

Управление пубертатными и гинекологическими проблемами у людей с синдромом Ретта

Проф. д-р Озлем Дурал

Университет Стамбула, медицинский факультет, кафедра женских болезней и родовспоможения.

Подростки с особыми потребностями

Clinical Expert Series

«Менструальные и репродуктивные проблемы у подростков с физическими и развивающими нарушениями»

Элизабет Х. Квант и др.

Предпубертатное консультирование

- **Пубертат и менархе** → для подростков с физическими и/или умственными нарушениями, а также для их семей и лиц, осуществляющих уход, могут стать источником множества проблем.
- Такие подростки также находятся в группе повышенного риска в отношении сексуального насилия и нежелательной беременности.
- Несмотря на опасения, связанные с наступлением пубертата, многие из них способны справляться с менструальным циклом без специальных вмешательств.

Консультирование до наступления пубертата или менархе:

В этот период **не рекомендуется** медицинское вмешательство по следующим причинам:

1. Необходимо дать возможность завершить нормальный этап развития.
2. Важно убедиться в отсутствии патологий в области гениталий (подтвердить нормальное строение половых органов).
3. Следует исключить возможные эндокринные патологии, которые могут проявиться в рамках ННО (вероятно, имеется в виду определённая медицинская шкала или протокол обследования).

1,2

ОСНОВНЫЕ МЕНСТРУАЛЬНЫЕ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ:

- аномальное маточное кровотечение (особенно в первые 2–5 лет после менархе);
- дисменорея;
- проблемы менструальной гигиены;
- нарушения поведения и изменения настроения;
- группа пациентов с риском подвергнуться насилию;
- изменение частоты приступов (катамениальная эпилепсия).

НАРУШЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ НАСТРОЕНИЯ:

Могут проявляться в связи с менструацией и соответствовать признакам ПМС:

1. Приступы гнева.
2. Приступы плача.
3. Самоповреждение.
4. Поведение, социально неприемлемое.
5. Замкнутость и перепады настроения.

Примечание: причиной некоторых из этих симптомов может быть боль / дисменорея.

АНАМНЕЗ И ФИЗИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ:

- Необходимо установить коммуникацию с пациентом, учитывая уровень его умственного развития, а также способности слышать и говорить.
- Сбор анамнеза должен быть сосредоточен на текущих жалобах и тревогах подростка и его семьи, а также на оценке влияния этих проблем на качество жизни.
- Важное предубеждение в отношении этой группы пациентов — восприятие их как асексуальных.
- Необходимо проводить обучение по вопросам сексуальности, контрацепции и предотвращения сексуального насилия («HAYIR-GIT-SÖYLE» / «НЕТ-УЙТИ-РАССКАЗАТЬ»).

АНАМНЕЗ И ФИЗИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ (продолжение):

- Регулярный гинекологический осмотр не является обязательным.
- Если осмотр необходим, а эффективная коммуникация невозможна, его следует проводить под седацией.
- Вакцинация против ВПЧ рекомендуется для всех подростков и молодых женщин с ментальными и физическими нарушениями в возрасте от 9 до 26 лет — аналогично общей популяции.

Источник: American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 668: Menstrual Manipulation for Adolescents With Physical and Developmental Disabilities. *Obstet Gynecol*. 2016;128:e20–5.

3,4,5,6

МЕНСТРУАЛЬНАЯ МАНИПУЛЯЦИЯ

Мнение комитета

(The American College of Obstetricians and Gynecologists, Комитет по охране здоровья подростков)

Номер 668 • Август 2016 г.

(Заменяет мнение комитета № 448 от декабря 2009 г.)

Тема: Менструальная манипуляция у подростков с физическими и интеллектуальными нарушениями.

МЕНСТРУАЛЬНАЯ МАНИПУЛЯЦИЯ

В первую очередь необходимо исключить наличие АУК (аномального uterine кровотечения) и рассмотреть возможные причины:

1. Гинекологические патологии.
2. Трисомия 21 — дисфункция щитовидной железы.
3. Приём антипсихотиков — гиперпролактинемия.
4. Увеличение частоты СПКЯ (синдром поликистозных яичников) у пациентов с эпилепсией.

Источники:

- Prasher VP. «Синдром Дауна и нарушения работы щитовидной железы: обзор». Downs Syndr Res Pract. 1999;6:25–42.
- Herzog AG, Schachter SC. «Вальпроаты и синдром поликистозных яичников: заключительные мысли». Epilepsia. 2001;42:311–315.

МЕНСТРУАЛЬНАЯ МАНИПУЛЯЦИЯ

Необходимо определить основную проблему и жалобы пациента.

Следует обсудить реальные ожидания от лечения:

1. Как правило, сложно добиться полной аменореи (отсутствия менструаций).
2. Цель — уменьшить объём и продолжительность менструальных кровотечений, облегчить дисменорею (болезненные менструации), подавить овуляцию или предотвратить симптомы ПМС (предменструального синдрома).

Также следует обсудить преимущества и недостатки гормональных методов лечения.

МЕТОДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭСТРОГЕН

- При непрерывном применении ОК (оральных контрацептивов) частота аменореи составляет около 50%.
- В первые месяцы возможны прорывные кровотечения. Рекомендуется циклический приём в течение первых 2–3 месяцев, затем — непрерывный или пролонгированный режим.
- При непрерывном приёме предпочтительныmonoфазные препараты. Если прорывные кровотечения сохраняются, можно перейти на препараты с более высокой дозой этинилэстрадиола (20–30 мкг).
- Для пациентов с затруднениями при глотании таблетки можно измельчать до порошкообразного состояния.
- Требует ежедневного приёма, зависит от соблюдения режима пациентом.
- Применение противоэпилептических препаратов — согласно «Критериям медицинской пригодности для использования контрацептивов» США (The U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use).
- Лёгкое повышение риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (базовый риск для данной возрастной группы — 1–2 случая на 10 000 человек).
- У пациентов с иммобилизацией (ограничением подвижности) риск может быть выше?

- В группе пациентов с иммобилизацией не рекомендуется использовать новые поколения комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащие: дроспиронон, дезогестрел, гестоден.

Источники:

- Lidegaard O. и соавт., исследование о риске венозной тромбоэмболии при использовании оральных контрацептивов с различными прогестинами и дозами эстрогенов (Дания, 2001–2009 гг.), BMJ 2011; 343:d6423.
- Oedingen C. и соавт., систематический обзор и мета-анализ связи комбинированных оральных контрацептивов с риском венозной тромбоэмболии, Thromb Res 2018; 165:68.

2. Методы, содержащие только прогестерон (SADECE PROGESTERON İÇEREN YÖNTEMLER)

- Оральные контрацептивы, содержащие только прогестерон.
- Депо медроксипрогестерона ацетат (MPA).
- Внутриматочное средство с высвобождением прогестерона (BMC, RIA).

3. Оральный прогестерон (ORAL PROGESTERON)

- Регулярное применение прогестерона может уменьшить объём кровотечений у пациенток с ановуляторными циклами.
- Оральные контрацептивы, содержащие только прогестерон, могут использоваться для подавления менструации.
- Однако частота amenorei (отсутствия менструаций) при этом низкая, эффективность напрямую связана с регулярностью приёма.
- По этой причине такие методы обычно не являются приоритетным выбором.

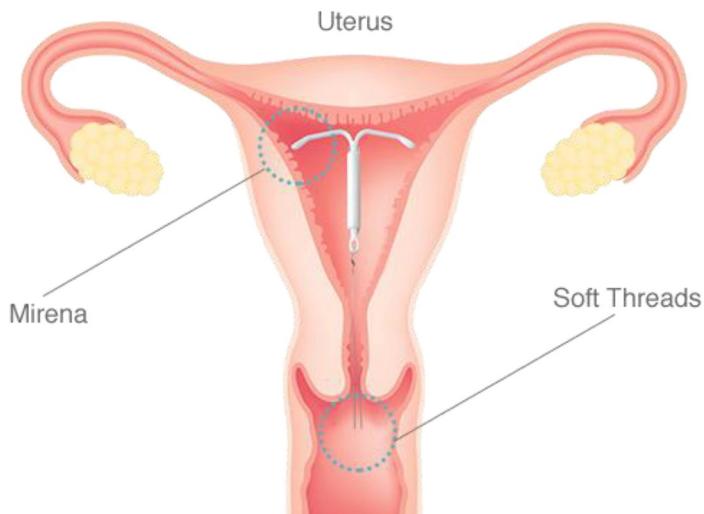
4. Депо МПА (DEPO MPA)



- Инъекции внутримышечно (IM) каждые 12 недель.
- В первые 3 месяца возможны нерегулярные межменструальные кровотечения. Если кровотечения сохраняются, инъекции можно делать каждые 10 недель, дополнительно применяя краткосрочный курс эстрогенов.
- Через год применения — amenoreia в 90% случаев.
- Возможный побочный эффект — небольшой прирост веса в первые 6 месяцев использования.

- Временное снижение минеральной плотности костей (МПК) — рекомендуется приём 3 порций молочных продуктов или их заменителей.
- Данная группа пациентов подвержена риску снижения МПК из-за: иммобилизации, недостаточного питания, приёма противоэпилептических препаратов.
- ACOG и SAHM рекомендуют оценивать продолжение лечения каждые 12 месяцев.
- Влияние на частоту эпилептических приступов.

2. Внутриматочное устройство с высвобождением прогестерона (RIA)



- Содержит 52 мг левоноргестрела.
- Через 3–6 месяцев применения у 50–60% пациенток наблюдается полная аменорея (отсутствие менструаций).
- Не зависит от соблюдения режима приёма пациентом.
- Эффективно в течение 5 лет.
- Для установки требуется общий наркоз.
- Не влияет на овуляторные/циклические симптомы.

3. Методы, не рекомендуемые для терапии первой линии

- Подкожные имплантаты с прогестероном — рассматриваются только в случае, если другие методы неэффективны, и у пациентки наблюдаются обильные менструальные кровотечения.
- Супрессия с помощью агонистов ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормона).
- Супрессия до наступления пубертата и менархе.
- Аблация эндометрия и гистероэктомия.

4. Проблемы у подростков с эпилепсией

- Когнитивные нарушения наблюдаются примерно у 10–20% пациентов с эпилепсией.
- У около 30% пациентов с эпилепсией наблюдается катамениальная эпилепсия (связь приступов с менструальным циклом).

- Увеличение частоты приступов связано с изменением соотношения эстрогенов и прогестерона в следующие периоды:
 1. Периовуляторный (вокруг овуляции).
 2. Перименструальный (вокруг менструации).
 3. У пациенток с ановуляцией — низкий уровень прогестерона в лuteиновой фазе.
- Показано, что применение прогестерона в лутеиновой фазе или использование DMPA (депо-медроксипрогестерона ацетата) у таких пациентов значительно снижает частоту приступов.
- Считается, что непрерывный приём комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может привести к аменорее и тем самым снизить частоту приступов.
- Некоторые противоэпилептические препараты могут влиять на уровень цитохрома P450 в печени, что, в свою очередь, может снизить эффективность гормональных препаратов. (См. «The U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use» — Критерии медицинской пригодности для использования контрацептивов, США).
- У пациентов, принимающих КОК, может наблюдаться снижение уровня ламотриджина в крови, что требует корректировки дозировки.

Источник: Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. Expert Rev Clin Pharmacol 2010;3:183–92.

Предпочтения в выборе гормональных методов (Hormonal Yöntemlerin Tercih Edilme Eğilimleri)

Данные за 2006–2011 гг. (31,7% визитов в клинику до менархе):

1. ОКС (оральные контрацептивы) — 42%.
2. Депо МПА (депо-медроксипрогестерона ацетат) — 11,6%.
3. ВМС с левоноргестролом (РИА) — 2,8%.

Данные за 1998–2003 гг.:

1. Депо МПА — 59%.
2. ОКС — 17%.

Источник: статья «Trends in Menstrual Concerns and Suppression in Adolescents With Developmental Disabilities» (Журнал подросткового здоровья — Journal of Adolescent Health). Авторы: Yolanda A. Kirkham, Lisa Allen, Sari Kives, Nicolette Caccia, Rachel F. Spitzer, Melanie P. Ornstein.

Синдром Ретта (Rett Sendromu)

- У девочек с синдромом Ретта наблюдаются различные траектории полового созревания: раннее начало адренархе, поздняя менархе, затяжное половое созревание (Knight O и др., 2013; Killian JT и др., 2014).
- Эпилептическая активность может влиять на уровень стероидных гормонов, а также на уровеньекс-стериоидсвязывающего глобулина, что может приводить к нарушениям менструального цикла.
- Высокая частота дисменореи (Hamilton и др., 2012).
- Сниженное содержание минералов, низкая минеральная плотность костей и в 3–4 раза повышенный риск переломов.

19,20,21,22

Оригинальный отчёт

Особенности менструации и управления менструацией у лиц с синдромом Ретта

Авторы:

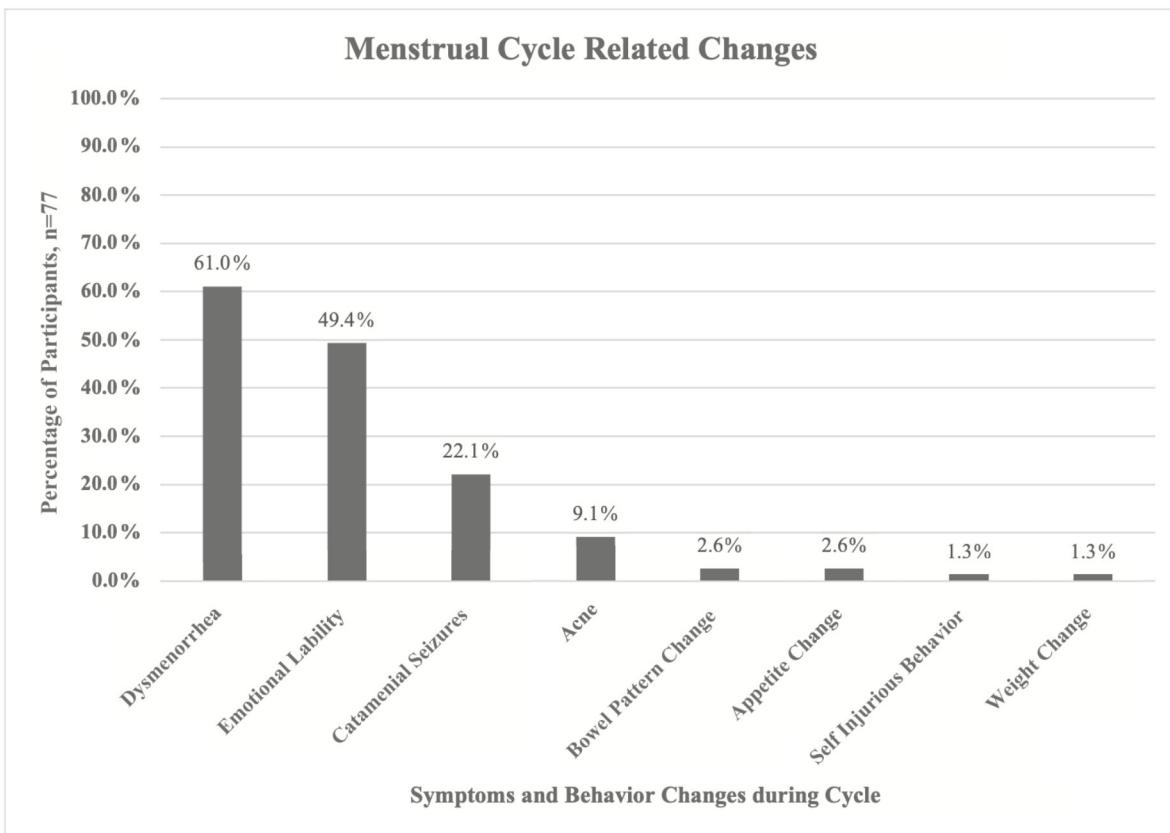
- Kristen N. Humphrey BS^{1,*};
- Paul S. Horn PhD²;
- Shannon M. Standridge DO, MPH²⁵;
- Leanne Olshavsky MD³;
- Lisa Reebals CNP⁴.

Учреждения:

1. Медицинский колледж Университета Цинциннати, Цинциннати, Огайо.
2. Отделение детской неврологии, Детская больница Медицинского центра Цинциннати, Цинциннати, Огайо.
3. Отделение акушерства и гинекологии, больница Христа, Цинциннати, Огайо.
4. Отделение детской и подростковой гинекологии, Детская больница Медицинского центра Цинциннати, Цинциннати, Огайо.
5. Кафедра педиатрии, Медицинский колледж Университета Цинциннати, Цинциннати, Огайо.

Основные результаты исследования:

- Проведено долгосрочное наблюдение за 77 девушками с синдромом Ретта.
- Средний возраст менархе (первой менструации) сопоставим с нормой — 12,2 года.
- Средняя продолжительность менструального цикла — 21–34 дня, средняя длительность менструации — 7 дней или меньше.
- Наиболее распространённые нарушения менструального цикла:
 - дисменорея (болезненные менструации) — 61 %;
 - эмоциональные симптомы — 49 %.
- Частота катамениальных (связанных с менструальным циклом) приступов — 22 %.



Изменения, связанные с менструальным циклом (согласно графику):

- отмечены изменения в работе кишечника, аппетите, поведении (самоповреждающее поведение), а также в весе.

Гормональная терапия для управления менструацией:

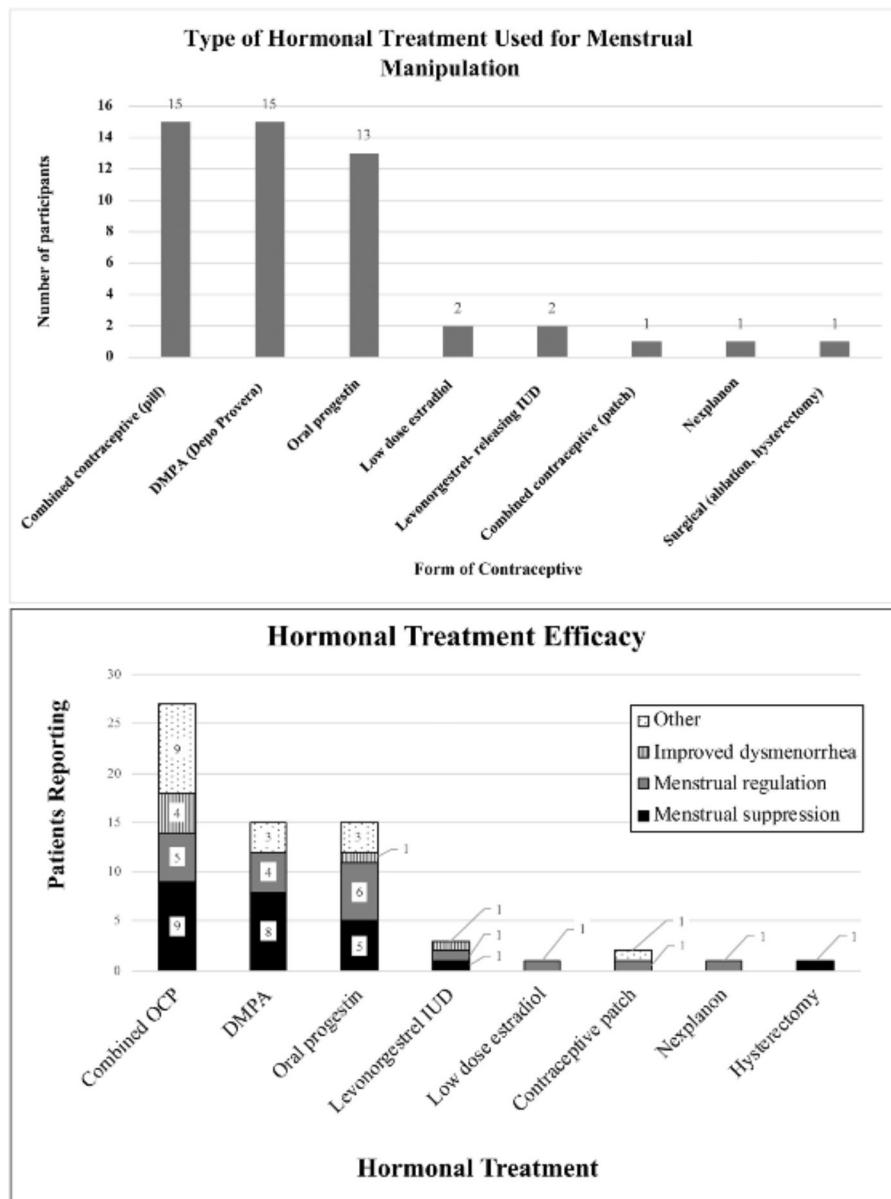
- 67 % участниц получали гормональную терапию для управления менструацией.
- Причины назначения гормональной терапии:
 - подавление менструации (супрессия) — 60 %;
 - нерегулярность менструального цикла — 38 %;
 - дисменорея — 26 %;
 - эмоциональные симптомы — 26 %;
 - катамениальные эпилептические приступы — 18 %.

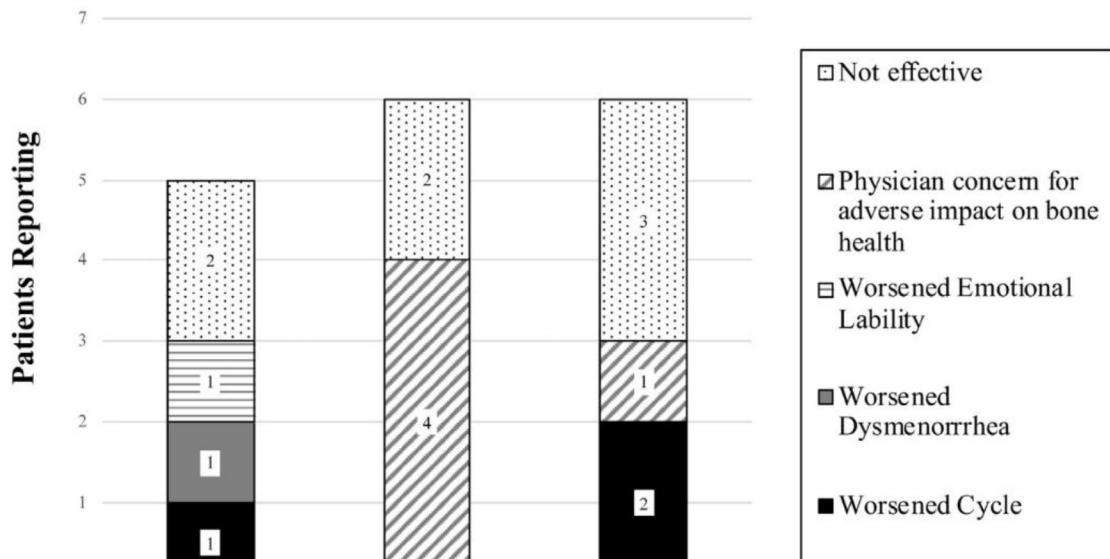
Дополнительные выводы:

- у девушек с синдромом Ретта минеральная плотность костей, как правило, ниже, чем у сверстников без синдрома;
- дополнительные риски связаны с ограниченной подвижностью и плохим питанием.
- Причина катамениальной (связанной с менструальным циклом) эпилепсии может быть связана с изменениями уровня эстрогена и прогестерона.
- В ограниченных сериях исследований показано, что лечение с применением «Депо» и пероральных (оральных) прогестиновых препаратов эффективно при катамениальной эпилепсии.

- Несколько недавних исследований (Roden RC и др., 2020) показали, что применение препарата «Депо МПА» у пациентов с церебральным параличом не связано со снижением минеральной плотности костей.
- У девочек с синдромом Ретта рекомендуется проводить базовую оценку минеральной плотности костей (КМУ) до начала лечения, особенно у тех, кто страдает иммобилизацией или принимает противосудорожные препараты.

2. Диаграммы:





- Первая диаграмма иллюстрирует **типы гормональной терапии, применяемой для регуляции менструации**, а также **эффективность гормональной терапии** (улучшение состояния при дисменорее, регуляция менструального цикла и т. д.).
- Вторая диаграмма показывает **отзывы пациентов** о побочных эффектах гормональной терапии, включая:
 - неэффективность лечения;
 - опасения врачей по поводу негативного влияния на здоровье костей;
 - ухудшение эмоциональной лабильности;
 - усиление дисменореи (болезненных менструаций);
 - ухудшение менструального цикла.

3. Рекомендации (ÖNERİLER):

- Собрать подробный менструальный анамнез, включая информацию о катамениальной эпилепсии и дисменорее.
- Подобрать варианты гормональной терапии с учётом потребностей пациентки и лиц, осуществляющих уход за ней.
- Оценить соотношение рисков и пользы от проводимой терапии.
- Провести оценку рисков для здоровья костей, включая анализ иммобилизации и минеральной плотности костной ткани.