Депо-Провера, Депостат).

Альтернативним методом гестагенної терапії ДМК і менорагій є введення левоноргестрел-звільнюючої внутрішньоматкової системи.

Під нашим спостереженням знаходилося 45 пацієнок віком 25–45 років, які скаржилися на надмірні менструальні кровотечі (менорагії). У всіх пацієнок в анамнезі були аборти та (або) пологи. У 12 із них спостерігалися міжменструальні кровотечі, у 15 — дисменорея. У минулому 10 пацієнок використовували мідьвмісні ВМК, 15 — комбіновані оральні контрацептиви, решта — бар'єрні методи, сперміциди або перерваний статевий акт. Усім пацієнткам детально роз'яснювали переваги ВМК «Мірена», механізм її контрацептивного і ліку-

вального ефекту. Тяжкої соматичної патології серед обстежених жінок не виявлено. Серед гінекологічних захворювань 15 жінок мали 1–3 невеликі інтрамуральні міоми до 1,5 см в діаметрі, 9 — аденоміоз, 8 — зовнішній ендометріоз, 14 — гіперпластичні процеси ендометрія (проста і складна гіперплазія без атипії). Решта пацієнок мали хронічні запальні захворювання статевих органів. Дванадцять пацієнок раніше з метою стабілізації ендометрія одержували оральні гестагени або агоністи ГнРГ нетривалими курсами без суттєвого ефекту.

Перед введенням ВМК «Мірена» усім пацієнткам було проведено загальне і спеціальне клініко-лабораторне обстеження, бактеріоскопічне дослідження піхвових виділень і цитологічну діагностику, трансвагінальне ультразвукове дослідження органів малого таза (виключення поліпів, субмукозних і великих інтрамуральних вузлів, атипичних змін ендометрія), за показаннями — кольпоскопію, гістероскопію, біопсію ендометрія, коагулограму, печінкові проби, протейнограму, ліпідограму, гормональний профіль. Імуногістохімічне дослідження зразків ендометрія й експресію ним естрогенових і прогестеронових рецепторів вивчали за допомогою наборів антитіл фірми DAKO Cytomation (Данія) згідно зі стандартним протоколом. Позитивна експресія прогестеронових рецепторів у тканині ендометрія була підставою для призначення левоноргестрел-вмісної внутрішньоматкової системи.

Контрольне обстеження пацієнок проводили через 1, 3, 6 і 12 міс. Після введення ВМК «Мірена» більшість (29) пацієнок відзначали незначні кров'яністі виділення. У 12 жінок через 6–9 міс. застосування «Мірени» розвинулась аменорея. У решти пацієнок зберігалися незначні менструальноподібні виділення з регулярними інтервалами.

Контрольне ультразвукове дослідження, біопсія ендомет-

рія та, у разі необхідності, контрольна гістероскопія продемонстрували позитивний ефект лікування гіперпластичних процесів ендо- і міометрія.

Отже, левоноргестрел-звільнююча внутрішньоматкова система може бути використана з метою профілактики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія. До переваг методу належить позитивний ефект при лікуванні патологічних маткових кровотеч, невеликих інтрамуральних міом матки, аденоміозу.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні віддалених наслідків застосування ВМК «Мірена», у тому числі її неконтрацептивних лікувальних ефектів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М. Оперативна гінекологія / В. М. Запорожан. — Одеса : ОДМУ, 2007.
2. Захаренко Н. Ф. Гормонотерапія в комплексном леченни бесплодия у женщин с аденомиозом / Н. Ф. Захаренко // Здоровье женщины. — 2008. — № 2 (34). — С. 61-63.
3. Дубініна В. Г. Оцінка стану ендометрія у жінок репродуктивного віку: альтернативні підходи / В. Г. Дубініна // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 65-68.
4. Жук С. И. Эхографическая характеристика LNG-IUS / С. И. Жук // Здоровье женщины. — 2008. — № 4 (36). — С. 41-44.
5. Тихомиров А. Л. Новый принцип лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин. — М. : МГСМУ, 2006. — 48 с.
6. *Levonorgestrel-releasing system compared with other methods of reversible contraceptives* / R. S. French, F. M. Kowan, D. Mansour [et al.] // Br. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 107. — P. 1218-1225.
7. *Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia* / R. Hurskainen, J. Teperi, P. Rissanen [et al.] // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 273-277.

