

**КРЫЛОВ КИРИЛЛ ЮРЬЕВИЧ**

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

14.01.01 – акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2019

Работа выполнена в ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

**Научный руководитель:**

**Рухляда Николай Николаевич** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста, главный специалист ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

**Ниаури Дарико Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

**Попов Эдуард Николаевич** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением оперативной гинекологии ООО «АВА-ПЕТЕР»

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Защита диссертации состоится « » \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 999.120.02. на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ и на сайте [www.1spbgmu.ru](http://www.1spbgmu.ru)

Автореферат разослан " " \_\_\_\_\_ 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

**Молчанов Олег Леонидович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность 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).

Межменструальные маточные кровотечения в виде меноррагий, менометроррагий являются частой формой нарушений менструальной функции в репродуктивном периоде. Приблизительно 5-10% женщин в популяции, не имеющих факторов риска (прием гормональных и внутриматочных контрацептивов), страдают меноррагиями (Татарчук Т.Ф. с соавт., 2012).

Нарушения менструальной функции в виде маточных кровотечений являются формой клинического проявления самых разнообразных гинекологических заболеваний и наблюдаются при гиперпластических процессах эндометрия, миомах матки, аденомиозе, гормонально-активных опухолях яичников, сочетании различных патологических процессов органов малого таза. Так, например, клиническая манифестация миомы матки в виде маточных кровотечений встречается почти у половины женщин (43,9%), имеющих это заболевание.

АМК являются наиболее частым и, нередко, единственным проявлением клинической манифестации врожденных (наследственных) и приобретенных дефектов гемостаза. 50% женщин с болезнью Виллебранда и 70-80% больных с тромбоцитопенией и тромбоцитопатией страдают профузными менструальными кровотечениями (Aamir T. et al., 2010; Malcolm G., 2010; Munro M.G. et al., 2011).

Причины АМК многообразны и несмотря на то, что они не являются строго специфическим симптомом для какого-либо конкретного заболевания, четкое представление о причинах АМК необходимо для выработки рационального порядка применения диагностических методов и лечебной тактики. Особую клиническую значимость АМК определяет то, что они могут быть ведущим симптомом гиперпластических процессов эндометрия (Clark T.J., Stevenson H., 2017; Gon S. et al., 2016; Abid M. et al., 2014).

### **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 исследования**

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 работы**

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 меноррагиях и менометроррагиях 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), 1 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материал и методы 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). Она представляет собой клиническое исследование, включающее в себя анализ историй болезни и данных обследования и лечения 120 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет, поступивших в ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в экстренном порядке за период с сентября 2013 по апрель 2018 года.

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.

За основу лечебно-диагностических мероприятий в работе были приняты 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 обследуемой категории женщин использованы нормативы, касающиеся трёх нозологических групп по кодам Международной классификации болезней X пересмотра, объединенных 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, мено-метроррагии; код № 92.5 – обильные кровотечения в репродуктивном периоде).

В программу обследования включались не только стандартные методы обследования (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопия, цитологическое и гистологическое исследование), но и 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.

Для реализации поставленных задач была разработана карта клинического наблюдения, в которую вносили ключевые данные анамнеза, результаты

обследования и лечения пациенток. В процессе исследования все данные заносили в электронную таблицу (MSExcel 10.0), формируя базу данных с возможностью анализа.

Все пациентки, включённые в исследование, 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). Средний возраст женщин в данной группе составил 36,4 лет.

2-я группа – пациентки с рецидивирующими АМК и гиперплазией эндометрия, которым применяли расширенное коагулологическое исследование – (30 человек). Средний возраст женщин в данной группе составил 39,3 лет.

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). Средний возраст женщин в данной группе составил 34,6 лет.

4-я группа - пациентки с рецидивирующими АМК и полипами эндометрия которым применяли расширенное коагулологическое исследование (30 человек). Средний возраст женщин в данной группе составил 36,4 лет.

### **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.

Показатели тромбоэластографии цельной крови с оценкой хронометрической ( $r+k$ ), структурной коагуляции ( $Ma$ ) и индекса тромбодинамического потенциала ( $iTP$ ) не различались в обеих подгруппах в момент кровотечения. 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  $iTP$  был равен  $35,9\pm 8,1$  усл.ед. и  $27,5\pm 4,3$  усл.ед. ( $p>0,05$ ) в сравниваемых подгруппах (таблица 1).

Таблица 1 - 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±0,4	13,2±3,4
«к», мм	3,5±0,3	6,0±1,8
«г+к», мм	10,5±2,2	19,2±5,6
Ма, мм	55,9±2,0	51,6±2,8
ИТП, усл.ед.	35,9±8,1	27,5±4,3
<i>2ТЭГ, мм</i>	0,8±0,2	1,4±0,3 (p<0,05)
<i>АГРЕГАЦИЯ</i>		
<i>Тма%</i>		
Стимуляторы:		
АДФ 1x10~3М	48,9±8,3	47,3±2,2
Адреналин	35,6±8,2	45,4±3,2 (p<0,05)
Ристомидин	32,6±6,4	42,9±3,1 (p<0,05)
Коллаген	20,1±3,1	33,7±1,4 (p<0,05)
(p<0,05) - достоверные различия		

Достоверные различия показателей свёртывания у пациенток с сочетанной и изолированной формой АМК выявлены при определении показателя 2-ТЭГ (рисунок 1), который составил 0,8±0,2мм и 1,4±0,3 (p<0,05) в сравниваемых подгруппах, что позволяет нам судить о влиянии функциональной способности тромбоцитов на процесс фибринообразования.

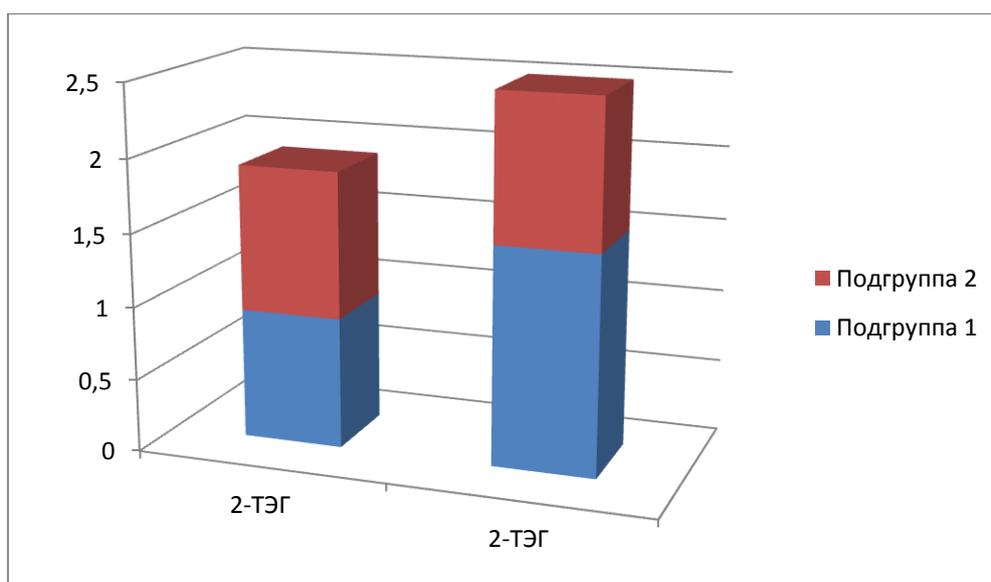


Рисунок 1 - Показатель 2-ТЭГ у пациенток с АМК и гиперплазией эндометрия.

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 2).

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 2 - 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
<i>ТЭГ:</i>		
«г», мм	7,0±0,4	10,4±4,6
«к», мм	3,5±0,3	4,6±4,2
«r+k», мм	10,5±2,2	14,8±4,5
Ma, мм	55,9±2,0	52,2±3,3
ИТП, усл.ед	35,9±8,1	34,3±4,2
<i>2ТЭГ</i>	0,8±0,2	0,9±0,7
<i>АГРЕГАЦИЯ</i>		
<i>Tma %</i>		
Стимуляторы:		
АДФ 1x10~3M	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
Коллаген	20,1±3,1	32,0±3,0

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 ( $p < 0,05$ ).

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 (рисунок 2).

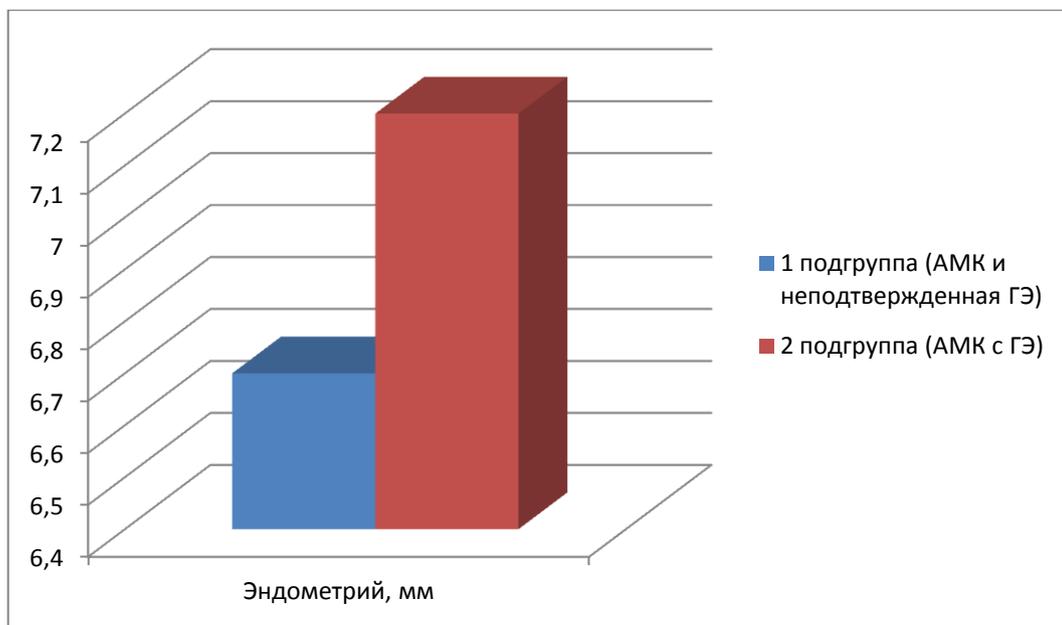


Рисунок 2 - Толщина эндометрия после проведения терапии у больных с рецидивирующими АМК и различным состоянием эндометрия.

### **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).

Таблица 3 - Основные параметры системы гемостаза у больных с АМК и полипами эндометрия

Параметры	Первая подгруппа n=16	Вторая подгруппа n=14
<i>ТЭГ:</i>		
«Г», мм	8,9 ±0,7	8,8±0,8
«к», мм	5,0±0,5	4,2±0,5
«r+k», мм	13,9 ±1,2	13,5±1,1
Ма, мм	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)
<i>АГРЕГАЦИЯ</i>		
<i>Тма, %</i>		
Стимуляторы:		
АДФ 1xЮ"ЗМ	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

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

Таблица 4 - 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:		
«г», mm	8,9±0,7	11,2±3,1
«k», mm	5,0±0,5	4,1±3,7
«г+k», mm	13,9±1,2	15,1±3,4
Ма, mm	57,8±2,1	53,1±4,5
ИТП, усл.ед	30,7±5,1	31,1±3,8
<i>2ТЭГ</i>	0,5±0,2	0,8±0,6
<i>АГРЕГАЦИЯ</i>		
<i>Тма %</i>		
Стимуляторы:		
АДФ ІхІ(ФМ	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

### 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 (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.

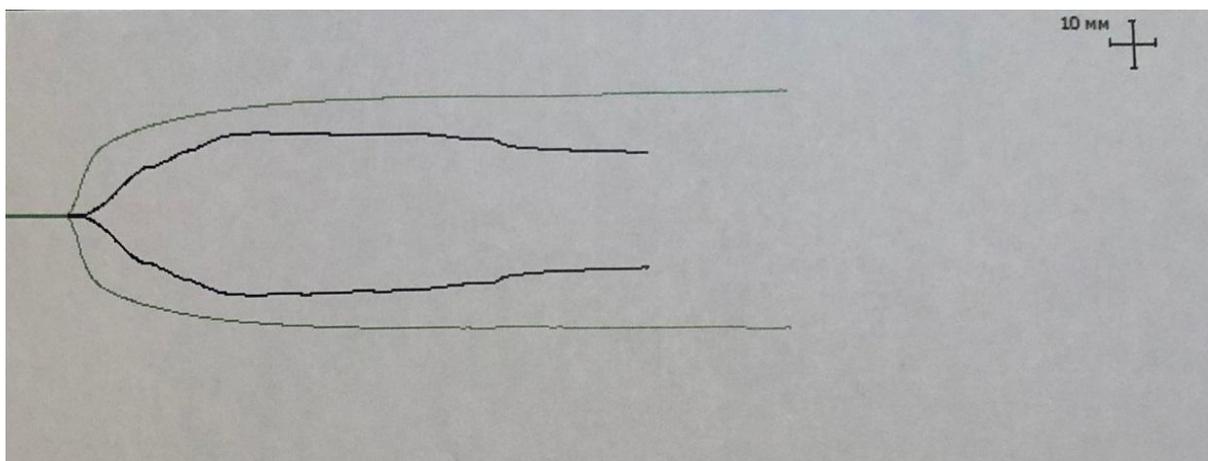


Рисунок 3 - Пациентка С., 20 лет (2А подгруппа). Тромбоэластограмма в момент кровотечения.

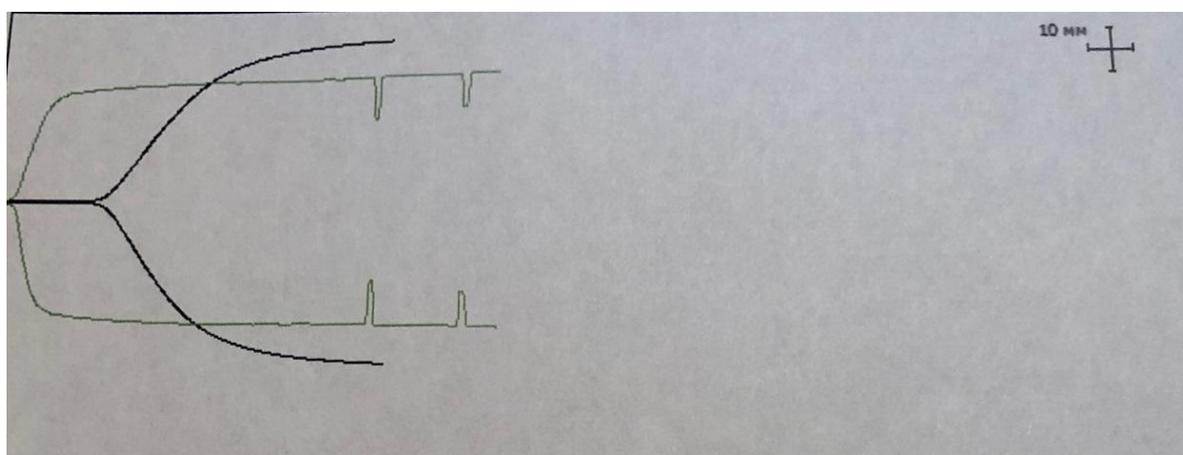


Рисунок 4 - Пациентка С., 20 лет (2А подгруппа). Тромбоэластограмма на фоне остановки кровотечения. Гиперкоагуляция на фоне приема транексамовой кислоты.

### **Результаты профилактических мероприятий после выписки.**

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 20 мг/сут. в течение 6 месяцев, 6 пациенткам препарат гестагена по 200 мг/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.

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  $98,75 \pm 1,8$  г/л до лечения; во 2 группе соответственно до  $115,6 \pm 3,7$  г/л через месяц после лечения и до  $128,3 \pm 1,7$  г/л через 3 месяца после лечения по

сравнению с  $111,4 \pm 0,6$  г/л до лечения; в 3 группе соответственно до  $118,4 \pm 3,3$  и  $122,3 \pm 2,5$  г/л против  $115,2 \pm 0,8$  г/л до лечения и  $121,2 \pm 2,7$  и  $124 \pm 1,8$  против  $117,2 \pm 1,6$  до лечения в 4 группе.

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 ( $p < 0,05$ ).

## 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 приобретенных 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 3000мг 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 объёма 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Аномальные маточные кровотечения. Современные представления о диагностике и лечении / **Крылов К.Ю.**, Новиков Е.И., Рухляда Н.Н., Никитенко К.В., Косачев А.В. // учебно-методическое пособие – СПб.: СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2019. – 24 с.

2. Наружные и внутренние кровотечения в акушерско – гинекологической практике / Рухляда Н.Н., **Крылов К.Ю.**, Новиков Е.И., Прохорович Т.И., Коновалова М.В., Воробцова И.Н. // Пособие для врачей. - СПб, 2018. - 28 с.

3. Экстренная и неотложная акушерско–гинекологическая помощь на догоспитальном этапе / Новиков Е.И., Рухляда Н.Н., Горбакова Л.Ш., Миннуллин Р.И., **Крылов К.Ю.**, Нуралиева М.С., Барсукова И.М. // Пособие для врачей. - СПб, 2017. – 36 с.

4. Аденомиоз: Хирургический подход и репродуктивные исходы / **Бирюкова Е.И.**, Рухляда Н.Н., **Крылов К.Ю.** // Акушерство и гинекология. - 2019. - №5. - С. 30-34.

5. Органосохраняющие операции при аденомиозе / Рухляда Н.Н., **Крылов К.Ю.**, **Бирюкова Е.И.** // Акушерство и гинекология. - 2019. - №5. - С. 86-89.

6. **Adenomyosis and adenomyomectomy experience / Rukhliada N.N., Krylov K.Y. // Global reproduction 2019; 02: 5-12.**

7. **Effective methods of pharmacologic hemostasis in gynecology / Krylov K.Y., Rukhliada N.N. // Global reproduction 2019; 01: 19-21.**

8. **Возможности органосохраняющих операций при аденомиозе в аспекте сохранения репродуктивной функции / Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Бирюкова Е.И. // Акушерство и гинекология. - 2018. - №7. - С. 120-124.**

9. Фармакологические методы терапии аномальных маточных кровотечений / Рухляда Н.Н., **Крылов К.Ю.**, Бирюкова Е.И., Новиков Е.И. // Медицинский алфавит. - 2017. - Т. 1. №5 (302). - С. 45-48.

10. Современный взгляд на этиопатогенез аномальных маточных кровотечений / **Крылов К.Ю.**, Рухляда Н.Н. // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. - 2017. - №2. - С. 84-86.

11. Использование трипторелина 11,25 мг в качестве предоперационной подготовки при симптомной миоме матки / Рухляда Н.Н., **Крылов К.Ю.** // Медицинский алфавит. - 2017. - Т.1. №3 (300). - С. 16-19.

12. Опыт использования тромбоэластографии в диагностике нарушений гемостаза при аномальных маточных кровотечениях в условиях стационара / **Крылов К.Ю.**, Рухляда Н.Н., Афончиков В.С., Каськов А.Ю. // Материалы 5-й научно - практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы внедрения инновационных технологий в практику скорой медицинской помощи». – Грозный. – 2017 г.

13. Влияние ингибиторов фибринолиза на показатели системы гемостаза у пациенток с аномальными маточными кровотечениями / **Крылов К.Ю.**, Рухляда Н.Н. // Материалы 5-й научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы внедрения инновационных технологий в практику скорой медицинской помощи». – Грозный. – 2017 г.

14. Новые возможности в терапии аномальных маточных кровотечений, связанных с аденомиозом / Рухляда Н.Н., **Крылов К.Ю.** // Скорая медицинская помощь. - 2016. - Т. 17. №3. - С. 61-64.