

Дюфастон®

дидрогестерон



Аналог природного прогестерона



- Чистое прогестагенное действие
- Полностью лишен андрогенных и анаболических эффектов
- Показан во всех случаях недостаточности лютеиновой фазы
- Безопасен для матери и плода
- Создан для поддержания успешной беременности

www.solvay-pharma.ru
www.zdoroviedevochki.ru
www.beremennost.info

САИДОВА Р. А.,
ФЕДИНА Е. В.,
МАКАЦАРИЯ А. Д.

БЫКОВСКАЯ О.С.

**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ
ГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ
НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ
ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА
С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ
ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ
МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ**

Москва, 2008

**Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии
медико-профилактического факультета
Московской медицинской академии им И.М. Сеченова**

Зав. кафедрой – профессор, д.м.н. А.Д. Макацария
Руководитель проекта – профессор, д. м. н. Р. А. Саидова

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Физиология менструального цикла	5
Дюфастон®	10

В данном издании представлены результаты клинического исследования оценки эффективности применения препарата Дюфастон® у больных, страдающих рецидивирующими дисфункциональными маточными кровотечениями (ДМК). При обследовании пациенток с нарушениями менструальной функции по типу меноррагий, метроррагий и ДМК, рекомендуется проведение исследований репродуктивной системы с оценкой формы нарушения репродуктивной системы (недостаточность лютеиновой фазы или ановуляция) а также типа нарушений (гиперэстрогенный, гипоестрогенный, гипопрогестероновый, гиперандрогенный и т.п.). Исследования системы гемостаза проводятся с целью выявления врожденных и приобретенных нарушений системы гемостаза геморрагического характера. Максимальная эффективность применения Дюфастона обеспечивается при учете гормонального профиля пациентки, формы и типа нарушения репродуктивной системы и характера нарушений системы гемостаза.

Выражаем благодарность за сотрудничество и помощь в проведении работы зав. гинекологическим отделением ГКБ № 67 Департамента Здравоохранения г. Москвы Е. В. Тропыниной (главный врач профессор, д. м. н. А. С. Шкода) и генеральному директору Медицинского Женского Центра г. Москвы, к. м. н. Т. В. Кузнецовой.

Дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) являются широко распространенной медицинской и социальной проблемой в большинстве развитых стран среди женщин активного трудоспособного возраста. Нарушения менструальной функции по типу меноррагий и метроррагий у женщин репродуктивного периода составляют от 5 до 53% (Манухина И.Б., 2001; Чернуха Г.Е., 2002) среди гинекологических заболеваний. В популяции ДМК поражают около 5–9% женщин репродуктивного возраста (West C.P., 1994; Wren B.G., 1998).

В последние десятилетия отмечается рост частоты маточных кровотечений, что вероятно связано с увеличением общего числа менструальных циклов у современных женщин в течение жизни (Чернуха Г.Е., 2002). Как правило, ДМК рецидивируют, что приводит к нарушению генеративной функции, развитию гормонально зависимых заболеваний матки и молочных желез, развитию железодефицитной анемии и снижению трудоспособности социально активных женщин.

Имеются разноречивые данные о состоянии репродуктивной системы и о состоянии системы гемостаза у больных с ДМК в разные возрастные периоды (Хейфец С.Н., 1979; Саидова Р.А., 1998; Van-Eijkeren M. A., 1991; Gleeson N.C., 1993).

Основной терапевтической задачей является профилактика рецидивов кровотечения. Многие авторы (Вихляева Е.М., 1997; Сметник В.П., 1997; Манухин И.Б., 2001) рекомендуют использовать монофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) на протяжении 3–6 циклов по контрацептивной схеме, но эффективность данного вида терапии составляет 53% (Прилепская В.Н., 1999). Эффективность противорецидивной терапии прогестагенами (норэтистерон) с 5 по 25 день цикла не превышает 22% (G.Irvine, 1998), с 16 по 25 день цикла – 14% (P.Lahteenmaki, M.Haukka, 1998). По современным данным, восстановление овуляторного менструального цикла является наиболее эффективным (74%) методом профилактики рецидивов ДМК.

Менструальный цикл относится к разряду стойких биоритмов высших приматов женского пола. Этот биоритм весьма стабилен по всем своим параметрам в периоде половой зрелости, когда функция репродуктивной системы достигает наивысшего развития (Reinberg A., 1980). Функциональная активность репродуктивной системы достигается к 20 годам, и обеспечивается до 28 лет – возрасту, когда организм находится в оптимальных условиях для зачатия, вынашивания беременности, рождения и грудного вскармливания ребенка (Фанченко Н.Д., 1986; Кузнецова И.В., 1999). Независимо от принадлежности к различным этническим группам, у всех здоровых фертильных женщин в популяции характеристики менструального цикла стабильны и составляют:

- ✓ средняя продолжительность менструального цикла от 21 до 35 дней,
- ✓ длительность кровяных выделений 3–7 дней,
- ✓ объем кровопотери во время менструации 20–50 мл
- ✓ максимальный объем кровопотери приходится на вторые-третьи сутки от начала менструации и составляет 50% общей

По данным многих авторов (Сметник В.П., 1997; Чернуха Г.Е., 2002; Garner P.R., 1989; Bancroft J., 1995) овуляторные циклы характеризуют стабильная продолжительность менструального цикла, перiovуляторные и боли в течение первых двух дней менструации, наличие предменструального синдрома. У 54% здоровых женщин репродуктивного периода продолжительность менструального цикла составляет 26–29 дней, у 20% – 23–25 дней, у 18% – 30–35 дней. «Идеальным», т.е. полноценным овуляторным, гормонально обеспеченным, считается цикл длительностью 28–30 дней, а нормальным – от 21 до 35 дней. В популяции здоровых женщин, имеющих регулярный менструальный цикл, число ановуляторных циклов минимально, и составляет около 2%, тогда как в популяции женщин с вариабельным менструальным циклом увеличивается количество менструальных циклов с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), а число ановуляторных циклов возрастает с 7,7% до 10% (Пшеничникова Т.Я., 1991; Jow G., Moulton B. et al. 1994; Speroff L., 1994).

Согласно современным представлениям о регуляции менструального цикла, органом, обеспечивающим как становление циклического характера функционирования РС, так и поддержание его

на протяжении репродуктивного периода жизни женщины, является гипоталамус. Хотя цирхоральная секреция ГнРГ генетически запрограммирована и запускает гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, ее функцию нельзя считать автономной. Она регулируется как нейропептидами ЦНС, так и яичниковыми стероидами по механизму обратной связи (Knobil E., 1980; Leyendecker G., 1983; Lincoln D.W., 1985).

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ДМК У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

Определение «дисфункциональное маточное кровотечение» (ДМК) предполагает отсутствие органической патологии внутренних половых органов (опухолевые и воспалительные заболевания матки и яичников, гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз), а также системных заболеваний организма (заболевания крови, печени, эндокринные нарушения). Таким образом, диагноз ДМК можно поставить только после тщательного обследования женщины и данный диагноз является «диагнозом исключения».

ДМК представляют собой полиэтиологическое заболевание, которое, по существу, является особым типом реагирования репродуктивной системы на воздействие повреждающих факторов. В реализации подобной реакции на уровне эндометрия принимают участие эндокринные, гемостазиологические и иммунные механизмы (Дубоссарская З.М., 1987; Саидова Р.А., 1998). ДМК могут развиваться в результате повреждения ритмических процессов в системе гипоталамус – гипофиз – яичники – матка с реализацией нарушенного стероидного равновесия на уровне органа-мишени матки (эндометрия), так и в результате врожденного или приобретенного дефекта гемостаза. У больных ДМК имеет место нарушение процессов секреторной трансформации и сосудистых превращений в эндометрии. Адекватность этих процессов обеспечивается последовательным воздействием на эндометрий эстрадиола и прогестерона, что, при условии адекватного функционирования гемостаза, приводит к реакции тотального отторжения эндометрия (Cornilie F.J., 1985).

При этом имеют значение не только уровни концентраций стероидных гормонов крови, но и соотношения половых стероидов, а также продолжительность их воздействия на эндометрий. Так, пролиферация эндометрия обеспечивается концентрацией эстрадиола в 950–1100 пмоль/л на протяжении 6–7 дней, а адекватная секреторная трансформация эндометрия возможна только при сочетанном воздействии эстрадиола (550–750 пмоль/л) и прогестерона (в кон-

центрации 50–70 нмоль/л) на протяжении 10–12 дней (Barid D.T., 1983; Фанченко Н.Д., 1997).

Под влиянием эстрогенов происходит увеличение количества и рост желез, сосудов, стромы и появление рецепторов к прогестерону в функциональном слое эндометрия. При этом, эстрогены оказывают суммарный эффект, т.е. в низких концентрациях, но при длительном воздействии, они оказывают эффект аналогичный кратковременному воздействию высоких концентраций. Воздействие же на эндометрий прогестерона определяется больше временем (12–14 дней), чем дозой (>30 нмоль/л). Именно этим объясняется вариабельность длительности фолликулярной фазы от 10 до 14 дней и стабильность продолжительности лютеиновой фазы (Вихляева Е.М., 1997). Прогестерон вызывает секреторную трансформацию эндометрия, полноценность которой определяется предшествующим воздействием на эндометрий эстрогенов. Под влиянием прогестерона эпителий желез начинает продуцировать секрет, содержащий кислые гликозаминогликаны, гликопротеиды, гликоген, art. spiralis принимают вид спиралей и имеют до 8 витков, происходит уменьшение количества митозов, индуцированных эстрогенами, снижается активность эндометриальной ароматазы, что способствует накоплению тестостерона и андростендиона, которые конкурируют с эстрогенами на уровне рецепторного аппарата матки. Таким образом, последовательное воздействие на эндометрий эстрогенов, прогестерона и тестостерона в определенных концентрациях приводит к полноценной секреторной трансформации эндометрия и адекватной реакции его отторжения.

Согласно ранее проведенным исследованиям нарушения в системе гемостаза играют значительную роль в патогенезе ДМК в разные возрастные периоды жизни женщины (Саидова Р.А., Макацария А.Д., 1998).

Механизмы локального гемостаза на уровне эндометрия являются ведущими в регуляции менструальной кровопотери. Существует утверждение, что непрерывное образование тромбов в функциональном слое способствует отторжению ткани эндометрия (Rees M.C.P., 1987) и обеспечивает минимальный объем кровопотери во время менструации. Уменьшение числа образующихся тромбов может приводить к увеличению длительности реакции отторжения эндометрия и, как следствие, к увеличению продолжительности менструации и объема менструальной кровопотери (Вовк И.Б., 1980; Hourihan H.M., 1990).

Гемостаз в эндометрии во время менструации – это результат тонкого сбалансированного процесса между агрегацией тромбоцитов, спазмом сосудов, образованием фибрина и регенерацией тканей

с одной стороны, и ингибированием простагландинами тромбоцитов, вазодилатацией и фибринолизом с другой (Markee Y. E., 1945; Rees M.C.P., 1990; Smith S.K., 1990).

Ведущая роль в реализации гемостаза в эндометрии, по современным данным, принадлежит микроциркуляторно-тромбоцитарному звену гемостаза (Саидова Р.А., 1995; Harper M.J.K., 1990). Угнетение функции тромбоцитов, их гемостатической агрегационно-адгезивной активности рассматривается как фактор, предрасполагающий к развитию маточных кровотечений.

Таким образом, несмотря на длительную историю изучения причин развития ДМК в литературе имеются немногочисленные и разноречивые сведения о состоянии репродуктивной системы и системы гемостаза у больных репродуктивного периода с ДМК, отсутствуют четкие критерии медикаментозной профилактики, следствием чего является низкая эффективность терапии. Все вышеизложенное создало предпосылки для проведения данного исследования, результаты которого помогут выбрать оптимальную тактику ведения больных с ДМК.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение состояния репродуктивной системы и системы гемостаза у больных репродуктивного периода с рецидивирующими дисфункциональными маточными кровотечениями и разработка принципов патогенетически обоснованной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены результаты исследования 117 женщин в возрасте от 18 до 44 лет с рецидивирующими нарушениями менструального цикла (меноррагии, метроррагии) и ДМК в анамнезе. Пациентки в зависимости от возраста были распределены на три клинические группы:

- ✓ I группа **раннего репродуктивного периода** – 32 пациентки в возрасте от 18 до 24 лет (средний возраст $20,9 \pm 0,9$);
- ✓ II группа **среднего репродуктивного периода** – 38 пациенток в возрасте от 25 до 34 лет, (средний возраст $30,1 \pm 2,3$)
- ✓ III группа **позднего репродуктивного периода** – 47 женщин в возрасте от 35 до 44 лет, (средний возраст $41,7 \pm 1,7$).
- ✓ Контрольная группа, состоящая из 60 женщин репродуктивного периода от 18 до 44 лет с регулярным менструальным циклом, продолжительностью 28–30 дней и отсутствием в анамнезе на-

рушений менструального цикла и репродуктивной функции. В зависимости от возраста, женщины группы контроля также были распределены на 3 возрастные подгруппы, аналогичные основным клиническим группам.

При изучении данных анамнеза и объективного обследования нами учитывались: возраст, антропометрические данные, менструальная и генеративная функции, семейный анамнез, данные УЗИ женских половых органов, гормональный статус и гемостазиологические показатели. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводилось в динамическом режиме: на 5–7 день менструального цикла оценивались размеры матки и яичников, толщина эндометрия, количество и размеры фолликулов; на 12–15 день менструального цикла измерялась толщина эндометрия и размер доминантного фолликула; на 21–23 день цикла оценивались размеры желтого тела и М-эхо.

Оценка гормонального спектра периферической крови проводилась по данным секреции пептидных (ФСГ, ЛГ, пролактин, ТТГ) и стероидных (эстрадиол, прогестерон, тестостерон, кортизол) половых гормонов на 5–7 день менструального цикла, функция желтого тела оценивалась на 21–23 день менструального цикла (+7+8 день овуляторного цикла) путем определения концентрации стероидных (эстрадиол, прогестерон, тестостерон) половых гормонов. Кроме определения количественных показателей перечисленных гормонов учитывались качественные показатели соотношения ЛГ/ФСГ, Р/Е2, Т/Е2. Всем больным с ДМК проводились гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) полости матки и цервикального канала, «Пайпель»-диагностика с последующим гистологическим исследованием биоптата эндометрия. Контрольное обследование репродуктивной системы (УЗИ, гормональный спектр периферической крови, Пайпель-биопсия эндометрия) и системы гемостаза проводилось через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

В зависимости от формы нарушения репродуктивной системы (НЛФ, ановуляция) и типа (гиперэстрогенный, гипоестрогенный, гипопрогестероновый) нами проводилась терапия прогестагенами по 10, 14, или 21-дневной схеме, циклическая гормональная терапия, а также комбинированная терапия прогестагенами и эстрогенами. Наиболее физиологичным при нарушениях менструального цикла по типу рецидивирующих ДМК считаем назначение препаратов-аналогов натуральных гормонов –17-б-эстрадиола и Дюфастона. В зависимости от характера нарушения репродуктивной системы нами были использованы следующие схемы терапии:

- ✓ Дюфастон® с 16 дня цикла x10 дней по 10 мг x2 раза/сутки
- ✓ Дюфастон® с 11 дня цикла x14 дней по 10 мг x2 раза/сутки
- ✓ Дюфастон® с 5 дня цикла x21 день по 10 мг x2 раза/сутки
- ✓ Дюфастон® с 16 дня цикла x10 дней по 10 мг x2 раза/сутки
+17-β-эстрадиол с 15 дня цикла x5 дней по 2 мг/сутки
- ✓ 17-β-эстрадиол с 5 дня цикла x10 дней по 2 мг/сутки
+Дюфастон® с 16 дня цикла x10 дней по 10 мг x2 раза/сутки

ДЮФАСТОН®

ДЮФАСТОН® (дидрогестерон 10 мг, Solvay Pharma (Нидерланды)), является мощным, перорально активным прогестагеном, который по молекулярной структуре и фармакологическому действию аналогичен эндогенному прогестерону, и, кроме того, не имеет сродства с эстрогенными, андрогенными рецепторами и не обладает анаболической активностью. Кроме того, преимуществом Дюфастона является то обстоятельство, что доза обеспечения секреторной трансформации эндометрия (14 мг в сутки) в два раза ниже дозы блокировки овуляции (30 мг в сутки), что является весьма благоприятным фактором. В то время как у большинства прочих прогестагенов, прежде всего синтетических производных 19-норстероидов, доза подавления овуляции значительно меньше дозы, необходимой для адекватного воздействия на эндометрий.

Исследование системы гемостаза проводилось на протяжении менструального цикла с обязательным исследованием функции тромбоцитов (адгезия, агрегация, 2ТЭГ). Больным, страдающим нарушениями системы гемостаза геморрагической направленности, назначалась комплексная неспецифическая гемостатическая терапия (КГТ) в пероральном режиме с 1 дня менструального кровотечения до полного прекращения кровяных выделений на 3–4 цикла:

дицинон (этамзилат натрия) по 250–500 мг 4 раза в сутки (суточная доза 1–2 г)

аскорбиновая кислота по 500–1000 мг 2–3 раза в сутки (суточная доза 1–2 г)

препараты кальция по 250–500 мг 2–3 раза в сутки (суточная доза 1–2 г)

транексамовая кислота по 500 мг 1–3 раза в сутки (суточная доза до 1 г)

По нашим данным, группу риска по патологии гемостаза геморрагической направленности представляют женщины, имеющие в анамнезе:

- ✓ малые проявления геморрагического синдрома: носовые кровотечения, кровоточивость десен, быстрое образование подкожных геморрагий, эпизоды кровотечений после малых оперативных вмешательств (экстракция зуба, тонзилэктомия, ДТК шейки матки)
- ✓ кровотечения после аборт и родов
- ✓ меноррагии или маточные кровотечения с менархе
- ✓ менструации, осложненные маточным кровотечением, в том числе на фоне приема медикаментов
- ✓ рецидивирующие нарушения менструальной функции (особенно сезонные)
- ✓ при неэффективности гормональной терапии ДМК

За положительный эффект терапии принималась нормализация менструальной функции: регулярный менструальный цикл (26–30 дней), снижение менструальной кровопотери до 50–70 мл, продолжительность менструального кровотечения 5–7 дней. При отсутствии положительного эффекта в течение 2 менструальных циклов терапии результат оценивался как отрицательный и проводилось дополнительное обследование с целью выбора специфической гормональной (ВМС-«Мирена», аГнРг), специфической гемостатической терапии или оперативного вмешательства.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДМК

Диагноз ДМК ставится при увеличении длительности кровяных выделений более 7 дней, кровопотере более 80 мл за период менструации и нарушении цикличности кровяных выделений. В зависимости от характера нарушений выделяют следующие симптомы ДМК:

меноррагии – обильные (более 80 мл за весь период) или длительные (более 7 дней) менструации с регулярным интервалом от 21 до 35 дней;

метроррагии – ациклические кровяные выделения из матки;

менометроррагии – регулярные, длительные, маточные кровотечения разной интенсивности;

полименорея – частые менструации с интервалом менее 21 дня;

гиперполименорея – обильные и частые менструации.

Рисунок 1. Концентрация стероидных гормонов на 21-23 день цикла у женщин раннего репродуктивного периода с рецидивирующими ДМК

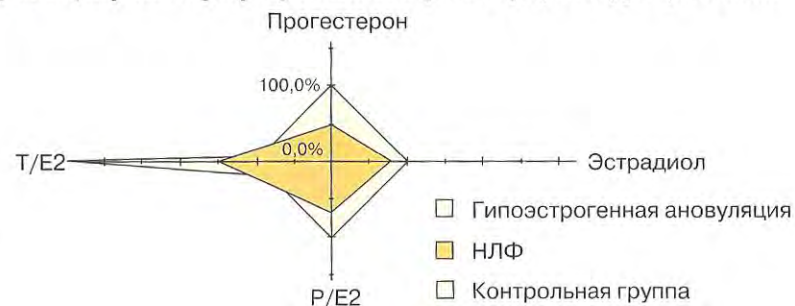


Рисунок 4. Тип нарушения репродуктивной системы у женщин раннего репродуктивного периода с рецидивирующими ДМК

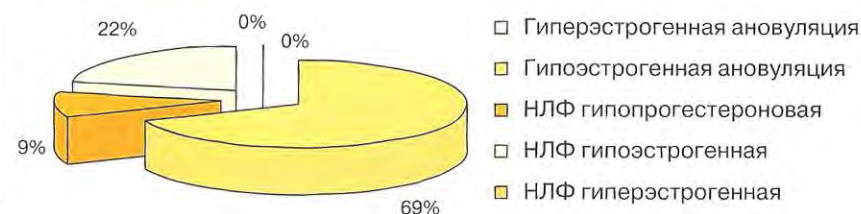


Рисунок 2. Показатели концентрации стероидных гормонов на 21-23 день цикла у женщин среднего репродуктивного периода с рецидивирующими ДМК

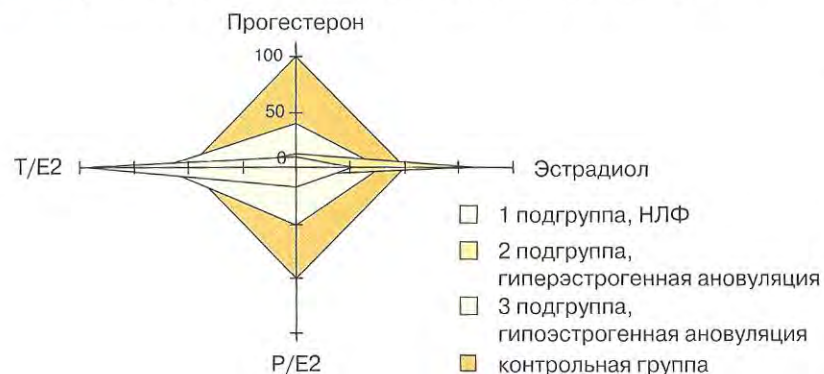


Рисунок 5. Тип нарушения репродуктивной системы у больных среднего репродуктивного периода с рецидивирующими ДМК

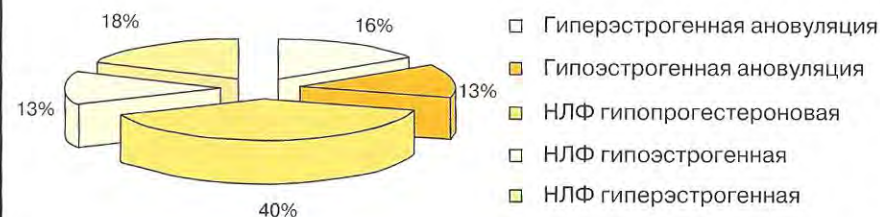


Рисунок 3. Концентрация стероидных гормонов на 21-23 день цикла у женщин позднего репродуктивного периода с рецидивирующими ДМК

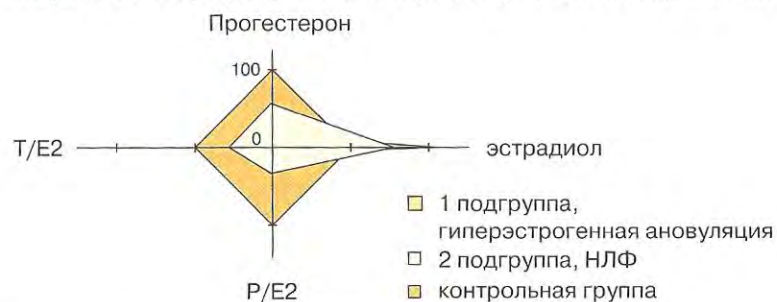
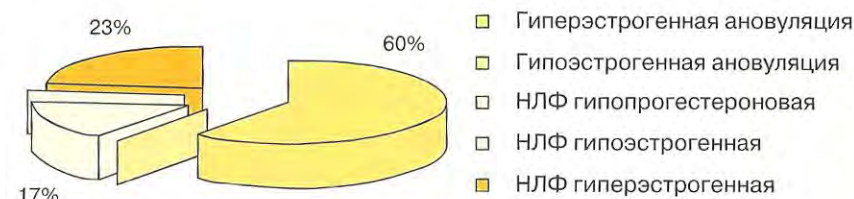


Рисунок 6. Тип нарушения репродуктивной системы у женщин позднего репродуктивного периода с рецидивирующими ДМК



При этом ДМК в зависимости от уровня половых стероидных гормонов и сохранности овуляторной функции принято разделять на ановуляторные и овуляторные.

Для верификации состоявшейся овуляции в настоящее время используют УЗ-мониторинг, при котором отслеживают рост и созревание фолликула, овуляцию и формирование на месте овулировавшего фолликула желтого тела, а также определение концентрации прогестерона в крови. Подтверждением произошедшей овуляции является 10-кратное увеличение уровня прогестерона во вторую фазу цикла по сравнению с базальной продукцией и значение прогестерона $>15,9$ нмоль/л или $5,0$ нг/мл (Фанченко Н.Д., 1991; Остин К., Шорт Р., 1990).

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ (НЛФ)

Недостаточность лютеиновой фазы диагностирована у 56 женщин, преимущественно среднего репродуктивного периода (от 25 до 34 лет), наиболее стабильного в плане функционирования репродуктивной системы. По данным многих авторов (Вихляева Е.М., 1997; Кузнецова И.В., 1999; Фанченко Н.Д., 1999), у женщин среднего репродуктивного периода отмечена наиболее высокая концентрация прогестерона ($58,1 \pm 11,8$ нмоль/л) и эстрадиола ($570 \pm 32,8$ пмоль/л) в период активности желтого тела, что позволяет считать возраст 25–34 года наиболее благоприятным для зачатия и вынашивания беременности (рис. 2, 4).

Нарушения менструальной функции характеризовались длительными мажущими кровяными выделениями (от 2 до 4 дней) до и после менструации (средняя продолжительность менструального кровотечения составила $9,4 \pm 0,9$, общий объем кровопотери $95,8 \pm 7,5$ мл), менструальный цикл при этом был сохранным – 26–30 дней (средняя продолжительность $27,1 \pm 0,8$ дней). Согласно проведенным нами исследованиям, концентрация прогестерона на 21–23 день менструального цикла у больных с НЛФ имела 10-кратное увеличение по сравнению с базальной секрецией, и составила от 16 нмоль/л до 30 нмоль/л.

По данным гистологического исследования, у всех пациенток выявлены признаки отставания секреторной трансформации эндометрия.

Патология тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза геморрагического характера диагностирована у 50% женщин с НЛФ, им была проведена соответствующая коррекция выявленных нарушений, что привело к уменьшению кровопотери на 50–60% и позволило значительно увеличить процент эффективности терапии.

Наиболее частой причиной развития овуляторных ДМК является недостаточность лютеиновой фазы. НЛФ характеризуется снижением стероидной активности желтого тела, что приводит к неполноценной секреторной трансформации эндометрия. Клинически НЛФ проявляется мажущими кровяными выделениями до и после менструации, укорочением продолжительности лютеиновой фазы менструального цикла до 8–10 дней; невынашиванием беременности, бесплодием.

ДИАГНОСТИКА НЛФ

1. Регулярный менструальный цикл от 21 до 26 дней
2. Продолжительность фазы желтого тела <10 дней
3. Толщина эндометрия <10 мм на 21–23 день цикла
4. Размеры желтого тела <20 мм на 21–23 день цикла
5. Индекс соотношения объема желтого тела к объему яичника $<0,22$
6. Концентрация прогестерон >16 нмоль/л и <30 нмоль/л на 21–23 день цикла
7. Концентрация эстрадиола <500 пмоль/л или более 750 пмоль/л на 21–23 день цикла

При этом НЛФ по гормональным параметрам может быть гипопрогестероновой, гиперэстрогенной, гипоестрогенной.

ГИПОПРОГЕСТЕРОНОВАЯ ФОРМА НЛФ

По данным УЗИ, проводимом на 7 день от овуляции, диаметр желтого тела у женщин с гипопрогестероновой формой НЛФ составил $17,4 \pm 0,3$ мм, в контрольной группе – $23,0 \pm 0,5$ мм, толщина эндометрия – $0,9 \pm 0,04$ см, в контрольной группе – $1,3 \pm 0,1$ см.

Концентрация прогестерона в лютеиновую фазу цикла была снижена до $23,3 \pm 0,9$ нмоль/л по сравнению с контрольной группой – $58,1 \pm 11,8$ нмоль/л, эстрадиол составил $448,6 \pm 10,1$ пмоль/л (контроль – $570,0 \pm 32,8$ пмоль/л,) индекс $P/E2 = 52,0 \pm 0,9$ (контроль – $101,7 \pm 8,2$), $T/E2 = 4,4 \pm 0,6$ (контроль – $3,5 \pm 0,7$).

Таким образом, диагностическими критериями гипопрогестероновой НЛФ являются:

1. Уменьшение размеров желтого тела менее <20 мм на 21–23 день цикла
2. Толщины эндометрия <10 мм на 21–23 день цикла
3. Концентрация прогестерона >16 нмоль/л, но <30 нмоль/л
4. Концентрация эстрадиола 550–750 пмоль/л
5. Соотношение $P/E2 <30$

Терапия гипопрогестероновой НЛФ осуществлялась Дюфастоном по 20 мг в сутки с 16 по 25 день менструального цикла от 4 до 6 циклов. Эффективность терапии составила 100%.

ГИПЕРЭСТРОГЕННАЯ НЛФ

По данным УЗИ, проводимом на 7 день от овуляции диаметр желтого тела у женщин с гиперэстрогенной НЛФ составил $22,1 \pm 0,6$ мм, в контрольной группе – $23,0 \pm 0,5$ мм, толщина эндометрия – $1,4 \pm 0,1$ см, в контрольной группе – $1,3 \pm 0,1$ см.

Кроме снижения уровня прогестерона до $20,2 \pm 0,5$ нмоль/л и индекса Р/Е2 до $28,8 \pm 1,0$, в лютеиновую фазу цикла по сравнению с контролем ($58,1 \pm 11,8$ нмоль/л и $101,7 \pm 8,2$) для этой формы НЛФ характерно повышение концентрации эстрадиола как в первую (до $399,2 \pm 22,8$ пмоль/л, контроль – $258,7 \pm 22,5$ пмоль/л), так и во вторую ($702,2 \pm 25,0$ пмоль/л, контроль – $570,0 \pm 32,8$ пмоль/л) фазу менструального цикла.

Таким образом, диагностическими критериями гиперэстрогенной НЛФ являются:

1. Увеличение толщины эндометрия >12 мм на 21–23 день цикла
2. Концентрации прогестерона (от 16 до 30 нмоль/л) на 21–23 день цикла
3. Концентрация эстрадиола >750 пмоль/л на 21–23 день цикла
4. Соотношение Р/Е2 <30

Терапия гиперэстрогенной формы НЛФ осуществлялась препаратом Дюфастон® по 20–30 мг в сутки с 11 по 25 день менструального цикла на протяжении 4–6 циклов. Эффективность терапии составила 94,4%.

ГИПОЭСТРОГЕННАЯ НЛФ

По данным УЗИ у женщин с гипозэстрогенной формой НЛФ, размер лидирующего фолликула составил $16,0 \pm 0,8$ мм (контроль – $22,0 \pm 1,0$), овуляция в следствии гипозэстрогении «запаздывала» на 2–4 дня. На 7 день от овуляции диаметр желтого тела составил $16,4 \pm 0,3$ мм, в контрольной группе – $23,0 \pm 0,5$ мм, толщина эндометрия – $0,83 \pm 0,04$ см, в контрольной группе – $1,3 \pm 0,1$ см.

Концентрация прогестерона в лютеиновую фазу цикла была снижена до $22,5 \pm 1,8$ нмоль/л (контроль – $58,1 \pm 11,8$ нмоль/л), эстрадиола до $340,9 \pm 16,1$ пмоль/л (контроль – $570,0 \pm 32,8$ пмоль/л) и индекса Р/Е2 до $66,2 \pm 1,4$ (контроль – $101,7 \pm 8,2$). На 4–6 день менструального

цикла секреция эстрадиола также была снижена до $147,8 \pm 36,7$ пмоль/л по сравнению с контрольной группой ($570,0 \pm 32,8$ пмоль/л).

Таким образом, диагностическими критериями гипозэстрогенной НЛФ являются:

1. Размер желтого тела <18 мм на 21–23 день цикла
2. Толщина эндометрия менее <10 мм цикла на 21–23 день цикла
3. Концентрация прогестерона от 16 до 30 нмоль/л на 21–23 день цикла
4. Концентрация эстрадиола <350 пмоль/л на 21–23 день цикла

Терапия гипозэстрогенной формы НЛФ осуществлялась препаратом Дюфастон® по 20 мг/сутки с 16 по 25 день менструального цикла и 17β-эстрадиолом в дозе 1–2 мг в сутки с 11–15 по 20 день менструального цикла на протяжении 4–6 циклов. Эффективность терапии составила 91,7%.

Ановуляция является самой частой и наиболее сложной формой нарушения репродуктивной системы. Проявляется нарушениями менструального цикла: нерегулярный менструальный цикл с тенденцией к задержкам очередных менструаций от нескольких дней до нескольких месяцев.

ДИАГНОСТИКА АНОВУЛЯЦИИ

1. нерегулярный менструальный цикл – <21 и >35 дней
2. толщина эндометрия <6 мм или >12 мм
3. отсутствие желтого тела в яичниках,
4. диаметр фолликулов <16 мм или >22 мм
5. концентрация прогестерона $<15,9$ нмоль/л
6. концентрация эстрадиола <350 пмоль/л или >1000 пмоль/л

КЛАССИФИКАЦИЯ АНОВУЛЯЦИИ

При этом выделяют следующие типы ановуляции: гипозэстрогенную, гиперэстрогенную, нормозэстрогенную (гипопрогестероновую), гиперандрогенную.

ГИПОЭСТРОГЕННАЯ АНОВУЛЯЦИЯ

У обследованных нами женщин (рис. 1, 3) с гипозэстрогенной ановуляцией ($n=27$) менструальный цикл был нерегулярным (средняя продолжительность – $27,6 \pm 10,4$), беспорядочные кровянистые выделения, как правило, были не столько обильными, сколько продолжительными (от 10 до 18 дней, в среднем $13,4 \pm 3,9$), средний объем

кровопотери составил $122 \pm 13,5$ мл. Гипоэстрогенная ановуляция встречается преимущественно у женщин раннего репродуктивного периода (от 18 до 24 лет) с патологическим течением пубертата и становлением менструальной функции (запоздалое менархе, отсутствие регулярного менструального цикла, развитие вторичной аменореи). Жалобы на первичное бесплодие предъявляли 9 пациенток, остальные девушки в беременности заинтересованы не были.

Для пациенток с гипоэстрогенной ановуляцией характерно отсутствие динамического изменения фолликулярного аппарата яичников на протяжении менструального цикла, максимальный диаметр фолликула в перiovуляторный период составил $6,8 \pm 0,7$ мм ($p < 0,001$) по сравнению с $20,0 \pm 0,2$ мм контрольной группы раннего репродуктивного периода; толщина эндометрия составила $0,6 \pm 0,1$ см ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе – $1,1 \pm 1,0$ см.

Концентрация эстрадиола у больных раннего репродуктивного периода с гипоэстрогенной ановуляцией была снижена до $169,0 \pm 8,01$ пмоль/л (контрольная группа – $457,3 \pm 52,4$ пмоль/л), прогестерона – до $3,98 \pm 0,92$ нмоль/л (контрольная группа – $48,1 \pm 11,8$ нмоль/л), индекс $P/E2 = 23,9 \pm 4,4$ (контрольная группа $100,5 \pm 18,2$), уровень тестостерона был несколько выше – $1,9 \pm 0,86$ нмоль/л по сравнению с контролем – $1,6 \pm 0,2$ нмоль/л, индекс $T/E2 = 11,2 \pm 1,3$ вследствие значительного снижения эстрадиола в три раза превышал данные контрольной группы ($3,5 \pm 0,7$).

Концентрация в крови ФСГ у больных с гипоэстрогенной ановуляцией составила $5,92 \pm 1,99$ мЕд/мл, ЛГ – $11,96 \pm 3,75$ мЕд/мл, индекс ЛГ/ФСГ – $3,4 \pm 1,5$, что значительно превысило показатели контрольной группы (ФСГ = $4,3 \pm 1,5$ мЕд/мл, ЛГ = $5,9 \pm 2,4$ мЕд/мл, ЛГ/ФСГ = $1,9 \pm 0,4$). Изменение концентрации пептидных гормонов свидетельствует о вовлечении в процесс центральных механизмов регуляции менструальной функции.

По данным гистологического исследования эндометрий соответствовал фазе ранней или средней пролиферации.

Таким образом, критериями гипоэстрогенной ановуляции являются:

1. **Отсутствие желтого тела в яичниках по данным УЗИ на 21–23 день**
2. **Толщина эндометрия < 5 мм**
3. **Размер максимального фолликула < 5 мм,**
4. **Концентрация прогестерона < 5 нмоль/л**
5. **Концентрация эстрадиола < 250 пмоль/л**

Работами Crowley в 1985 году доказана ведущая роль эстрадиола и прогестерона в поддержании ритма секреции гонадотропинов, характерного для циклически функционирующей репродуктивной системы. Введение только этих гормонов позволяет моделировать физиологический ритм секреции ЛГ и ФСГ. Действие вводимого эстрадиола при этом выражается в подавлении амплитуды импульсов гонадотропинов, а введение прогестерона ведет к снижению частоты импульсов и увеличению их амплитуды, т.е. воспроизводится ритм секреции гонадотропинов, наблюдаемый в фолликулярную и лютеиновую фазу цикла.

Таким образом, патогенетически обоснованная циклическая гормональная терапия женщин с гипоэстрогенной ановуляцией, оказывает благоприятный эффект не только на состояние эндометрия, но и на функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в целом.

Женщины с гипоэстрогенной ановуляцией получали заместительную гормональную терапию 17β -эстрадиолом в дозе 1–2 мг в сутки с 5 дня менструального цикла в течение 7–14–21 дней и Дюфастоном в дозе 20 мг в сутки с 16 по 25 день менструального цикла. Лечение должно продолжаться 8–10 циклов. Поскольку гипоэстрогенная ановуляция диагностируется чаще всего у женщин раннего репродуктивного периода, основным критерием эффективности терапии является становление полноценного ovуляторного цикла, а не нормализация менструальной функции.

При проведении гемостазиологического исследования у 85,2% женщин с гипоэстрогенной ановуляцией диагностирована патология системы гемостаза геморрагического характера. По-видимому, именно патологией тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза обусловлено рецидивирование ДМК у больных с гипоэстрогенной ановуляцией. По данным литературы, нарушения менструального цикла у женщин с гипоэстрогенной ановуляцией протекают с длительными периодами аменореи (от 3 до 6 и более месяцев), а кровянистые выделения имеют длительный, но необильный характер. Остановка маточного кровотечения у больных с метроррагиями возможна только на фоне значительного повышения стероидпродуцирующей функции яичников, что позволяет обеспечить адекватную репарацию на уровне эндометрия.

Таким образом, патогенетически обоснованное назначение комбинированной циклической гормонотерапии и комплексной гемостатической терапии обеспечило эффективность в 88,9%.

ГИПЕРЭСТРОГЕННАЯ АНОВУЛЯЦИЯ

Гиперэстрогенная ановуляция диагностирована нами у 34 женщин в возрасте от 35 до 44 лет, принадлежащих в основном к старшей возрастной группе (рис. 3, 6). Для женщин позднего репродуктивного периода в результате возрастных изменений гипоталамуса характерно снижение сначала прогестерона (состояние гипопрогестеронемии и относительной гиперэстрогении), затем снижается выработка эстрадиола, т.е. угасание репродуктивной системы проходит сначала этап НЛФ, затем гипоэстрогенной ановуляции, что приводит к развитию аменореи. Согласно нашим данным, рецидивирование ДМК у женщин позднего репродуктивного периода протекает на фоне хронической гиперэстрогенной ановуляции. Персистенция фолликулов, на наш взгляд может быть связана как со снижением чувствительности гонадотрофов гипофиза к эстрадиолу, так и с повышением активности внутрифолликулярных факторов роста (ИПФР, ЭФР, ТФР).

Развитие маточного кровотечения у женщин с гиперэстрогенной ановуляцией, как правило, возникало после задержки очередной менструации. Средняя продолжительность цикла составила $36,2 \pm 5,6$ дней, менструального кровотечения – $11,3 \pm 2,4$ суток с объемом кровопотери – $128,5 \pm 14,7$ мл. Кровяные выделения были интенсивными ($128,5 \pm 14,7$ мл), со сгустками.

По данным УЗИ у больных с гиперэстрогенной ановуляцией персистировали фолликулы диаметром $46,8 \pm 17,5$ мм, в контрольной группе позднего репродуктивного периода диаметр лидирующего фолликула составил $23,0 \pm 0,3$ мм; толщина эндометрия была увеличена до $1,76 \pm 1,3$ см по сравнению с $1,3 \pm 0,1$ см контроля.

Концентрация эстрадиола у больных с гиперэстрогенной ановуляцией значительно превышала показатели контрольной группы и составила на 4–6 день менструального цикла – $462,15 \pm 45,97$ пмоль/л (контроль – $284,7 \pm 33,6$ пмоль/л), на 21–23 день – $918,6 \pm 89,2$ пмоль/л (контроль – $438,7 \pm 48,6$ пмоль/л). Уровень прогестерона на 21–23 день менструального цикла был снижен до $5,52 \pm 1,13$ нмоль/л, индекс Р/Е2 до $6,0 \pm 1,3$ по сравнению с контрольной группой ($P = 36,8 \pm 4,1$ нмоль/л, $P/E2 = 84 \pm 3,7$).

Следует отметить, что у больных с гиперэстрогенной ановуляцией достоверно была снижена концентрация тестостерона до $1,09 \pm 0,47$ нмоль/л в I и до $1,10,5$ нмоль/л во II фазу менструального цикла, контроль составил $1,4 \pm 0,2$ и $1,5 \pm 0,2$ нмоль/л.

В связи с высоким содержанием в крови эстрадиола и низким – прогестерона и тестостерона у женщин с гиперэстрогенной ановуляцией

индексы Р/Е2 и Т/Е2 были достоверно ниже как в I, так и во II фазу менструального цикла: соотношение Р/Е2 составило $3,9 \pm 0,98$ и $6,0 \pm 1,3$ по сравнению с $5,9 \pm 0,3$ и $84,0 \pm 3,7$ контрольной группы; индекс Т/Е2 составил $2,36 \pm 0,09$ в фолликулярную фазу цикла и $1,2 \pm 0,3$ в лютеиновую фазу цикла по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил $4,9 \pm 0,7$ и $3,4 \pm 0,2$.

При исследовании показателей пептидных гормонов у больных вследствие гиперэстрогенной ановуляции выявлено нарушение центрального механизма регуляции менструальной функции. Уровень секреции ФСГ был повышен до $7,52 \pm 1,57$ мЕд/мл по сравнению с контролем – $4,5 \pm 0,9$ мЕд/мл; концентрация ЛГ ($3,37 \pm 0,7$) была ниже показателя контрольной группы ($8,9 \pm 1,5$ мЕд/мл); соответственно индекс ЛГ/ФСГ составил у женщин с гиперэстрогенной ановуляцией $0,44 \pm 0,16$ против $2,0 \pm 0,4$ в контрольной группе.

Таким образом, критериями гиперэстрогенной ановуляции являются:

1. *Отсутствие желтого тела в яичниках по данным УЗИ на 21–23 день цикла*
2. *Толщина эндометрия > 15 мм*
3. *Размер максимального фолликула > 25 мм в перiovуляторный период*
4. *Концентрация прогестерона < 16 нмоль/л,*
5. *Концентрация эстрадиола > 700 пмоль/л*
6. *Индекса Р/Е2 < 10*

По данным гистологического исследования эндометрий 16 (47%) больных с гиперэстрогенной ановуляцией находился в фазе поздней пролиферации, у 11 (32,3%) больных обнаружены железистые полипы эндометрия, у 7 (20,6%) – простая (железисто-кистозная) гиперплазия эндометрия.

Как известно, воздействие эстрогенов на эндометрий может быть блокировано прогестероном. При этом назначение прогестерона во вторую фазу в дозе 200 мг/цикл в условиях гиперэстрогенной ановуляции приводит к развитию неполноценной секреторной трансформации эндометрия, что приводит к рецидивированию ДМК. Длительное же применение прогестерона в дозе 10 мг/день приводит к железистой атрофии эндометрия. При использовании КОК в эндометрии наблюдается мозаичная структура: участки с различной функциональной активностью (стадия пролиферации и неполноценной секреции), преобладанием стромы над железистым

компонентом, очаговая децидуоподобная трансформация стромы над железистым компонентом, угнетение развития спиральных артерий и пролиферация капилляров в поверхностных отделах, отек (Кондриков Н.И., 1991, 1999).

Терапия гиперэстрогенной ановуляции осуществлялась Дюфастоном по 30–40 мг в сутки на протяжении 14–21 дня менструального цикла. Средняя продолжительность лечения больных с гиперэстрогенной ановуляцией репродуктивного периода составила $12,1 \pm 1,5$ циклов. При отсутствии эффекта от терапии в течение 1–2 циклов больным с гиперэстрогенной ановуляцией рекомендуется дообследование с целью исключения органической патологии репродуктивной системы.

Сочетанная форма ДМК диагностирована у 35,7% больных с гиперэстрогенной ановуляцией. Эффективность комбинированной гормональной и гемостатической терапии составила 82,4%.

ВЫВОДЫ

Наибольшее значение для прогнозирования эффективности гормональной терапии имеют: характер становления менструальной функции с менархе, длительность нарушений менструального цикла, наличие в анамнезе эпизодов аменореи, сочетание нарушений репродуктивной системы с патологией системы гемостаза врожденного и приобретенного характера (тромбоцитопатии). При проведении гормональной коррекции нарушений менструального цикла наиболее эффективна комбинация адекватного гормонального лечения и комплексной неспецифической гемостатической терапии.

Для пациенток раннего репродуктивного периода характерен гипоестрогенный тип ановуляции, что подтверждается данными УЗИ (М-эхо < 6 мм, отсутствие доминантного фолликула и желтого тела) и гормонального исследования (эстрадиол < 200 пмоль/л в I и II фазу цикла, отсутствие 10-кратного увеличения прогестерона). У больных раннего репродуктивного периода преимущественно выявляется гипоестрогенная ановуляция (68,8%), которая в сочетании с нарушениями системы гемостаза геморрагической направленности составляет 86,4%. При диагностировании гипоестрогенной ановуляции показано назначение циклической гормональной терапии аналогами эндогенных стероидов.

Таким образом, пациенткам раннего репродуктивного периода целесообразно проводить циклическую гормональную терапию: *Фемостон® 2/10* или комбинация Дюфастона по 20 мг с 16 по 25 день

Таблица № 6.

Эффективность терапии препаратом Дюфастон® различных нарушений менструальной функции

№	Тип нарушения репродуктивной системы	Выявленные нарушения репродуктивной системы (%)			Схема назначения Дюфастона		Эффективность терапии через 6 мес.
		1 группа	2 группа	3 группа	доза, мг	продолжит.	
1	Недостаточность лютеиновой фазы		71%				
A	Гипопрогестероновая	9,4 %	39,4 %	17 %	20	10 дней	98 % ($p < 0,05$)
B	Гиперэстрогеновая	0 %	18,4 %	23,4 %	20-30	14 дней	96 % ($p < 0,05$)
B	Гипоестрогеновая	21,9 %	13,1 %	0 %	20 мг + 2 мг	10 дней	95 % ($p < 0,05$)
2	Ановуляция				17-β-эстрадиол		
A	Гипоестрогенная	68,8%	13,1 %	0 %	5 – 10	5 – 10 дней	96 % ($p < 0,05$)
B	Гиперэстрогенная	0 %	15,7 %	59,5%	20-30	21 день	89,8 % ($p < 0,05$)

цикла с эстрогенами (микронизированный 17-β-эстрадиол по 2 мг с 11–15 по 20 день цикла).

В среднем репродуктивном периоде выявляется НЛФ (71%), которая сочетается с патологией гемостаза у 48,1% больных с рецидивирующими ДМК. Данное обстоятельство требует проведения терапии прогестагенами (Дюфастон® 20 мгх 10 дней) в сочетании с назначением гемостатической терапии с 1 по 7 день менструального цикла.

Наиболее благоприятным в плане функционирования репродуктивной системы, по нашим данным, является возрастная группа от 25 до 34 лет, где чаще всего выявляется недостаточность лютеиновой фазы. По нашим данным, НЛФ является наиболее благоприятным в плане лечения нарушением функции репродуктивной системы. Дюфастон® следует назначать по 20 мг с 16 (гипопрогестероновая НЛФ) или с 11 (гиперэстрогеновая НЛФ) по 25 день менструального цикла.

Для старшей возрастной группы более характерно состояние абсолютной (гиперэстрогенная ановуляция) или относительной (гипер-

эстрогеновая НЛФ) гиперэстрогении и прогестерондефицитного состояния. У больных старшего репродуктивного возраста наиболее часто выявляется хроническая гиперэстрогенная ановуляция (57,9%), сочетающаяся с нарушениями системы гемостаза геморрагической направленности в 35,7% наблюдений. Наиболее неблагоприятен прогноз при сочетании нарушений менструальной функции с органической патологией матки (аденомиоз, миома, гиперплазия эндометрия) и дефектами системы гемостаза со склонностью к геморрагиям.

Рекомендуемая схема назначения Дюфастона по 20 мг/сутки с 5 по 25 день менструального цикла; а при сочетании гиперэстрогенной ановуляции с органической патологией матки доза Дюфастона увеличивается до 30–40 мг в сутки в аналогичном режиме, на более продолжительный срок (не менее 6–8 месяцев).

При обследовании больных с ДМК и другими нарушениями менструальной функции следует проводить дифференцированное исследование системы гемостаза с оценкой прокоагулянтного, фибринолитического и, в особенности, микроциркуляторно-тромбоцитарного звеньев. При обнаружении повреждений обязательная соответствующая коррекция выявленных нарушений. При необходимости должна проводиться комбинация гормональной и адекватной гемостатической терапии как с целью остановки маточного кровотечения, так и для восстановления последующей менструальной функции и профилактики рецидивов кровотечения. Необходимо помнить, что бесконтрольное частое использование пациентками обезболивающих и спазмолитических медикаментов может приводить к снижению агрегационной функции тромбоцитов, что чревато развитием у них мено- или метроррагий.

Наличие положительного регулирующего эффекта менструального цикла при назначении циклической гормональной терапии представляет возможным проведение дальнейших исследований. В перспективе исследований изучение влияния циклической гормональной терапии на восстановление полноценной функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы: цирхоральной секреции РГ ЛГ нейронами гипоталамуса и регуляции выделения ЛГ и ФСГ эстрадиолом по механизму положительной и отрицательной обратной связи.

ДЮФАСТОН®, по результатам наших исследований, является высокоэффективным препаратом при лечении нарушений менструальной функции у больных репродуктивного периода с рецидивирующи-

ми ДМК и нарушениями менструальной функции по типу меноррагии, метроррагии, развивающимися на фоне гипоестрогенной, нормоэстрогенной или гиперэстрогенной ановуляции, с недостаточностью лютеиновой фазы, с предменструальным синдромом, альгодисменореей. Высокая эффективность терапии препаратом Дюфастон® достигается при адекватной оценке типа нарушения функционирования репродуктивной системы, зависит от возраста и гормонального профиля пациентки.

Таблица 1.

Характеристика гормонального спектра крови больных раннего репродуктивного периода с рецидивирующими ДМК на 5–7 день цикла (Саидова Р.А. и соавт., 2005)

Параметры	Гипоэстрогенная ановуляция (n=22) p _{1–3}	НЛФ (n=10) p _{2–3}	Контрольная группа (n=30)
ФСГ (мЕд/мл)	5,92±1,99 (p<0,05)	4,9±1,3	4,3±1,5
ЛГ (мЕд/мл)	11,96±3,75 (p<0,001)	9,3±2,8 (p<0,05)	5,9±2,4
ЛГ/ФСГ	3,4±1,5 (p<0,001)	1,89±0,3	1,4±0,4
Пролактин (мМЕ/л)	360,24±3,81	365,13±3,83	380,2±140,6
Эстрадиол (пмоль/л)	96,2±8,96 (p<0,001)	147,8±36,7 (p<0,05)	207,1 ± 46,6
Тестостерон (нмоль/л)	1,75±0,82	1,7±0,18	1,6 ± 0,3
Прогестерон (нмоль/л)	0,6±0,23 (p<0,001)	1,0±0,2 (p<0,05)	2,4±1,08
Прогестерон/эстрадиол	6,25±0,3 (p<0,001)	6,8±0,11	11,6±0,3
Тестостерон/эстрадиол	18,2±0,8 (p<0,001)	11,5±1,2 (p<0,001)	7,7±0,7
Кортизол (нмоль/л)	438,5±15,78	447,19±35,3	435,2±35,3

Таблица 2.

Характеристика гормонального спектра крови больных раннего репродуктивного периода с рецидивирующими ДМК на 21–23 день цикла (Саидова Р.А. и соавт., 2005)

Данные	Гипоэстрогенная ановуляция (n=22) p _{1–3}	НЛФ (n=10) p _{2–3}	Контрольная группа (n=20)
Прогестерон (нмоль/л)	3,98±0,92 (p<0,001)	22,5±1,8 (p<0,05)	48,1±11,8
Эстрадиол (пмоль/л)	169,0±8,01 (p<0,001)	340,95±16,1 (p<0,05)	457,3±52,4
Прогестерон/эстрадиол	23,9±4,4 (p<0,001)	66,2±1,4 (p<0,05)	100,5±18,2
Тестостерон нмоль/л	1,9±0,86 (p>0,05)	1,72±0,21 (p>0,05)	1,6±0,2
Тестостерон/эстрадиол	11,2±1,3 (p<0,001)	5,05±0,6 (p<0,05)	3,5±0,7

Таблица 3.

Характеристика гормонального спектра крови больных среднего репродуктивного периода с рецидивирующими ДМК на 5–7 день цикла (Саидова Р.А. и соавт., 2005)

Параметры	НЛФ (n=27), p _{1–4}	Гиперэстрогенная ановуляция (n=6) P _{2–4}	Гипоэстрогенная ановуляция (n=5) P _{2–4}	Контрольная группа (n=30)
ФСГ (мЕд/мл)	3,9±0,8	3,2±0,9	6,9±1,4 (p<0,05)	3,5±0,5
ЛГ (мЕд/мл)	6,8±0,5	6,9±1,6	8,8±1,7 (p<0,05)	6,5±0,6
ЛГ/ФСГ	1,8±0,4	2,2±0,3	1,3±0,2 (p<0,05)	1,9±0,2
Пролактин (мМЕ/л)	297,3±13,83	256,2±11,3	265,3±7,8	258,2±9,4
Эстрадиол (пмоль/л)	258,1±25,5	416,2±28,5 (p<0,001)	134,7±12,8 (p<0,05)	258,7±22,5
Тестостерон (нмоль/л)	1,8±0,22	2,3±0,7	1,7±0,3	1,8±0,1
Прогестерон (нмоль/л)	1,3±0,3 (p<0,05)	1,6±0,1	2,0±0,54	2,2±0,6
Прогестерон/эстрадиол	5,0±0,7	6,7±0,7 (p<0,05)	14,8±0,45 (p<0,05)	8,6±0,4
Тестостерон/эстрадиол	7,0±0,8	3,8±0,6 (p<0,05)	12,6±0,7 (p<0,05)	7,0±0,2
Кортизол (нмоль/л)	352,6±20,5	338,1±25,4	375,8±20,6	355,7±8,3

Таблица 4.

Характеристика гормонального спектра крови больных среднего репродуктивного периода с рецидивирующими ДМК на 21–23 день цикла (Саидова Р.А. и соавт., 2005)

Данные	НЛФ (n=27), P _{1–4}	Гиперэстрогенная ановуляция (n=6) P _{2–4}	Гипоэстрогенная ановуляция (n=5) P _{2–4}	Контрольная группа (n=30)
Прогестерон (нмоль/л)	23,3±0,9 (p<0,05)	6,9±2,1 (p<0,001)	5,3±1,7 (p<0,001)	58,1±11,8
Эстрадиол (пмоль/л)	448,6±10,1 (p>0,05)	937,2±25,0 (p<0,001)	294,9±28,1 (p<0,001)	570,0±32,8
Прогестерон/эстрадиол	52,0±0,9 (p<0,05)	7,4±1,6 (p<0,001)	18,0±1,7 (p<0,001)	101,7±8,2
Тестостерон (нмоль/л)	2,0±0,3	2,1±0,9	2,0±0,1	1,6±0,2
Тестостерон/эстрадиол	4,4±0,6 (p>0,05)	2,2±0,2 (p<0,001)	6,8±0,2 (p<0,05)	3,5±0,7

Таблица 5.

Характеристика гормонального спектра крови больных позднего репродуктивного периода с рецидивирующими ДМК на 5–7 день цикла (Саидова Р.А. и соавт., 2005)

Параметры	Гиперэстрогенная ановуляция (n=28), p ₁₋₃	НЛФ (n=19) P ₂₋₃	Контрольная группа (n=20)
ФСГ (мЕд/мл)	7,52±1,57 (p<0,001)	5,2±0,8 (p<0,05)	4,5±0,9
ЛГ (мЕд/мл)	3,37±0,7 (p<0,001)	8,1±0,6 (p>0,05)	8,9±1,5
ЛГ/ФСГ ФСГ/ЛГ	0,44±0,16 (p<0,001) 2,1±0,9	1,5±0,2 (p>0,05)	2,0±0,4
Пролактин (мМЕ/л)	278,11 ± 2,95	287,6±11,3	296,8±54,0
Эстрадиол (пмоль/л)	462,15±45,97 (p<0,001)	399,2±22,8 (p<0,05)	284,7± 33,6
Тестостерон (нмоль/л)	1,09±0,47 (p<0,05)	1,2±0,4 (p>0,05)	1,4±0,2
Прогестерон (нмоль/л)	1,8±0,6	1,2±0,3	1,7±0,3
Прогестерон/эстрадиол	3,9±0,98 (p<0,001)	3,0±0,6 (p<0,05)	5,9±0,3
Тестостерон/эстрадиол	2,16±0,09 (p<0,05)	2,9±0,4 (p<0,05)	4,9±0,7
Кортизол (нмоль/л)	260±38,14	278,3±13,7	262,3±37,1

Таблица 6.

Характеристика гормонального спектра крови больных позднего репродуктивного периода с рецидивирующими ДМК на 21–23 день цикла (Саидова Р.А. и соавт., 2005)

Данные	Гиперэстрогенная ановуляция (n=28), p ₁₋₃	НЛФ (n=19) P ₂₋₃	Контрольная группа (n=20)
Прогестерон (нмоль/л)	5,52±1,13 (p<0,001)	20,2±0,5 (p<0,05)	36,8±4,1
Эстрадиол (пмоль/л)	918,6±89,2 (p<0,001)	702,2±25,0 (p<0,001)	438,7±48,6
Прогестерон/эстрадиол	6,0±1,3 (p<0,001)	28,8±1,0 (p<0,01)	84,0±3,7
Тестостерон нмоль/л	1,1±0,5	1,3±0,9	1,5±0,2
Тестостерон/эстрадиол	1,2±0,3 (p<0,05)	1,9±0,2 (p<0,01)	3,4±0,2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Анашкина Г.А. Гормональные параметры овуляторного менструального цикла женщины в норме и при некоторых формах нарушений репродуктивной функции: Автореф. дис. канд. биол. наук.– М., 1985.–28 с.
- 2) Анашкина Г.А., Торганова И.Г., Сперанская Н.В. Гормональная регуляция менструального цикла // Методы оценки эндокринной функции репродуктивной системы. – М., 1986. – С. 28–37.
- 3) Аншина М.Б., Нерсисян Р.А. Дефицит прогестерона, способы его оценки и коррекции с помощью препарата Дюфастон® (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. – 2003. №4. – С. 23–26.
- 4) Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 527 с.
- 5) Брагинская С.Г. Планирование семьи и дородовая диагностика в улучшении репродуктивного здоровья женщин с генетическими дефектами гемостаза, предрасполагающими к геморрагиям: Дис. докт. мед. наук.– М., 2001.– 210 с.
- 6) Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. – 1990. – С. 76–83.
- 7) Дубоссарская З.М., Олобуев А.И., Коханский И.Н. Взаимосвязь иммунного, гормонального гомеостаза и системы гемостаза при нормальном менструальном цикле // Акушерство и гинекология. – 1987. № 7. – С. 63–65.
- 8) Егорова Н.И. Ювенильные кровотечения как фактор риска женского бесплодия // Факторы риска, влияющие на здоровье женщин. – Таллин, 1987. – С. 270–271
- 9) Зеленина Н.В., Долгов Г.В., Ильин А.Б. Нейроэндокринные нарушения менструального цикла // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. № 1. С. 87–94.
- 10) Исакова Э.В. Патогенез и диагностика недостаточности лютеиновой фазы цикла: Автореф. дис. канд. мед. наук.– М., 1993.– 20 с.
- 11) Колодько В.Г., Фанченко Н.Д. Лабораторная диагностика и мониторинг репродуктивной системы // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. № 5. – С. 29–30.
- 12) Кондриков Н.И. Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов // Практическая гинекология. – 1999. т. 1. № 1. – С. 8–12.
- 13) Кондриков Н.И. Структурно-функциональные основы гиперпластических изменений эндометрия женщин: Дис. докт. мед. наук. – М., 1991.– 202 с.

- 14) Кузнецова И.В. Патогенез, диагностика и принципы лечения эндокринных гинекологических заболеваний у женщин с патологическим становлением менструальной функции: Дисс. докт. мед. наук. – М., 1999. – 209 с.
- 15) Кузьмина С.А., Зудикова С.И. Особенности эхографической картины у больных с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла // Проблемы репродукции. – 2003. № 5. – С. 54–56.
- 16) Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. – М.: МИА, 1999. – 781 с.
- 17) Лобова Т.А. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями и аменореей: Дис. канд. мед. наук. – М., 1990. – 154 с.
- 18) Острейкова Л.И., Прилепская В.Н. Терапевтические аспекты левоноргестрел-релизинг-системы // Гинекология. – 2001. Т. 3. № 1. – 11 с.
- 19) Прилепская В.Н., Лобова Т.А. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями // Акушерство и гинекология. – 1991. № 9. – С. 51–54.
- 20) Пшеничникова Т.Я. Бесплодие в браке. – М.: Медицина, 1991. – 317 с.
- 21) Репродуктивная эндокринология / Под ред. С. Иена и Р. Даффе. Пер. с англ. – М., 1998. – С. 160–192, 612–680.
- 22) Руководство по эндокринной гинекологии под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: МИА, 1997. – 765 с. – С. 9–195, 395–407.
- 23) Савельева Г.М., Коколина В.Ф. Диагностика и лечение ювенильных маточных кровотечений // Акушерство и гинекология. – 1991. № 10. – С. 31–34.
- 24) Саидова Р.А. Гормональная коррекция нарушений менструальной функции // Русский Медицинский Журнал. – 2002. Т. 10. № 7. – С. 9–11.
- 25) Саидова Р.А., Макацария А.Д. Гемостаз в эндометрии // Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 1995. Т. 1. № 2. – С. 27–36.
- 26) Саидова Р.А., Макацария А.Д., Джангидзе М.А. Гормональные контрацептивы – оптимальный выбор // Русский медицинский журнал. – 1999. т. 7. № 18. – С. 878–882.
- 27) Саидова Р.А. Патогенез и принципы терапии дисфункциональных маточных кровотечений у больных с дефектами гемостаза: Дис. докт. мед. наук. – М., 1998. – 208 с.
- 28) Саидова Р.А. Гормональные контрацептивы – оптимальный выбор // Русский Медицинский Журнал. – 1999. № 18. – С. 883–886.

- 29) Саидова Р.А. Современные контрацептивы // Русский Медицинский Журнал. – 2000. № 11. – С. 452–460.
- 30) Фанченко Н.Д., Анашкина Г.А., Торганова И.Г. О гормональной регуляции менструального цикла // Акушерство и гинекология. – 1986. – № 5. – С. 7–11.
- 31) Фанченко Н.Д. Возрастная эндокринология репродуктивной системы женщины: Автореф. дис. докт. биол. наук. – М., 1988. – 29 с.
- 32) Фанченко Н.Д., Щедрина Р.И. Современные представления о гормональной регуляции фолликуло- и оогенеза. – М.: МИА, 1999. – 781 с. – С. 68–90.
- 33) Чернуха Г.Е. Дисфункциональные маточные кровотечения // Гинекологическая эндокринология. – 2002. Т. 4. № 10. – С. 5–8.
- 34) Bayer S.R., De Cherney A.H. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding // JAMA. – 1993. – Vol. 14. – № 4. – P. 269.
- 35) Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. BMJ 1996; 313: 579–582.
- 36) Bruce M., Ewenstein B.M. The pathophysiology of bleeding disorders presenting as abnormal uterine bleeding // Am.J.Obstet.Gynecol. – 1996. – Vol. 175, № 3. – P. 122–126.
- 37) Christiaens G.C.M.L., Sixma J.J., Haspels A.A. Haemostasis in Menstrual Endometrium: A. Review // Brit. J. Obstet. Gynecol. Survey. – 1982. – Vol. 37. № 5. – P. 281–303.
- 38) Christiaens G.C.M.L., Sixma J.J., Haspels A.A. Morphology of haemostasis in menstrual endometrium // Brit. J. Obstet. Gynecol. – 1980. – Vol. 87. № 5. – P. 425–439.
- 39) Cornilie F.J., Lauweryns J.M., Brosens I.A. Normal human endometrium. An ultrastructural survey // Gynecol. Obstet. Invest. – 1985. – Vol. 20. – P. 113–129.
- 40) Ewenstein B.M. The pathophysiology of bleeding disorders presenting as abnormal uterine bleeding // Amer J. Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 175. № 3. – P. 770–777.
- 41) Galle P.C., Mc Ray M.A. Abnormal uterine bleeding // Postgrad. Med. – 1993. – Vol. 93. № 2. – P. 73–76.
- 42) Garner P.R. The impact of obesity on reproductive function // Semin. Reprod. Endocrinol. – 1989. – № 8. – P. 32.
- 43) Harper M.J.K. Platelet – activating Factor and reproductive system // Contraception and Mechanisms of Endometrial Bleeding / Eds. d'Arcanques C., Fraser I. S., Newton J. R., Odilind V. – Cambridge, 1990. – P. 289–230.

- 44) Hourihan H.M., Sheppard B.L. and Brosens L.A. Endometrial hemostasis // *Contraception and Mechanisms of Endometrial Bleeding* / Eds. d'Arcanques C. – Cambridge, 1990. – P. 95–111.
- 45) Jennigs J.C. Abnormal uterine bleeding // *Med.Clin.North.Am.* – 1995. – Vol.79, №6. – P.1357–1376.
- 46) Knobil E. The electrophysiology of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse generation in the rhesus monkey // *Endocrinology and Physiology of Reproduction* / Eds. Leung P. – New York: Plenum Press, 1987. – P. 23–26.
- 47) Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle // *Recent. Prog. Horm. Res.* – 1980. – Vol. 36. – P. 53–88.
- 48) Knobil E., Plant T., Wildt L. et al. Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone // *Science.* – 1980. – Vol. 207. – P. 1371–1373.
- 49) Leyendecker G., Struve T., Plotz E. // *Arch. Gynecol.* 1980. – Vol. 229. № 3. – P.177–191.
- 50) Leyendecker G., Wildt L. From physiology to clinics 20 years of experience with pulsatile GnRH // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1996. – Vol. 65. № 4– P. 3–12.
- 51) Leyendecker G., Wildt L. Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of gonadotropin releasing hormone in women with hypothalamic amenorrhea // *J. Reprod. Fert.* – 1983. – Vol. 69. – P. 397–409.
- 52) Rees M.C.P. Factors controlling menstrual blood volume // *Contraception and Mechanisms of Endometrial Bleeding* / Ed. d'Arcanques C.: Cambridge, 1990. – P.117–128.
- 53) Speroff Leon, Glass Robert H., Kase Nathan G. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* / Fifth Edition. Baltimore, Maryland, USA, 1994.
- 54) West C.P. Dysfunctional uterine bleeding // *Prescr J.* – 1994. – № 34. – P 215–220.
- 55) Wildt L., Hausler A., Marshall G., et al. // *Endocrinology*. 1981. – Vol.109. № 2. – P. 376–384.
- 56) Wildt L., Hirsav V., Padczaski E. et al. Autoantibodies associated with endometriosis can this defection predict presence of the disease? // *Obstet. Gynecol.* – 1991 – Vol. 77. № 6. – P. 927–931.
- 57) Wren B.G. Dysfunctional uterine bleeding // *Aust. Fam. Physician.* – 1998. – Vol.27, №5. – P.371–377.