МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИСЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»

На правах рукописи

САЛЬНИКОВА
Ирина Александровна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ОТ МЕНАРХЕ ДО 18 ЛЕТ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корр. РАН
Уварова Е.В.

Москва – 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….…....4

ГЛАВА 1. ЛЕЧЕНИЕ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ОТ МЕНАРХЕ ДО 18 ЛЕТ (обзор литературы) ……..……..…….……16

1.1 Аномальные маточные кровотечения в структуре заболеваемости детей и подростков……...……..……16

1.2 Современные методы лечения аномальных маточных кровотечений от менархе до 18 лет……..……20

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…....…….…….34

2.1 Материал исследования……...…….……...34

2.2 Дизайн исследования……...…….……..34

2.3 Методы исследования……..41

2.3.1 Общеклинические методы исследования……42

2.3.2 Лабораторно-инструментальные методы исследования……..……..44

2.3.3 Методы исследования эффективности лечения……..48

2.4 Статистическая обработка полученных данных ……..…….…49

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ…..……..52

3.1 Особенности клинико-лабораторных и анамнестических данных пациенток……52

3.2 Оценка эффективности гемостатических схем медикаментозного лечения аномальных маточных кровотечений…….....79

3.2.1 Остановка АМК негормональными гемостатическими средствами.....79

3.2.2 Остановка АМК с применением лекарственных препаратов с фиксированным сочетанием эстрогенов и гестагенов (КОК).....89

3.2.3 Остановка АМК с применением лекарственных монопрепаратов с гестагенами…….…….94

3.3 Оценка эффективности лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК……...……...……..…...…101

3.3.1 Особенности менструального цикла при отсутствии лечения после остановки АМК……..……..102
3.3.2 Результаты использования негормональной комплексной терапии после остановки АМК…….…....103
3.3.3 Результаты лечения фиксированными сочетаниями эстрогенов и гестагенов (КОК) после остановки АМК…….....109
3.3.4 Результаты лечения монопрепаратами с гестагенами после остановки АМК……...119
3.4. Особенности микроценоза половой системы пациенток с АМК в возрасте до 18 лет…...……..…….129
3.5 Оценка эффективности разработанного алгоритма лечения пациенток с АМК от менархе до 18 лет……..……..……...…132
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....…136
ВЫВОДЫ…….……154
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….……156
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……...….…158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...161
Приложение 1: Алгоритм выбора метода остановки АМК……..……...177
Приложение 2: Алгоритм выбора лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК…….……178
Приложение 3: Дизайн проспективного исследования……..…179

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Репродуктивное здоровье детей и подростков определяет демографическое будущее государства. В Российской Федерации по данным углубленной диспансеризации подростков в возрасте до 14 лет доля практически здоровых детей составила 16,4%, а у 22,8% детей впервые выявлены заболевания, ассоциированные с нарушениями репродуктивной функции не только в будущем, но и в текущем периоде жизни [1]. В структуре гинекологической заболеваемости девушек России от менархе до 18 лет с частотой до 48% выявляют аномальные маточные кровотечения (АМК) [2-14]. Данные мировой популяционной статистики свидетельствуют о частоте, равной 8-30% [15-25].

Согласно используемой с 1999 года международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) маточное кровотечение у подростков обозначается как «избыточные менструации в пубертатном периоде» (код N92.2) [26], начинающемся с момента появления у девочки первой менструации и способности к зачатию. В классификационной системе STRAW+10, разработанной международной группой экспертов и описывающей процесс старения репродуктивной системы здоровой женщины, период от менархе до стабильного установления полноценных овуляторных циклов отнесен к раннему репродуктивному периоду [27].

Маточные кровотечения у девушек в возрасте до 18 лет имеют высокую частоту осложнений, склонность к затяжному течению болезни и рецидивам, частота которых составляет до 33-69% и не снижается, несмотря на длительный период изучения этого заболевания [2, 3, 5-17, 22-25, 28-31].

Учитывая разработанные и принятые в мире в последнее десятилетие стандарты терминологии, классификацию и критерии АМК, логично предположить наличие четких клинических рекомендаций по ведению пациентов с этим заболеванием. Но, несмотря на большое количество научных обзоров и мета-анализов, включающих значимое количество рандомизированных клинических исследова-

ний, алгоритмы лечения АМК столь многогранны, что выбор наиболее рациональной тактики лечения больной практикующим врачом сложен.

Приоритет медикаментозного лечения АМК отражен в современных клинических рекомендациях по лечению этого заболевания. Для лечения АМК применяют лекарственные препараты, содержащие эстрогены, гестагены или их комбинацию, левоноргестрел-содержащую внутриматочную систему (ЛНГ-ВМС), даназол, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), а также антифибринолитические средства и нестероидные противовоспалительные препараты [5-13, 15-23, 32-38].

Для лечения АМК у подростков практически не применяют даназол, а-ГнРГ, а также крайне редко используют ЛНГ-ВМС. Несмотря на высокую частоту использования в лечении АМК гестаген-содержащих и комбинированных эстроген-гестагенных (КОК) препаратов, на сегодняшний день отсутствуют масштабные научные исследования по сравнению эффективности лечения АМК этими лекарственными средствами. Анализ изученных алгоритмов лечения АМК позволяет заключить, что для каждой группы препаратов существует своя категория пациентов и критериев выбора терапии, но режим назначения, доза лекарственных средств, тип эстрогенного и прогестагенного компонентов для лечения АМК в возрасте до 18 лет в разных научных обзорах и рекомендациях варьируют.

Отдельного внимания заслуживает вопрос проведения противорецидивной терапии АМК. Ряд авторов считает возникновение рецидивов АМК в пубертатном периоде закономерным явлением вследствие незавершенности формирования стойких взаимосвязей яичников с гипоталамо-гипофизарной системой и указывает на возможность спонтанного прекращения рецидивов АМК через 3-5 лет от момента менархе [12, 23, 29, 36, 39, 40]. Противоположное мнение базируется на доказательствах необходимости противорецидивной терапии АМК, но при этом разнятся выводы о наиболее эффективной схеме и длительности такой терапии в раннем возрасте (до 18 лет) [2, 3, 7, 8, 12, 18, 35].

Приведенные данные свидетельствуют о научной и практической важности усовершенствования дифференцированного комплексного лечебного воздействия,

последовательно направленного на остановку маточного кровотечения, на регуляцию ритма менструации, на нормализацию состояния репродуктивной системы и, тем самым, профилактику рецидивов и нежелательных отдаленных последствий заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы выбора наиболее эффективной схемы терапии маточного кровотечения у подростков и поиска предикторов успешности лечения активно исследуются российскими и зарубежными научными группами ввиду высокой актуальности данной проблемы.

Особенности остановки АМК препаратом транексамовой кислоты описаны в работах Bryant-Smith A.C., Naoulou B., Lukes A.S., Wardrop D., Perriera L., Leminen H., Freeman E.W., Zhang Y.W., Thorne J.G., O'Brien S.H., однако для подростков с АМК изучаемые режимы назначения препарата и указанные в клинических рекомендациях разовые дозы до сих пор не обоснованы и потому варьируют от 500 мг 3 раза в сутки до 1000 мг 4 раза в сутки [5-13, 19, 23, 33, 37, 41].

Несмотря на представленную в мировых и российских клинических рекомендациях и сравнительных исследованиях Lethaby A., Heikinheimo O., Fraser I., Bradley L.D., Srivaths L.V., Haamid F., Dowlut-McElroy T., Maybin J.A., Hurwitz A., Nappi R.E., Uhm S. высокую эффективность применения комбинированных эстроген-гестагенных препаратов (КОК) для остановки АМК без органической патологии, до сих пор в мире нет аннотированных показаний и установленных схем их использования. Кратность применения КОК варьирует от 2 до 4 раз в сутки при суммарной суточной дозе этинилэстрадиола (ЕЕ) от 60 до 120 мкг [4, 5, 7, 14, 19, 22, 23, 29, 30, 33, 34-37, 41].

В последние годы такие исследователи, как Lethaby A., Vestergaard P., Santos M., Bofill Rodriguez, Hickey M., Karakus M., Kakarla, N. активно изучают аспекты применения прогестагенов для остановки АМК у подростков. Однако вид прогестагена, разовая доза и кратность их применения в литературных источниках разных стран различаются [5, 8-13, 19, 25, 33, 41].

Спорным вопросом является выбор препарата для регуляции ритма менструаций после остановки АМК и длительности такого лечения. Мнения исследователей по этому вопросу расходятся от применения витаминных комплексов до необходимости применения КОК или прогестагенов. Не менее спорным является вопрос о длительности назначения лечения. Препараты КОК рекомендуется применять как в циклическом, так и в пролонгированном режимах, для прогестагенов предлагаются варианты лечения с 5, 11, 12 или 16 дня менструального цикла, а длительность противорецидивного лечения варьирует от одного до нескольких лет. Существенный вклад в изучение данной проблемы внесли Шульженко Е.В., Кучумова О.Ю, Веселова Н.М., Тагирова А.А., Андреева В.О., Лободина И.М., Саидова Р.А., Сибирская Е.В., Хурасева А.Б., Пасман Н.М., Яхонтова М.А., Машталова А.А. и другие российские специалисты.

В ряде работ выдвигается предположение о значимой предиктивной роли в определении исхода терапии частых ОРВИ и/или хронических заболеваний органов ротоносоглотки, состояния хронического стресса, десинхронизации полового развития, острых и хронических воспалительных заболеваний органов брюшной полости и полости малого таза [2, 42].

Таким образом, поиск маркеров, определяющих выбор наиболее эффективного лечения АМК у девушек в возрасте до 18 лет остается актуальным вопросом акушерства и гинекологии, а уточнение эффективности и переносимости различных схем лечебного воздействия как для остановки, так и для профилактики рецидива АМК у подростков требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: усовершенствовать тактику лечения пациенток с аномальными маточными кровотечениями от менархе до 18 лет на основании уточнения особенностей развития заболевания, оценки ближайших и отдаленных результатов различной терапии и определения прогностических критериев эффективности лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру основных причин и клинико-лабораторно-инструментальные характеристики пациенток с АМК в возрасте от менархе до 18 лет.

2. Уточнить эффективность и определить прогностическую значимость различных вариантов остановки АМК с учетом возраста пациенток, анализа динамики клинических проявлений и лабораторных параметров.

3. Провести сравнительную оценку эффективности различных вариантов лечения после остановки АМК в зависимости от возраста, числа рецидивов заболевания, гормональных параметров и микробиоценоза влагалища.

4. Разработать и оценить эффективность алгоритма дифференцированного подхода к выбору схемы лечения для остановки АМК и регуляции менструаций у пациенток в возрасте до 18 лет на основании полученных результатов исследования.

Научная новизна работы

В результате проведенного исследования изучена структура причин маточного кровотечения в зависимости от возраста пациенток и определены прогностически неблагоприятные факторы течения заболевания, что углубляет имеющиеся представления о диагностике и объеме обследования подростков с аномальным маточным кровотечением.

Выявленные особенности микроценоза пристеночной флоры влагалища у пациенток с рецидивирующим течением заболевания открывают перспективы дальнейшего углубленного изучения состояния микроценоза влагалища и матки и взаимосвязи его с клиническими проявлениями маточного кровотечения у пациенток в возрасте до 18 лет.

В работе определены зависимости между суточной дозой применяемых для остановки маточного кровотечения препаратов и их эффективностью, а также частотой возникновения нежелательных побочных реакций у девушек до 18 лет. Впервые доказана высокая эффективность и хорошая переносимость применения

дидрогестерона в суточной дозе 30 мг для лечения маточного кровотечения у подростков, что указывает на несостоятельность ранее сформулированных положений о неэффективности применения прогестеганов для лечения АМК. Выявленные взаимосвязи позволяют изменить подход к выбору метода остановки маточного кровотечения у пациенток в возрасте от менархе до 18 лет.

В ходе исследования впервые установлены и подтверждены математико-статистическими методами маркеры, определяющие эффективность лечения подростков с аномальными маточными кровотечениями. С учетом выявленных предикторов рецидива заболевания, разработаны модели прогноза исходов лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций после остановки маточного кровотечения у девушек в возрасте до 18 лет. На основании полученных результатов предложено изменение методики определения наиболее эффективного лечения, а также новый подход к оценке риска развития рецидивирующего характера заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изученные и описанные динамические изменения лабораторных параметров (данные гемостазиограммы, гормонов крови, ультразвукового исследования органов малого таза и параметров микроскопического исследования и результатов пцр в реальном времени цервико-вагинального секрета) на фоне и после окончания лечения позволили определить достоверные маркеры и апробировать их клиническую состоятельность для мониторинга результатов терапии.

В работе обоснована необходимость уменьшения суточной дозы этинилэстрадиола в составе комбинированных эстроген-гестагенных препаратов для остановки АМК до 60-90 мкг при дробном приеме каждые 4-6 часов у пациенток до 18 лет для снижения частоты нежелательных побочных реакций. Определена корреляционная связь между индексом массы тела пациентки и эффективностью остановки кровотечения препаратом транексамовой кислоты. Доказана высокая эффективность и отсутствие нежелательных побочных реакций при остановке АМК дидрогестероном в суточной дозе 30 мг.

На основании результатов исследования подтверждена необходимость проведения лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК, и обоснована его длительность. Определены клинико-анамнестические предикторы и разработаны прогностические модели эффективности лечения. Представлена роль дисбиотических нарушений вагинальной микробиоты в качестве одного из триггерных механизмов развития рецидивов АМК, что указывает на необходимость углубленного исследования микробиоты влагалища.

Использование в практической работе предложенных прогнозных формул расчета возникновения риска рецидива заболевания, а также учет критериев, указывающих на высокий риск рецидива АМК после отмены лечения, делают возможным выбор предиктивной тактики диспансерного наблюдения пациенток.

На основании полученных результатов нами оптимизирован алгоритм дифференцированной терапии АМК у пациенток от менархе до 18 лет, который позволил улучшить прогноз течения заболевания за счет снижения частоты рецидивов АМК.

Методология и методы исследования

Проведено обследование и лечение 545 пациенток с аномальным маточным кровотечением в возрасте от менархе до 18 лет на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Сухих Г.Т.). Исследование носило ретроспективно-проспективный характер.

В ретроспективное исследование включили данные медицинской документации 400 человек, что позволило изучить структуру этиологических факторов АМК в возрасте до 18 лет. После исключения 45 пациентов с выявленными органическими причинами АМК, на основании анализа клинико-лабораторных параметров и данных инструментальных методов обследования 355 подростков, был составлен «клинический портрет» пациента с АМК в возрасте до 18 лет. Данные обследования 145 пациенток проспективной группы исследования изучены и сопоставлены с характеристиками пациенток ретроспективной группы.

Следующим этапом была проведена оценка эффективности остановки АМК негормональными у 155 и гормоно-содержащими препаратами у 200 пациентов и последующей регуляции ритма менструаций после остановки АМК у 224 человек, из которых негормональную терапию принимали 68 пациенток, лечение монофазными КОК – 76 человек и прогестагенами – 80 подростков. На основании математических методов расчета с учетом выявленных критериев риска возникновения рецидива маточного кровотечения был разработан алгоритм дифференцированного подхода к выбору схемы гемостатической и регулирующей ритм менструаций терапии у пациентов с аномальными маточными кровотечениями в возрасте до 18 лет, в соответствии с которым проведено лечение 145 пациенток (проспективное исследование).

В работе использовались следующие методы диагностики: данные анамнеза, физикальное обследование, включающее оценку стадии полового развития, гинекологическое обследование, стандартное лабораторное обследование, ультразвуковое обследование, изучение микроценоза пристеночной микрофлоры влагалища методом микроскопического исследования и при проведении полимеразно-цепной реакции (пцр).

Клиническая часть работы выполнена во 2 гинекологическом отделении (гинекологии детей и подростков) (руководитель – член-корр. РАН, д.м.н., профессор Е.В. Уварова). Весь объем клинических обследований, а также изучение гормонального профиля были проведены в научно-диагностической лаборатории (заведующий – д.б.н. Т.Ю. Иванец), изучение параметров гемостазиограммы – в лаборатории клинической иммунологии (заведующий – д.м.н. Л.И. Кречетова), ультразвуковые исследования – в отделении ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии (заведующий – к.м.н. Е.А. Филиппова), а также ультразвуковой и функциональной диагностики (заведующий – д.м.н., проф. А.И. Гус)., микроскопию мазков проводили в лаборатории микробиологических методов (заведующий – д.м.н. Т.В. Припутневич), ПЦР в режиме реального времени – в лаборатории молекулярно-генетических методов (заведующий - доктор биологиче-

ских наук Д.Ю. Трофимов) на базе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программы IBM SPSS Statistics Версия 17. Различия расценивались статистически значимыми при $p<0,05$. Анализ результатов осуществлялся при помощи статистических программа SPSS V22.0 (США), электронных таблиц «Microsoft Excel» с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Аномальное маточное кровотечение у пациенток в возрасте до 18 лет в 2 раза чаще возникает в первые 4 года после менархе, имеет хроническое (86%), в том числе рецидивирующее (73%; 1-6 эпизодов) течение, и лишь у 10% девочек-подростков является следствием «органической» патологии матки. Прогностически неблагоприятными факторами течения АМК являются отсутствие лечения в течение 2 и более недель (76%), пролонгированные (до 6 месяцев) психотравмирующие ситуации (69%), персистенция (67%) преимущественно фолликулярной (76%), а не желтого тела (24%) кисты яичника, аллергические реакции, проявления дисплазии соединительной ткани (по 34%) или заболевания желудочно-кишечного тракта (26%).

2. При сопоставимом конечном результате использования монофазных КОК (100%), гестагенов (100%) и транексамовой кислоты (96%) решающее значение для скорости остановки АМК в возрасте до 18 лет имеет суточная доза препаратов: для КОК – 60-90 мкг этинилэстрадиола с дробным приемом каждые 4-6 часов для нивелирования побочных эффектов; для гестагенов – 30 мг дидрогестерона; для транексамовой кислоты – пересчет на 1 кг массы тела, но не менее 2 г в сутки. Высокая частота побочных реакций при пероральном приеме микронизированного прогестерона (40%) не позволяет считать его приемлемым при лечении АМК у девственниц.

3. Отсутствие лечения после остановки АМК сопряжено с 70% частотой рецидива заболевания в течение 1-2 месяцев. Комплекс с витаминами эффективен у девушек в возрасте до 14 лет с первым эпизодом АМК при отсутствии воспаления половых органов. Прогностически благоприятными факторами отсутствия рецидивов АМК после отмены КОК являются стойкая нормализация уровня ЛГ и соответствие влагалищного биотопа состоянию нормоценоза вне связи с морбидным и исходным гормональным фоном и возрастом пациентки. Применение КОК по схеме 21+7 менее эффективно в пролонгированном режиме более 3 месяцев ($p<0,04$), вне зависимости от вида прогестагена. Определяющими критериями эффективности регуляции менструации гестагенами является пролонгированный циклический прием не менее 3 месяцев, нормализация уровня ЛГ и отсутствие гиперэстрогении (более 196 пмоль/л) после отмены препаратов. У подростков в возрасте 15 лет и старше применение гестагенов с 11 по 25 день после остановки АМК достоверно более эффективно (70,8%), чем с 16 по 25 (27,8%) день менструального цикла ($p=0,019$).

4. Математические модели прогноза эффективности лечения позволили оптимизировать дифференцированный подход к выбору терапии пациенток с АМК и повысить её эффективность до 73% при использовании негормональной комплексной терапии, до 62% - при использовании КОК и до 81% - гестагенов по сравнению с 59%, 43% и 57,5%, соответственно, в ретроспективной группе.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в выборе темы научного исследования, постановке цели и задач работы, проведении клинического исследования, ведении и лечении пациентов. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка полученных данных, обобщение и интерпретация результатов с разработкой алгоритма ведения пациентов с АМК в возрасте от менархе до 18 лет. Автор лично участвовала в написании и публикации научных статей по теме диссертации.

Соответствие диссертации паспорту полученной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность выполненного исследования определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование (545 пациентов), применением современных методов статистической обработки данных.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации представлены на XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя-2018» (2018), XXXI Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (2018), XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя - 2019» (2019), XII и XIII Региональных научно-образовательных форумах «Мать и дитя» (2019, 2020), III Научно-практической конференции с научным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи» (2019), XXXIV и XXV Юбилейном всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (2018, 2019), XII и XIV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (2018, 2020).

Работа обсуждена на межклинической конференции 2 гинекологического отделения (19 февраля 2021г.) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (4 марта 2021 г., протокол № 1).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе 2-го гинекологического отделения и в учебном процессе в виде лекций для врачей регионов России и врачей-ординаторов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По теме исследования опубликовано 22 научных работы, в том числе 5 - в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 176 страницах компьютерного текста в традиционной форме. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материала и методов, глав по результатам собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращения, списка использованной литературы и 3 приложений. Иллюстрированный материал представлен 30 таблицами и 51 рисунком. Библиографический указатель включает 148 источников литературы, в том числе 65 отечественных и 83 зарубежные работы.

ГЛАВА 1. ЛЕЧЕНИЕ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ОТ МЕНАРХЕ ДО 18 ЛЕТ

1.1 Аномальные маточные кровотечения в структуре заболеваемости детей и подростков

С частотой до 48% в структуре гинекологической заболеваемости подростков выявляют аномальные маточные кровотечения (АМК) – патологические по частоте, регулярности и/или интенсивности кровопотери, обусловленные функциональными или структурными изменениями эндо- и миометрия у девочек-подростков с возраста менархе до 18 лет [2-12, 15, 24]. В мире этому заболеванию подвержены 8-30% популяции девушек пубертатного периода, что вносит негативный вклад в состояние гинекологического здоровья девочек ввиду тяжелых клинических проявлений, высокой частоты осложнений, склонности к рецидивам и затяжному течению болезни [15-25, 28-31]. Так, в Швеции у 73% обследованных подростков имел место хотя бы один эпизод АМК, у 43% - два и более эпизода АМК, притом лечение получала лишь пятая часть пациентов. Врачи США отмечают, что в 61% случаев АМК требуют госпитализации в связи с наличием сопутствующих заболеваний и/или осложнений, в 63% при госпитализации - проведения гемотрансфузии [43]. Заболевание снижает качество жизни девочек в трудном для подростка и его семьи периоде огромных физических и психологических изменений – пубертатном периоде. С клинической точки зрения особенно важными представляются данные о высокой частоте сохранения патологического процесса репродуктивной системы (82%) на протяжении многих лет жизни больных с АМК [2, 5-13, 15, 16, 18-20, 22-25, 28-30, 44].

Факторами, затрудняющими определение частоты данной патологии и выбор наиболее рациональной терапии, являются несогласованность врачей в терминологии, отсутствие четких критериев АМК и единого понимания патогенеза процесса.

На сегодняшний день эксперты Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) предложили считать аномальным маточным кровотечением (АМК) любое патологическое по объему кровопотери и/или частоте возникновения кровотечение из матки [45, 46, 47, 48]. Термин был принят к использованию экспертами ВОЗ, Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), Национального института здоровья США (NIH), Американского колледжа акушерства и гинекологии (ACOG), Королевского колледжа акушерства и гинекологии Великобритании (RCOG), Европейского колледжа акушерства и гинекологии (ECOG), Новозеландского колледжа акушеров-гинекологов (RANZCOG) [5, 30]. Наиболее часто употребляемые ранее обозначения этого патологического состояния, такие как «меноррагия», «метроррагия», «менометроррагия», «гиперменорея», «полименорея», «дисфункциональное маточное кровотечение» в настоящее время не рекомендованы к использованию. Однородность терминологии должна улучшить коммуникацию врачей, помочь при проведении и интерпретации фундаментальных исследований и при составлении клинических рекомендаций, а также при учете нозологии органами здравоохранения и в осуществлении контроля за общим состоянием пациентов [32, 46, 47, 49, 50].

Экспертами FIGO предложено описывать характеристики АМК четкими критериями: регулярность цикла, частота менструаций, продолжительность менструации и объем кровопотери [46, 47]. К параметрам нормального менструального цикла женщины среднего репродуктивного периода отнесены: регулярные менструации, возникающие в период ±9 дней от ожидаемой менструации, длительность менструального цикла от 24 до 38 дней, длительность менструации до 8 дней включительно, объем кровопотери за одну менструацию до 80 мл и отсутствие межменструальных кровяных выделений [46, 47]. Все кровотечения, выходящие за пределы «нормального», должны относиться, по мнению экспертов, к аномальным.

Следует учитывать, что в первый год от менархе интервал между менструациями может достигать 45 дней, что было установлено в ходе проведения долго-

временных крупномасштабных исследований [23, 50]. Однако в течение первых трех лет от менархе у 60-80% подростков длительность менструального цикла укорачивается и соответствует нормативу в 24-38 дней [23, 47, 50].

Объем кровопотери в 80 мл – трудноопределяемый в повседневной практике показатель. Однако доказанная связь кровопотери более 80 мл с достоверной клинической субъективной оценкой тяжести кровопотери самой пациенткой, позволила рекомендовать в практическом здравоохранении при оценке объема кровопотери ориентироваться на общий статус пациента и данные клинических методов обследования [46, 47, 51, 52].

Согласно действующей в России международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) для АМК пубертатного периода определен код N92.2 с расшифровкой как «избыточные менструации в пубертатном периоде» (excessive menstruation at puberty). Определены три варианта заболевания: чрезмерное кровотечение, ассоциированное с установлением менструаций (excessive bleeding associated with onset of menstrual periods); пубертатная меноррагия (pubertal menorrhagia); пубертатные кровотечения (puberty bleeding) [26]. Эта классификация основана на сроке возникновения и цикличности АМК и не отражает причин заболевания.

В 2011 году Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) предложила и внедрила в использование этиологическую классификацию аномальных маточных кровотечений у небеременных женщин репродуктивного возраста. В соответствии с определенными этио-патогенетическими факторами возникновения АМК классификационная система получила дополнительную аббревиатуру (PALM-COEIN) по первым буквам слов: полип, аденомиоз, лейомиома, малигнизация и атипическая гиперплазия (PALM) и коагулопатия, овуляторная дисфункция, эндометриальные нарушения, ятрогенные причины и не относящиеся ни к одной из выделенных категорий (ранее обозначаемые как «неклассифицированные») АМК (COEIN) [45-47]. Притом причины возникновения АМК, определенные в группу PALM, относятся к структурным изменениям, визуально определяемым и измеряемым при обследовании пациентки. Отнесение АМК к группе

COEIN предполагает только функциональные нарушения. В 2018 году была предложена для использования в практической работе субклассификация PALM-COEIN, учитывающая более подробное описание этиологического фактора в каждой подгруппе [47]. Следует отметить, что при использовании рутинных методов обследования выявление и подтверждение «эндометриальных» этиологических факторов (таких как локальные нарушения синтеза простагландинов, металлопротеиназ, плазминогенов и т.п.) или факторов из рубрики «не относящихся ни к какой из категорий» (таких как артерио-венозные мальформации, эндометрит) может представлять определенные трудности, однако напоминает о необходимости полноценного обследования пациенток для достижения максимальной эффективности лечения. Таким образом, классификационная система причин АМК является новаторской и отражает мировое соглашение экспертов по данному вопросу.

Рабочая группа FIGO также выделила отдельно клинические состояния (тяжелого, хронического обильного менструального или межменструального) маточного кровотечения. К тяжелому АМК эксперты относят патологическое обильное маточное кровотечение, требующее срочного врачебного вмешательства с целью предотвращения дальнейшей кровопотери. Тяжелое АМК может возникнуть на фоне хронического АМК или возникнуть остро и никогда не встречаться ранее. Хроническое АМК проявляется аномальными по объему и/или частоте возникновения кровяными выделениями из матки, которые имели место в большинстве случаев в течение последних 6 и более месяцев. К межменструальному АМК отнесли патологические по объему кровопотери маточные кровяные выделения, возникающие между четко предсказуемыми по сроку циклическими регулярными менструациями [45, 46].

Новая классификационная система аномальных маточных кровотечений дает определенный алгоритм диагностического поиска причины, приведшей к возникновению АМК у подростков. Однако несмотря на множество предложенных схем лечебного воздействия, на сегодняшний день нет четкого алгоритма выбора наиболее эффективного лечения, включающего остановку АМК и предупреждение рецидива заболевания у девушек в возрасте до 18 лет.

1.2 Современные методы лечения АМК от менархе до 18 лет

Лечение пациентов с АМК должно проводиться в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных с этим заболеванием при обязательном учете индивидуальных анамнестических и клинических данных пациента. В современных клинических рекомендациях по ведению пациентов с АМК четко указано на приоритет медикаментозного лечения заболевания, но при отсутствии показаний к хирургическому лечению [5, 6, 11, 33, 34].

При остром тяжелом АМК требуется проведение незамедлительного медицинского вмешательства. Помимо введения по показаниям кристаллоидных растворов и препаратов компонентов крови для коррекции объема циркулирующей крови рекомендован пероральный или парентеральный прием эстроген-содержащих препаратов [5, 10, 15, 19, 20, 22, 23, 32, 37]. Показано, что физиологическая реакция эндометрия на введение эстрогена одинакова, вне зависимости от пути введения препарата, поэтому для остановки АМК допустимо использовать в эквивалентных дозах любые содержащие эстроген препараты при наиболее удобном в данной клинической ситуации пути их введения [32, 40]. В рекомендациях Американского общества акушеров-гинекологов (ACOG) предложено применение внутривенного введения препаратов конъюгированных эстрогенов [32]. В России препараты конъюгированных эстрогенов не зарегистрированы, потому рекомендовано использовать лекарственные средства, содержащие 17-бета эстрадиол или эстрадиола валерат [5, 10, 33]. Остановка кровотечения происходит в течение 8 часов от момента начала лечения у 72% пациентов, однако возможно повышение риска тромботических событий [53]. После остановки АМК с помощью содержащих эстроген препаратов для стабилизации состояния эндометрия ACOG рекомендован прием гестагенного препарата (медроксипрогестерона ацетата) в течение 10 дней или комбинированных оральных контрацептивов [5, 10].

В отсутствии необходимости остановки тяжелого АМК эстрогенами, препаратами первого выбора у больных с АМК являются ингибиторы перехода плазминогена в плазмин [5-16, 19-22, 35-38, 40-41, 49, 52] и НПВС [32, 35, 54-58]. Процесс фибринолиза является важной частью формирования тромба и происхо-

дит за счет образования плазмина из плазминогена под контролем группы ферментов - активаторов плазминогена. И хотя процесс фибринолиза является физиологическим и необходимым, патологическая фибринолитическая активность способна привести к нарушению процесса локального гемостаза. В эндометрии пациенток с АМК обнаружена избыточная фибринолитическая активность и повышение уровня активатора плазминогена в фазу менструации [60-62], что позволяет патогенетически обосновать применение антифибринолитических препаратов. Научные обзоры, посвященные эффективности лечения АМК антифибринолитиками, появились в Европе после 1965 года [60]. Лечение антифибринолитическими препаратами эффективно при тяжелых аномальных или обильных менструальных кровотечениях, в первую очередь протекающих на фоне повышенной фибринолитической активности. Гемостатическое действие антифибринолитических препаратов начинается в первые 2-3 часа их приема. Есть данные о достижении гемостатического эффекта у 90% пациенток с АМК в течение первых суток лечения ингибиторами фибринолиза [60, 61, 63, 64]. Для лечения АМК используют аминокапроновую, аминометилбензойную и транексамовую кислоты.

Аминокапроновую кислоту применяют внутрь из расчета по 100 мг/кг в первый час, затем 33 мг/кг/час до момента полной остановки АМК, но не более 8 часов. Важно учесть, что аминокапроновая кислота противопоказана при указании на наличие тромбоэмболии в семейном анамнезе или относительных факторов риска венозной тромбоэмболии, а также при нарушении функции почек. Более того, на фоне приема препарата возможны головокружение, тошнота, диарея, артериальная гипотензия, брадикардия, аритмии [65].

Аминометилбензойная кислота, являясь производным аминокапроновой кислоты, более активна, и потому для внутривенного или внутримышечного введения применяется при активном фибринолизе и тромбоцитопении. У препарата имеются аналогичные противопоказания и побочные эффекты [5, 10, 15, 20, 24, 32, 60, 62, 66].

Транексамовая кислота является синтетическим производным лизина и помимо общего антифибринолитического и гемостатического действия обладает

противовоспалительным и противоаллергическим действием, ускоряющим гемостатические реакции [2, 10, 60, 61, 63, 67-69]. Антифибринолитическая активность транексамовой кислоты приблизительно в 10 раз выше, чем у аминокапроновой кислоты (при сравнении эквивалентных доз) [10, 60, 62]. Притом применение транексамовой кислоты по 1200 мг 2 раза, по 600 мг 4 раза, или по 1000 мг 4 раза, то есть 2400 и 4000 мг в сутки с 1 по 5 дни менструального цикла продемонстрировало идентичные результаты эффективности без существенных различий в частоте побочных эффектов [60]. Опубликованные результаты мета-анализа (211 РКИ, 20 781 участник) и систематических обзоров показали отсутствие данных о тромбозе глубоких вен и смертельных исходов на фоне лечения транексамовой кислотой в рекомендованных дозах [15, 20, 61, 62, 70].

Существующая доказательная база подтверждает эффективность применения транексамовой кислоты для лечения АМК у женщин репродуктивного возраста, однако по фактическим результатам применения препарата в подростковом возрасте информации крайне мало. Американская Академия педиатрии по лечению АМК в пубертатном периоде из всего спектра антифибринолитических средств рекомендовала аминокапроновую кислоту [40], в то время как согласно заключению FDA [32] и Российских федеральных рекомендаций по лечению АМК у подростков [5, 6, 11, 71] рекомендовано применение транексамовой кислоты, как препарата первой линии выбора. Аннотируемая однократная доза колеблется от 15 до 25 мг/кг с учетом 2-3-кратного применения препарата в сутки [72, 73]. Притом отмечено, что при АМК, ассоциированным с болезнью Виллебранда, одномоментный прием 3000-4000 мг был эффективен и удобен для пациенток, даже если возникали нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта [74].

Для лечения хронического АМК, протекающего в виде регулярных обильных менструаций у подростков, рекомендовано применять по 1000 мг транексамовой кислоты 3 или 4 раза в сутки с 1 по 4 день менструации, что уменьшает объем кровопотери на 50% [5, 6, 19, 41]. Эту же схему лечения применяют в Ев-

ропе [60, 67]. В США рекомендован прием 3900 мг в сутки в течение первых 5 дней менструального цикла [35, 63, 69].

Характеризуя достоинства антифибринолитических препаратов, нужно отметить, что эффективность сравнима с НПВС (мефенамовой кислотой, производными фенилпропионовой кислоты), норэтистероном, медроксипрогестерона ацетатом (МПА), интраназальным применением десмопрессина [60, 67, 64, 75, 76-78]. Фармако-экономический анализ эффективности лечения АМК указал на повышение качества жизни пациенток при б*о*льших затратах на лечение транексамовой кислотой по сравнению с плацебо, однако при меньших затратах по сравнению с лечением НПВС [67]. Отсутствуют достоверные данные, позволяющие провести сравнительный фармако-экономический анализ лечения транексамовой кислотой и КОК, а также прогестинами, но в литературных источниках приведены данные о сопоставимой эффективности лечения АМК транексамовой кислотой и гестагенными препаратами, назначаемыми в течение 21 дня каждого менструального цикла [62, 67].

С высоким уровнем доказательности подтверждена низкая эффективность (46%) этамзилата натрия в рекомендуемых дозах для лечения интенсивного маточного кровотечения [5, 6, 10, 11, 16, 19, 20].

В международных клинических рекомендациях, последними из которых являются NICE, 2018, для лечения АМК наряду с транексамовой кислотой следует применять нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) [20]. В аннотации к различным НПВС состояние «иного кровотечения» или «нарушения кроветворения неустановленной этиологии» являются противопоказанием к их применению. Возможно, с этим связано ограниченное назначение НПВС с целью остановки кровотечения у подростков. Однако литературный поиск свидетельствует о том, что НПВС - препараты первой линии в лечении овуляторных АМК без патологии эндометрия или системы гемостаза [32, 35, 54-58].

НПВС на 20-59% уменьшают кровопотерю у больных с АМК за счет подавления активности циклооксигеназы 1 и 2 типа, катализирующей первый этап биосинтеза простагландинов, а также за счет изменения соотношения простациклина

(сосудорасширяющего и ингибирующего тромбоциты) и тромбоксана А2 (вазоконстриктора и стимулятора агрегации тромбоцитов), приводящим к сокращению объема кровопотери [5, 19, 20, 32, 35, 40, 54, 79, 58].

Применение НПВС для лечения АМК значимо более эффективно по сравнению с плацебо (разница в объеме кровопотери составила 124 мл (CI=-186; -62)) [16,20,58,80], имеет сопоставимую эффективность с лечением КОК (разница в объеме кровопотери 25 мл (CI=-22-+73 мл)) [11, 20, 58, 80] и меньшую эффективность в сравнении с лечением транексамовой кислотой (разница в объеме кровопотери составила 73 мл (CI=+22-+124 мл)) [11, 16, 94, 95] и даназолом (разница в объеме кровопотери составила 45 мл (CI=+19-+71 мл) [80]. Притом, совместное применение НПВС с транексамовой кислотой повышает эффективность лечения в сравнении с монорежимом применения каждого из этих лекарственных средств [58]. При сравнении эффективности лечения НПВС с гестагенами, применяемыми во 2 фазу цикла, в нескольких научных обзорах достоверности отличий не выявлено (разница в объеме кровопотери составила 23 мл (CI=-47-+0,6 мл)) [15, 80], однако в одном исследовании приведены данные о более эффективном лечении АМК НПВС в сравнении с прогестинами [58].

С высокой эффективностью при лечении АМК используются такие НПВС, как мефенамовая кислота, напроксен, ибупрофен, диклофенак натрия, нимесулид, меклофенамат, флурбипрофен. Научные исследования не позволили получить доказательства по значимому достоверному преимуществу того или иного НПВС в лечении АМК и снижении объема менструальной кровопотери [40, 80]. По данным мета-анализа несколько большее уменьшение объема кровопотери происходило на фоне лечения мефенамовой кислотой (29,0%; CI=27,9-30,2%), в отличие от лечения АМК диклофенаком (26,9%; CI=23,3-30,6%), напроксеном (26,4%; CI=24,6-28,3%) и ибупрофеном (16,2%; CI=13,6-18,7%) [15].

Описаны схемы лечения мефенамовой кислотой, где стартовая доза составляет 500 мг с последующим назначением по 250 мг 4 раза в сутки [10] и применение препарата по 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней менструации [81]. Следует отметить, что, ориентируясь на данные аннотации к препарату с учетом

рекомендованных повозрастных суточных доз, первый вариант лечения наиболее оправдан в возрасте до 18 лет, а вторая схема лечения может применяться у женщин активного репродуктивного возраста.

Высокую эффективность показала гемостатическая терапия ибупрофеном в суточной дозе 600-1200 мг в течение 5 дней [82]. В Российских публикациях и национальном руководстве по гинекологии ибупрофен рекомендовано назначать по 400 мг каждые 4-6 часов в дни обильных кровяных выделений [5, 6, 10, 11]. В США используют схемы с назначением от 200 до 400 мг ибупрофена каждые 4-6 часов (2008 г.) или 600-1200 мг в сутки в течение 5 дней [82].

Диклофенак натрия применяют по 100-150 мг в сутки (3 мг/кг – максимальная суточная доза) с распределением на 3 приема или 4 раза в сутки (максимальная суточная доза для детей от 12 лет - 200 мг в сутки) до остановки кровотечения [10]. Нимесулид для остановки АМК рекомендован в дозе по 50 мг 3 раза [4, 10]. Напроксен натрия, широко применяемый для лечения АМК за рубежом, назначают по 275 мг каждые 6 часов до момента остановки кровотечения или в дозе 550-1100 мг в сутки в течение 5 дней [10, 58, 80, 82, 83].

Согласно данным большинства научных обзоров НПВС с целью лечения АМК назначают с 1-го дня менструации в течение 3-5 дней, либо до момента окончания кровотечения [15, 82, 83]. Однако ряд авторов придерживается мнения, что НПВС с целью большей эффективности следует назначать за 1-2 дня до начала ожидаемой менструации [10, 40], но не более 5 дней в течение каждого менструального цикла с учетом побочных гастроинтестинальных эффектов [83].

НПВС в дни обильного менструального кровотечения предложено использовать так долго, сколько этого потребует клиническая ситуация, но, если не происходит улучшения симптомов в течение 3 месяцев, данное лечение следует прекратить [15].

В течение долгих лет для лечения острого АМК с высокой эффективностью применяются монофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Гемостатический эффект на фоне приема КОК происходит под действием этинилэстрадиола за счет пролиферативного влияния и, как следствие, быстрого роста

ткани эндометрия над участками матки с интенсивно отторгающимся эндометрием. Гестагенный компонент препарата позволяет добиться стабилизации состояния стромы и базального слоя эндометрия за счет торможения синтеза рецепторов эстрогенов, что дополнительно оказывает антимитотический и антипролиферативный эффект [54, 55, 56, 79, 85, 86]. На сегодняшний день доказаны такие свойства монофазных эстроген-гестагенных препаратов, как выраженное антипростагландиновое, антипролиферативное и антифибринолитическое действие, а также способность к ослаблению патологических иммунных реакций в рецептивных тканях [54, 84]. Эти эффекты КОК важны в связи с доказанным увеличением при АМК уровня простагландинов в эндометрии (F2α, E2), фибринолитической активности и количества патологических иммунных комплексов в ткани эндометрия [55, 84, 87-89].

Несмотря на давнюю историю использования КОК при АМК, данные об их эффективности, частоте осложнений, необходимой продолжительности и схемам приема разнородны. В целях остановки АМК длительное время в международных клинических рекомендациях было прописано назначение монофазного КОК с этинилэстрадиолом (30-35 мкг ЭЭ) по схеме: 4 таблетки в сутки 4 дня, затем по 3 – 3 дня по 2 – 2 дня и далее по 1 таблетке в сутки до окончания 2-й упаковки препарата. Использование подобной схемы повышало частоту тошноты, рвоты, аллергических реакций, гипертензии [25, 59, 84, 90]. В последние годы ежедневная гемостатическая доза сокращена до 3 таблеток в сутки и до 7 дней как минимум. [32]. В России запатентована схема применения монофазного КОК, содержащего 30 мкг ЭЭ, по ½ таблетки через каждые 4-6 часов до момента остановки кровотечения (в среднем, через 18-24 часа) с последующим уменьшением суточной дозы препарата на ½ таблетки и далее применением по 1 таблетке в сутки как минимум 21 день [91]. Суммарно лечебная доза ЭЭ при аналогичном клиническом эффекте не превысила 90 мкг, а гестагена – 375-450 мкг, что более чем в 3 раза меньше рекомендуемой международными экспертами дозы КОК [91]. Основанием для разработки подобной схемы гемостатической терапии явились данные о том, что максимальная концентрация эстрадиола и прогестерона в крови достигается спу-

стя 1-2 часа, в ткани органов-мишеней (эндо- и миометрий) – спустя 3-4 часа после перорального приема препарата и существенно уменьшается в последующие часы, а значит прием КОК в половинной дозе, но каждые 4-6 часов, позволяет стабилизировать концентрацию ЭЭ в первые дни лечения при минимуме побочных реакций.

Монофазные КОК используются не только для остановки АМК, но и для последующей регуляции ритма менструаций. Данные об эффективности КОК в лечении как овуляторных, так и ановуляторных АМК приведены в научных обзорах и рекомендациях по лечению маточного кровотечения [59, 55, 92-95, 97, 99]. Подтверждено уменьшение объема кровопотери на 43-69% [15, 57, 83, 84, 90, 96, 98]. Вместе с тем, данные мета-анализа не позволяют выявить достоверных различий в эффективности лечения КОК и мефенамовой кислотой, КОК и напроксеном или КОК и даназолом в дозе 200 мг в сутки. Показана сопоставимая эффективность применения КОК или НПВС для противорецидивного лечения овуляторных АМК [15, 58, 80]. Фармако-экономический анализ подтвердил большую экономическую обоснованность лечения КОК в сравнении с отсутствием какого-либо лечения АМК. В то же время по сравнению со всеми другими стратегиями медикаментозного лечения АМК, применение КОК не оказало существенного влияния на качество жизни (по баллам SF-36) при большей стоимости лечения [15, 20].

Длительность противорецидивной терапии КОК должна определяться с учетом переносимости лечения, срока купирования анемии, желания и потребностей в таком лечении пациентки [100-103]. Однако вопрос длительности приема КОК остается дискутабельным. Представлены данные о сохранении гипогонадотропинемии в течение 3-6 месяцев после отмены КОК [2, 89]. Манухин И.Б. и соавторы, напротив, считают, что более длительная (3-6 месяцев) противорецидивная терапия АМК препаратами КОК способствует быстрой нормализации гонадотропной функции гипофиза после отмены лечения [10, 12].

Результаты исследований показали высокую эффективность лечения КОК с эстрадиола валератом и диеногестом в отношении контроля цикла у женщин с

АМК [104-106]. Данный препарат зарегистрирован в России как средство для «пероральной контрацепции и для лечения обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органической патологии» [107]. Средний показатель снижения менструальной кровопотери спустя 6 месяцев применения препарата был выше (M±δ=−353±309 мл) по сравнению с группой плацебо (M±δ=−130±338 мл), ($p<0,001$), значимо улучшились показатели гемоглобина, гематокрита и ферритина.

Побочные эффекты на фоне лечения КОК включают болезненность молочных желез, прорывные кровотечения, изменения настроения, тошноту, головную боль, возможное изменение массы тела за счет задержки жидкости в тканях и отеков. Е.Б. Гайворонская и соавторы отмечают негативное влияние КОК на серотонин-брадикининовый обмен и обострение на фоне лечения КОК аффективных психических расстройств в виде депрессий различной глубины [108, 109]. Сопутствующая экстрагенитальная патология (дискенезия желчевыводящих путей, холецистит, аллергозы, хронический тонзиллит и т.д.) существенно ухудшает переносимость КОК пациентами с АМК [89]. Достоверных исследований, указывающих на частоту этих побочных явлений, нет. Редкими, но вероятными осложнениями на фоне приема КОК, могут являться глубокий венозный тромбоз, инсульт, ишемия миокарда [20, 32, 58]. Противопоказаниями для лечения АМК КОК являются гипертоническая болезнь, противопоказания к приему эстрогенов (такие как мигрень с аурой), высокий риск артериальных или венозных тромбозов (наследственная тромбофилия, тромбозы в анамнезе), цереброваскулярные заболевания, включая сосудистые осложнения при сахарном диабете, ишемическая болезнь сердца, беременность, опухоли или заболевания печени, курение у женщин в возрасте старше 35 лет, эстроген- или прогестин-чувствительный рак молочных желез, предстоящее оперативное лечение или длительная иммобилизация [20, 58, 59]. Большинство из этих состояний являются редкостью у подростков до 18 лет.

Следующая группа препаратов, рекомендованных для лечения АМК – прогестины. Лекарственные средства этой группы доступны для перорального, внутриматочного, внутривлагалищного или внутримышечного введения. Во всех про-

веденных с высокой степенью достоверности исследованиях доказана наиболее высокая эффективность левоноргестрел-содержащего внутриматочного средства (ЛНГ-ВМС) при любом типе АМК (овуляторном и ановуляторном) по сравнению с другими методами [20, 56, 84, 92, 57, 110-112]. Однако в России врачи негативно относятся к использованию ВМС не живущими половой жизнью пациентками. Столь же негативное отношение сложилось по отношению к использованию внутривлагалищных гестагенных препаратов. Масляный раствор прогестерона для внутримышечного введения имеет недостатки, связанные с риском возникновения постинъекционных осложнений, травматичностью и выраженной седацией [6, 16, 113].

Данные литературы указывают на возможность успешной гемостатической терапии гестаген-содержащими препаратами при условии использования высоких доз гестагенов, отсутствии тяжелого кровотечения и анемии. Так, при применении медроксипрогестерона ацетата (МПА) в дозе 20 мг в день у 76% пациенток маточное кровотечение прекратилось в первые 3 дня терапии [32]. Описана быстрая остановка маточного кровотечения на фоне применения 100-200 мг микронизированного прогестерона или 10 мг дидрогестерона каждые 4 часа или 3 раза в день до момента прекращения кровотечения [59]. С другой стороны, ряд авторов отмечают частое усиление кровяных выделений на фоне лечения гестаген-содержащими препаратами [62, 57, 114]. В этих исследованиях показано, что при обильном маточном кровотечении на фоне выраженной пролиферации эндометрия применение гестагенных препаратов будет неэффективно в связи с неспособностью повлиять на патофизиологические механизмы развития заболевания, поэтому прием эстрогенов обязательно должен предварять использование прогестинов [40, 57].

Прогестины являются одними из наиболее часто назначаемых лекарственных средств не только с гемостатической целью, но и для регуляции ритма менструаций [12, 16, 25, 32, 115]. На фоне лечения прогестагенными препаратами воздействие эстрогенов на клетки-мишени сводится к минимуму, происходит секреторная трансформация эндометрия с последующим его отторжением после от-

мены препарата [58]. Дополнительными преимуществами лечения АМК гестагенными препаратами являются относительно низкая стоимость и неинвазивность лечения, а также снижение симптомов дисменореи и предменструального синдрома.

Притом, не было выявлено различий в эффективности 3-месячного применения на 12-25 дни цикла МПА (по 10 мг 3 раза в сутки) и норэтистерона (по 5 мг 3 раза в сутки). Обе схемы лечения позволили существенно снизить объем кровопотери (от 131±40 до 64±14 мл) и длительность кровотечения (с 8,5±2,4 до 5,5±1,1 дней) [117, 118]. Однако, применение депо-МПА чаще сопровождалось возникновением нежелательных побочных реакций (нерегулярные кровяные выделения из влагалища или аменорея) [15, 116]. Использование микронизированного прогестерона (перорально 200-400 мг в сутки во 2 фазу менструального цикла на протяжении 3-6 месяцев) уменьшило объем и длительность маточного кровотечения (до 4-6 дней) с сохранением регулирующего эффекта у 76,7%-93% пациенток после отмены лечения [2, 119, 120].

В 33 медицинских центрах Европы 352 женщинам в возрасте от 12 до 54 лет назначали дидрогестерон по 10 мг ежедневно с 11 по 25 день каждого цикла, что привело к уменьшению средней продолжительности менструального кровотечения с 9 до 4,8 дней, и тяжести кровотечения с 3 до 1,8 баллов [12, 121]. Регулярный характер менструального цикла сохранялся и после отмены дидрогестерона [122]. Манухин И.Б. и соавторы описали значительное уменьшение длительности кровяных выделений (от 9,4±1,7 до 4,5±0,7 дней), а также объема кровопотери (от 245±50 до 95±20 баллов) при пероральном приеме 10-20 мг в сутки дидрогестерона в течение 6 месяцев с 15-го по 25-й день менструального цикла [12]. По данным международного многоцентрового проспективного нерандомизированного наблюдательного исследования, в том числе и в России, после лечения дидрогестероном (20 мг в сутки на 11-25 дни цикла) 389 женщин с нерегулярными менструациями, у 76,7% пациентов наблюдалось как минимум 6 следующих друг за другом нормальных менструальных циклов. Притом высокую удовлетворенность результатами лечения отметили 91,6%, нежелательные реакции – 1,8% пациентов.

Обнаружена значимая связь (p=0,0016) и прямая корреляция (p=0,0377) между числом циклов лечения и сохранением регулярных менструаций [121].

Исследователи приводят существенно отличающиеся даже от аннотируемых схемы применения гестагенов. В ряде публикаций указано, что при АМК, возникшем на фоне недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ), показано циклическое применение гестагенов во 2 фазу цикла [8, 9, 12, 40, 116]. В этой ситуации прогестины используют с целью стабилизации пролиферирующего под действием эстрогенов эндометрия.

В то же время есть мнение, что при ановуляторном АМК на фоне гипоэстрогении необходимо в начале моделируемого цикла применить эстрогенные препараты, и лишь затем добавить гестагены для обеспечения секреторной трансформации эндометрия [10, 40, 116, 120].

У пациентов с гиперэстрогенией и необходимостью торможения созревания эндометрия рекомендовано проводить лечение гестагенными препаратами с 5 по 25 дни менструального цикла, что позволяет предотвратить риск возникновения рецидива АМК [9, 36].

Еще в 2004 году Саидова Р.А. и соавторы пришли к заключению, что у подростков с «абсолютной гиперэстрогенией на фоне хронической гиперэстрогенной ановуляции продолжительность терапии должна составлять не менее 21 дня; при нормоэстрогенной ановуляции – 14 дней, а при НЛФ – 10–12 дней» [81].

В то же время опубликованы данные о высокой эффективности применения гестагенных препаратов только лишь для лечения гиперэстрогенного типа АМК. Это мнение Веселова Н.М. обосновывает тем фактом, что у 1/3 подростков с гипоэстрогенным АМК наблюдался рецидив заболевания в течение 6-12 месяцев после отмены лечения гестагенами, а при нормоэстрогенном типе АМК, по мнению автора, регуляция ритма менструаций любыми гормональными препаратами не имеет подтвержденных оснований [2].

Однако, в литературе не представлены результаты рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности гестагенных препаратов в лечении ановуляторных АМК. Не выявлено и рандомизированных контролиру-

емых исследований, позволяющих сравнить эффективность применения монотерапии гестагенами и их сочетания с эстрогенами в циклическом режиме [117, 118]. Более того, специальных исследований по фармако-экономической эффективности применения гестагенов с целью лечения АМК, в том числе у подростков, не проводилось.

У пациенток с гемостазиологическими нарушениями, такими как болезнь Виллебранда, нарушения функции тромбоцитов для остановки АМК с целью повышения свертывающего потенциала крови применяют десмопрессин, по показаниям используют препараты рекомбинантного фактора VIII [73]. Лечение проводится при обязательном участии гематолога, так как при лечении десмопрессином существует вероятность развития задержки жидкости (гипергидратации) и гипонатриемии, в связи с чем препарат не применяют в сочетании с внутривенным введением растворов [95]. Десмопрессин можно вводить в виде ингаляций, а также внутривенно или подкожно [59, 79].

В российском исследовании у пациенток с гипо- и нормоэстрогенным типом АМК доказана высокая эффективность (до 94%) гемостатической терапии комплексными антигомотоксическими лекарственными препаратами «Овариум композитум» и «Траумель С», назначаемыми внутримышечно по 2,2 мл каждого препарата одномоментно в одном шприце через каждые 4 часа до полной остановки маточного кровотечения [123].

Из немедикаментозных методов воздействия описана эффективность эндоназального электрофореза с бромом и кальцием, электрофореза новокаина, гальванизации (эндоназальной или синокаротидной зоны), лазеротерапии, иглорефлексотерапии, методов аккупунктуры или низкочастотной электроаккупунктуры, монотерапии низкоинтенсивными электромагнитными колебаниями миллиметрового диапазона длины волны, влагалищной гипотермии, фитотерапии, гомеопатии, разгрузочно-диетической терапии, энтеросорбции, массажа, мануальной терапии, кванто-, фотогемотерапии, методов гравитационной хирургии крови, психосоматической терапии [3, 4, 8, 10, 36, 124-126].

Тем не менее, современные реалии требуют высокой степени достоверности полученных результатов при условии проведения рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований на большой выборке пациентов. В связи с этим на сегодняшний день отсутствуют доказательные данные, подтверждающие целесообразность немедикаментозной терапии больных с АМК, кроме ситуаций, требующих хирургического вмешательства.

Вопрос о необходимости хирургического лечения решается на основании клинических сведений о пациентке, оценки тяжести кровотечения и эффективности медикаментозной гемостатической терапии. В случае угрожающего жизни пациентки обильного АМК, не купирующегося медикаментозными лекарственными препаратами, а также при наличии или подозрении на возможность структурных аномалий матки и шейки матки показано проведение гистероскопии и гистерорезекции или кюретажа стенок полости матки и шейки матки. В заключении Американской коллегии по акушерству и гинекологии [32], Федеральных российских рекомендациях по лечению АМК [5, 6] прописано обязательное выполнение гистероскопии с целью выявления внутриматочной патологии, а также, при наличии показаний, биопсия эндометрия или удаление внутриполостных образований. Важно отметить, что проведение одного лишь кюретажа стенок полости матки без гистероскопического контроля и биопсии (при наличии показаний) не ведет к получению адекватного ответа о возможных причинах АМК и не исключает развития рецидива кровотечения после хирургического вмешательства.

Таким образом, данные литературы как о гемостатической, так и о направленной на регуляцию ритма менструаций после остановки кровотечения терапии, крайне противоречивы и, более того, используемые и рекомендованные схемы лечения не выверены у подростков [16, 19, 32, 57, 127-133].

Отсутствуют доказательные данные по сравнению разных методов противорецидивной терапии после остановки АМК у девушек. А значит, остается актуальным изучение особенностей проведения лечения АМК в возрасте от менархе до 18 лет с целью выявления наиболее эффективных схем терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Для выполнения поставленных задач в ретроспективное и проспективное исследование типа случай-контроль включили 545 пациентов в возрасте от менархе до 18 лет с аномальным маточным кровотечением, поступивших на лечение во 2 гинекологическое отделение (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор - академик РАН, профессор, д.м.н. Г.Т. Сухих) с 2002 по 2019 годы.

2.2 Дизайн исследования

Для задачи №1.

На первом этапе в ретроспективном исследовании, включившем данные 400 пациенток, была изучена структура причин маточного кровотечения (этап *I-А*). Далее из исследования исключили 45 человек с заболеваниями крови и/или органической патологией органов малого таза как требующих специального этитропного лечения. У оставшихся 355 пациенток проведено изучение клинико-анамнестических характеристик, а также данных лабораторных и инструментальных методов обследования, позволивших составить «клинический портрет» пациента с аномальным маточным кровотечением в возрасте до 18 лет (этап *I-Б*) (рисунок 1.) Аналогичные клинико-анамнестические характеристики и данные обследований изучены у 145 человек из проспективной группы и сопоставлены с характеристиками пациенток ретроспективной группы исследования.

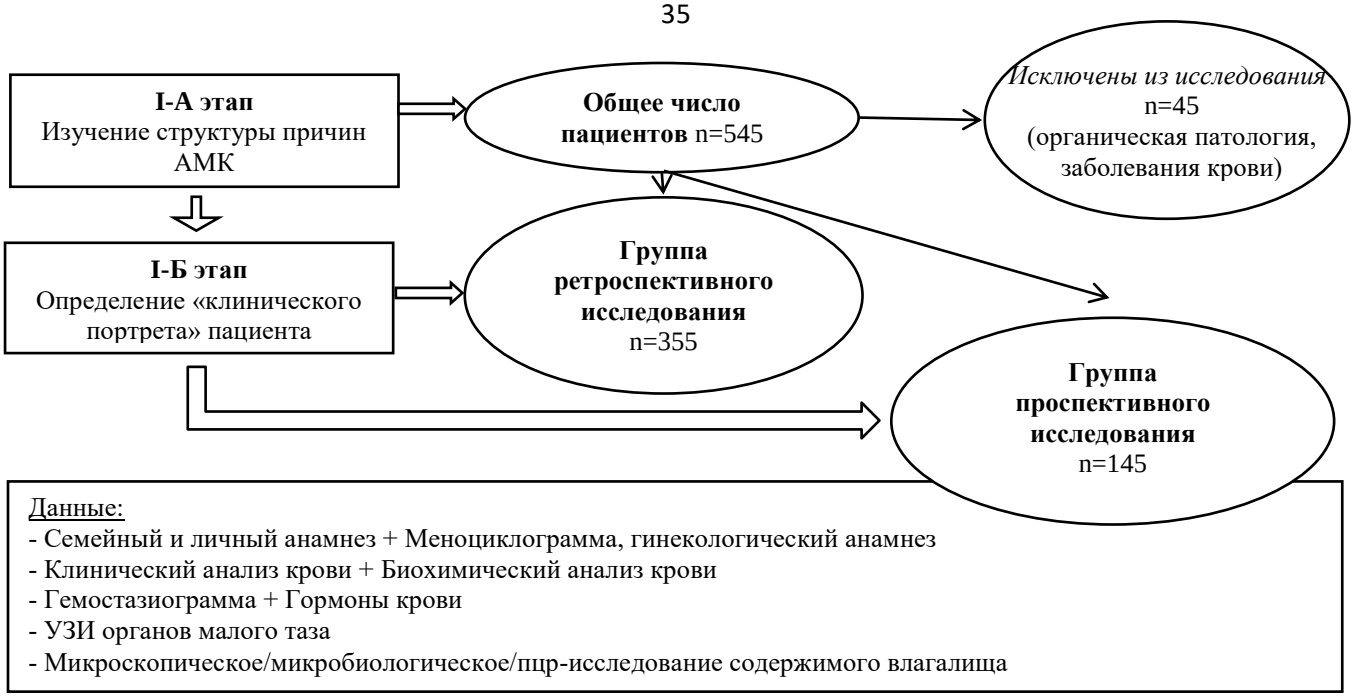


Рисунок 1. Дизайн I этапа исследования

Для задачи №2.

Второй этап исследования включал ретроспективную оценку эффективности гемостатической терапии с анализом динамики клинических проявлений и лабораторных параметров пациенток, и поиском ассоциаций между клинико-анамнестическими и лабораторными параметрами и исходами лечения. К положительным результатам проведенного лечения отнесли факт достижения полноценного гемостатического эффекта, к отрицательным – отсутствие остановки кровотечения. Негормональная гемостатическая терапия была проведена 155 (1 и 2 группа), остановка кровотечения гормоно-содержащими препаратами - 200 пациенткам (3 и 4 группа) (рисунок 2).

1 группу составили 85 пациенток, в анамнезе у которых указана симптоматическая гемостатическая терапия по схеме: «этамзилат» раствор для инъекций в дозе 2,0 мл (250 мг) внутримышечно каждые 6 часов до момента остановки кровотечения + «менадиона натрия бисульфита» (витамин $К_3$) раствор 1% для внутримышечных инъекций в дозе 0,5 мл (0,05 г) 2 раза в сутки в течение 4 дней.

2 группу составили 70 пациенток, получивших для остановки АМК ингибитор фибринолиза (транексамовую кислоту) по 500 мг 4 раза в сутки внутрь.

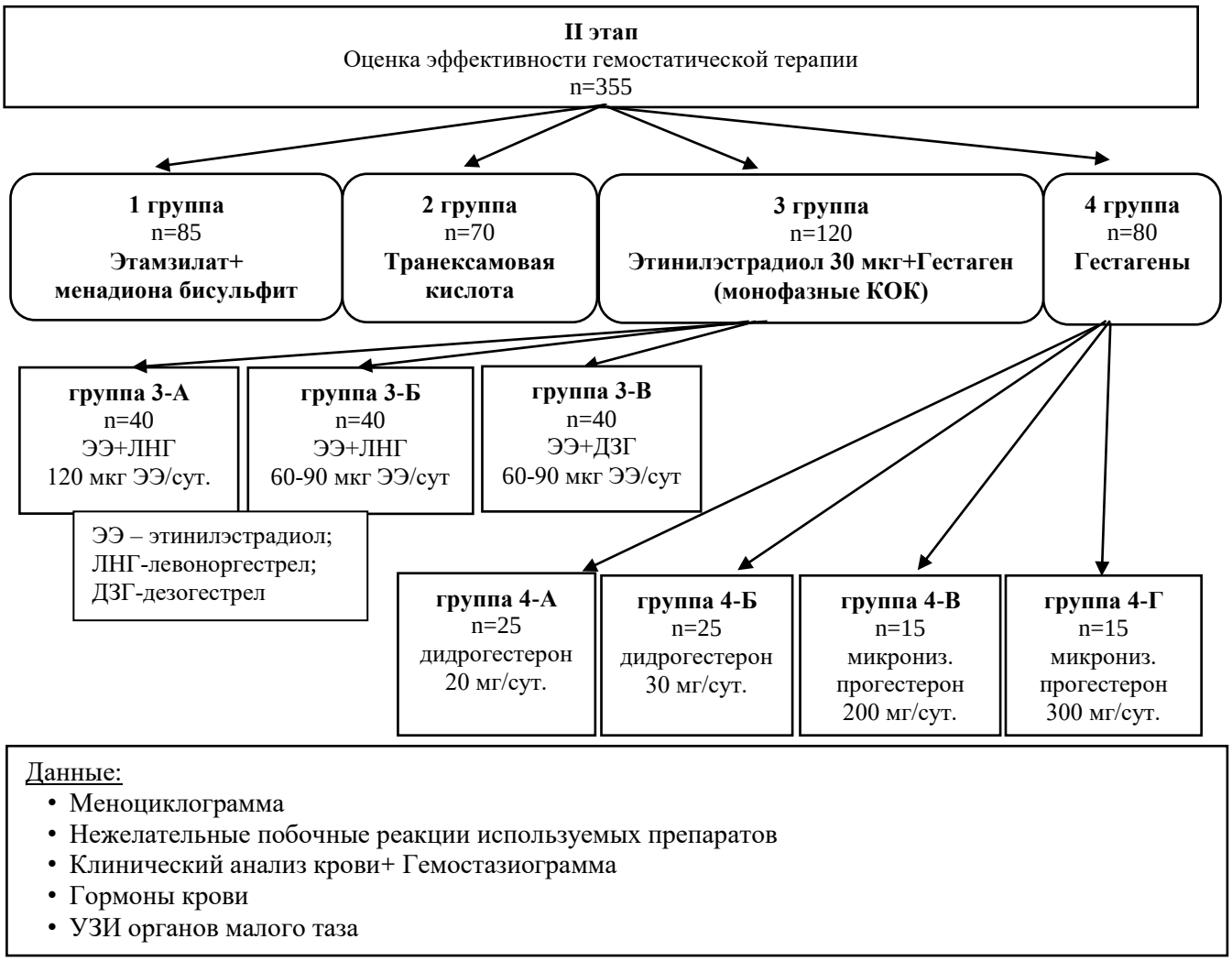


Рисунок 2. Дизайн II этапа исследования

3 группу составили 120 пациенток, принимавших фиксированные сочетания эстрогенов и гестагенов в составе комбинированных монофазных оральных контрацептивов (КОК), содержащих 30 мкг ЭЭ в 1 таблетке.

Из их числа 40 пациенток (**группа 3-А**) принимали КОК с 150 мкг левоноргестрела по схеме: 4 таблетки в сутки 4 дня (суточная доза этинилэстоадиола 120 мкг), затем 3 таблетки в сутки 3 дня, 2 таблетки в сутки 2 дня и 1 таблетка в сутки до окончания второй упаковки препарата.

Еще 40 девочек-подростков (**группа 3-Б**) принимали монофазный КОК с 150 мкг левоноргестрела и 40 пациенток (**группа 3-В**) с 150 мкг дезогестрела по ½ таблетки каждые 4-6 часов (суточная доза этинилэстрадиола 60-90 мкг) 1-2 дня до остановки кровотечения и еще плюс один день с дальнейшим снижением суточ-

ной дозы препарата на ½ таблетки до дозы 1 таблетка в сутки и последующим ежедневным приемом 1 таблетки препарата в течение 21 дня.

4 группу составили 80 пациенток, которым с гемостатической целью были перорально применены гестагены. Дидрогестерон-содержащий препарат получили 50 девушек, в их числе 25 человек принимали в суточной дозе 20 мг (**группа 4-А)**, еще 25 человек – 30 мг (**группа 4-Б**). Другие 30 пациенток принимали микронизированный прогестерон, в том числе 15 девушек – в суточной дозе 200 мг **(группа 4-В)** и 15 человек – 300 мг **(группа 4-Г)** (рисунок 2).

Для задачи №3.

На *третьем этапе* в ретроспективном исследовании (рисунок 3) оценили характер менструаций после остановки АМК у 224 девочек-подростков, распределенных на 4 группы. Результаты лечения при средней длительности лечения 3 месяца оценивались ретроспективно, в том числе спустя 2 месяца после окончания лечения. **I группу** составили 40 девушек, не применявших рекомендованное врачом лечение, **II группу** – 68 пациенток, принимавших препараты, не содержащие аналогов половых гормонов (негормональная комплексная терапия), **III группу –** 76 девушек, принимавших фиксированное сочетание эстрогенов и гестагенов в форме монофазного КОК (30 мкг ЭЭ) и **IV группу –** 80 пациенток, принимавших гестагены. Период наблюдения за пациентами составил от 6 месяцев до 4 лет от момента окончания регулирующей менструальный цикл терапии.

Негормональная комплексная терапия (II группа) включила традиционно используемую у подростков витаминотерапию по схеме: с 1 по 14 дни менструального цикла применение фолиевой кислоты (400 мкг/сутки), глютаминовой кислоты (таблетки по 250 мг, суточная доза 1 грамм), альфа-токоферола ацетата (200 мг через день); с 15 по 28 дни цикла – аскорбиновой кислоты (1 г/сутки) и альфа-токоферола ацетата (витамина Е, 400 мг/сутки). В соответствии с рекомендациями психолога у 37 девочек к витаминам добавлялись седативные и/или ноотропные препараты: «тенотен» или «глицин» по 3 таблетки в сутки сублингвально. Длительность лечения составила в среднем 3 месяца (от 1 до 6 месяцев).

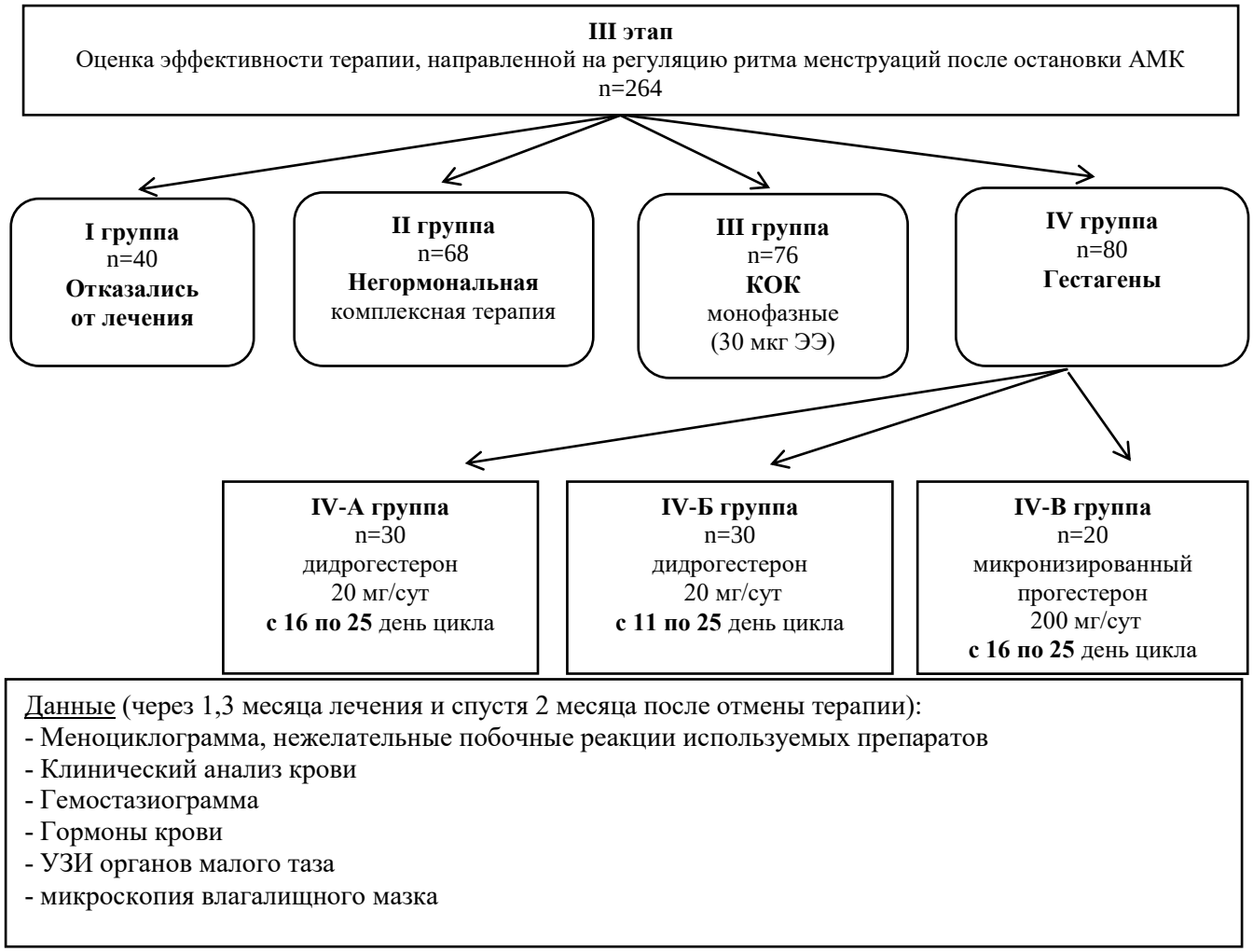


Рисунок 3. Дизайн III этапа исследования

В III группе 76 пациенток с целью регуляции ритма менструаций после остановки маточного кровотечения принимали КОК, содержащие в 1 таблетке 30 мкг ЭЭ, в режиме 21/7, в их числе 35 девушек принимали КОК с левоноргестрелом (150 мкг) и 41 – с дезогестрелом (150 мкг).

У 80 пациенток IV группы на протяжении 3-9 месяцев (при медиане длительности лечения 3 месяца) были применены гестагены. Препарат с дидрогестероном по 20 мг/сутки - 30 девушек принимали с 16 по 25 дни моделируемого цикла (**IV-А группа)** и еще 30 – с 11 по 25 день цикла (**IV-Б группа).** Препарат на основе микронизированного прогестерона по 200 мг/сутки с 16 по 25 день моделируемого цикла принимали перорально 20 пациенток (**IV-В группа**).

При выявлении лабораторных критериев железодефицитной анемии (снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л, сывороточного железа менее 12,5

мкмоль/л, сывороточного ферритина менее 30 нг/мл и повышение степени анизоцитоза эритроцитов) всем пациенткам одновременно с проведением гемостатической и регулирующей ритм менструаций терапии назначали прием железосодержащих препаратов [133, 134].

Полученные данные были статистически оценены с помощью корреляционного анализа анамнестических параметров и данных лабораторного обследования пациенток и исходов лечения. На основании выявленных статистически значимых связей были определены прогностические критерии эффективности терапии.

Для задачи №4.

На основании математических методов расчета с учетом выявленных критериев риска возникновения рецидива маточного кровотечения был разработан алгоритм дифференцированного подхода к выбору схемы гемостатической и направленной на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК терапии у пациентов с аномальными маточными кровотечениями в возрасте до 18 лет. В соответствии с предложенным алгоритмом проведено лечение 145 пациенток (проспективное исследование, приложение 3) с последующей оценкой эффективности лечения.

Заболевание крови, детерминированное в качестве причины маточного кровотечения у 3 из 145 пациенток, потребовало проведения специальной патогенетической терапии при совместном участии гематолога. Выявленная при углубленном обследовании органическая патология у 12 из 145 подростков (миома матки - 1, аденомиоз - 3, полип эндометрия - 8 человек) послужила показанием к проведению хирургического (полипэктомия (8 чел.), миомэктомия (1 чел.)) и патогенетического лечения (прогестагены в непрерывном режиме при аденомиозе (3 чел.)). Выбор метода гемостаза был обусловлен клиническим состоянием пациента (стабильность общего состояния и гемодинамики, определяющая срок до остановки кровотечения) и данными УЗИ органов малого таза (подозрение на органическую патологию).

При обильном маточном кровотечении в сочетании с нестабильной гемодинамикой и/или тяжелой степенью анемии для максимально быстрой остановки АМК у 20 пациенток применяли *монофазные КОК*, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мг левоноргестрела, по 60-90 мкг этинилэстралиола в сутки при дробном приеме внутрь каждые 4-6 часов до остановки АМК с последующим приемом по снижающейся схеме и далее по 1 таблетке препарата в течение 21 дня. У 60 пациентов, имевших стабильную гемодинамику и не требующих остановки АМК в кратчайшие сроки при отсутствии подозрения на органическую патологию, для остановки кровотечения применили *транексамовую кислоту* внутрь из расчета разовой дозы 15 мг/кг массы тела пациентки в 3 или 4 приема, но не более 4 г препарата в сутки (группа 2-А). Выявленное при ультразвуковом обследовании 50 пациенток увеличение внутреннего слоя матки при подозрении на наличие органической внутриматочной патологии (гиперплазия эндометрия у 39, подозрение на наличие полипа эндометрия у 14 человек) обусловило выбор гемостатической терапии препаратом *дидрогестерона* в суточной дозе 30 мг.

После остановки АМК монофазными КОК 13 из 20 человек продолжили терапию КОК на протяжении 3 месяцев. Показаниями для лечения явились андрогенная дермопатия и/или потребность в контрацепции. Еще 7 из 20 человек после гемостатической терапии КОК с целью регуляции ритма менструаций получали дидрогестерон 20 мг/сутки на 11-25 дни цикла в течение 3 месяцев. Препарат дидрогестерона с целью регуляции ритма менструаций получали еще 80 пациентов (по 20 мг/сутки на 11-25 дни моделируемого цикла в течение 3 месяцев). Из них 50 человек – после остановки АМК дидрогестероном, 30 человек – после гемостатической терапии транексамовой кислотой. Негормональная терапия («неГРТ») в виде витаминного комплекса была назначена 30 пациенткам в возрасте до 14 лет, имевшим в анамнезе не более 2 АМК. Кровотечение у всех 30 человек было остановлено применением транексамовой кислоты, прием «неГРТ» продолжали на протяжении 3 месяцев (приложение 3).

Полученные данные о частоте установления регулярного ритма менструаций, возникновения рецидивов АМК и/или олигоменореи сравнивали с аналогич-

ными параметрами в ранее изученных группах лечения (без применения рекомендованного алгоритма).

Критерии включения в исследование:

- возраст от менархе до 18 лет;
- наличие аномального маточного кровотечения, соответствующего международным критериям (FIGO, 2011) [45-47]
- информированное согласие на обследование и медицинское вмешательство законных представителей девочек в возрасте до 15 лет или пациентов в возрасте 15 лет и старше;
- отсутствие экстрагенитального заболевания в фазе обострения и/или декомпенсации;

Для I.Б – III этапов исследования дополнительно:

- отсутствие гемофилических нарушений;
- отсутствие органической патологии половых органов (опухоли и опухолевидные образования яичников, миома матки, эндометриоз, полипы и гиперплазия с малигнизацией эндометрия, патология шейки матки и влагалища);
- отсутствие противопоказаний к применению гормональных препаратов (I-II категория пользователей КОК и прогестагенов в соответствии с рекомендациями ВОЗ) [135].

Критерии исключения из группы исследования:

- несоответствие критериям включения;
- нарушение менструального цикла без АМК;
- возраст пациенток менее 8 лет или 18 лет и старше;
- беременность.

2.3 Методы исследования

С целью определения этиологической структуры заболевания, представления «клинического портрета» пациента с АМК, а также для выявления клинико-лабораторных и анамнестических параметров, которые могут быть связаны с эффективностью лечения, у всех пациенток были изучены данные общеклинического и лабораторно-инструментального обследования.

2.3.1 Общеклинические методы обследования

Данные анамнеза были получены из медицинской документации и при опросе законного представителя пациенток о возрасте и о наличии негативных факторов риска здоровья отца и матери в период зачатия, течении беременности и родов у матери девочки, течении неонатального периода с указанием массы и длины тела при рождении, длительности грудного вскармливания. Анамнестические данные позволили уточнить наличие и особенности перенесенных пациенткой заболеваний, травм и оперативных вмешательств, семейный анамнез наследственных заболеваний и вероятных патологических состояний системы гемостаза.

Детальному анализу был подвергнут гинекологический анамнез, уточнивший динамику меноциклограмм от менархе, регулярности менструального цикла, наличие и выраженность болевых ощущений в животе, пояснице или вегето-сосудистых проявлений в дни менструации.

Нарушение процесса овуляции подтверждали как на основании клинических данных (отсутствие предменструальных болей или вздутия живота, болей или чувства распирания в молочных железах, ацикличность и вариабельность объема кровотечения), так и данных ультразвукового исследования (отсутствие доминантного фолликула и/или желтого тела яичника, наличие персистирующего фолликула или функциональных яичниковых кист) и концентрации прогестерона на 20-24 дни менструального цикла (<7 нмоль/л).

На основании анализа жалоб, окраски кожи и слизистых пациентов выявляли признаки железодефицитной анемии, возможных сопутствующих заболеваний, в том числе психо-соматической реакции на стрессовую ситуацию.

При оценке данных общего осмотра определяли характер телосложения, массу тела, рост с подсчетом индекса массы тела (ИМТ: масса тела (кг)/рост^2 (м)). Определение уровня соответствия физического развития возрастным нормативам проводили на основании таблиц центильного типа. Выявляли возможные признаки эндокринной патологии (пальпируемое увеличение щитовидной железы, стрии, пигментации на коже, рост волос в избыточном количестве, либо по мужскому типу, выраженные акне, алопеция и т.д.), а также заболеваний крови и ор-

ганов кроветворения (симптом «щипка», наличие гематом на теле, носовые кровотечения в анамнезе, факты повышенной кровоточивости в семье и т.п.).

Учитывали развитие вторичных половых признаков пациентов с приведением данных к 5-бальной шкале рангов по Tanner (1959 г.) для молочных желез (Breast-B) и оволосения лобка (Pubarche-P).

Изучение уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) позволило определить степень волемических нарушений при подсчете индекса Альговера (индекс=ЧСС/Систолическое АД). При значении показателя ≤0,54 индекс считали нормальным, значение ≥0,8 являлось указанием на состояние шока.

Всем участникам исследования был проведен гинекологический осмотр, включавший вагиноскопию. Особенное внимание при изучении данных гинекологического осмотра уделяли соответствию половых органов полу и возрасту, характеру оволосения, размерам клитора, больших и малых половых губ, состоянию гимена, характеру выделений из половых путей (цвет, обильность, запах, локализация), состоянию слизистой влагалища и шейки матки. В период проведения гемостатической терапии осмотр гинекологом с целью оценки динамики объема кровопотери выполнялся ежедневно. Далее гинекологический осмотр проводили перед началом регулирующей терапии, через 1, 3 месяца лечения и через 1-2 месяца после его отмены. Изучение данных ректо-абдоминального исследования включало оценку размера, расположения, величины, консистенции, подвижности матки и яичников и боли при их пальпации.

Заключение медицинского психолога или врача-психотерапевта представило возможность выявления стрессовой ситуации как вероятного триггерного фактора АМК и определения показаний к проведению, при необходимости, психотерапевтической коррекции. При наличии показаний, пациентов консультировали врач-терапевт, эндокринолог и гематолог, заключения которых учитывали для составления «клинического портрета» пациента.

2.3.2 Лабораторно-инструментальные методы

Результаты стандартного обследования, клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением СОЭ, а также данные гемостазиограммы с тромбоэластографией и ультразвуковое исследование органов малого таза были оценены на момент наличия кровотечения, на 5 сутки гемостатической терапии, перед началом регулирующего ритм менструаций лечения, через 1, 3 месяца лечения и после его отмены. Определение концентрации гормонов крови и микроскопия влагалищного мазка были оценены при госпитализации, перед началом регулирующей терапии, через 3 месяца лечения и после его отмены (таблица 1).

Таблица 1. Схема исследования клинико-лабораторных параметров и данных УЗИ органов малого таза

	Клинический анализ крови + лейкоцитарная формула + СОЭ	**Гемостазиограмма + тромбоэластография**	**Гормоны крови**	**УЗИ органов малого таза**	**Микроскопия влагалищного мазка/ ПЦР**
госпитализация пациентки с АМК	+	+	+	+	+
5 сутки гемостатической терапии	+	+		+	
перед началом регулирующей терапии	+	+	+	+	
1, 3 месяца регулирующей терапии	+	+	+	+	+
1 месяц после отмены регулирующей терапии	+	+	+	+	+

Клинический анализ крови и исследование гормонального профиля были проведены в научно-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (заведующий – д.б.н. Т.Ю. Иванец). В день госпитализации на момент наличия маточного кровотечения и на 3-5 день закономерной менструально-подобной реакции (ЗМПР) на фоне лечения, а также собственного менструального цикла после отмены лечения проводили забор венозной крови натощак в 8 часов утра с дальнейшим определением концентрации гормонов крови. Определение уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола, пролактина, кортизола, тестостерона, прогестерона, ТТГ и свободного тироксина проведено электрохемилюминисцентным и иммунохемилюминисцентным методом на автоматических анализаторах Cobas e 411 («Ф. Хоффманн-Ла Рош», Швейцария), Immulite 2000, Immulite 1000 (Siemens, США) с использованием реагентов тех же фирм. Определение 17-гидроксипрогестерона проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматических анализаторах DYNEX DSX System по методу ELISA. Концентрация ТЭСГ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием системы «DPC» (США) на приборе «Immulite». Полученные результаты сопоставляли с возрастными нормативами, разработанными Фанченко Н.Д. и соавторами (1986) [10].

Параметры гемостазиограммы определяли в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (заведующий – д.м.н. Л.И. Кречетова). Исследование системы гемостаза включало оценку активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), уровня фибриногена по Клаусу, показателей тромбоэластограммы (r – время реакции, k – время формирования сгустка, ma - максимальная амплитуда), индекса тромбодинамического потенциала (ИТП), определение агрегации тромбоцитов с ристомицином, а также растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ).

Ультразвуковое исследование органов малого таза проведено в отделении ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии (заведующий – к.м.н. Е.А. Филиппова), а также ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ

«НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (заведующий – д.м.н., проф. А.И. Гус). Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате Vivid-q фирмы «GE HEALTHCARE» (Siemens, Германия) с использованием линейного и конвексного датчика частотой от 1,8-6,0 МГц. Исследование проводили при наполненном мочевом пузыре трансабдоминальным методом. В ходе исследования регистрировали размеры тела матки, ее форму и положение, структуру миометрия, оценивали полость матки, толщину и структуру эндометрия. Оценивали наличие свободной жидкости в полости малого таза. Учитывали размеры яичников и их положение относительно матки, измеряли объем яичников, количество фолликулов в срезе, их расположение в строме, размеры фолликулов, наличие/отсутствие объемных образований яичников и описание их размеров и структуры.

Гистероскопическое исследование при наличии показаний (подозрение на органическую патологию) было проведено с помощью однопроточного гистероскопа для амбулаторных процедур фирмы «Karl Storz» в условиях местной анестезии (введение в задний свод влагалища геля, содержащего 2 грамма лидокаина гидрохлорида и 0,05 грамм хлоргексидина дигидрохлорида в 100 граммах геля) без нарушения целостности девственной плевы. Выявление гиперемии, отека, неравномерной толщины и/или окраски эндометрия, точечных кровоизлияний, микрополипов считали проявлениями хронического воспалительного процесса в эндометрии, что дополнительно подтверждали фактом наличия лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрации тканей по данным гистологического исследования.

С целью оценки состояния вагинального микроценоза использовали метод микроскопии мазков, окрашенных по Граму и ПЦР в реальном времени. Материал для исследования получали со стенки влагалища с помощью одноразового универсального зонда («ЗГУ-ЦМ», Россия). Микроскопию мазков проводили в лаборатории микробиологических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (заведующий – д.м.н. Т.В. Припутневич). При микроскопическом исследовании оценивали принадлежность вагинального эпителия к определенному слою, количество эпителиальных клеток и лейкоцитов в поле зрения, наличие

слизи и её количество, общую микробную обсемененность, морфологический состав микрофлоры и количественное соотношение микробных морфотипов. ПЦР в режиме реального времени – в лаборатории молекулярно-генетических методов на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (заведующий - доктор биологических наук Д.Ю. Трофимов). Осаждение клеток и бактериальных агентов проводили путем центрифугирования при 1300 об/мин в течение 10 минут. Полученные клетки ресуспендировали в 100 мкл физиологического раствора. Для выделения ДНК использовали наборы «Проба ГС» (ДНК-Технология, Россия). Метод основан на лизисе в растворе гуанидинтиоцианата, сорбции ДНК на сорбенте, последующих отмывках сорбента в промывочных растворах и элюции ДНК с сорбента в ТЕ-буфер. Объем образцов после выделения составил 100 мкл. В анализируемом материале одновременно выполняли определение наличия/отсутствия патогенов (Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis), количественную оценку грибов рода Candida, количественую оценку геномной ДНК человека (КВМ-контроль взятие материала), бактериальной обсемененности (ОБМ-общая бактериальная масса), представителей нормальной (Lactobacillus spp.) и условно-патогенной микрофлоры (УПМ) (Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Gardnerella vaginalis, Enterobacterium spp., Enterococcus, Prevotella bivia/Porphyromonas, Sneathia spp./Leptotrihia spp./Fusobacterium spp., Megasphaera spp./Veilonella spp./Dialister spp., Lachnobacterium spp./Clostridium spp., Mobiluncus spp./Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Eubacterium, Atopobium vaginae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum и urealyticum). Обработка результатов осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения к приборам. Валидность результатов исследования оценивали при абсолютном показателе КМВ (контроля взятия материала) $\geq 10^4$ ГЭ/обр. (геном-эквивалент на образец). Состояние микроценоза оценивали с учетом соответствия параметрам нормоценоза репродуктивного возраста: общая бактериальная масса (ОБМ) 10^{6}-10^{8} ГЭ/обр., Lactobacillus spp $\geq 10^6$ ГЭ/обр., аэробные и анаэробные условно-патогенные микроорганизмы $<10^4$ ГЭ/обр., микоплазмы отсутствуют или $<10^4$ ГЭ/обр., грибы рода Candida отсут-

ствуют или $<10^3$ ГЭ/обр. [136]. Помимо абсолютных показателей производилась оценка относительного показателя биоты, рассчитываемого путем вычисления разницы порядков (логарифм-Lg_{10}) между ОБМ/УПМ и лактобациллами (ЛБ). Разница логарифмов между ОБМ и ЛБ до 0,5 является показателем нормального уровня ЛБ, 0,5-1,0 - умеренно сниженный уровень, более 1 - значительно сниженный уровень. При оценке относительного показателя УПМ нормальное количество соответствует показателю менее -3, слабо увеличенный уровень – от -3 до -2, умеренно увеличенный уровень - от -2 до -1, значительно увеличенный уровень - больше -1.

2.3.3 Методы исследования эффективности лечения

При оценке эффективности гемостатической терапии положительным результатом лечения являлось достижение полноценного гемостатического эффекта, отрицательным результатом – продолжение кровяных выделений из влагалища. У каждой пациентки был определен срок уменьшения объема кровопотери и срок остановки маточного кровотечения, длительность гемостатической терапии, частота возникновения нежелательных побочных реакций на фоне лечения.

Оценка эффективности лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций, была проведена на основании характера ритма менструаций в течение минимум 6 месяцев (при максимальном периоде наблюдения 4 года) от момента отмены лечения. В случае возникновения за период наблюдения рецидива маточного кровотечения исход лечения признавали неблагоприятным, при регулярном ритме менструаций за период наблюдения исход лечения считали благоприятным. Отдельно рассматривали пациенток, у которых после отмены лечения менструации носили характер нерегулярных с тенденцией к увеличивающимся по сроку задержкам менструации (по типу олигоменореи), относя результат лечения этих девушек также к неблагоприятным исходам проведенной терапии. Отмечали частоту и выраженность возникновения нежелательных побочных реакций на фоне лечения. Регулярность менструального цикла определяли по следующим критериям:

- интервал между кровотечениями 24-38 дней;
- регулярность цикла (изменение длительности менструального цикла) ≤9 дней;
- продолжительность кровотечения до 8 дней включительно;
- объем менструальной кровопотери 5-80 мл или субъективно определяемый пациенткой как не влияющий негативно на качество её жизни [29, 30].

2.4 Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка материала была проведена в программе IBM SPSS Statistics Версия 17. Изучаемые параметры из анкет исследования заносили в разработанные базы данных с последующим анализом переменных методами математической статистики.

Поиск различий или сходства между частотными распределениями категориальных (номинальных, качественных) переменных в группах исследования проводили при оценке критерия χ^2 (хи-квадрат Пирсона), вычисляемого для частотных таблиц сопряженности. Выявленные различия категориальных переменных между группами считали достоверными при величине $p \leq 0,05$, указывающей на вероятность ошибки при выявлении достоверности различий не более 5%.

При анализе четырехпольных таблиц сопряженности в случае ожидаемой вероятности менее 5 дополнительно выполняли точный тест Фишера, основанный на переборе всех возможных вариантов заполнения таблицы сопряженности при имеющейся численности групп. Если же 20% полей таблиц сопряженности имели значение менее 5, то применяли метод Монте-Карло – метод моделирования случайных событий. В программе статистических расчетов заранее задавали параметры числа проводимых экспериментов (1000) и доверительную вероятность ($p \leq 0,05$), после чего в компьютерных экспериментах данные перемешивались многократно в случайном порядке. В каждом эксперименте программа определяла значимость различий и вычисляла частоту превышения выборочного значения этого параметра. Результаты, полученные в исходе большого количества экспериментов, позволили оценить реальное распределение выборочной статистики и уровень значимости p.

Анализ количественных (интервальных) переменных заключался в сравнении средних показателей для переменных с нормальным распределением и в проведении непараметрических тестов в случае, где выборки из переменных, принадлежащих к интервальной шкале, не подчиняются нормальному распределению. При необходимости сравнения средних в двух независимых выборках с нормальным распределением проводили t-тест (Стьюдента) для независимых выборок. При сравнении среднего с контрольным значением применялся t-тест для одной выборки. Данные процедуры позволили выяснить, имеются ли различия в средних величинах разных выборок или отличается ли среднее значение в группе от предварительно заданного контрольного значения. В ситуации, когда проводился анализ изменения количественного признака во времени (например, концентрация гормонов крови на момент поступления в стационар и на момент отмены регулирующей менструальный цикл терапии), проводили t-тест для парных выборок. В результате проведенных процедур определяли наличие сходства или различия между изучаемыми показателями, определяя критерий Стьюдента (t) и показатель достоверности различий (p). В случае сравнения количественных признаков более чем в двух группах применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Достоверность различий средних арифметических величин оценивали положительно при $p<0,05$.

При отсутствии нормального распределения выборки вычисляли медианы и для сравнения выборок использовали непараметрические тесты. Для выявления различий в медианах двух независимых выборок использовали U-тест Манна-Уитни, который основан на использовании одной общей последовательности значений обоих выборок. Если сравнение медиан необходимо было провести по одним и тем же переменным, имеющим разные значения в отличный период времени, то проводили тест Уилкоксона, который основан на построении ранговой последовательности абсолютных разностей пар значений. Для сравнения медиан в более, чем двух независимых выборках, проводили тест Краскела-Уоллиса. В результате вышеуказанных статистических расчетов также оценивали величину p, свидетельствующую о наличии или отсутствии значимости различий.

Корреляции количественных переменных при линейной зависимости оценивали с расчетом коэффициента корреляции Пирсона, при непараметрическом распределении переменных – коэффициента корреляции Спирмена, в случае сравнения более двух групп – коэффициента конкордации Кендалла.

Вероятность возникновения рецидива АМК после лечения оценивали с помощью методов логистической регрессии. Оценку точности диагностических критериев проводили методами многофакторного анализа с построением ROC-кривых и вычислением площади под кривой, по которой оценивали качество модели: 0,9-1,0 – отличное качество, 0,8-0,9 – очень хорошее, 0,7-0,8 – хорошее, 0,6-0,7 – среднее, до 0,6 – неудовлетворительное.

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Особенности клинико-лабораторных и анамнестических данных пациенток

Большинство описанных в первой главе алгоритмов лечения АМК имеют доказанную эффективность у пациенток зрелого (активного) репродуктивного периода. У девочек-подростков применение различных схем лечебного воздействия не всегда позволяет достичь установления регулярных менструаций, что проявляется высокой частотой рецидивов маточных кровотечений. В связи с этим основное внимание в данной научной работе уделено поиску клинико-лабораторных и анамнестических параметров, позволяющих определить наиболее эффективную врачебную тактику при АМК в возрасте от менархе до 18 лет.

Проведенный на первом этапе исследования анализ медицинской документации 400 пациенток с АМК, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в период 2002-2019 гг., позволил определить структуру, иерархию и значимость причин возникновения маточных кровотечений.

С учетом современной системы классификации причин маточных кровотечений (PALM-COEIN), этиология АМК была представлена следующим образом (рисунок 4): как и ожидалось, овуляторная дисфункция (O) (n=224; 56%) оказалась наиболее частой причиной АМК. Второе ранговое место (n=116; 29%) заняли не относящиеся ни к одной из категорий причины (N), так как у 115 девушек гистероскопическая картина соответствовала эндометриту, а у 1 – выявлена мальформация сосудов, подтвержденная на МРТ малого таза. Явная органическая причина АМК (PALM) определена лишь у 40 из 400 (10%) девушек, в их числе полип эндометрия выявлен у 27 (6,75%), аденомиоз – у 9 (2,25%), лейомиома – у 3 (0,75%), у одной девочки 12 лет был выявлен и гистологически подтвержден рак эндометрия (0,25%). Ятрогенные причины АМК имели место у 15 больных (3,75%). Коагулопатии, как причина АМК, были определены лишь у 5 человек (1,25%).

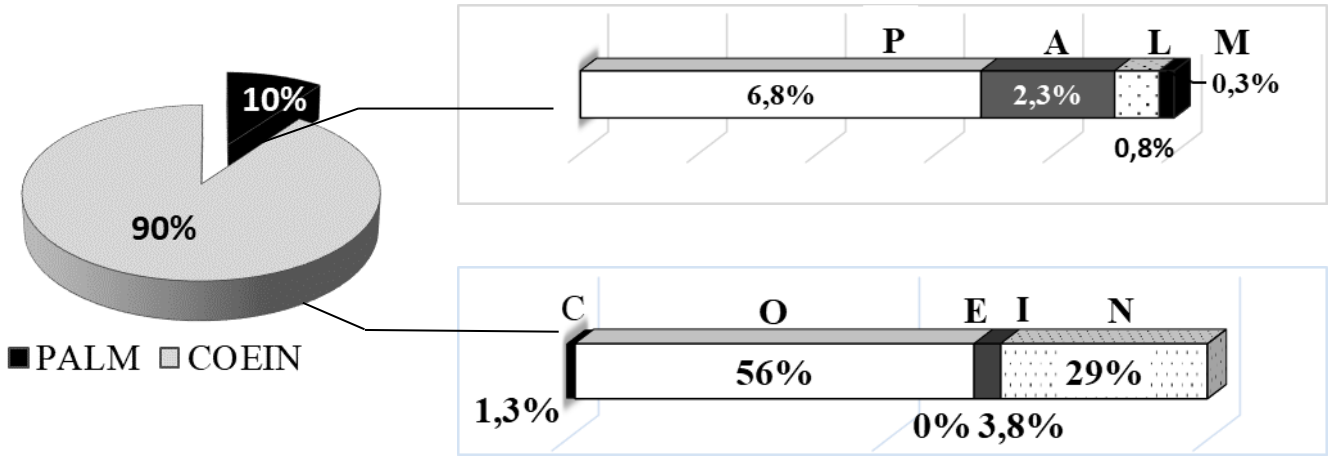


Рисунок 4. Структура причин возникновения АМК в возрасте до 18 лет

Повозрастной анализ (таблица 2) показал, что при заболеваниях крови АМК дебютирует в раннем возрасте (10-12 лет), а структурная патология (АМК-PAL) и эндометрит (АМК-N) чаще выявляются как причина АМК у подростков 15 лет и старше.

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту и причине АМК*

Этиология АМК	Возраст (годы)								*Всего:*
	10	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	
P	1	1	-	1	1	6	7	10	*27*
A	-	-	-	-	1	3	2	3	*9*
L	-	-	-	1	-	1	-	1	*3*
M	-	-	1	-	-	-	-	-	*1*
C	2	1	2	-	-	-	-	-	*5*
O	6	16	24	63	25	49	16	25	*224*
E	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I	2	5	-		1	1	2	4	*15*
N	-	-	-	5	7	38	32	34	*116*
Всего	*11*	*23*	*27*	*70*	*35*	*98*	*59*	*77*	*400*

Примечание * - данные представлены как абсолютные числа.

Так как для выполнения последующих задач работы из когорты обследованных были исключены пациентки с патологией гемостаза, полипами эндометрия, аденомиозом, миомами матки, онкологическими заболеваниями и системны-

ми заболеваниями в стадии обострения и декомпенсации, в изучаемую группу вошли 355 девушек с АМК в возрасте 10-17 (включительно) лет (медиана 15 лет) (таблица 3).

Таблица 3. Распределение пациентов по возрасту, периоду пубертата и количеству маточных кровотечений в анамнезе*

Возраст (годы)	10	11	12	13	14	15	16	17	Всего:
Кол-во человек	8	21	24	68	33	88	50	63	355 (100%)
Период пубертата	I фаза						II фаза		
	242 (68,17%)						113 (31,83%)		
Кол-во АМК в анамнезе*	0,0 (0-2)	0,0 (0-4)	1,5 (0-4)	1 (0-5)	2,0 (0-4)	2,0 (0-5)	2,0 (0-6)	2,0 (0-5)	2,0 (0-6)

Примечание* - ненормальное распределение переменной, данные представлены как медиана, 25, 75 перцентили

Важной задачей было выявление и описание особенностей заболевания у девочек в зависимости от характера ритма менструаций, частоты рецидивов и типа маточного кровотечения (острое или хроническое).

Медиана возраста менархе в группе исследования была равна 12 годам Me(25;75)=12,24(11,47;13,38) при минимальном возрасте – 9,5 лет (n=2; 0,56%) и самом позднем – 15 лет (n=9; 2,54%). У 256 девочек (72,11%) начало менструаций отмечалось в возрасте 11-13 лет, что соответствует среднему возрасту менархе в популяции (таблица 4).

Таблица 4. Распределение пациенток по возрасту менархе

Возраст менархе (лет)		9-10	11-13	14-15	Всего
Количество пациенток	n	23	256	76	355
	%	6,48	72,11	21,41	100

Средний возраст манифестации заболевания составил 13,5 лет (M±δ=13,44±2,03 лет). Первый эпизод маточного кровотечения у 236 (66,48%) пациенток возник в первые 4 года с менархе, а у 119 (33,52%) на 5-6 году от менархе. Первая менструация (менархе) перешла в кровотечение у 29 пациенток (8,17%). Один рецидив заболевания имели 62 человека (17,47%), два – 109 (30,70%), три – 38 (10,70%), четыре – 36 (10,14%), пять – 11 (3,10%) и шесть – 4 (1,13%) пациентки (таблица 5). Явилось закономерным, что с увеличением возраста девушки увеличивалось и количество рецидивов АМК (r Pirson=+0,330; p<0,0001). Средний возраст рецидива заболевания (M±δ=15,06±1,82 лет) был на 1,6 лет больше среднего возраста первичной манифестации болезни (M±δ=13,44±2,03 лет); (t=-7,206; p<0,0001). У 2/3 девочек вне зависимости от возраста (n=260; 73,24%) за достаточно короткий период с менархе АМК было повторным. Возникновение АМК не имело связи с возрастом менархе (r Pearson's=-0,085, p=0,412, n=95).

Таблица 5. Распределение пациентов по количеству рецидивов АМК в зависимости от характеристик менструального цикла*

Характер ритма менструаций		*Количество рецидивов АМК*							**Всего**
		0	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	
Регулярный	n	43	34	46	9	8	6	2	**148**
	%	29,05	22,98	31,08	6,08	5,41	4,05	1,35	100
Нерегулярный	n	23	28	63	29	28	5	2	**178**
	%	12,92	15,73	35,39	16,29	15,73	2,81	1,12	100
С менархе	n	29	0	0	0	0	0	0	**29**
	%	100	0	0	0	0	0	0	100
Всего	**n**	**95**	**62**	**109**	**38**	**36**	**11**	**4**	**355**
	%	26,76	17,47	30,70	10,70	10,14	3,10	1,13	100

Примечание* - указано частотное распределение количества АМК в анамнезе больных в зависимости от характеристик менструального цикла.

У 206 пациенток (58,03%) заболевание имело хроническое течение и проявилось длительными скудными или перемежающимися по обильности кровянными выделениями, наблюдавшимися в течение большинства дней за последние 6 месяцев. У 149 девушек (41,97%) маточное кровотечение возникло остро и было

обильным. В эту когорту вошли также девочки с острым кровотечением, возникшим как обострение хронического маточного кровотечения (67,11%, n=100).

У половины подростков маточные кровотечения возникли на фоне нерегулярного ритма менструаций (n=178; 50,14%), у 148 человек (41,69%) – при регулярном менструальном цикле. При возникновении маточного кровотечения на фоне регулярных менструаций у большинства девушек (n=123; 83,11%) это было впервые возникшее кровотечение или 1-2 рецидив заболевания (Me(25;75)=1(0;2); min-max=0-6), в то время как при нерегулярном менструальном цикле частота рецидивов заболевания у пациенток была достоверно выше (Me(25;75)=2(0;3); min-max=0-6), (U=13023,50,00; z=-2,477; p=0,014). Выявленная связь указывает на увеличение количества рецидивов заболевания в случае его возникновения на фоне уже имеющегося нарушения регулярности менструального цикла (r Spirman's=0,132; p=0,013).

АМК вскоре после менархе в 2 раза чаще носило характер острого (n=20; 68,97%) и не зависело от наличия регулярных (n=66; 44,30%) и нерегулярных (n=63; 42,28%) менструаций. Хроническое маточное кровотечение в 1,4 раза чаще возникало на фоне задержки менструации на 20 и более дней или за 7-10 дней до начала ожидаемой менструации (n=115; 55,83%), чем при регулярных менструациях (n=82; 39,81%) (таблица 6).

Таблица 6. Частотное распределение пациентов по типу заболевания и ритму менструаций*

Тип АМК		***Характеристика ритма менструаций до АМК***			**Всего**
		Нерегулярный	*Регулярный*	*С менархе*	
острое	*n*	63	66	20	**149**
	%	42,28	44,30	13,42	100
хроническое	*n*	115	82	9	**206**
	%	55,83	39,81	4,36	100
Всего	***n***	**178**	**148**	**29**	**355**
	%	50,14	41,69	8,17	100

Примечание* % - частота характеристик менструального цикла при разных типах АМК

Длительность кровяных выделений из влагалища не влияла на срок обращения родителей девочки за медицинской помощью (p=0,274). Б*о*льшая часть девушек (n=325; 91,55%) обратилась к врачу в течение одного-двух месяцев, а 8,4% подростков (n=30) – спустя 2 месяца от начала кровотечения. Лишь каждая пятая (n=83; 23,38%) девочка пришла на прием в течение 10 дней от начала АМК (таблица 7).

Таблица 7. Распределение пациенток по сроку обращения к врачу от момента начала маточного кровотечения*

		Срок обращения к врачу (дней)							Всего
		1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-150	
Число пациентов	n	83	110	63	39	18	12	30	355
	%	23,4	31,0	17,7	11,0	5,1	3,4	8,4	100

Примечание* % - указано частотное распределение пациенток по отношению к их числу во всей группе исследования

Логичным было предположить, что на срок обращения за медицинской помощью мог влиять объем кровопотери. Однако оказалось, что из 355-ти 149 (41,97%) девочек обратились на прием к врачу спустя в среднем 18 дней от начала обильного (Me(25;75)=18,00(10,00;28,50), min-max=1-73 дня) и 206 человек – спустя 19 дней от начала скудных кровяных выделений (Me(25;75)=19,00(12,00;37,00); min-max=1-150 дней), (p=0,220). Более того, 57 из 149 пациентов с обильными АМК (38,26%) обратились в срок не менее 3 недель от начала маточного кровотечения (рисунок 5).

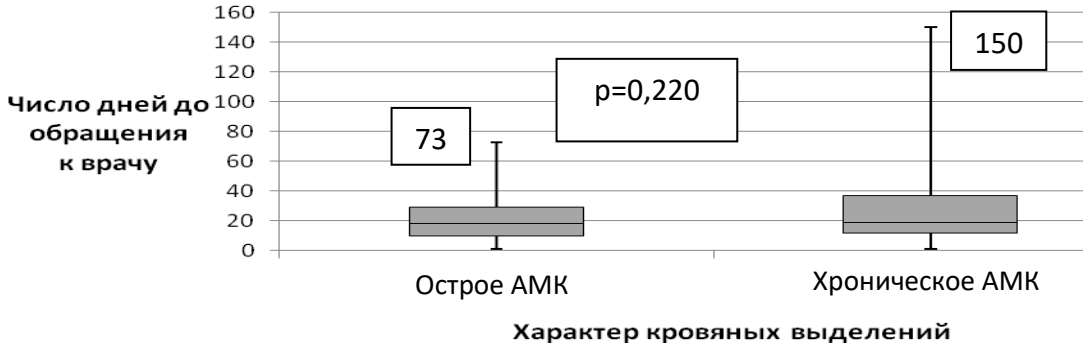


Рисунок 5. Срок обращения к врачу в зависимости от характера кровяных выделений из половых путей*

Примечание* - данные представлены как медиана, 25-75 процентили, минимум-максимум

Наследственность пациенток была отягощена высокой частотой (n=272; 76,62%) заболеваний, известных возможностью повторения у родственников 1 и 2 линии родства. Лишь у 83 подростков (23,34%) не было указаний на подобные заболевания. У 153 девочек (43,10%) наследственность по женской линии была отягощена гинекологическими заболеваниями, у 134 (37,75%) человек у ближайших родственников имелись эндокринные заболевания. Почти в трети семей девочек (n=72; 20,28%) отмечено сочетание эндокринных заболеваний и патологии репродуктивной системы. Обратило на себя внимание частое (n=78; 21,98%,) выявление онкологических заболеваний в семьях больных группы исследования.

В периоде детства 68 из 355 (19,16%) девочек проходили лечение последствий перинатальной энцефалопатии, еще у 15 человек (4,23%) была выявлена задержка физического развития.

В 1 или 2 группу здоровья к моменту включения в исследование отнесены 118 пациенток (33,24%). Различные варианты аллергической реакции, в основном, риносинусит или атопический дерматит, в течение жизни указала 121 девочка (34,09%). Сколиоз подтвержден у 120 подростков (33,81%). Эндокринная патология обнаружена у 111 пациенток (31,27%), в том числе ожирение 2-3 степени – у 42, патология щитовидной железы – у 69, в том числе гипотиреоз – у 23. Расстройство вегетативной нервной системы зафиксировано у 100 девушек (28,24%). Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, панкреатит, гастродуоденит, колит или их сочетание) имел 91 пациент (25,63%). У 50 (14,09%) девушек перенесенными и сопутствующими заболеваниями явились хронический тонзиллит, бактериальный риносинусит, гайморит. У 36 (10,14%) человек в анамнезе имело место оперативное вмешательство, не затрагивающее органы малого таза. У 31 больной (8,73%) определены кардиологические нарушения (врожденные пороки сердца, функциональные шумы в сердце, пролапс митрального клапана).

При оценке семейного анамнеза пациенток не было выявлено значимых различий в возрасте матерей (M±д; min-max=25,98±4,80; 18-40 лет) и отцов (M±д; min-max=27,35±4,90; 19-48 лет) на момент рождения девочек. Чуть более полови-

ны пациенток (n=199; 56,06%) были рождены от первой беременности, 80 девочек – от второй (22,54%), 37 человек (10,42%) – от третьей и 39 подростков (10,98%) – от 4 и более беременности. Обратила на себя внимание высокая частота патологического течения беременности у матерей пациентов (n=189; 53,24%): у 108 человек (30,42%) на фоне беременности развилась преэклампсия, у каждой десятой (от 10,42% в I триместре до 12,11% в III триместре) была угроза прерывания беременности. Однако у 355 женщин роды произошли в срок и только 20 беременностей (5,63%) закончились преждевременными родами в сроке от 35 до 37 недель беременности. Средние показатели массы тела на момент рождения составили 3250 граммов (M±д; min-max=3264,19±455,96; 1750-4500 гр.). Из их числа маловесными (менее 2500 г.) родились 16 девочек (4,51%), с нормальным весом - 339 (95,49%)) пациенток при среднем росте 51 сантиметр (M±д; min-max=51,21±2,40; 41-57 см), что не отличалось от популяционных данных в Российской Федерации (таблица 8).

Таблица 8. Паритет и особенности течения беременности и родов у матерей*

Количество беременностей n (%)	1	2	3	4 и более	Всего
	199 (56,06)	80 (22,54)	37 (10,42)	39 (10,98)	355 (100)
Патологическое течение беременности n (%)	Угроза прерывания			Преэклампсия	Всего
	1 триместр	2 триместр	3 триместр		
	37 (10,42)	21 (5,92)	43 (12,11)	108 (30,42)	189 (53,24)

Примечание* - данные представлены как абсолютное число пациентов, %

Учитывая, что при оказании первичной медико-санитарной, так же, как и первичной специализированной помощи, в арсенале врача нужно иметь простой, но четкий алгоритм обследования пациентов, было решено представить «клинический портрет» подростков с АМК.

В момент обращения к врачу, помимо основной жалобы на кровяные выделения из половых путей, девочки отмечали слабость (n=132; 37,18%), головную боль (n=107; 30,14%), головокружение (n=83; 23,38%), быструю утомляемость

(n=94; 26,48%), раздражительность (n=88; 24,79%), плаксивость (n=65; 18,31%) и боль в нижней части живота (n=36; 10,14%).

Частота вышеописанных жалоб не различалась при разном объеме кровопотери. Однако, как следует из рисунка 6, при первом эпизоде АМК достоверно чаще, чем при рецидиве кровотечения, больные жаловались на слабость ($\chi2=4,53$; $p=0,033$; OR=2,02 (1,05-3,88)), повышенную утомляемость ($\chi2=4,42$; $p=0,036$; OR=2,08 (1,04-4,15)) и плаксивость ($\chi2=5,95$; $p=0,015$; OR=2,53 (1,18-5,42)), что указывает на более выраженное негативное восприятие своего заболевания и состояние тревожности у девочек с впервые возникшим маточным кровотечением.

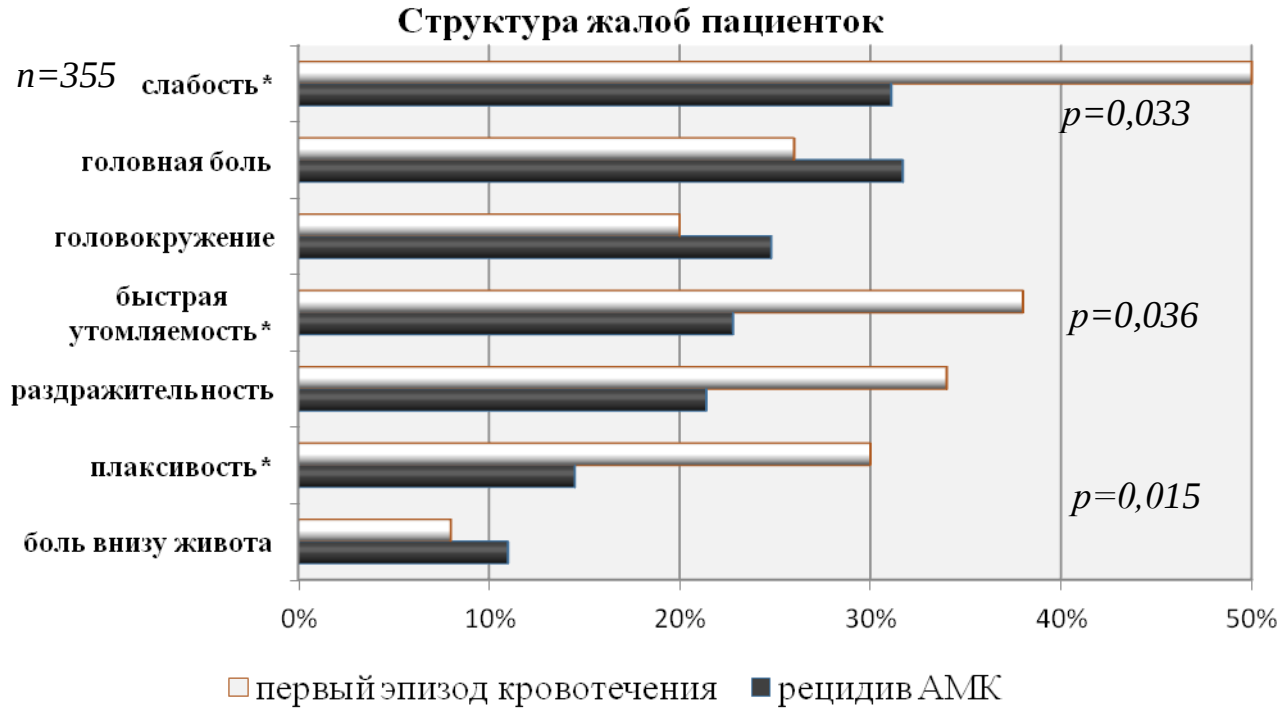


Рисунок 6. Структура жалоб при первом эпизоде и рецидиве АМК

Явные триггерные факторы, способствующие возникновению АМК, были определены у большей части больных (n=311; 87,61%). Из их числа стрессорное воздействие указали 246 пациенток (69,30%), АМК на фоне или вскоре после ОРВИ или гриппа – 65 подростков (18,31%). Следует отметить, что структура триггерных факторов АМК не отличалась в группах первого или повторного эпизода маточного кровотечения.

Оценка влияния стрессовых факторов при АМК была проведена на основании анамнеза и заключения медицинского психолога по результатам первичного консультирования. При беседе с девочками психологом были выявлены следующие психотравмирующие ситуации: нарушение взаимоотношений в семье с родителями (n=86; 34,96%) или друзьями (n=37; 15,04%), возникшее неразделенное чувство симпатии или влюбленности (n=57; 23,17%) или расставание с молодым человеком (n=23; 9,35%), развод родителей (n=23; 9,35%), смерть родственника (n=11; 4,47%), свидетельство ограбления квартиры или пожара в квартире (n=9; 3,66%). Притом, возникновение АМК непосредственно после влияния психотравмирующего фактора (в течение месяца) указали лишь 14 подростков, тогда как у большинства девочек (n=232; 94,31%) АМК возникло в период до 6 месяцев от начала воздействия психотравмирующего фактора.

При проведении клинико-лабораторного обследования у 14,93% подростков с АМК (n=53) была выявлена железодефицитная анемия. Обнаружена достоверная связь между наличием анемии средней и тяжелой степени и жалобами пациенток на слабость ($\chi2$=13,27; p=0,0003; OR=3,31(1,63-6,75); RR=1,94(1,38-2,73)), головокружение ($\chi2$=6,77; p=0,009; OR=2,55(1,17-5,55); RR=2,00(1,19-3,37)) и быструю утомляемость ($\chi2$=14,59; p=0,0001; OR=3,76(1,76-8,04); RR=2,53(1,57-4,07)), что не было характерным для больных с легкой степенью тяжести анемии. Только у 6 человек (1,69%) уровень тромбоцитов был ниже нормативных значений (M±д; min-max=122,00±8,67; 114-138*10^9/L) при отсутствии патологии системы гемостаза по заключению гематолога. Лейкоцитоз подтвержден у 42 больных (11,83%; 10,8-14,9*10^9/L), повышение СОЭ – у 20 девочек (до 17 мм/ч n=12; 3,38%; до 20-35 мм/ч n=8; 2,25%) при отсутствии явных клинических признаков воспалительной реакции. Притом, корреляция между числом лейкоцитов в крови и уровнем СОЭ отсутствовала (r Pirson=0,126; p=0,232). Все остальные параметры гемограммы находились в пределах референсных значений.

Коэффициент риска тромбогеморрагических осложнений (R=[MPV * PDV] : [PLT * $\sqrt{}_{1\text{-PCT}}$]) в группе исследования варьировал от 0,17 до 0,73 при среднем значении 0,47. Этот коэффициент был предложен Кудиновой Е.Г. и соавторами в

2014 году [137] для оценки выраженности «дезагрегационной тромбоцитопатии». Значение R менее 0,2 соответствует риску геморрагических, а значение более 0,7 – тромботических событий. Среди подростков нашей группы исследования значение R менее 0,2 было выявлено у 28 (7,89%), а более 0,7 – у 21 девушки (5,92%). В то же время по данным тромбоэластограмм гиперкоагуляция определена у 109 (30,70%) и гипокоагуляция – у 28 подростков (7,89%) (таблица 9).

Таблица 9. Данные гемостазиограмм пациенток группы исследования

Гемостазиограмма								
Фибриноген, г/л*	АЧТВ, сек*	ПТИ, %*	R+k, мм*	Ma, мм*	И.Т.П. у.е.*	АТ, %*	РКМФ**:	
							Отриц.	Слабо-полож.
2,73±0,63 (1,80-5,20)	39,99± 6,53 (27,00-67,00)	97,82 ±6,77 (85-113)	22,40 ±6,53 (12-43)	43,14 ±5,31 (12-68)	11,52± 5,36 (3,10-35,00)	30,92± 10,55 (10,00-60,00)	276 (77,75 %)	79 (22,25%)
Изокоагуляция**	218 (61,41%)							
Гипокоагуляция**	28 (7,89%)							
Гиперкоагуляция**	109 (30,70%)							

Примечание* - переменные имеют нормальное распределение, представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение, минимум-максимум
Примечание** - данные представлены как абсолютное число пациенток, %

При проведении ультразвукового исследования органов малого таза было определено превышение среднего значения длины, передне-заднего размера и ширины тела матки у 10-11-летних пациенток, притом что в группе девочек 12-13 лет были увеличены ширина и передне-задний размер матки, а среди 14-15-летних подростков превышал нормативные возрастные значения только передне-задний размер матки. Лишь у 16-17-летних девушек размеры матки соответствовали средним параметрам в популяции (таблица 10 и рисунок 7).

Таблица 10. Данные УЗИ органов малого таза в группе исследования

Возраст (лет)	*Размеры матки, см**			*Толщина эндометрия, см**
	Длина, см	Ширина, см	Передне-задний размер, см	
10-11	4,54±0,35 4,1-5,3	4,51±0,21 3,9-5,5	2,93±0,62 2,6-3,9	0,82±0,50 0,3-1,7
12-13	4,59±0,63 3,1-5,9	4,73±0,33 3,7-5,7	3,51±0,31 2,7-4,3	0,88±0,56 0,3-2,7
14-15	4,85±0,77 3,2-7,2	4,65±0,45 3,2-5,9	4,12±0,44 3,6-4,9	1,03±0,66 0,3-2,6
16-17	5,00±0,88 3,8-7,2	4,92±0,27 4,1-6,2	4,36±0,82 3,1-5,4	0,89±0,47 0,3-2,2

Примечание* - переменные имеют нормальное распределение, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, минимум-максимум

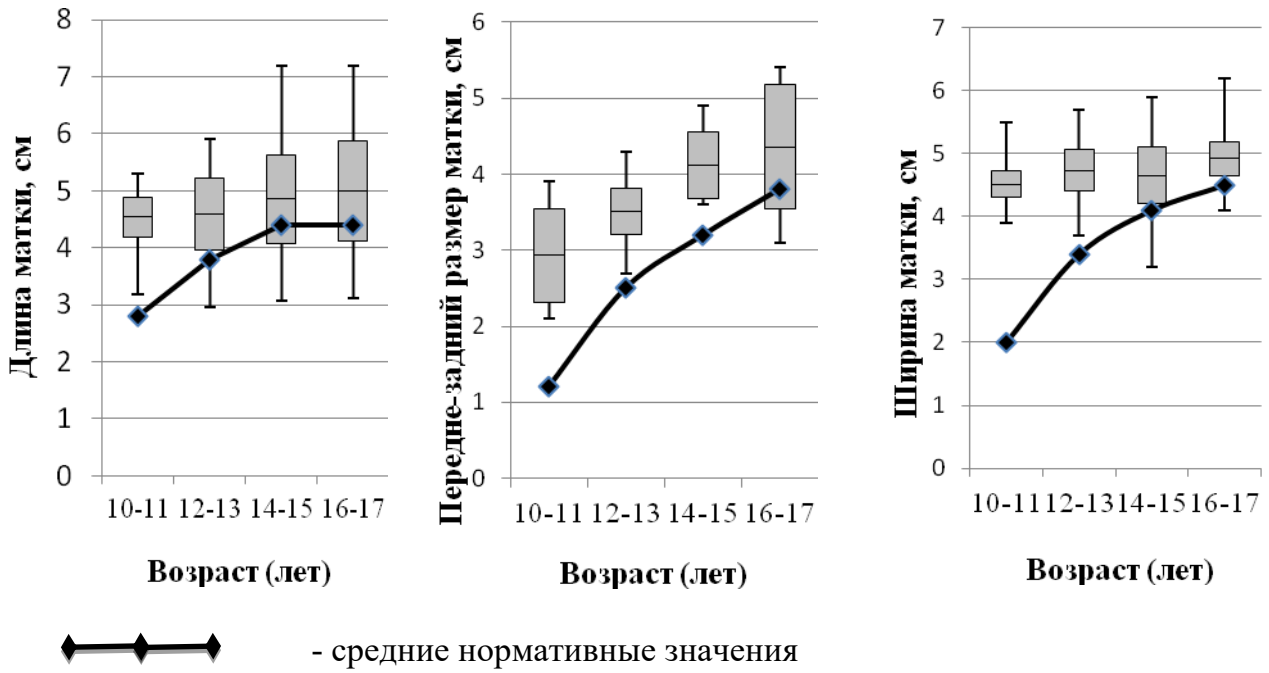


Рисунок 7. Размеры матки в сравнении со средними нормативными значениями этих параметров у девочек-подростков (Коколина В.Ф., 2001)*

Примечание* - переменные имеют нормальное распределение, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, минимум-максимум

Толщина эндометрия на момент обследования пациенток варьировала от 0,3 до 2,7 см: 0,3-0,5 см у 109 (30,70%), 0,6-1,0 см – у 127 (35,78%), свыше 1,0 см – у 119 (33,52%) девочек. Притом, толщина внутренней оболочки матки на момент маточного кровотечения не была связана с объемом кровопотери (U=3352,000; z=-0,561; p=0,579). У каждой третьей девочки с обильным кровотечением (n=51; 34,23%) толщина эндометрия не превысила 0,5 см, а еще у 1/3 - 1,0 см (n=52;

34,90%). При умеренных или скудных кровяных выделениях из влагалища у большей части пациенток (n=139; 67,48%) М-Эхо было меньше 1,0 см: до 0,5 см – у 58 (28,16%), и 0,6-1,0 см - у 81 (39,32%) человека. Но у каждой третьей девочки (n=67; 32,52%), несмотря на отсутствие обильных кровяных выделений, отражение от эндометрия превысило 1,0 см (рисунок 8).

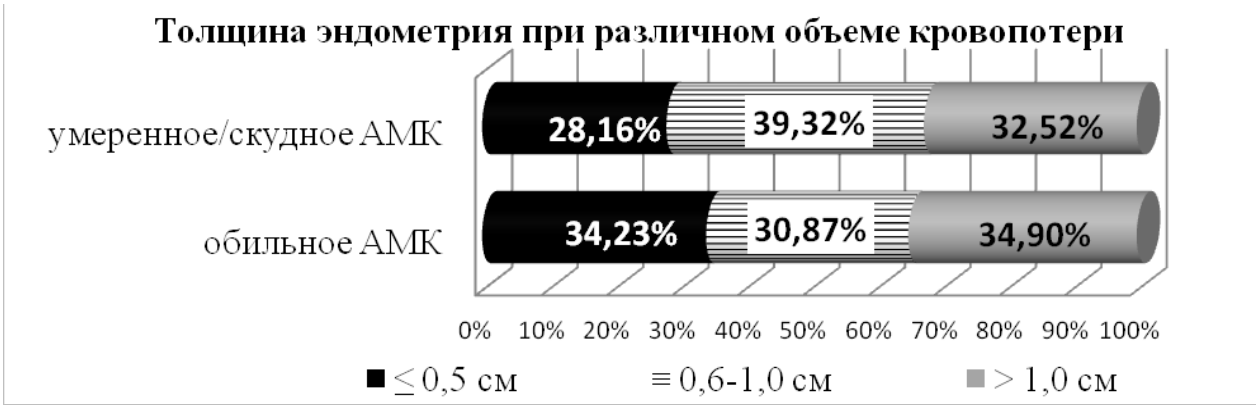


Рисунок 8. Толщина эндометрия при различном объеме кровопотери

Средний объем яичников превышал возрастные нормативы и составил 11,92 см^3 (M±д; min-max=11,92±6,28; 3,08-40,87 см^3) и 10,01 см^3 (M±д; min-max=10,01±5,78; 2,40-46,18 см^3), соответственно, для правого и левого яичника (таблица 11 и рисунок 9).

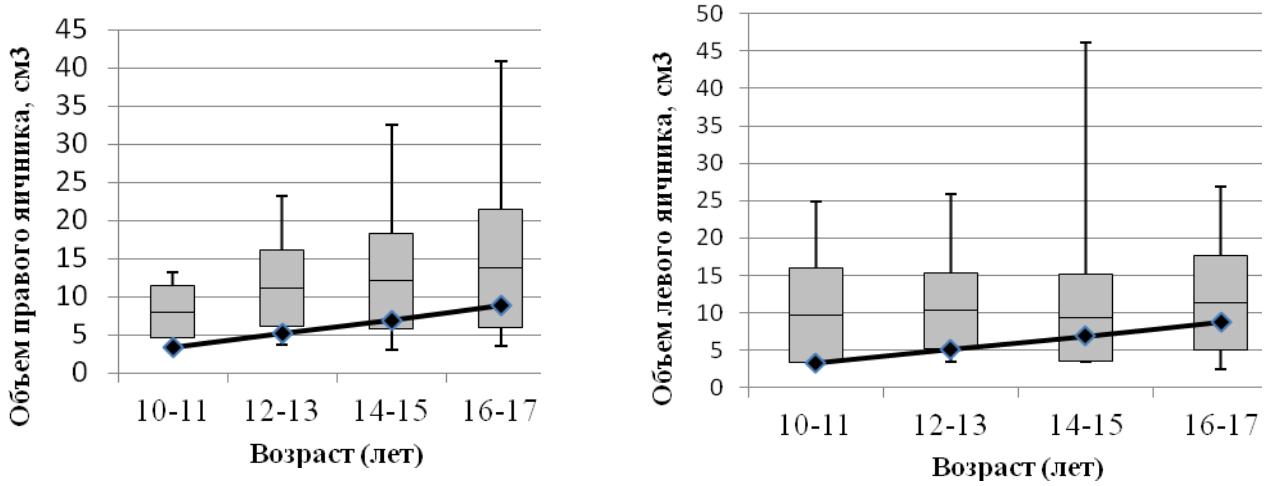
Увеличение объема правого (n=150) или левого яичника (n=143) свыше 10 см^3 было выявлено у 293 больных (82,54%). Притом, у половины пациентов (52,94%) с увеличенным (более 10 см^3) объемом правого яичника объем левого яичника также превышал 10 см^3, то есть имелись одинаковые изменения обоих яичников (r Spearman's=0,280; p=0,035). У 54,61% (n=160) девушек в увеличенном яичнике была выявлена фолликулярная, и у 17,41% (n=51) – киста желтого тела яичника (таблицы 11 и 12). При отсутствии яичниковых кист у девочек с увеличенным объемом яичников было выявлено значимо большее количество фолликулов в срезе яичника (Me(25;75)=12,0(9,0-15,0) фолл.) по сравнению с пациентами, имеющими нормальный объем яичника (Me(25;75)=8,0(5,2-10,0) фолл., p=0,009). Следует отметить, что объем яичников не был связан с типом АМК (p=0,299) и объемом кровопотери (p=0,875), однако был достоверно больше у

больных с нерегулярными менструациями (Me(25;75)=12,74(7,66;15,69); min-max=3,08-32,52 см^3), чем у девочек с регулярным ритмом менструаций (Me(25;75)=9,34(5,38;15,77); min-max=3,23-40,87 см^3, p=0,004). Описанная ультразвуковая картина может быть характерна как для мультифолликулярных, так и для поликистозных яичников, поэтому важно сопоставление данных ультразвукового исследования с концентрацией гормонов в крови.

Таблица 11. Данные УЗИ яичников в группе исследования

Возраст (лет)	*Размеры правого яичника**			*Объем правого яичника, см^3**	*Размеры левого яичника**			*Объем левого яичника, см^3**
	Длина, см	Ширина, см	Толщина, см		Длина, см	Ширина, см	Толщина, см	
10-11	3,05±0,40 2,5-3,6	1,83±0,55 1,1-2,7	2,68±0,76 1,5-3,6	7,96±3,41 3,36-13,10	3,10±0,67 2,1-4,3	2,04±0,68 1,3-3,4	2,72±0,52 1,7-3,3	9,73±6,30 3,15-24,89
12-13	3,30±0,49 2,4-4,4	1,93±0,40 1,0-2,7	3,14±0,67 1,5-4,3	11,14±4,97 3,72-23,24	3,17±0,61 2,1-4,6	1,87±0,54 1,0-3,4	3,10±0,50 1,7-4,5	10,26±5,14 3,46-25,87
14-15	3,33±0,53 2,3-4,6	1,94±0,52 0,9-3,2	3,25±0,61 1,7-4,7	12,06±6,23 3,08-32,52	3,11±0,54 2,1-5,6	1,78±0,45 1,0-3,6	2,99±0,61 1,7-5,0	9,35±5,76 3,46-46,18
16-17	3,55±0,65 2,1-5,6	2,07±0,54 1,3-3,2	3,26±0,65 1,7-4,4	13,70±7,81 3,44-40,87	3,28±0,64 2,1-4,4	2,00±0,54 1,0-3,0	3,04±0,81 1,4-4,2	11,31±6,34 2,40-26,81

Примечание* - переменные имеют нормальное распределение, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, минимум-максимум



- средние нормативные значения

Рисунок 9. Объем правого и левого яичника пациенток группы исследования в сравнении со средним нормативным объемом яичников девочек-подростков (Мартыш Н.С., 1991)*

Примечание* - переменные имеют нормальное распределение, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, минимум-максимум

Таблица 12. Сравнительная характеристика ультразвуковых размеров и структуры яичников у пациенток в зависимости от объема яичников

Объем яичника	≤10,0 см3	>10,0 см3	p
Количество больных, n (%)	62 (17,47)	293 (82,54)	
Средний объем яичника*	6,4±2,2	13,8±3,1	<0,001
Количество фолликулов в срезе**	8,0 (5,2-10,0)	12,0 (9,0-15,0)	0,009
Минимальный диаметр полостных фолликулов**	5,0 (4,0-7,0)	3,0 (2,0-7,0)	0,072
Максимальный диаметр полостных фолликулов**	8,0 (7,0-10,0)	6,0 (5,0-9,5)	0,064
Фолликулярная киста, n (%)***	15 (24,19)	160 (54,61)	<0,001
Киста желтого тела, n (%)***	10 (16,13)	51 (17,41)	0,955

Примечание* - переменные имеют нормальное распределение, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, T-test Стьюдента

Примечание** - переменные имеют ненормальное распределение, данные представлены как медиана, 25-75 процентили, Манна-Уитни тест

Примечание*** - данные представлены как абсолютное число пациенток, % от общего количества пациенток с объемом яичника ≤10,0 см3 и >10,0 см3, соответственно, и теста χ2-Пирсона

Содержание в крови тиреотропного гормона (ТТГ) (M±m; min-max=2,2±0,3; 0,6-3,7 мМЕ/л), 17-гидроксипрогестерона (17-ОР), тестостерон-эстрадиол-связывающего глобулина (ТЭСГ) не выходило за пределы нормативных значений. Медианы концентрации пролактина и кортизола превышали возрастной референсный диапазон только у 52 девочек (14,65%) в возрасте 13 лет. Максимальные значения пролактина не превысили 1000 мМЕ/л у 96,15% девочек с гиперпролактинемией, что можно обосновать стрессорной реакцией, тем более что у этих подростков по данным МРТ-исследования гипофиза с контрастированием не было обнаружено пролактином и в последующем отмечена спонтанная нормализация уровня этих гормонов в крови.

Медиана концентрации тестостерона соответствовала референсному диапазону во всех возрастных группах, однако превышала верхнее нормативное значение у 16 пациентов (4,51%) (до максимума 1,90-2,60 нмоль/л) в каждой из возрастных групп: в возрасте 10 лет у 1 (12,5%), 11 лет – у 2 (9,52%), 12 лет – у 2

(8,33%), 13 лет – у 1 (1,47%), 14 лет – у 1 (3,03%), 15 лет – у 2 (2,27%), 16 лет – у 3 (6%) и 17 лет – у 4 (6,35%) (таблица 13).

Таблица 13. Концентрация гормонов крови пациенток группы исследования и возрастные нормативы гормонов крови (Фанченко Н.Д., 1986)*

возраст (лет)	**n**	**Т нмоль /л**	**ТЭСГ нмоль /л**	**17-ОР нмоль/ л**	**Прл мМЕ/л**	**F нмоль/ л**	**ЛГ МЕ/л**	**ФСГ МЕ/л**	**Е2 пмоль/ л**
9,6-10,5	n=8	1,20 (0,60; 1,50) 0,39-1,90	41,00 (34,00; 50,00) 27,80-60,20	3,90 (3,80; 4,90) 2,20-5,20	220,00 (200,00; 230,00) 170,00-250,00	320,00 (260,00; 420,00) 230,00-460,00	9,90 (7,40; 12,20) 6,20-12,60	8,75 (6,25; 9,40) 5,40-9,80	230,00 (150,00; 310,00) 112,00-654,00
	норматив	*0,8-1,4*	*26-114*	*1,4-2,8*	*168-368*	*295-706*	*1,3-3,0*	*1,1-1,9*	*68-148*
10,6-11,5	n=21	1,20 (0,80; 1,70) 0,70-2,10	35,50 (27,50; 48,00) 24,70-64,40	3,70 (2,80; 4,10) 1,50-4,70	286,00 (265,00; 401,00) 244,00-402,00	324,00 (257,50; 447,00) 227,00-544,00	24,90 (4,60; 25,80) 4,00-38,80	7,90 (6,60; 8,20) 5,40-9,10	284,00 (177,00; 791,00) 102,00-990,00
	норматив	*0,8-1,8*	*26-114*	*1,9-7,4*	*180-343*	*262-450*	*1,9-4,1*	*1,3-2,6*	*75-242*
11,6-12,5	n=24	1,10 (0,50; 1,60) 0,15-1,96	41,20 (26,60; 55,10) 18,00-64,10	3,70 (2,70; 4,50) 2,10-5,60	292,00 (205,00; 399,00) 173,00-442,00	241,00 (235,00; 312,00) 217,00-315,00	12,60 (8,60; 13,50) 8,40-15,60	6,80 (5,60; 8,10) 4,20-8,60	180,00 (140,00; 677,00) 123,00-1673,00
	норматив	*1,1-1,6*	*26-114*	*2,7-5,1*	*197-301*	*281-385*	2,8-4,4	*1,7-2,7*	*101-151*
12,6-13,5	n=68	1,20 (0,80; 1,40) 0,70-2,18	35,40 (24,60; 46,10) 20,90-67,30	3,60 (2,80; 4,20) 1,60-5,90	298,00 (227,00; 374,50) 129,00-1200,00	520,00 (375,00; 701,00) 135,00-701,00	9,10 (6,30; 13,80) 1,99-27,20	7,70 (6,60; 9,07) 4,10-11,00	115,00 (102,00; 228,50) <73,00-484,00
	норматив	*0,9-1,9*	*26-114*	*1,6-4,2*	*157-265*	*235-406*	2,1-4,2	*2,2-3,3*	*79-147*
13,6-14,5	n=33	1,10 (0,50; 1,50) 0,19-2,00	36,00 (23,00; 47,10) 23,00-61,20	3,50 (2,60; 4,10) 1,40-5,00	366,00 (193,00; 402,00) 151,00-598,00	312,00 (288,05; 497,00) 62,00-692,00	6,80 (5,60; 10,55) 1,99-32,10	7,35 (4,90; 8,05) 4,00-11,60	216,00 (101,00; 375,00) 94,00-1129,00
	норматив	*1,4-1,8*	*26-114*	*3,5-8,1*	*388-603*	*212-342*	5,5-9,4	*5,1-9,8*	*261-394*
14,6-15,5	n=88	1,10 (0,60; 1,50) 0,16-1,96	38,10 (26,60; 50,10) 23,40-64,20	3,50 (2,60; 4,50) 1,50-5,20	280,00 (208,50; 366,00) 97,00-1121,00	368,00 (181,00; 425,25) 135,00-480,00	8,80 (2,40-15,45) 2,40-27,20	6,75 (5,325; 10,70) 2,10-14,90	179,00 (105,25; 405,50) <73,00-1086,00
	норматив	*1,2-1,8*	*26-114*	*0,6-4,5*	*221-314*	*245-331*	4,0-6,2	*2,5-3,6*	*154-291*
15,6-16,5	n=50	1,10 (0,50; 2,40) 0,09-2,60	37,90 (25,20; 50,40) 21,40-67,30	3,50 (2,30; 4,60) 1,70-5,30	259,00 (176,05; 320,50) 121,00-474,00	385,00 (231,00; 498,00) 190,00-841,00	10,50 (5,10; 19,10) 2,90-36,40	6,20 (5,20; 7,30) 2,90-11,60	217,00 (155,00; 448,00) <73,00-1456,00
	норматив	*0,6-2,3*	*26-114*	*0,8-13,6*	*161-250*	*212-469*	2,4-5,4	*1,9-3,7*	*143-246*

(продолжение таблицы 13)

16,6-17,5	n=63	1,10 (0,60; 1,60) 0,12-2,10	41,10 (30,60; 53,40) 19,90-58,70	3,70 (2,60; 4,80) 1,50-5,20	296,00 (214,50; 394,50) 121,00-534,00	333,00 (235,00; 437,00) 190,00-910,00	12,80 (5,60; 19,10) 2,90-36,40	6,20 (5,10; 7,425) 2,90-11,60	247,00 (155,00; 426,00) <73,00-1456,00
	норматив	*1,2-1,9*	*26-114*	*3,6-6,8*	*226-500*	*331-453*	3,1-5,7	*2,7-4,8*	*188-335*

▭ - ячейки, содержащие значения гормонов, медиана которых не входит в референсный нормативный возрастной интервал (Фанченко Н.Д., 1986г.)

Примечание* - ненормальное распределение, данные представлены как медиана, 25 и 75 перцентили, минимальное и максимальное значения

Девочки с маточным кровотечением, возникшим в возрасте 10-12 лет, отличались от пациентов старшего возраста более высокими показателями концентрации гормонов ЛГ, ФСГ и эстрадиола. Сниженного уровня вышеуказанных гормонов в крови не было выявлено ни у одной девушки в возрасте до 12 лет включительно. Концентрация эстрадиола превышала верхнюю границу возрастного нормативного интервала у половины пациентов 10-12 лет. Соответствие возрастным нормативам было выявлено только у 28 человек (15,09%) для концентрации эстрадиола и лишь у 3-х 11-летних подростков (14,29%) для концентрации ЛГ (таблица 14).

Медианы концентраций ЛГ и ФСГ были выше нормы во всех возрастных группах, кроме 14-летних пациентов, а корреляция между концентрациями ЛГ и ФСГ отсутствовала (p=0,122). В численном выражении концентрация ЛГ была повышена в большей степени (11,92±5,85 МЕ/л), чем ФСГ (6,84±2,42 МЕ/л) и вариабельность концентрации ЛГ также была более выражена, чем диапазон значений ФСГ (от 1,99 до 38,8 МЕ/л для ЛГ и от 2,10 до 14,9 для ФСГ) (рисунки 10 и 11).

Таблица 14. Распределение пациенток с АМК с учетом уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола относительно возрастных нормативов (Фанченко Н.Д., 1986г.)*

возраст (лет)	**Концентрация ЛГ, МЕ/л n, %**			**Концентрация ФСГ, МЕ/л n, %**			**Концентрация эстрадиола, пмоль/л n, %**			**Всего n, %**
	повышена	**норма**	**понижена**	**повышена**	**норма**	**понижена**	**повышена**	**норма**	**понижена**	
9,6-10,5	8 100	0 0	0 0	8 100	0 0	0 0	4 50,00	4 50,00	0 0	**8** **100**
10,6-11,5	18 85,71	3 14,29	0 0	21 100	0 0	0 0	11 52,38	10 47,62	0 0	**21** **100**
11,6-12,5	24 100	0 0	0 0	24 100	0 0	0 0	10 41,67	14 58,33	0 0	**24** **100**
12,6-13,5	57 83,82	10 14,71	1 1,47	68 100	0 0	0 0	14 20,59	48 70,59	6 8,82	**68** **100**
13,6-14,5	11 33,34	14 42,42	8 24,24	5 15,15	19 57,58	9 27,27	7 21,21	17 51,52	9 27,27	**33** **100**
14,6-15,5	14 15,91	65 73,86	9 10,23	74 84,09	9 10,23	5 5,68	26 29,55	29 32,95	33 37,50	**88** **100**
15,6-16,5	36 72,00	14 28,00	0 0	44 88,00	6 22,00	0 0	21 42,00	22 44,00	7 14,00	**50** **100**
16,6-17,5	45 71,43	17 26,98	1 1,59	50 79,37	13 20,63	0 0	19 30,16	27 42,86	17 26,98	**63** **100**
Всего	**213** **60,00**	**123** **34,65**	**19** **5,35**	**294** **82,82**	**47** **13,24**	**14** **3,94**	**112** **31,55**	**171** **48,17**	**72** **20,28**	**355** **100**

Примечание* - данные представлены как абсолютное число пациентов, %

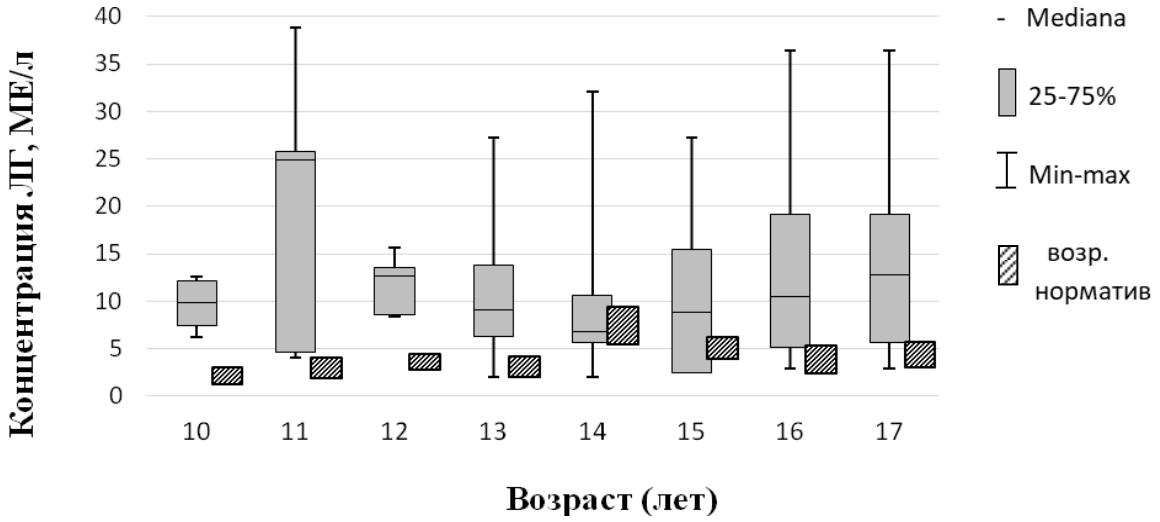


Рисунок 10. Концентрация ЛГ в периферической крови девочек с АМК с учетом возрастных нормативных значений (Фанченко Н.Д., 1986г.)

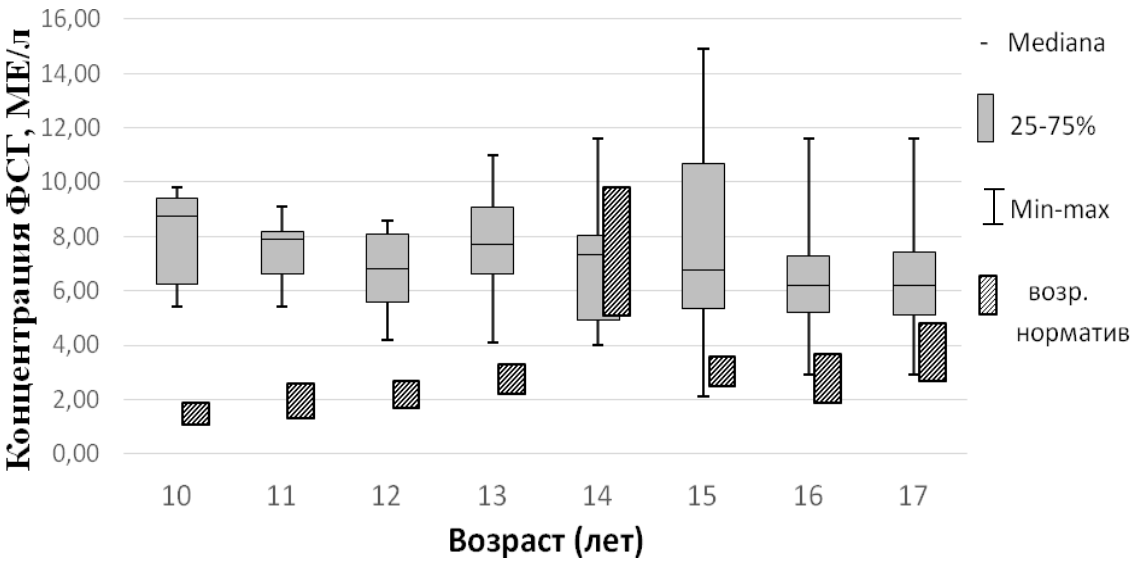


Рисунок 11. Концентрация ФСГ в периферической крови девочек с АМК с учетом возрастных нормативных значений (Фанченко Н.Д., 1986г.)

Несмотря на высокие максимальные значения концентрации ЛГ у половины подростков, медиана концентрации ЛГ у девушек старше 11 лет не превышала 13 МЕ/л. Вариабельность медиан концентрации ФСГ во всей группе исследования составила от 6,2 до 8,7 МЕ/л, а увеличение концентрации ФСГ свыше 10 МЕ/л выявлено только у девочек от 13 лет и старше. Притом, у 4-х 15-летних подростков концентрация ФСГ была повышена до 14,9 МЕ/л, сопровождаясь одновременным повышением содержания ЛГ до максимума 19,3 МЕ/л и эстрадиола до максимума 223 пмоль/л, что может свидетельствовать о включении этих пациенток в исследование в периовуляторный период.

Так как во всех возрастных группах концентрация эстрадиола в крови имела высокую вариабельность значений (рисунок 12), возникла необходимость оценки соответствия концентрации эстрадиола на момент кровотечения нормативным возрастным параметрам у каждой пациентки. Как оказалось, у половины девочек выявлен соответствующий возрастному уровень эстрадиола в крови (n=171; 48,17%). Повышенный и пониженный по сравнению с возрастным нормативом уровень эстрадиола в крови имели, соответственно, 112 (31,55%) и 72 (20,28%) девушки (таблица 14). Притом, у подростков в возрасте 10-12 лет включительно

обнаружен нормальный или повышенный уровень эстрадиола крови, и лишь в возрасте после 13 лет у пациенток отмечалась сниженная концентрация эстрадиола. В группе пациенток с пониженным уровнем эстрадиола оказались девочки самого старшего возраста, чей средний возраст был равен 15,5 лет (M±δ; min-max=15,42±1,39; 13,00-18,39 лет) и достоверно превышал возраст пациентов с нормальным уровнем эстрадиола крови (M±δ; min-max=14,41±1,95; 10,96-18,49 лет), (t=-2,511; p=0,014) (рисунок 12).

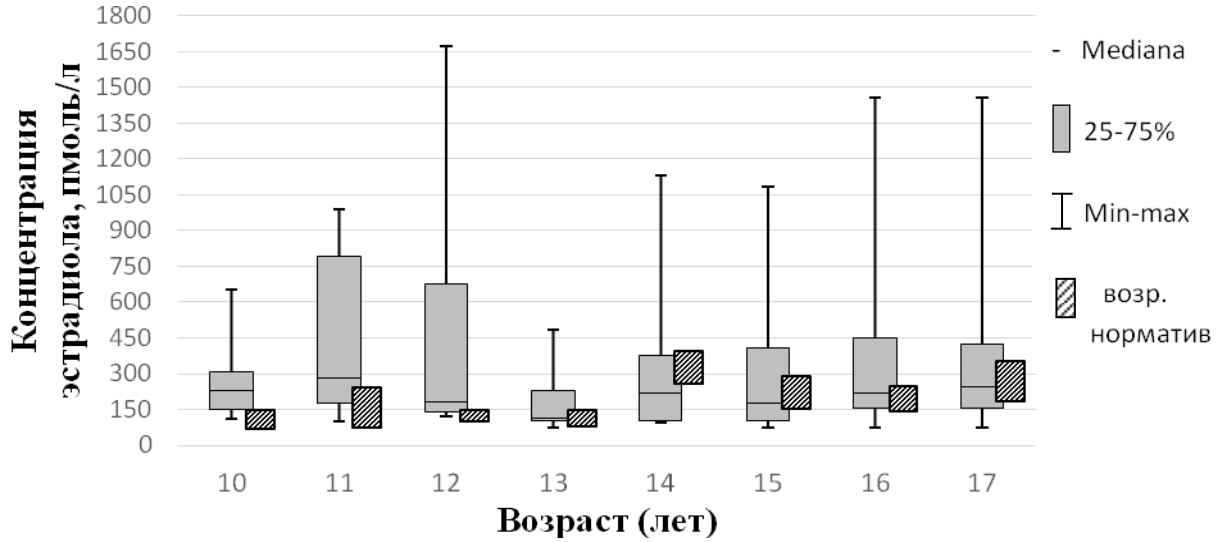


Рисунок 12. Концентрация эстрадиола в периферической крови девочек с АМК с учетом возрастных нормативных значений (Фанченко Н.Д., 1986г.)

Следует отметить, что концентрация эстрадиола была связана с объемом кровопотери ($\chi 2$=7,92; p=0,005; OR=4,86 (1,51-16,62); RR=3,60 (1,44-9,01)) Так, при превышении референсных значений концентрации эстрадиола маточное кровотечение достоверно чаще (n=87; 77,68%; ч2=41,58; p<0,0001) протекало в виде обильных кровяных выделений из половых путей, в отличие от частоты обильного кровотечения при нормативном (n=73; 42,69%) или пониженном (n=27; 37,50%) содержании в крови эстрадиола (рисунок 13), что также подтверждается корреляционной связью (Kendall's t=0,300; p≤0,0001).

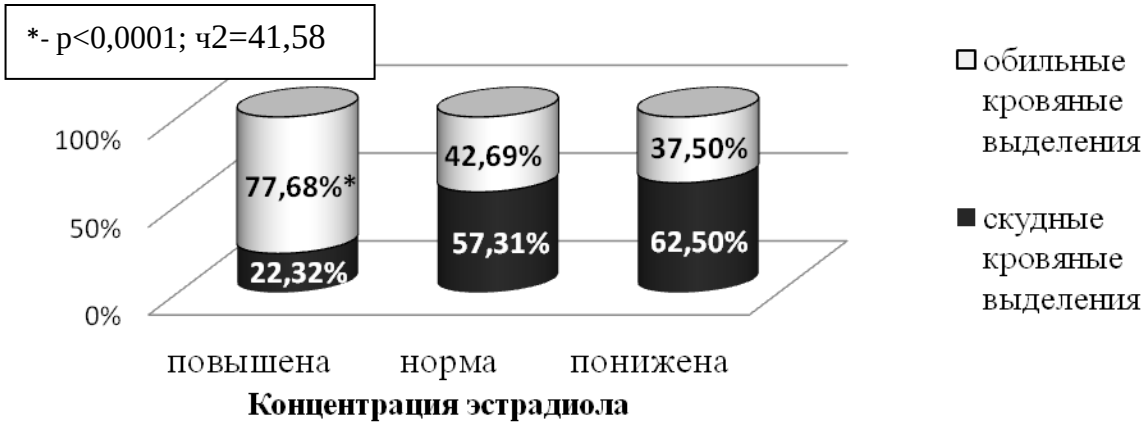


Рисунок 13. Распределение пациенток по объему кровопотери в зависимости от соответствия концентрации эстрадиола возрастным нормативам

Согласно данным нашего исследования (таблица 15), выявлены корреляционные связи между параметрами возраста пациента, данными ультразвукового исследования органов малого таза, концентрации гормонов крови и объемом кровопотери. Так, по мере увеличения возраста пациенток увеличивался объем обоих яичников (r=0,183 и r=0,133), а также была выявлена отрицательная корреляционная связь между возрастом и концентрацией ФСГ (r=-0,248). Притом, корреляции между яичниковым объемом и концентрацией в крови гормонов ЛГ и ФСГ выявлено не было (p≥0,170). Представило интерес, что у пациенток с более высоким уровнем ЛГ, отмечено увеличение частоты маточного кровотечения, протекающего в виде умеренных или скудных кровяных выделений (r=0,208; p=0,013) на фоне «тонкого» эндометрия (r=-0,178 p=0,042).

Концентрация эстрадиола в крови имела прямую корреляцию с количеством маточных кровотечений (r=0,192; p=0,006), что указывает на увеличение частоты рецидивов заболевания у девочек с более высоким уровнем эстрадиола в крови. Объем кровопотери был также выше (r=-0,234; p=0,001), а толщина эндометрия больше (r=0,206; p=0,004) при более высокой концентрации эстрадиола в крови, однако толщина внутренней оболочки матки не являлась определяющей для величины объема кровопотери (r=-0,085; p=0,143).

Таблица 15. Взаимосвязь между клинико-анамнестическими параметрами, данными УЗИ органов малого таза и концентрацией гормонов крови*

	Возраст	Кол-во АМК в анамнезе	Объем кровопотери	ЛГ	ФСГ	Эстрадиол	Толщина эндометрия	Объем правого яичника	Объем левого яичника
Возраст**	1	**0,330 0,000**	-0,020 0,702	0,002 0,984	**-0,248 0,002**	0,040 0,566	0,013 0,822	**0,183 0,001**	**0,133 0,038**
Кол-во АМК в анамнезе**	**0,330 0,000**	1	0,044 0,413	-0,070 0,409	-0,061 0,453	**0,192 0,006**	0,010 0,863	0,106 0,066	0,131 0,062
Объем кровопотери ***	-0,020 0,702	0,044 0,413	1	**0,208 0,013**	-0,053 0,513	**-0,234 0,001**	-0,085 0,143	-0,067 0,249	-0,046 0,227
ЛГ**	0,002 0,984	-0,070 0,409	**0,208 0,013**	1	0,186 0,122	-0,099 0,246	**-0,178 0,042**	0,066 0,458	0,074 0,400
ФСГ**	**-0,248 0,002**	-0,061 0,453	-0,053 0,513	0,186 0,122	1	0,173 0,129	-0,008 0,924	-0,112 0,170	-0,103 0,205
Эстрадиол **	0,040 0,566	**0,192 0,006**	**-0,234 0,001**	-0,099 0,246	0,173 0,129	1	**0,206 0,004**	0,029 0,692	-0,037 0,608
Толщина эндометрия **	0,013 0,822	0,010 0,863	-0,085 0,143	**-0,178 0,042**	-0,008 0,924	**0,206 0,004**	1	**0,210 0,000**	-0,055 0,345
Объем правого яичника**	**0,183 0,001**	0,106 0,066	-0,067 0,249	0,066 0,458	-0,112 0,170	0,029 0,692	**0,210 0,000**	1	0,084 0,146
Объем левого яичника**	**0,133 0,038**	0,131 0,062	-0,046 0,227	0,074 0,400	-0,103 0,205	-0,037 0,608	-0,055 0,345	0,084 0,146	1

Примечание* - данные корреляционного анализа представлены как коэффициент корреляции (r) и уровень достоверности (p)

Примечание** - корреляционный анализ между переменными, представленными как абсолютные числа

Примечание*** - корреляционный анализ с номинальной переменной: 1-обильные; 2-умеренные/скудные

Оценка взаимосвязи данных гормонального обследования, ультразвуковых параметров и характеристик менструального цикла позволила выявить у 32 человек увеличение правого яичника (объем>10,7 см3) в сочетании с повышенным уровнем ЛГ (≥10 МЕ/л) и соотношением ЛГ/ФСГ≥2,5, подтвержденном значимыми корреляционными связями, что соответствовало критериям модели диагностики синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), разработанной Хащенко Е.П. и соавторами [138] (таблица 16).

Клинико-инструментальные данные обследования указали на возможное наличие у этих пациенток одного из фенотипов синдрома поликистозных яичников, подтвержденного наличием у этих девушек олигоменореи с менархе и повышенного уровня тестостерона (>1,5 нмоль/л). Данная подгруппа пациенток (n=32) принималась нами во внимание при оценке эффективности проводимой терапии.

Таблица 16. Взаимосвязь превышения концентрации ЛГ более 10 МЕ/л, коэффициента ЛГ/ФСГ, и объемов правого и левого яичника*

	ЛГ≥10 МЕ/л	Объем правого яичника ≥10,7см^3	Объем левого яичника ≥10,7см^3	ЛГ/ФСГ≥2,5
ЛГ≥10 МЕ/л	1,000	**0,623*/0,001**	0,098/0,588	**0,416*/0,018**
Объем правого яичника ≥10,7см3 (1-< 10,7 см^3, 2-≥ 10,7 см^3)	**0,623*/0,001**	1,000	**0,280*/0,035**	**0,352*/0,031**
Объем левого яичника ≥10,7см^3 (1-< 10,7 см^3, 2-≥ 10,7 см^3)	0,098/0,588	**0,280*/0,035**	1,000	0,137/0,325
ЛГ/ФСГ≥2,5	**0,416*/0,018**	**0,352*/0,031**	0,137/0,325	1,000

Примечание* - результаты корреляционного анализа, данные представлены как коэффициент корреляции Спирмена и уровень достоверности (r Spearman's/p), n=32

Превышение возрастных нормативов внутренних половых органов в группе девочек 10-12 и 13-14 лет и соответствие этих параметров нормальным значениям подростков 15 лет старше, а также превышающие возрастной норматив концентрации гормонов ЛГ, ФСГ, эстрадиола у девочек 10-12 и 13-14 лет и соответствие их значений нормам для 15-летних и более старших пациенток, подтверждает

факт дисгармонии полового развития больных АМК. Данные параметры позволяют охарактеризовать пациенток с маточным кровотечением как сопоставимую по «гинекологическому возрасту» однородную группу, вне зависимости от их календарного возраста.

Характеристики 145 пациенток, включенных в проспективное исследование, значимо не отличались от представленных в ретроспективной группе. Медиана возраста девушек составила 14 лет, медиана возраста менархе – 12 лет, средний возраст манифестации АМК - 13 лет, средний возраст рецидива заболевания – 14,5 лет. В анамнезе пациенток было до 4 эпизодов маточного кровотечения. Менструации носили регулярный характер у 76 (52%), были нерегулярными у 62 (43%) человек, а первая менструация перешла в АМК у 7 (5%) подростков (таблицы 17-19).

Таблица 17. Распределение пациентов по возрасту, периоду пубертата и количеству маточных кровотечений в анамнезе (проспективное исследование)

Возраст (годы)	10	11	12	13	14	15	16	17	Всего:
Кол-во человек	5	11	15	22	20	27	21	24	145 (100%)
Период пубертата	I фаза						II фаза		
	100 (68,97%)						45 (31,03%)		
Кол-во АМК в анамнезе*	0,0 (0-1)	0,0 (0-2)	1,5 (0-3)	1,5 (0-3)	2,0 (0-3)	2,0 (0-4)	2,0 (0-4)	2,0 (0-4)	2,0 (0-4)

Примечание* - ненормальное распределение переменной, данные представлены как медиана, 25, 75 перцентили

Таблица 18. Распределение пациенток по возрасту менархе (проспективное исследование)

Возраст менархе (лет)		9-10	11-13	14-15	Всего
Количество пациенток	n	10	104	31	145
	%	6,90	71,72	21,38	100

Таблица 19. Распределение пациентов по количеству рецидивов АМК в зависимости от характеристик менструального цикла* (проспективное исследование)

Характер ритма менструаций		**Количество АМК**					**Всего**
		0	*1*	*2*	*3*	*4*	
Регулярный	n	21	20	27	5	3	**76**
	%	27,63	26,31	35,53	6,58	3,95	100
Нерегулярный	n	9	11	21	10	11	**62**
	%	14,52	17,74	33,87	16,13	17,74	100
С менархе	n	7	0	0	0	0	**7**
	%	100	0	0	0	0	100
Всего	**n**	**37**	**31**	**48**	**15**	**14**	**145**
	%	25,52	21,38	33,10	10,34	9,66	100

Примечание* - указано частотное распределение количества АМК в анамнезе больных в зависимости от характеристик менструального цикла.

Согласно данным обследования заболевание крови, послужившее причиной маточного кровотечения, было подтверждено у 3 из 145 пациенток. Выявленная при углубленном обследовании органическая патология была определена у 12 из 145 подростков: миома матки - у 1, аденомиоз – у 3, полип эндометрия – у 8 человек). Превалирующей причиной возникновения АМК являлась овуляторная дисфункция (97 из 145 пациенток, 67%) (таблица 20).

Таблица 20. Распределение пациентов по возрасту и причине АМК* (проспективное исследование)

Этиология АМК	Возраст (годы)								*Всего:*
	10	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	
P	-	-	-	1	-	2	2	3	*8*
A	-	-	-	-	1	1	0	1	*3*
L	-	-	-	-	-	-	-	1	*1*
M	-	-	-	-	-	-	-	-	*0*
C	2	1	-	-	-	-	-	-	*3*
O	3	5	12	27	13	18	5	14	*97*
E	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I	2	2	-	-	1	1	1	2	*9*
N	-	-	-	1	2	6	7	8	*24*
Всего	*7*	*8*	*12*	*29*	*17*	*28*	*15*	*29*	*145*

Примечание* - данные представлены как абсолютные числа

Анамнестические, клинико-лабораторные характеристики и данные инструментального обследования остальных 130 пациенток с АМК, возникшим как следствие неорганических причин, не отличались от характеристик пациенток из ретроспективной группы, что подтверждает сохранение на протяжении длительного времени изучения заболевания определенного «клинического портрета» пациента с маточным кровотечением в возрасте до 18 лет.

В научных исследованиях описана значимая роль воспалительного процесса в эндометрии как причины возникновения аномального маточного кровотечения [2, 88, 139]. Нарушение равновесия микроценоза половой системы расценивают как возможную причину изменения рецепторного статуса эндометрия, влекущего за собой нарушение его секреторной трансформации и регенерации. Учитывая выявленную связь патологии микроценоза влагалища с рецидивирующим течением АМК [88], представило интерес изучение влагалищной микрофлоры пациенток с АМК. У 76 пациенток с АМК из проспективной группы исследования на момент окончания кровяных выделений из половых путей был забран материал для проведения микроскопического и ПЦР-исследования с целью оценки количественных показателей содержания групп микроорганизмов на слизистой оболочке влагалища.

Воспалительный тип влагалищного мазка (увеличение количества лейкоцитов свыше 30 в поле зрения) был определен у 28 пациенток (36,84%). Еще у 4 девушек (5,26%) при микроскопическом изучении влагалищного микроценоза описывали «ключевые клетки» и у 10 человек (13,16%) – мицелий гриба.

Истинные патогены (Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis) при проведении ПЦР-исследования не были выявлены ни у одной обследованной. Количество лактобактерий варьировало от их полного отсутствия до максимального значения $10^{8,3}$ ГЭ/обр., однако медиана Lactobacillus spp. составила $10^{5,8}$ ГЭ/обр., что свидетельствовало о снижении абсолютного количества нормобиоты. Кроме того, уменьшение абсолютного значения Lactobacillus spp. сопровождалось увеличением относительного показателя (Lg_{10})

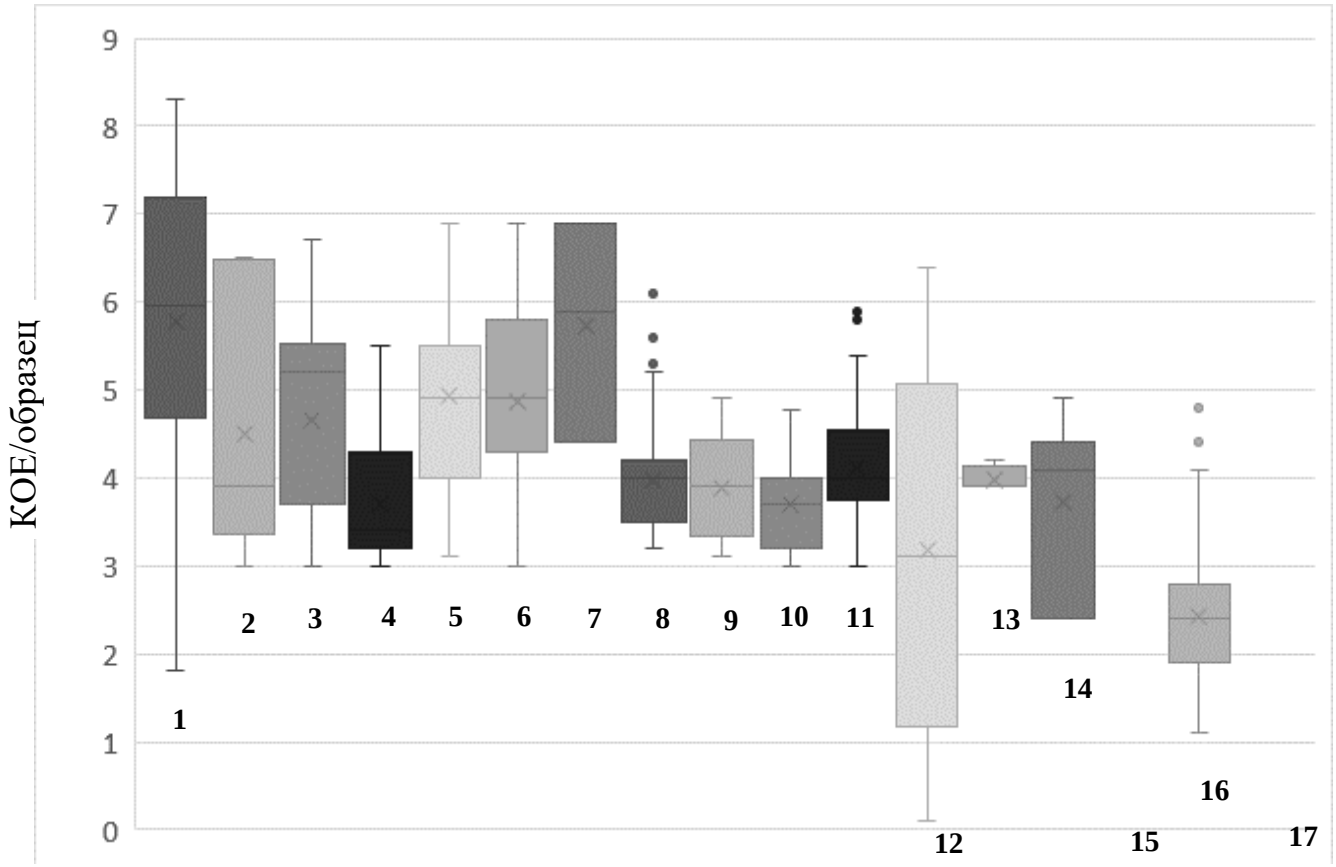
свыше 0,5 что подтверждало состояние угнетения нормальной биоты у пациенток с АМК.

Аэробные условно-патогенные микроорганизмы (факультативные анаэробы) превышали нормальный уровень (абсолютный показатель $>10^4$) у 37 человек. Из них увеличение количества Staphylococcus spp., Enterobacterium spp. и Streptococcus spp. до максимума $10^{6,7}$ КОЕ/обр. выявили у 20 (26,32%), 14 (18,42%) и 3 (3,95%) пациенток, соответственно.

Количество условно-патогенной анаэробной микрофлоры варьировало от полного отсутствия до $10^{6,9}$ КОЕ/обр., притом превышение верхней нормативной границы для репродуктивного возраста (свыше $10^{4,0}$ КОЕ/обр.) было наиболее характерным для Eubacterium spp. (n=48; 63,16%) и Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp (n=37; 48,68%). Интересно, что увеличение количества Gardnerella vaginalis сочеталось с выявлением Atopobium vaginae $>10^4$ лишь у 5 человек. Другие представители анаэробных УПМ в превышающем 10^4 КОЕ/обр. количестве, определили менее чем у 1/3 пациенток.

Диагностически значимый уровень микоплазм ($>10^{4,0}$) был выявлен у 12 девушек, из них Ureaplasma urealyticum – у 4 (5,25%), Ureaplasma parvum–у 8 (10,52%). Вульвовагинальный кандидоз подтвердили у 14 пациенток (18,42%) на основании определения значимого (более $10^{3,0}$) абсолютного количества Candida albicans (рисунок 14).

Таким образом, расчет относительного показателя лактобацилл, аэробных и анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и учет диагностически значимого абсолютного количества микоплазм и/или грибов рода Candida позволил определить состояние нормоценоза всего лишь у 17% пациенток после остановки кровотечения. У основной когорты девушек с АМК (63%) определено состояние умеренного дисбиоза влагалищной микрофлоры, а у 20% - выраженный дисбиоз.



1 Lacto bacillus sp.
2 Enterobacterium spp.
3 Streptococcus spp.
4 Staphylococcus spp.
5 Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.
6 Eubacterium spp.
7 Sneathia spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp.
8 Megasphaera spp. + Veilonella spp. + Dialister spp.
9 Lachnobacterium spp. + Clostridium spp.
10 Mobiluncus spp. + Corinebacterium spp.
11 Peptostreptococcus spp.
12 Atopobium vaginae
13 U.urealyticum
14 U.parvum
15 M.hominis
16 Candida spp.
17 M.genitalium

Рисунок 14. Микроценоз влагалища пациенток с АМК*

Примечание* - данные представлены как медиана, квартили, максимальное и минимальное значения

3.2 Оценка эффективности гемостатических схем медикаментозного лечения аномальных маточных кровотечений

3.2.1 Остановка АМК негормональными гемостатическими средствами

Остановка АМК с помощью традиционно рекомендуемых врачами средств, которые в практике обозначаются как «симптоматический гемостаз», оценена в

ретроспективном исследовании у 155 пациенток. У 85 подростков использовался «этамзилат» раствор для инъекций в дозе 2,0 мл (250 мг) внутримышечно каждые 6 часов до момента остановки кровотечения с добавлением раствора «менадиона натрия бисульфита» (витамин $К_3$) 1% для внутримышечных инъекций в дозе 0,5 мл (0,05 г) 2 раза в сутки в течение 4 дней (1 группа). У 70 – транексамовая кислота по 500 мг 4 раза в сутки (2 группа).

Эффективность комплекса «этамзилат+менадион натрия» составила 34,12% (n=29). У 56 из 85 девушек (65,88%) лечение оказалось неэффективным. Медиана срока (Me(25;75)) от начала использования комплекса до принятия решения об его неэффективности и необходимости изменения вида, дозы и схемы остановки АМК составила 4 дня (3;5).

У 23 из 29 (79,31%) подростков с положительным гемостатическим эффектом выраженное уменьшение объема кровопотери возникло в первые два дня. Остановка кровотечения, как правило, наблюдалась в течение первых 5 дней. Максимальный период до полной остановки кровотечения составил 11 дней (рисунок 15).

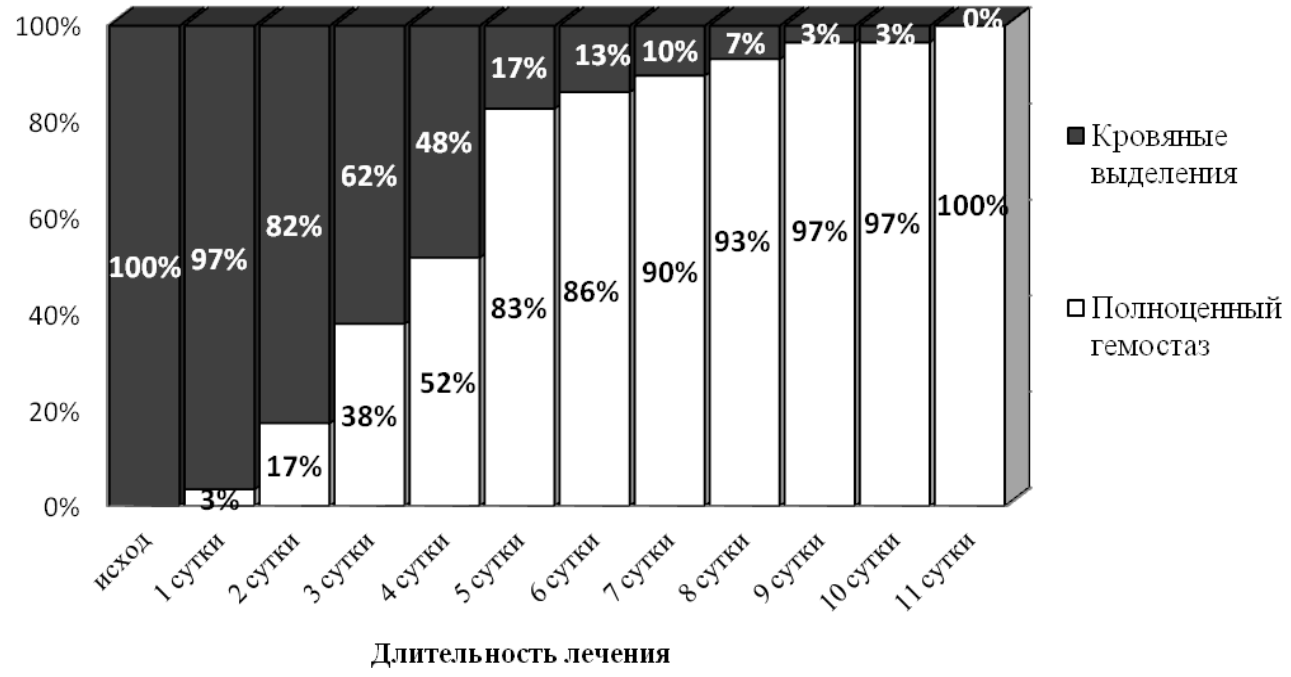


Рисунок 15. Динамика частоты кровяных выделений из половых путей на фоне лечения комплексом «этамзилат+менадион натрия»

За весь период применения комплекса значимых изменений лабораторных показателей (анализ крови, гемостазиограмма) и данных УЗИ органов малого таза не обнаружено. Нежелательных побочных реакций на фоне лечения не выявлено ни у одной пациентки.

Изучение особенностей данного вида гемостатической терапии позволило определить, что ни возраст пациенток (p=0,240), ни количество АМК в анамнезе (p=0,315), ни характеристика менструального цикла (p>0,05) не были связаны с ответом на проводимое лечение. Тем не менее, был выявлен ряд прогностических критериев эффективности комплекса:

1. Начало использования комплекса в период до 15 дней от появления маточного кровотечения (Me(25;75)=15,0(8,0;26,0) дней) (рисунок 16).

Рисунок 16. Эффективность негормонального комплекса в зависимости от срока начала проведения лечения*

Примечание* - переменные имеют ненормальное распределение, данные представлены как медиана, 25-75 процентили, минимум-максимум, тест Манна-Уитни

2. Скудные кровяные выделения в момент начала гемостатической терапи (эффективность оказалась более чем в 2 раза выше (48,72%, n=19), чем при обильном маточном кровотечении (21,74%; n=10)) (рисунок 17). Однако, и в этой когорте пациенток частота полноценного гемостаза не превысила 48,7%.

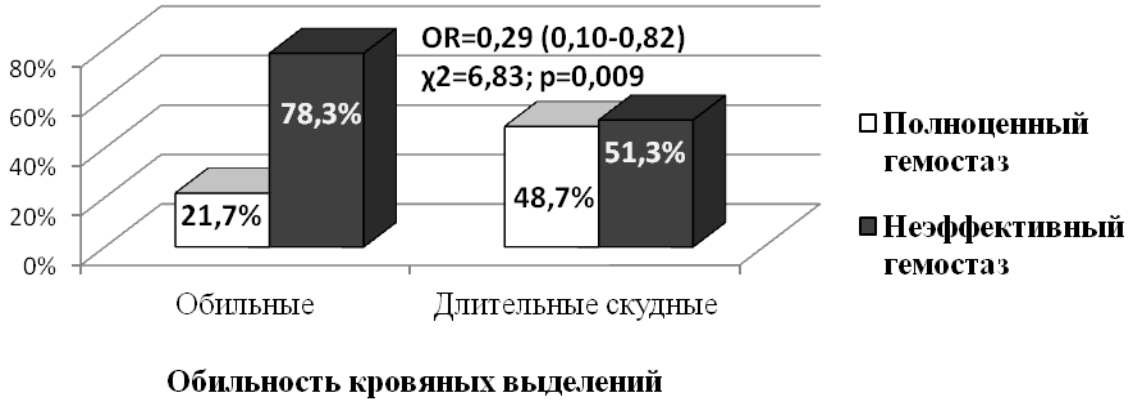


Рисунок 17. Эффективность негормонального комплекса в зависимости от исходного объема кровопотери

3. Толщина эндометрия (М-Эхо) по данным УЗИ не более 1,0 см (t=-6,079; df=83; p<0,0001) (рисунок 18). При величине М-Эхо 1,0-1,5 см лечение было эффективным уже менее чем у четверти пациенток (n=6; 24,0%). Толщина эндометрия свыше 1,5 см не позволила ни в одном случае получить положительный эффект от проведения терапии (0 из 9 человек).

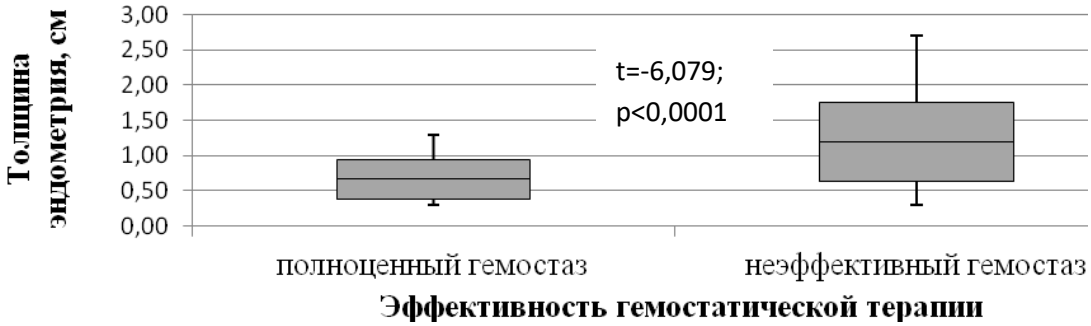


Рисунок 18. Эффективность негормонального комплекса в зависимости от толщины эндометрия на момент начала лечения*

Примечание* - нормальное распределение переменной, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, минимум-максимум, t-тест

4. Подпороговый уровень эстрадиола в плазме крови. Полноценная остановка АМК оказалась в 2 раза более эффективной (n=14; 58,33%) (χ2=6,93; df=2; p=0,031) у пациентов с гипоэстрогенемией, и не выявлено различий в когорте с нормо- и гиперэстрогенемией (рисунок 19), что коррелирует с толщиной М-Эхо и наличием скудных кровяных выделений.

Рисунок 19. Эффективность негормонального комплекса в зависимости от величины соотношения концентрации эстрадиола в крови с возрастными нормативами для девочек-подростков (Фанченко Н.Д., 1986г.)

Более того, по данным многофакторного регрессионного анализа *единственным значимым* в прогнозе эффективности применения негормонального комплекса (этамзилат+менадион натрия) *параметром явилась величина М-Эхо* по данным УЗИ органов малого таза (p≤0,001).

*Формула прогноза эффективности терапии: z=1,202+0,958*A,*
где А=величина М-Эхо в сантиметрах.
При z ≥ 1,84 прогноз эффективности лечения неблагоприятный.

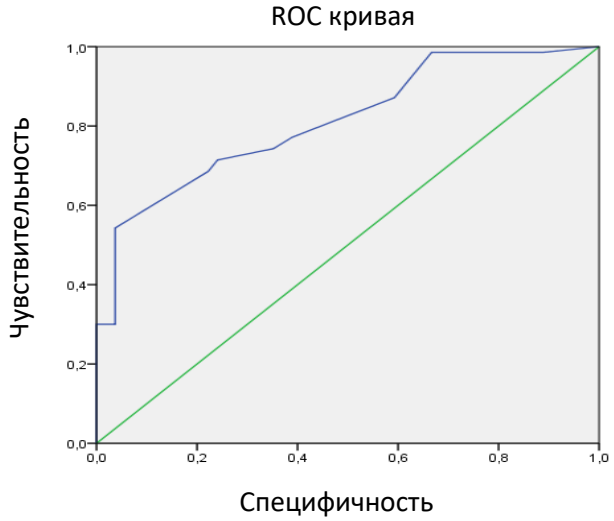


Рисунок 20. ROC-кривая вероятности эффективности негормонального комплекса у больных АМК в зависимости от толщины эндометрия (AUC=0,812, p=0,038)

Модель расчета эффективности комплекса негормональной терапии по данным ROC-анализа имеет высокую достоверность (p=0,038, AUC=0,812 (0,739-0,886)) при чувствительности 98,6% и специфичности 66,7% (рисунок 20) и подтверждает неэффективность применения негормонального комплекса (этамзилат+менадион натрия) при величине М-Эхо >0,6 см.

К негормональному способу остановки кровотечения относят также использование препаратов транексамовой кислоты. В ретроспективном исследовании оценили эффективность остановки кровотечения при приеме 500 мг транексамовой кислоты 4 раза в сутки (суточная доза 2 грамма) у 70 девочек (2 группа). Продолжительность маточного кровотечения до начала лечения у большинства пациенток (75%) не превышала 19 дней (Me(25;75)=13(3;19)). На фоне применения препарата выраженное уменьшение объема кровопотери в течение первых двух суток произошло у 59 пациенток (84,29%), (M±δ; min-max=1,99±1,30; 1-7 сутки). К 4 дню гемостатической терапии объем кровопотери уменьшился в целом у 62 человек (88,57%). Полноценный гемостаз был достигнут у 67 из 70 девушек (95,71%) в среднем к 3-4 суткам лечения (M±δ; min-max=3,54±1,52; 1-9 сутки). Средняя гемостатическая доза транексамовой кислоты в сумме составила 7 граммов (M±δ; min-max=7,02±2,81; 2-18 гр.) (рисунок 21).

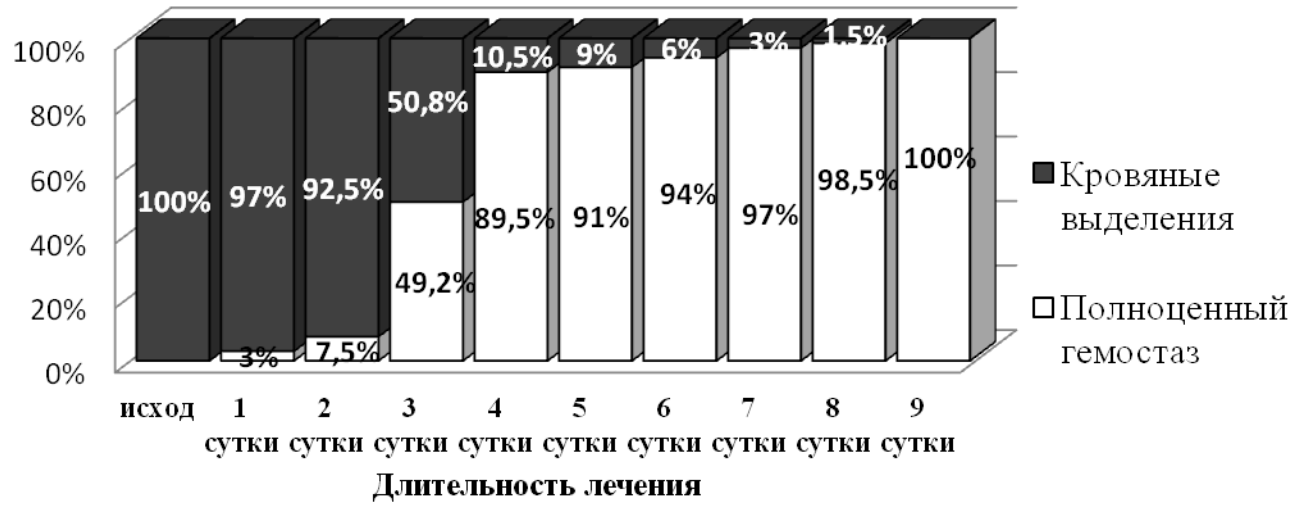


Рисунок 21. Сроки остановки маточного кровотечения на фоне использования транексамовой кислоты (группа 2, n=67)

У 3 пациенток (4,29%) прием транексамовой кислоты не позволил добиться полного гемостаза, несмотря на уменьшение объема кровопотери в первые 3 дня лечения. Все 3 пациентки, в отличие от остальных девушек 2 группы, имели избыточную массу тела: у первой пациентки 17,5 лет ИМТ составил 39,45, у второй в возрасте 15 лет – 29, у третьей в возрасте 16 лет – 36,44 кг/м^2. Применение 2 граммов транексамовой кислоты в течение 6 дней не привело к достижению полноценного гемостаза у этих подростков, в связи с чем было принято решение провести лечение КОК с остановкой АМК на 2 сутки.

Представленные клинические наблюдения указали на возможную взаимосвязь между массой тела и эффективностью остановки АМК транексамовой кислотой, что нашло подтверждение в прямой корреляционной связи (r Pirson’s=0,626; p<0,0001) между сроком остановки АМК и ИМТ (рисунок 22).

Действительно, различия между показателями индекса массы тела (ИМТ) у девочек с полноценным гемостатическим эффектом и отсутствием эффекта от лечения были достоверны (U=194,500; p=0,001), что позволило обосновать необходимость обязательного определения разовой дозы препарата транексамовой кислоты в пересчете на 1 кг массы тела [71, 72].

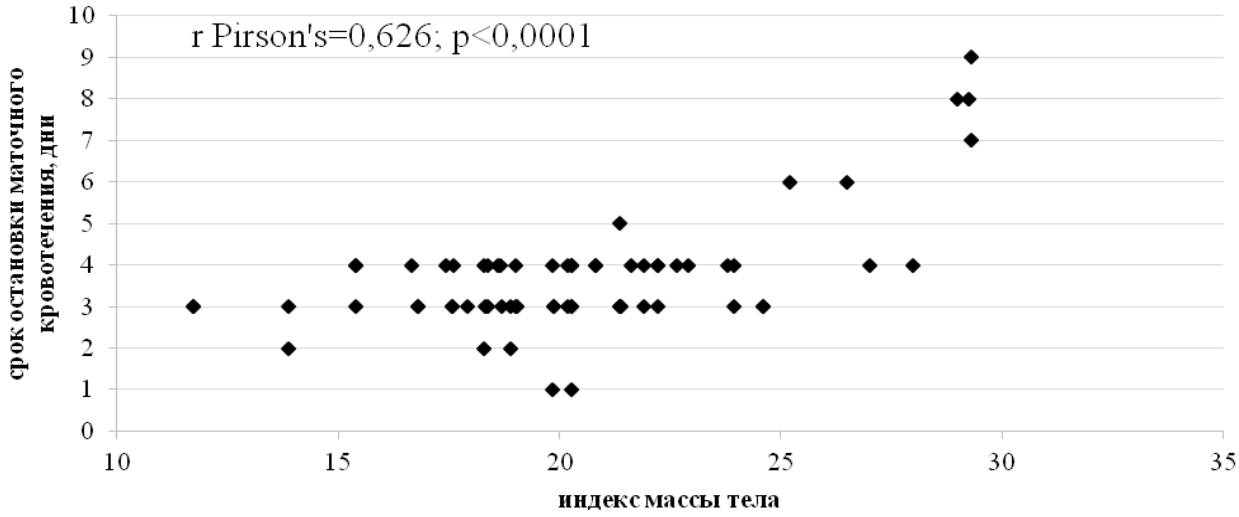


Рисунок 22. Срок остановки маточного кровотечения при лечении транексамовой кислотой в зависимости от индекса массы тела пациентов (группа 2).

С учетом полученных данных и рекомендованной в аннотации к препарату разовой дозы транексамовой кислоты в проспективном исследовании нами была проведена оценка эффективности остановки АМК у 60 пациенток, которым назначали препарат по 15 мг/кг массы тела (но не более 1 грамма) 3 раза в сутки перорально (2-А группа). Клинико-анамнестические данные и параметры обследования пациенток ретро- и проспективной групп были сопоставимы. При медиане ИМТ=21, у 5 (8,33%) пациенток в группе 2-а было выявлено ожирение с ИМТ>28. Продолжительность маточного кровотечения до начала лечения у большинства (80%) не превышала 20 дней и медиана составила 14 дней (Me(25;75)=14(3;21)). Масса тела пациенток группы 2-А варьировала от 44 до 115 кг при медиане 52 кг. Несмотря на то, что средняя суточная доза транексамовой кислоты была на 0,4 г больше в группе 2-а (M±δ; min-max=2,42±0,46; 1,98-3,00 гр.), необходимая для остановки АМК суммарная гемостатическая доза была ниже во 2-А группе (M±δ; min-max=6,68±3,61; 1,98-14,40 гр.), что сопровождалось более быстрым уменьшением объема кровопотери (M±δ; min-max=1,65±0,80; 1-4 сутки) и остановкой АМК в более короткий срок (M±δ; min-max=2,73±1,30; 1-5 сутки) у всех 100% пациенток в группе 2-А (рисунок 23 и таблица 21).

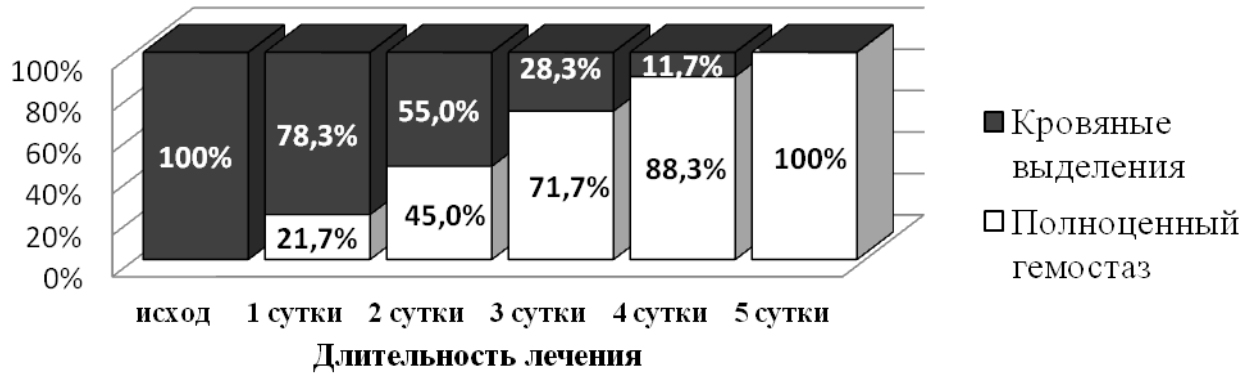


Рисунок 23. Сроки остановки маточного кровотечения на фоне использования транексамовой кислоты (группа 2-А, n=60)

Таблица 21. Срок остановки АМК в зависимости от суточной дозы транексамовой кислоты

Показатель	Срок уменьшения объема кровопотери (сутки)	Срок остановки АМК (сутки)	Суточная доза транексамовой кислоты (г)	Гемостатическая суммарная доза транексамовой кислоты (г)
Группа 2	1,99±1,30; 1-7	3,54±1,52; 1-9	2,0	7,02±2,81; 2-18
Группа 2-А	1,65±0,80; 1-4	2,73±1,30; 1-5	2,42±0,46; 1,98-3,00	6,68±3,61; 1,98-14,40
p	0,027	<0,0001	<0,0001	0,548

Примечание* - нормальное распределение переменных, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, минимум-максимум, t-тест для парных выборок

При оценке динамики параметров гемограммы и коагулограммы на фоне применения транексамовой кислоты не было выявлено значимых изменений состава крови в группах ретро- и проспективного исследования как до, так и после лечения (таблицы 22 и 23). Тем не менее, у 9 из 11 пациенток с изначальной гипокоагуляцией по данным тромбоэластограммы при лечении транексамовой кислотой было определено состояние гиперкоагуляции, не сопровождающееся клиническими проявлениями (таблица 23).

Таблица 22. Изменение параметров клинического анализа крови в динамике на фоне применения препарата транексамовой кислоты (n=130)

Клинический анализ крови						
Показатель	Гемоглобин г/л**	Эритроциты х 10^{12}/л*	Гематокрит, л/л*	Тромбоциты, х 10^{9}/л**	Лейкоциты х 10^{9}/л**	СОЭ, мм/ч*
До лечения	122,00 (88,00; 130,00) 77-139	4,26±0,58 (2,98-5,30)	0,34±0,06 (0,22-0,44)	315,00 (260,00; 348,00) 240-358	5,78 (4,86; 6,32) 4,65-9,43	6,52±4,14 2,00-17,00
На фоне лечения	118 (92;122) 79-136	3,98±0,48 (3,20-5,30)	0,32±0,04 (0,22-0,46)	319,00 (270,00; 356,00) 230-400	5,36 (4,58; 6,80) 3,10-12,40	5,63±3,50 2,00-15,00
p	0,025	0,014	0,022	<0,001	0,924	0,165

Примечание* - нормальное распределение переменных, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, минимум-максимум, t-тест для парных выборок

Примечание** - ненормальное распределение переменных, данные представлены как медиана, 25-75 процентили, минимум-максимум, тест Уилкоксона

Таблица 23. Изменение параметров гемостазиограммы на фоне применения транексамовой кислоты (n=130)

Гемостазиограмма									
	Фибриноген, г/л*	АЧТВ, с*	ПТИ, %*	R+k, мм*	Ma, мм*	И.Т.П. у.е.*	АТ, %*	РКМФ:**	
								«-»	«+»
До лечения	3,48± 0,58 (1,90-3,80)	42,18± 7,81 (27,00-54,00)	97,63± 7,65 (89,00-112,00)	20,64± 8,00 (13,00-43,00)	39,91± 1,81 (35,00-42,00)	10,68± 8,24 (6,70-35,00)	34,43± 13,23 (18,00-50,00)	70	60
На фоне лечения	2,92± 0,64 (2,30-3,70)	39,50± 9,38 (28,00-49,00)	101,62± 6,69 (92,00-108,00)	23,17± 8,28 (20,00-39,00)	43,33± 4,32 (40,00-52,00)	11,53± 2,11 (9,50-15,30)	40,26± 13,03 (25,00-55,00)	123	7
p	0,496	0,324	0,459	0,546	0,121	0,318	0,117	0,057	
Заключение гемостазиограммы:				До лечения			На фоне лечения		
Изокоагуляция**				84 (64,62%)			84 (64,62%)		
Гипокоагуляция**				11 (8,46%)			2 (1,54%)		
Гиперкоагуляция**				35 (26,92%)			44 (33,84%)		

Примечание* - нормальное распределение переменных, данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, минимум-максимум, t-тест для парных выборок
Примечание** - данные представлены абсолютным числом, %

По данным проведенного в динамике ультразвукового исследования органов малого таза к 5 суткам применения транексамовой кислоты у 102 девочек (78,46%) обнаружено уменьшение толщины эндометрия [Δ=2,92±0,74 (CI=1,49-3,25) см, p=0,035)], а у 28 пациенток (21,54%) толщина эндометрия, наоборот, увеличилась на 1-2 мм. Увеличение М-Эхо было характерно для пациентов с изначально тонким эндометрием, и ввиду минимальной величины различий, скорее, не несет клинической значимости. Размеры и структура яичников не претерпели значимых изменений.

Нежелательные реакции в виде тошноты, которая была купирована однократным пероральным приемом 1 таблетки (10 мг) метоклопрамида, зафиксированы лишь у 1 девочки (0,77%) сразу после приема 500 мг транексамовой кислоты, что, скорее всего, можно объяснить психологической вегетативной реакцией на прием лекарства.

Следует отметить отсутствие связи эффективности гемостатической терапии транексамовой кислотой с возрастом пациентов (p=0,623), сроком начала лечения (p=0,232), концентрацией эстрадиола в крови (p=0,095), параметрами гемо-

стазиограммы и тромбоэластограммы (p=0,748), с количеством рецидивов маточных кровотечений (p=0,063), с объемом кровопотери ($\chi 2$=0,01; p=0,936; OR=0,25(0,01-11,84)), с толщиной эндометрия по данным УЗИ (r Pirson=0,354; p=0,040). Разницы в эффективности применения транексамовой кислоты в зависимости от длительности маточного кровотечения также не обнаружено.

Таким образом, по данным проведенного анализа применение с гемостатической целью транексамовой кислоты в суточной дозе не менее 2 граммов позволяет обеспечить остановку АМК у 95,71% девочек пубертатного возраста в течение 4-5 суток, однако соблюдение рекомендованной в аннотации к препарату схемы лечения по 15 мг/кг (не более 1 г) 3 раза в день повышает эффективность лечения до 100% при достижении гемостатического эффекта в более короткий срок (первые 2-3 суток лечения).

3.2.2 Остановка АМК с применением лекарственных препаратов с фиксированным сочетанием эстрогенов и гестагенов (КОК)

В 3 группе было проведено ретроспективное сравнительное изучение эффективности остановки АМК у 120 пациенток в возрасте от 12 до 18 лет с помощью КОК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 150 мг левоноргестрела (ЛНГ) или 150 мг дезогестрела (ДЗГ).

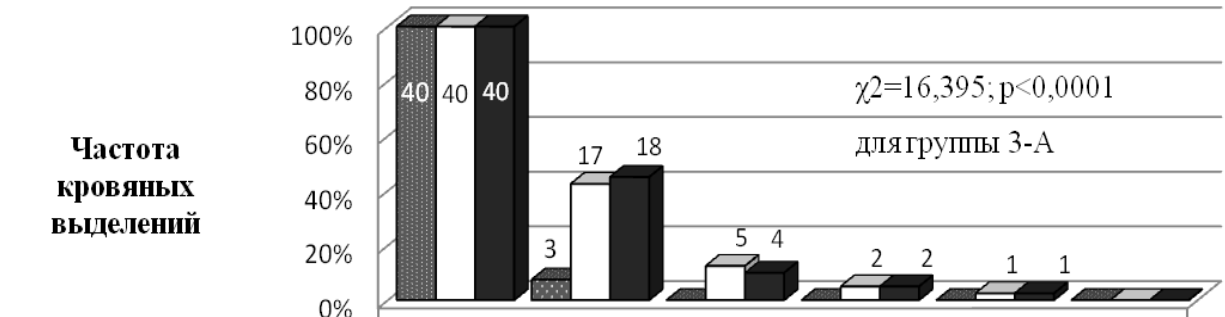
С учетом схемы применения и типа гестагена пациентки были распределены по 3 подгруппам по 40 человек в каждой. Девочки из группы 3-А, согласно рекомендуемой до недавнего времени большинством международных и российских клинических рекомендаций для пациентов с АМК любого возраста схеме, применяли КОК, содержащий в одной таблетке 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ перорально по 4 таблетки в сутки 4 дня, далее 3 таблетки в сутки 3 дня, затем по 2 таблетки в сутки 2 дня, и далее по 1 таблетке до окончания второй упаковки препарата.

Пациенты из группы 3-Б принимали аналогичный КОК по 1/2 таблетки каждые 4-6 часов до момента прекращения кровяных выделений из влагалища и еще в течение одного дня после остановки кровотечения. Далее суточную дозу препарата постепенно снижали до 1 таблетки в сутки с продолжением приема

препарата в течение как минимум 21 дня [91]. В группе 3-В проведено аналогичное группе 3-Б лечение, однако гестагенный компонент КОК был представлен ДЗГ.

Клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные характеристики больных всех 3-х групп (3-А, 3-Б и 3-В) существенно не различались.

Следует отметить, что во всех группах выраженное уменьшение объема кровопотери произошло уже в течение первых суток применения КОК. Однако полноценный гемостатический эффект быстрее всего (в течение первых суток лечения: Me(25;75)=1,00(1;1); min-max=1-2 сутки) был достигнут в группе 3-А ($p<0,0001$). В группах 3-Б и 3-В срок остановки маточного кровотечения не различался ($U=790,00$; $p=0,927$), но был достоверно большим ($p<0,0001$; (Me(25;75)=1,00(1;2); min-max=1-4), чем в группе 3-А (рисунок 24). При меньшем сроке до остановки кровотечения медиана эффективной суммарной дозы ЭЭ оказалась в 1,6 раза выше (120 мкг) в группе 3-А по сравнению с таковой (75 мкг) в группах 3-Б и 3-В ($p<0,0001$). Курсовая доза ЭЭ таже оказалась в 1,5 раза большей (1260 мкг) в группе 3-А по сравнению с группами 3-Б и 3-В (855 мкг).



	исходно	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
группа 3-А:	100,0%	7,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
группа 3-Б:	100,0%	42,5%	12,5%	5,0%	2,5%	0,0%
группа 3-В:	100,0%	45,0%	10,0%	5,0%	2,5%	0,0%

Рисунок 24. Динамика объема кровопотери на фоне гемостатической терапии в группах 3-А, 3-Б и 3-В

На фоне проведенной гемостатической терапии с помощью КОК, так же, как и до её начала и после окончания, значимые отличия в параметрах клиниче-

ского анализа крови и гемостазиограммы в каждой из 3-х групп выявлены не были (p>0,05).

По данным ультразвукового исследования органов малого таза на 5 день от начала приема КОК происходило увеличение толщины эндометрия на 2-3 мм (Δ=2,46±0,38 (CI=1,62–2,64) мм, *p*=0,028) при отсутствии изменений его структуры. Размеры яичников за период проведения гемостатической терапии КОК не изменились. Из 27 пациенток с исходно выявленными функциональными кистами яичников у 7 девочек (25,93%) жидкостные образования яичников уменьшились на 1-4 мм, у остальных 20 человек (74,07%) – остались без изменений вне зависимости от принадлежности больной к одной из трех групп исследования.

У 13 из 40 пациенток (32,50%) группы 3-А в 1-2 сутки приема 4 таблеток КОК отмечены эпизоды выраженной тошноты, в том числе у половины со рвотой, что потребовало дополнительного приема 5-той таблетки препарата в сутки. Еще у 1 девочки возникла аллергическая реакция в виде высыпаний на теле. В группе 3-Б тошноту в 1-2 сутки приема КОК отметили 4 пациентки (10,00%), эпизод рвоты возник однократно. Среди больных группы 3-В незначительная тошнота, не нарушающая общего состояния, имела место у 3 человек (7,50%) (таблица 24).

Таблица 24. Частота нежелательных побочных реакций при лечении монофазными КОК (30 мкг ЕЕ) с учетом схемы приема и вида прогестагена*

Нежелательные побочные реакции	Группа 3-А	Группа 3-Б	Группа 3-В
Тошнота	13 (32,50%)	4 (10%)	3 (7,50%)
Рвота	13 (32,50%)	1 (2,50%)	0
Аллергическая реакция	1 (2,50%)	0	0

Примечание* - данные представлены как абсолютное число пациенток, % от числа пациенток в группе

Таким образом, остановка АМК с помощью монофазных КОК во всех группах позволила добиться выраженного уменьшения объема кровопотери уже в первые сутки лечения. Полноценный гемостатический эффект, в среднем, был до-

стигнут на 1 сутки раньше в группе 3-А, чем в группах 3-Б и 3-В, однако к концу вторых суток маточное кровотечение остановилось у всех пациенток в группе 3-А, у 87,5% (n=35) в группе 3-Б и у 90,00% (n=36) в группе 3-В, что является клинически сопоставимым. Выявленная частота побочных реакций на фоне применения КОК достоверно выше в 3 раза в группе 3-А (32,50%) по сравнению с таковыми в группах 3-Б и 3-В (10,00% и 7,50%, соответственно) ($\chi 2$=9,804; p=0,009). Эти данные позволяют заключить, что использование более низкой суточной дозы (60-90 мкг ЕЕ) при дробном приеме каждые 4-6 часов (группы 3-Б и 3-В) также высокоэффективно, но имеет достоверно меньшее количество побочных реакций в сравнении со схемой, стартующей с 4 таблеток КОК в сутки (группа 3-А). Притом эффективность и переносимость КОК с левоноргестрелом (группа 3-Б) и дезогестрелом (группа 3-В), не различалась.

На основании полученных результатов в проспективное исследование по изучению эффективности гемостатической терапии КОК были включены 20 пациенток, клиническое состояние которых требовало остановки АМК в кратчайшие сроки (группа 3-Г). Все 20 девушек были госпитализированы по поводу острой обильной кровопотери, анемии средней (14 человек) или тяжелой (6 человек) степени. Средний возраст пациенток составил 15 лет при вариабельности от 13 до 17 лет. У всех 20 человек при обследовании были исключены заболевания крови, отсутствовали признаки, указывающие на возможную структурную патологию органов малого таза. Функциональные яичниковые кисты (фолликулярные) размером до 3,5 см выявили у 3 из 20 человек. Лечение включало прием комплексного препарата, содержащего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ в суточной дозе 60-90 мкг ЭЭ при дробном приеме каждые 4-6 часов.

На фоне проводимого лечения 4 девушки отмечали повышенную слабость, нехватку воздуха, периодическое головокружение как результат железодефицитного состояния после кровопотери. Нежелательные побочные реакции в виде тошноты, рвоты не зарегистрированы ни у одной пациентки.

Уменьшение объема кровопотери зафиксировано к моменту окончания первых суток лечения у 50% (n=10), остановка АМК произошла у 2/3 подростков

(n=15; 75%) за первые 3 суток приема КОК, максимальный срок до остановки АМК составил 5 дней (Me(25;75)=2,00(1;3); min-max=1-5 сутки) (рисунок 25).

Рисунок 25. Динамика объема кровопотери при лечении АМК КОК, содержащим 30 мкг ЭЭ+150 мг ЛНГ, по 60-90 мкг ЭЭ в сутки (группа 3-Г, n=20)

Средняя гемостатическая доза ЭЭ составила 123 мкг (M±δ; min-max=123,00±78,41; 60-300 мкг).

Значимых отличий в параметрах клинического анализа крови и гемостазиограммы за период проведения лечения в группе 3-Г не выяввлено (p>0,05). У 13 из 20 пациенток к 5 дню лечения толщина эндометрия увеличилась на 2,5-3 мм, у 7 человек – уменьшилась на 3,5-4 мм. Размеры яичников и функциональные яичниковые кисты (у 3 из 20 пациенток) за период проведения гемостатической терапии не изменились.

Таким образом, данные ретро- и проспективного исследования позволяют заключить, что уменьшение суточной дозы КОК до 60-90 мкг ЭЭ, особенно при дробном приеме препарата каждые 4-6 часов, нивелирует у подростков нежелательные побочные реакции в виде тошноты и рвоты, не снижая эффективность лечения, и позволяя остановить АМК в течение первых 5 суток терапии у 100% пациенток.

3.2.3 Остановка АМК с применением лекарственных монопрепаратов с гестагенами

Ретроспективный анализ особенностей остановки АМК гестаген-содержащими препаратами включил медицинские данные 80 пациенток в возрасте от 11 до 18 лет (4 группа). В зависимости от применяемой схемы, были выделены 4 подгруппы: 25 пациенток получили дидрогестерон в таблетках для приема внутрь (перорально) в суточной дозе 20 мг (группа 4-А), еще 25 человек – дидрогестрон в суточной дозе 30 мг (группа 4-Б); микронизированный прогестерон перорально в суточной дозе 200 мг принимали 15 подростков (группа 4-В) и в суточной дозе 300 мг – еще 15 пациенток (группа 4-Г).

Клинико-лабораторные и анамнестические параметры больных, а также данные инструментального исследования значимо не отличались между 4-мя изучаемыми группами, что позволило провести оценку эффективности гемостатической терапии гестагенами в группах вне зависимости от каких-либо определенных критериев.

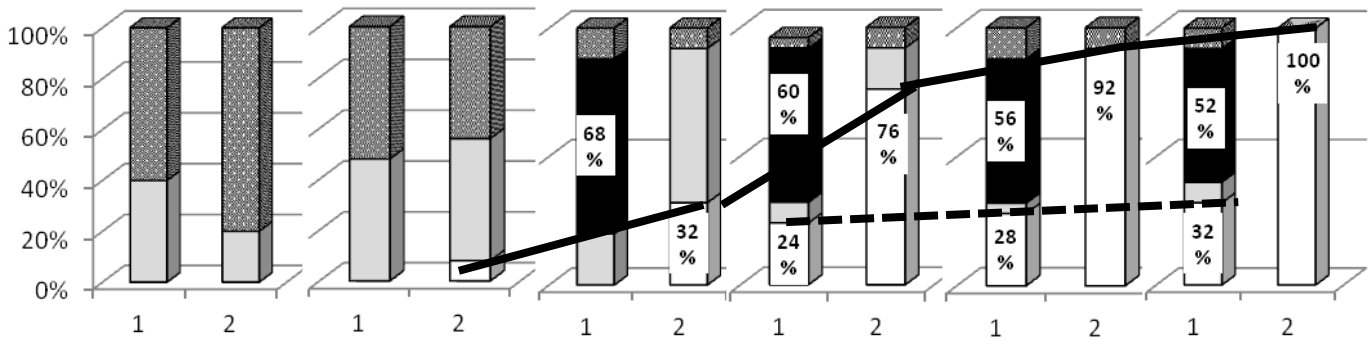
На фоне приема таблеток с дидрогестероном по 20 мг в сутки, как предлагается в аннотации к препарату (группа 4-А), у 13 из 25 пациенток (52,0%) к концу 1 или на 2 сутки отмечено выраженное уменьшение объема кровопотери, у 12 человек объем кровопотери не изменился. Вместе с тем у 17 девочек (68,0%) имело место усиление маточного кровотечения на 3 сутки приема препарата. Несмотря на первичный эффект, применение препарата продолжили. К сожалению, полная остановка кровотечения к 4-5 суткам произошла лишь у 8 из 25 пациенток (32%). Притом, более длительный срок применения (8-10 дней) дидрогестерона в суточной дозе 20 мг не приводил к улучшению результатов лечения. Поэтому было решено провести гемостатическую терапию КОК.

Использование 30 мг дидрогестерона (группа 4-Б) у 11 из 25 подростков (44%) позволило достичь уменьшения объема кровопотери уже на 1-2 сутки с остановкой кровотечения у всех 25 пациенток, в среднем, к 4 суткам (M±δ=3,72±1,46 суток). Следует отметить, что нежелательные реакции на фоне гемостатической терапии дидрогестероном (в группах 4-А и 4-Б) выявлены не

были. Согласно полученным данным, повышение эффективности лечения дидрогестероном ассоциировано с суточной дозой препарата (U=68,000; p<0,0001).

Учитывая, что обследованные пациентки были девственницами, капсулы микронизированного прогестерона назначали перорально согласно действующей инструкции по применению (нарушение менструального цикла вследствие нарушения овуляции или ановуляции). Применение микронизированного прогестерона в суточной дозе 200 мг (группа 4-В) вечером перед сном привело к уменьшению объема кровопотери на 1-3 сутки лечения (M±δ; min-max =2,00±1,05; 1-4 сутки) у 9 из 15 девушек (60,0%), в то время как у остальных 6 пациенток (40%) произошло усиление обильности кровяных выделений. Важно отметить, что 9 из 15 (60,0%) подростков отказались продолжать прием из-за выраженной тошноты и однократной рвоты, а у 6 из их числа – в сочетании с усилением слабости и сонливости. У продолживших прием препарата 6 пациенток (40%) кровотечение остановилось в среднем на 4 сутки (M±δ; min-max=4,00±1,79; 2-6 сутки) (рисунок 26).

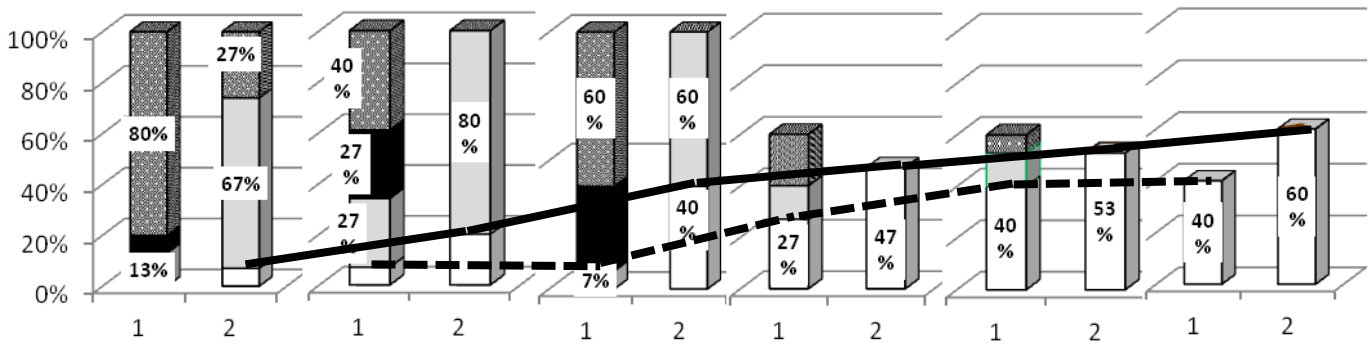
Как оказалось, увеличение суточной дозы микронизированного прогестерона до 300 мг перорально (группа 4-Г) ускорило уменьшение кровяных выделений в 1-2 сутки у всех 15 пациенток. Но 6 из их числа не смогли дальше принимать препарат из-за выраженных нежелательных побочных реакций по типу тошноты, рвоты и сонливости. У всех 9 человек, продолжающих прием микронизированного прогестерона в дозе 300 мг в сутки, полноценный гемостатический эффект был получен в среднем на 3 сутки гемостатической терапии (M±δ; min-max=3,33±1,58; 1-6 сутки) (рисунок 26). У пациенток, отказавшихся от дальнейшего приема микронизированного прогестерона, для остановки кровотечения был выбран КОК с 30 мкг ЭЭ по описанной ранее схеме.



1 сутки 2 сутки 3 сутки 4 сутки 5 сутки 6 сутки

1 – дидрогестерон 20 мг/сутки; 2 – дидрогестерон 30 мг/сутки

- остановка кровотечения
- уменьшение объема кровопотери
- усиление объема кровопотери
- без изменений



1 сутки 2 сутки 3 сутки 4 сутки 5 сутки 6 сутки

1 – микронизированный прогестерон 200 мг/сутки;
2 – микронизированный прогестерон 300 мг/сутки

- остановка кровотечения
- уменьшение обема кровопотери
- усиление объема кровопотери
- без изменений

- динамика частоты остановки АМК для схемы лечения №1

- динамика часоты остановки АМК для схемы лечения №2

Рисунок 26. Частотное распределение пациентов в динамике гемостатической терапии с учетом дозы и типа гестагена в препарате при пероральном применении.

За время ежедневного наблюдения на фоне гемостатической терапии значимых изменений в параметрах клинического анализа крови и гемостазиограммы не выявлено ни в одной из 4-х групп ($p>0,05$). Сопоставимое по динамике во всех

группах повышение количества тромбоцитов ((Δ=3,00±0,26*10^9/л (CI 2,82–3,22), *p*=0,033)) не имело клинической значимости.

Особенный интерес представило изучение данных ультразвукового исследования органов малого таза до и на фоне лечения гестагенами. Динамика параметров УЗИ органов малого таза была сопоставима у пациенток, получивших дидрогестерон и микронизированный прогестерон, и не зависела от суточной дозы препаратов (p>0,05), что позволило описать изучаемые параметры на всей группе исследования (n=80).

Так, средняя толщина эндометрия во всех 4 подгруппах к окончанию 5 суток от начала гемостатической терапии значимо не изменялась: перед началом приема средняя величина М-Эхо составляла 1,28 см (M±δ; min-max=1,28±0,44; 0,45-2,20 см), после гемостатической терапии – 1,22 см (M±δ; min-max=1,22±0,43; 0,50-2,30 см; Δ=-0,06±0,22 (CI 0,01-0,11); min-max=-0,30±0,60 см, t=2,360, p=0,021)). Лишь у 1/10 части подростков (n=9; 11,25%) толщина М-Эхо на фоне применения гестагенов увеличилась на большее значение – на 0,50-0,74 см (рисунок 27).

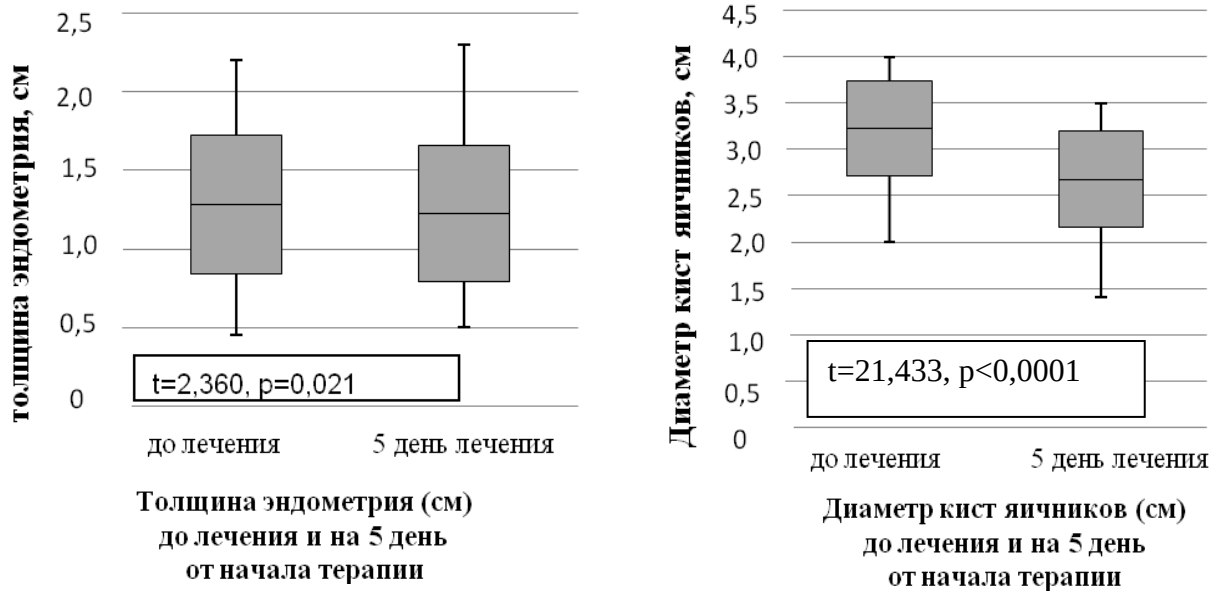


Рисунок 27. Динамика изменения толщины эндометрия и диаметра кист яичников на 5 сутки от начала гемостатической терапии гестагенами*

Примечание*-данные представлены как среднее, стандартное отклонение, минимально и максимальное значения

Размер и структурные характеристики яичников, как правило, не претерпевали изменения. Исключение составили пациентки с функциональными кистами (n=19; 23,75%) (у 17 – фолликулярная и у 2 – киста желтого тела), у которых к моменту остановки кровотечения кисты уменьшались в размере на 0,5-0,6 см (p<0,0001), изменяли свою форму с ровной округлой на неправильную, что указывало на процесс их обратного развития (рисунок 27).

Важным клиническим аспектом является тот факт, что после окончания приема как дидрогестерона, так и микронизированного прогестерона у 3/4 девочек (n=37; 77,08%) «кровотечение отмены» было обильным, что потребовало дополнительного назначения препарата транексамовой кислоты. Наиболее обильные кровяные выделения на отмену гестагенных препаратов возникли у подростков с эхо-признаками гиперплазии эндометрия (r=0,56, p=0,044). Прием транексамовой кислоты в суточной дозе 2-4 грамма с 3-5 дня обильной ЗМПР позволил достичь полноценного гемостатического эффекта (средний срок до остановки АМК 4 дня) без влияния на процесс полноценного отторжения эндометрия (толщина эндометрия до ЗМПР составляла 1,1 см (M±δ; min-max=1,12±0,46; 0,42–2,30 см), после ЗМПР – 0,4 см (M±δ; min-max=0,39±0,08; 0,25–0,50 см), (Δ=0,72±0,43 (CI 0,52-0,84) см, t=10,99; p<0,0001).

В исследовании не получены данные, свидетельствующие о связи эффективности остановки АМК гестагенными препаратами с возрастом пациенток (p=0,237), частотой маточных кровотечений в анамнезе (p=0,463), объемом кровопотери (p=0,211), толщиной эндометрия (p=0,194), наличием структурных изменений в яичниках (фолликулярная киста, киста желтого тела, мультифолликулярный или поликистозный тип строения яичников) (p=0,542), уровнем половых гормонов (ФСГ, ЛГ, Эстрадиол) (p>0,05).

На основании полученных результатов исследования, указывающих на высокую эффективность применения дидрогестерона в суточной дозе 30 мг, для оценки переносимости и эффективности такого лечения было проведено проспективное исследование, включившее 50 пациенток с АМК в возрасте 13-18 лет (группа 4-Д). Анамнестические параметры, клинико-лабораторные характеристи-

ки пациенток группы исследования не отличались значимо от аналогичных критериев во всей изучаемой когорте пациенток с АМК в возрасте до 18 лет. В данной группе отсутствовали пациенты с заболеваниями крови, миомой, малигнизацией или подозрением на аденомиоз. Данные ультразвукового исследования у 14 из 50 человек косвенно свидетельствовали о возможной структурной патологии матки в виде полипа/полипов эндометрия или участков гиперплазии на фоне утолщенного до 8-12 мм эндометрия и функциональной яичниковой кисты (желтого тела – у 5 человек, фолликулярной – у 7 пациенток).

На фоне проводимого лечения ни в одном случае не отмечено возникновения нежелательных побочных реакций. Уменьшение объема кровопотери произошло на 1 (у 27 человек, 54%) и 2 (у 23 человек, 46%) сутки лечения. Остановка АМК была достигнута в среднем, к 4 суткам (M±δ; min-max=3,54±1,30; 1-6 суток) (рисунок 28). Следует отметить, что эффективность лечения дидрогестероном в суточной дозе 30 мг не имела связи с толщиной внутренней оболочки матки (p=0,742). Полноценный гемостатический эффект был достигнут у всех 100% пациенток, вне зависимости от величины М-Эхо, которая варьировала от 0,3 до 1,3 см (M±δ; min-max=1,08±0,26; 0,30-1,30 см).

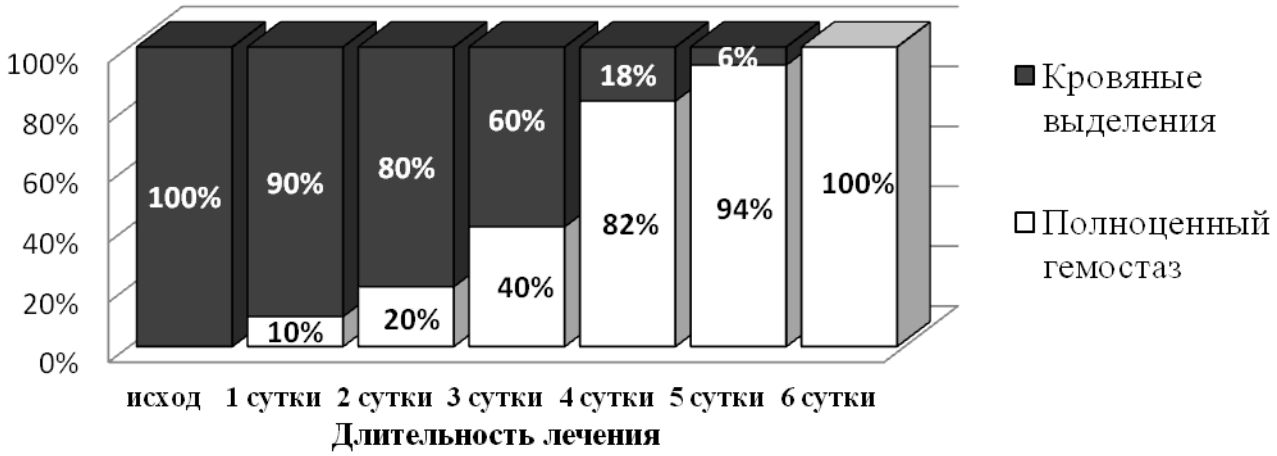


Рисунок 28. Динамика объема кровопотери при лечении дидрогестероном в дозе 30 мг/сутки (группа 4-Д, n=50)

Согласно международным рекомендациям, после остановки АМК лечение гестагенами можно продолжить, постепенно снижая суточную дозировку препарата [19, 41]. В нашем случае все пациентки были гемодинамически стабильны, что допускало возможность наступления закономерной менструальной реакции. Поэтому после остановки АМК через 6 дней от начала лечения дидрогестерон был отменён, что привело к началу ЗМПР в среднем через 2 дня после отмены лечения (M±δ=2,25±0,53, min=2, max=4). У 17 из 50 пациенток (34%) ЗМПР протекала в виде обильных кровяных выделений, что потребовало дополнительного назначения транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг массы тела (но не более 1 г) 3 раза в день до прекращения кровяных выделений из половых путей. Толщина эндометрия на 5-7 день ЗМПР составила 0,46 см (M±δ; min-max=0,46±0,06; 0,3–0,60 см). При проведении ультразвукового исследования диагноз полипа эндометрия был исключен у 9 из 14 пациенток и подтвержден при последующем гистероскопическим исследовании у 5-ти подростков из группы 4-Д.

Таким образом, подводя итог сравнительной оценке эффективности применяемых для остановки АМК гормональных препаратов, следует отметить бесспорное преимущество КОК, вне зависимости от вида гестагенного компонента, и дидрогестерона, но в дозе 30 мг в сутки. Притом, применение КОК, содержащих 30 мкг ЕЕ, по модифицированной схеме со снижением суточной дозы ЭЭ до 60-90 мкг позволяет в 2,5-3 раза уменьшить частоту и выраженность побочных эффектов.

Применение транексамовой кислоты в суточной дозе 2,0 грамма останавливает АМК у 95,71% пациенток. Повысить эффективность лечения до 100% при сохранении хорошей переносимости терапии позволяет расчет суточной дозы препарата на единицу веса пациентки (кг).

Высокая частота нежелательных реакций (33-40%) при пероральном применении микронизированного прогестерона ограничивает его использование у подростков. Симптоматическая гемостатическая терапия с применением комплекса «этамзилат – менадион натрия» имеет самую низкую эффективность (34,12%).

3.3 Оценка эффективности лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК

В ретроспективное исследование, целью которого явилась оценка эффективности лечения, проводимого после остановки АМК, включили 264 пациентки. Из них 40 девушек (I группа) самостоятельно решили не принимать никаких препаратов. «Негормональную комплексную терапию» после остановки АМК получили 68 человек (II группа), лечение препаратами, содержащими фиксированные сочетания эстрогенов и гестагенов (КОК) – 76 (III группа), и гестагенные препараты – 80 девочек-подростков (IV группа).

Осмотр и обследование всех пациенток проводились спустя 1, 3 месяца после остановки АМК и через 1 (2 в группе лечения КОК) месяц после отмены лечения.

3.3.1 Особенности менструального цикла при отсутствии лечения после остановки АМК

Анамнестические, клинико-лабораторные характеристики и данные обследования этой когорты подростков (40 чел., I группа) не отличались от получивших лечение после остановки АМК. Спустя 3 месяца после остановки маточного кровотечения у пациенток, решивших остаться без лечения, значимых изменений в соматическом статусе, клиническом анализе крови, гемостазиограмме выявлено не было. Ультразвуковые параметры были разнородны и соответствовали определенной клинической картине заболевания у каждой девушки.

Регулярный ритм менструаций установился лишь у 12 (30,0%) человек, в то время как рецидив АМК возник у 28 пациенток (70,0%) в течение первых 3 месяцев после остановки маточного кровотечения.

Не выявлены ассоциации между характером ритма менструаций после остановки АМК и особенностями менструального цикла до возникновения маточного кровотечения, возрастом менархе, возрастом пациентки, росто-весовыми параметрами, длительностью заболевания, объемом кровопотери, методом гемостати-

ческой терапии, анамнестическими характеристиками и данными клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования (p>0,05).

Значимо чаще (75,0% против 18,75%) регулярный ритм менструаций определен у пациенток с АМК, возникшим как следствие стрессорной реакции перед началом кровотечения (p=0,036), а рецидивы АМК чаще выявлены у пациенток с острым или обострением хронического вульвовагинита (39,29%, p=0,018). Полученные данные указывают на необходимость проведения лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций после остановки маточного кровотечения у подростков с целью улучшения прогноза заболевания.

3.3.2 Результаты использования негормональной комплексной терапии после остановки АМК

После остановки АМК 68 пациенток (II группа) получили комплексное лечебное воздействие с применением витаминных, седативных и железосодержащих препаратов, условно обозначенное как «негормональная регулирующая терапия» (неГРТ). Несмотря на рекомендации после выписки из стационара, этим пациентам по месту жительства была назначена наиболее популярная у врачей схема лечения, включавшая пероральный прием с 1 по 14 дни менструального цикла фолиевой кислоты (400 мкг/сутки), глютаминовой кислоты (таблетки по 250 мг, суточная доза 1 грамм), альфа-токоферола ацетата (200 мг через день); с 15 по 28 дни цикла - прием аскорбиновой кислоты (1 г/сутки) и альфа-токоферола ацетата (витамина Е, 400 мг/сутки) (n=68; 100,00%). К витаминам добавлялись седативные и ноотропные препараты (n=37; 54,41%): «тенотен» или «глицин» по 3 таблетки в сутки сублингвально (в соответствии с рекомендациями психолога). Длительность лечения составила у большинства пациенток 3 месяца, что было учтено при оценке его результатов. Нежелательные побочные реакции во время лечения, возникшие у 4 человек (5,88%), проявились умеренной выраженности высыпаниями на коже лица и тела в результате аллергической реакции (по заключению дерматолога).

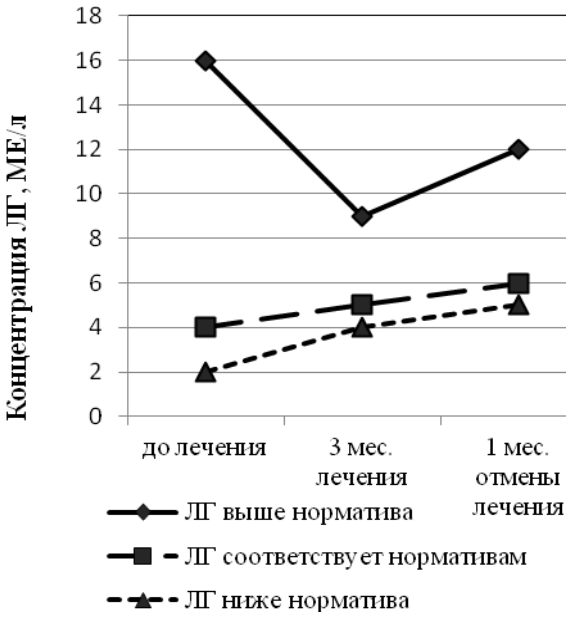
Между фактом дополнительного назначения седативной терапии и различиями в эффективности лечения связи выявлено не было (p=0,642), что позволило провести оценку исходов терапии во всей II группе.

Перед назначением неГРТ 11 пациенток для остановки АМК применяли транексамовую кислоту, 43 – гормональные препараты и 14 подросткам было сделано выскабливание стенок матки под контролем гистероскопии. В этой связи представил интерес анализ динамики гормонального статуса и данных УЗИ половых органов.

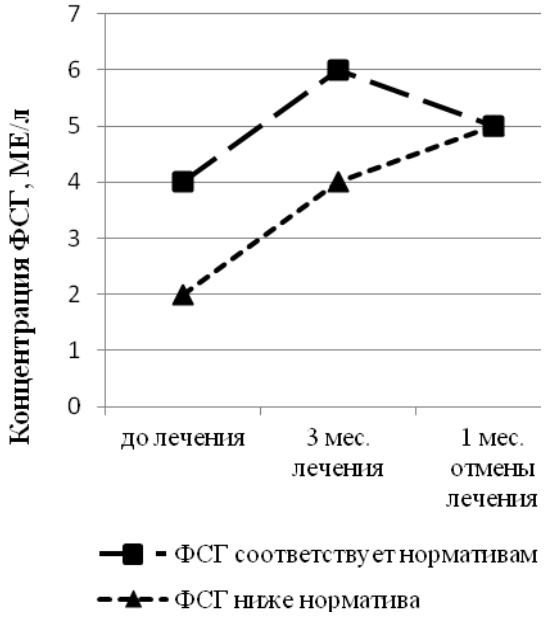
На фоне неГРТ отмечена нормализация секреции как гонадотропных гормонов, так и стероидных гормонов яичников, вне зависимости от их исходных значений. Вместе с тем уже спустя 1 месяц от окончания приема неГРТ у пациенток с завышенным содержанием ЛГ и эстрадиола выявлена тенденция к возврату их к исходным значениям, но сохранение нормального уровня всех изученных гормональных параметров с исходно низким или нормальным их содержанием (рисунок 29).

Ультразвуковые характеристики органов малого таза были различны как до начала, так и на фоне и после отмены лечения. Толщина эндометрия варьировала от 0,3 до 1,4 см, функциональные кисты яичников были выявлены у 5 (7,35%) пациентов до лечения и у 8 (11,76%) после отмены лечебного воздействия, при этом связи между эффективностью проведенного лечения и УЗ-характеристиками органов малого таза выявлено не было ($p \geq 0,05$).

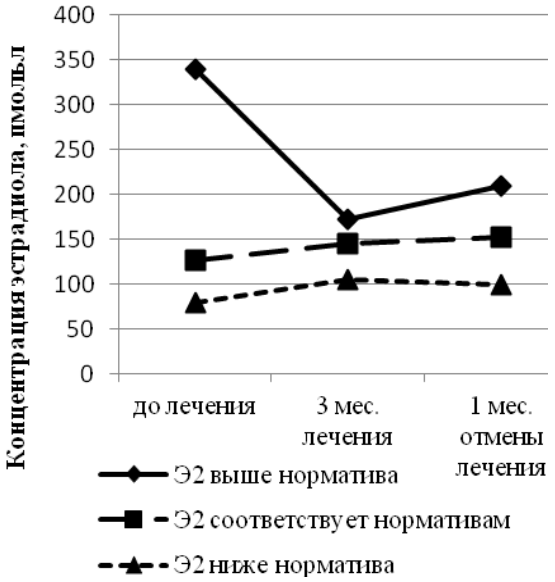
Однако, прогностическими факторами, определяющими эффективность применения неГРТ, оказались анамнестические параметры (возраст пациентки, количество эпизодов АМК в анамнезе, в том числе с учетом возникшего с менархе маточного кровотечения), концентрация эстрадиола в плазме крови до проведения неГРТ и наличие воспалительных заболеваний органов малого таза (таблица 25).



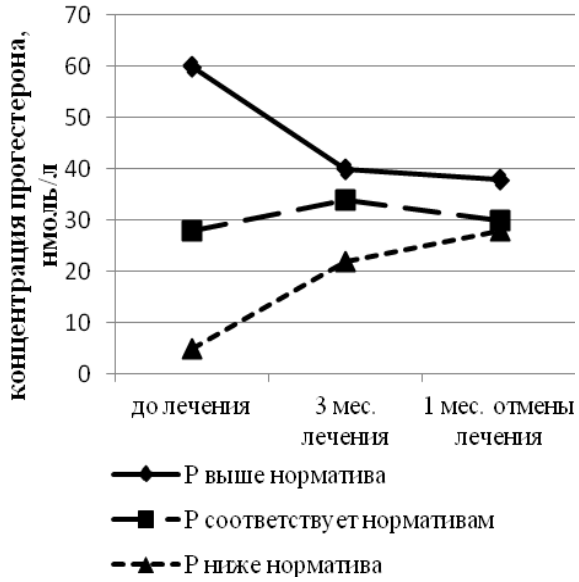
Динамика концентрации ЛГ (на 5-7 д.ц.)



Динамика концентрации ФСГ (на 5-7 д.ц.)



Динамика концентрации эстрадиола (на 5-7 д.ц.)



Динамика концентрации прогестерона (во 2 фазу цикла)

Рисунок 29. Динамика изменения концентрации гормонов крови (медиан) на фоне негормональной комплексной терапии после остановки АМК

Так, у 40 пациенток (58,82%) на фоне проведенной неГРТ установился регулярный ритм менструаций. В этой когорте оказались все девочки с АМК, возникшим с менархе в возрасте 9,5-10 лет (100%), б*о*льшая часть пациентов 11-12 (n=5; 83,33%) и 13-14 (n=13; 72,22%) лет и лишь половина (n=20; 48,78%) – 15-18-летних подростков.

Таблица 25. Критерии, определяющие эффективность негормональной терапии после остановки АМК

Критерий	β *	P
Возраст больной	1,099	0,042
Возникновение АМК с менархе: да или нет	3,778	0,012
Количество АМК в анамнезе	0,098	0,014
Концентрация эстрадиола до начала лечения	0,004	0,002
Тип гемостаза (1-гормональный, 2-негормональный, 3-хирургический)	0,307	0,032
ВЗОМТ	-2,197	0,008

Примечание*- β - стандартизованный коэффициент, показывающий связь фактора с зависимой переменной

Рецидив АМК после отмены неГРТ произошел у 28 (41,18%) пациенток, в их числе половина была в возрастной группе 15-18 лет (n=21; 51,22%) и каждая третья (n=5; 27,78%) – 13-14 лет (рисунок 30).

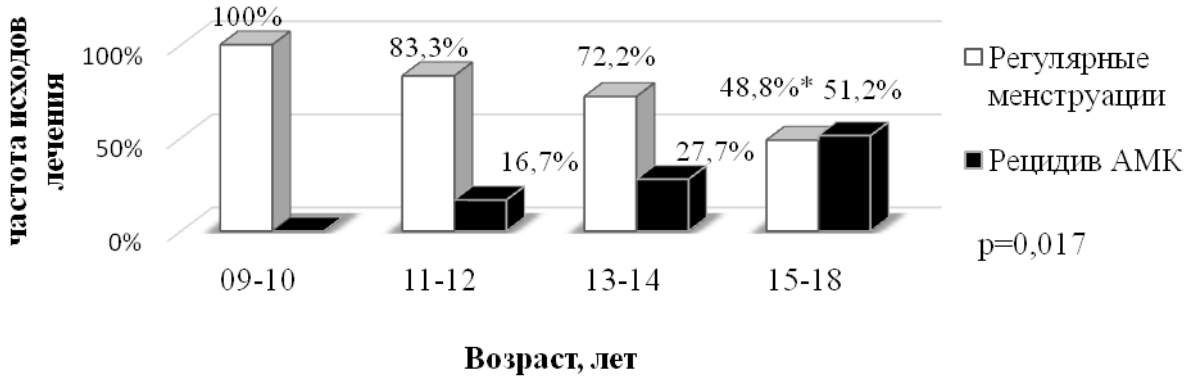


Рисунок 30. Характеристика ритма менструаций после окончания негормонального комплексного лечения с учетом возраста больных

Применение неГРТ оказалось эффективным у 100% (n=5) пациенток с перешедшей в АМК первой в жизни менструацией, у 80% (n=16) девочек – с впервые возникшим АМК и у 65,66% (n=19) – с изначально регулярными менструациями с менархе, в отличие от 47,16% (n=16) – с олигоменореей с менархе и 50%

(n=24) – с рецидивом маточного кровотечения (χ2=5,246, p=0,030, OR=4,00(1,17-13,73)).

Кроме того, рецидив АМК, как правило, возникал у пациентов, имевших 2 и более повтора АМК до начала лечения (r Spearman=0,301, p=0,013). И достоверность различий еще более возрастала при увеличении числа рецидивов до 3 и более (χ2=6,80; p=0,009; OR=8,80 (1,56-56,36)) (рисунок 31).

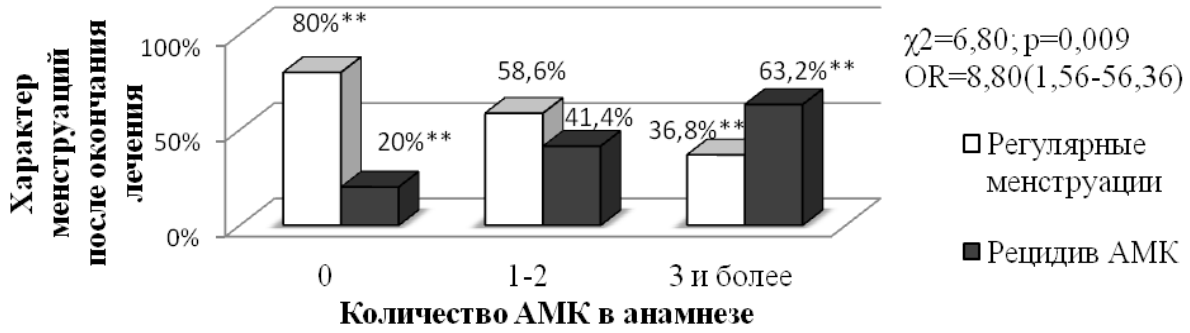


Рисунок 31. Характеристика ритма менструаций после окончания негормонального комплексного лечения с учетом количества АМК в анамнезе

Как оказалось, у подростков с превышающей возрастной норматив концентрацией эстрадиола (до начала лечения) в 2,5 раза чаще возникал рецидив АМК, в сравнении с девочками, у которых концентрация эстрадиола соответствовала норме (χ2=4,88; p=0,027; OR=6,30 (1,18-37,76); RR=2,45 (1,32-4,52)) (рисунок 32).

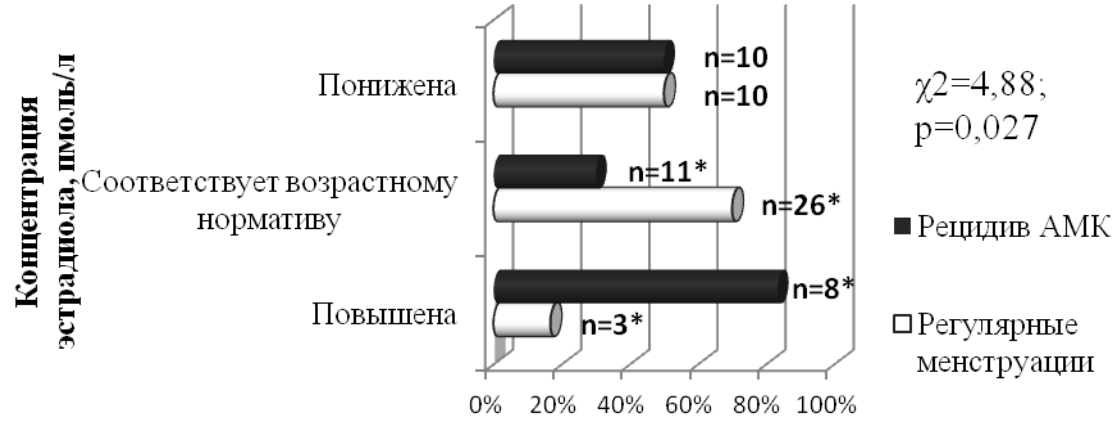


Рисунок 32. Характеристики ритма менструаций с учетом соответствия концентрации эстрадиола возрастным нормативам

Достаточно неожиданным оказалось, что более эффективной неГРТ была у пациенток, принимавших для остановки АМК препарат транексамовой кислоты по сравнению с пациентками после гормонального гемостаза ($\chi 2=15,10$, $p=0,001$) и, тем более с девушками, подвергшимися выскабливанию стенок матки под контролем гистероскопии (n=14; 100% рецидив). Интересно отметить, что 10 из 14 (71,42%) пациенток с рецидивом АМК после лечебно-диагностического выскабливания и неГРТ были в возрасте 15-17 лет включительно, имели отягощенный анамнез по гинекологическим заболеваниям и у всех 14 подростков был выявлен воспалительный процесс в органах малого таза (увеличение количества лейкоцитов по данным микроскопии влагалищного мазка (более 30 в поле зрения) ($p=0,012$), увеличение и чувствительность матки при проведении бимануального осмотра ($p=0,001$) и наличие патологических выделений из половых путей ($p=0,028$), указывающие на наличие ВЗОМТ).

Дополнительный анализ влагалищного микробиома методом ПЦР «в реальном времени» не позволил связать возникновение ВЗОМТ с патогенной флорой ни у одной пациентки из II группы. Однако, снижение количества нормофлоры (Lactobacillus spp. $<10^7$) и превышение нормативных значений условно-патогенных микроорганизмов (Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+… $>10^4$, Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+…$>10^4$, Atopobium vaginae$>10^4$) и грибов рода Candida albicans$>10^3$ именно у подростков с клинико-лабораторным подтвержденным ВЗОМТ свидетельствует о значительном негативном влиянии дисбиотического состояния влагалищной флоры на возникновение или хроническое течение ВЗОМТ (таблица 26).

Применение метода многофакторного анализа позволило вычленить наиболее значимые факторы, определяющие эффективность неГРТ: возраст пациентки, количество маточных кровотечений в анамнезе и наличие воспалительных заболеваний органов малого таза.

С помощью метода логистической регрессии построена модель расчета риска возникновения рецидива АМК:

Риск рецидива АМК при негормональной терапии после остановки АМК= 0,040*A + 0,084*B + 0,314*C + 0,249, где:

A=возраст в годах; B= количество АМК в анамнезе;

C=1 (отсутствие ВЗОМТ); C=2 (наличие ВЗОМТ).

Риск рецидива АМК возрастает при значении показателя ≥1,25

Таблица 26. Частота отклонения содержания микроорганизмов от нормативных параметров микробиоты влагалища

	ВЗОМТ не выявлено n=46	**ВЗОМТ выявлено n=22**	p
Lactobacillus spp. $<10^7$	13 / 28%	**16 95%**	<0,001
Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+… $>10^4$	18 / 39%	**15 70%**	0,012
Candida albicans$>10^3$	2 / 4%	**7 30%**	0,013
Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+…$>10^4$	4 4,5%	**6 12,5%**	0,043
Atopobium vaginae$>10^4$	1 0%	**4 12,5%**	0,047

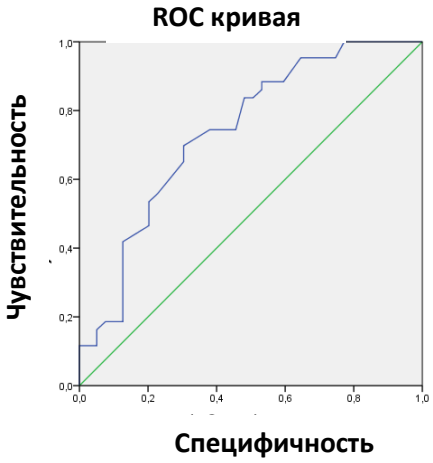


Рисунок 33. ROC-кривая вероятности рецидива АМК у пациента после негормональной комплексной терапии (AUC=0,739, p<0,0001)

С помощью ROC-анализа нами получены данные о 95,3% чувствительности и 64,6% специфичности определения пациенток с большей вероятностью развития рецидива АМК при расчете по предложенному алгоритму ($p<0,0001$, AUC=0,739 (0,650-0,827)) (рисунок 33).

Таким образом, сформирован клинический портрет подростка с АМК, у которого можно ожидать прогнозируемый положительный эффект от лечения неГРТ: возраст до 14 лет включительно, возникновение АМК с менархе или на фоне регулярного ритма менструаций при наличии в анамнезе не более 1 эпизода АМК, отсутствие ВЗОМТ и отклонений от нормативных параметров данных клинического анализа крови, гемостазиограммы и гормонов крови.

Результаты исследования доказывают низкую эффективность применения неГРТ после остановки АМК у пациенток старше 14 лет с 2-мя и более повторами АМК в анамнезе, при выявлении ВЗОМТ и превышении верхней нормативной возрастной границы концентрации эстрадиола в плазме крови.

3.3.3 Результаты лечения фиксированными сочетаниями эстрогенов и гестагенов (КОК) после остановки АМК

В III группе исследования 76 пациенток с целью регуляции ритма менструаций после остановки АМК принимали монофазные КОК, содержащие в каждой таблетке 30 мкг этинилэстрадиола, по схеме «21+7 дней». Гестагенный компонент в препаратах был представлен левоноргестрелом или дезогестрелом (150 мг), но так как статистически значимых различий всех изученных показателей в процессе применения КОК с разными гестагенными компонентами выявлено не было ($p\geq0,783$), оценка эффективности лечения проведена во всей III группе. Медиана длительности лечения составила 3 месяца (Me(25;75)=3,00; min-max=1-6 мес.). Через 1 месяц препарат самостоятельно отменили 27 подростков, в течение 3 месяцев КОК принимали 25 девушек, на протяжении 6 месяцев – 24 пациента. Выбор КОК для 11 из 76 пациентов (14,47%) был обусловлен выявлением четких признаков СПКЯ.

При проведении лечения у 37 подростков (48,68%) с анемией легкой и средней степени тяжести терапия была дополнена назначением железосодержащих препаратов, что приводило к увеличению концентрации гемоглобина уже через 1 месяц лечения (на 9,02±1,25 г/л). Важно отметить, что проведение полноценного курса антианемической терапии позволило улучшить отдаленные результаты применения КОК. Регулярный ритм менструаций установился у 16 из 20 девушек (80%), выполнивших назначенный курс антианемической терапии и лишь у 7 (41,18%), самостоятельно прекративших после выписки прием препаратов железа ($\chi 2$=4,35, p=0,037, OR=5,71(1,09-32,80), RR=1,94(1,06-3,57)).

К 3 месяцу лечения в гемостазиограмме пациентов повышался уровень фибриногена (с 2,77±0,21 до 3,41±0,33 г/л), увеличивался протромбиновый индекс (с 88,80±0,15 до 92,20±0,10%), укорачивалось АЧТВ (с 36,10±1,28 до 29,70±1,22 сек.) и возрастала агрегация тромбоцитов (с 65,50±0,30 до 70,35±0,25 %). По данным тромбоэластограммы происходило незначительное увеличение максимальной амплитуды (ма) (с 42,6±0,2 до 45,4±0,5 мм), притом параметр времени реакции и формирования сгустка (r+k) практически не изменялся (18,2 и 18,8 мм). С увеличением срока применения КОК значимой прогрессии описанных изменений не происходило, а по данным контрольного обследования через 2 месяца после отмены лечения показатели коагулограммы возвращались к первоначальным нормативным значениям.

По данным ультразвукового исследования органов малого таза, проведенного на 5-7 день закономерной менструально-подобной реакции (ЗМПР) на отмену первого цикла КОК, величина отражения от эндометрия увеличилась на 0,2 см (до M±δ; min-max=0,87±0,14; 0,65-1,10 см) по сравнению с исходной величиной (M±δ; min-max=0,67±0,13; 0,35-1,40 см). После 3 цикла лечения по данным УЗИ органов малого таза эндометрий определялся в виде однородной с ровным контуром повышенной эхогенности зоны средним размером 0,35 (M±δ=0,35±0,06; min-max=0,10-0,45) см. Объем матки за 3 месяца терапии уменьшился на 0,4-1,3 (ΔM±δ=0,7±0,2) см. Размер яичников не изменялся, но у пациенток с исходным объемом более 10 $см^3$ уменьшился на 0,8-2,7 (ΔM±δ=1,6±0,4) $см^3$. У 2/3 пациенток

(n=53; 69,74%) через 3 месяца лечения в яичниках определяли среднего размера (4-9 мм) фолликулы в количестве 5-10 штук, расположенных диффузно в строме яичника. У 23 человек (30,26%) яичники сохраняли мультифоликулярную структуру с диффузно расположенными в ткани яичника фолликулами чаще (n=14) размером 4-7 мм в количестве более 15 штук в одном срезе, реже (n=9) с крупными фолликулами до 2,5 см в диаметре. Ультразвуковая картина органов малого таза спустя 2 месяца после отмены приема КОК была разнородна и определялась индивидуальными клиническими характеристиками пациентки.

Изучение концентрации гормонов крови позволило выявить к окончанию 1 месяца лечения снижение концентрации ЛГ с 13,8±2,4 до 7,2±0,2 МЕ/л и ФСГ с 5,7±1,4 до 2,4±0,3 МЕ/л, еще более выраженное через 3 месяца приема препаратов (до 1,0±0,1 МЕ/л и 0,8±0,2 МЕ/л, соответственно). Содержание в крови пролактина оставалось в пределах референсных значений. Концентрация тестостерона в группе исследования уменьшилась с исходных значений 1,86±0,32 до 0,97±0,23 нмоль/л к концу 3 месяца лечения.

При исходно нормативном уровне эстрадиола в крови на фоне приема КОК выявлено некоторое уменьшение концентрации эстрадиола (с 153,20±17,23 до 121,01±19,06 пмоль/л), не выходящее за пределы референсного интервала. В то же время у подростков с исходно повышенной концентрацией эстрадиола на фоне приема КОК определено снижение уровня концентрации эстрадиола до нормативных значений (с 389,87±129,75 до 133,88±29,46 пмоль/л). Важно отметить, что у пациенток с исходно низкой (88,73±11,24 пмоль/л) концентрацией эстрадиола к концу 3 месяца лечения его уровень также достиг возрастного норматива, в среднем составив 144,20±9,43 пмоль/л.

Нежелательные побочные явления в виде тошноты на 1 месяце применения КОК возникли у 9 человек (11,74%). Болезненность молочных желез на фоне лечения отметили 27 девушек (35,53%), межменструальные кровяные выделения имели место у 16 пациенток (21,05%).

В течение 1 года после отмены КОК 33 пациентки (43,42%) имели регулярный ритм менструаций, в том числе 24 из их числа (72,72%) сразу после отмены

лечения. Напротив, у 28 девушек (36,84%) возник рецидив маточного кровотечения, в том числе у 13 (46,43%) – сразу после отмены КОК на фоне задержки менструации, а еще у 15 подростков (19,74%) возобновились задержки в среднем до 3,25±1,20 (min-max=1-7) месяцев, но без АМК (рисунок 34).

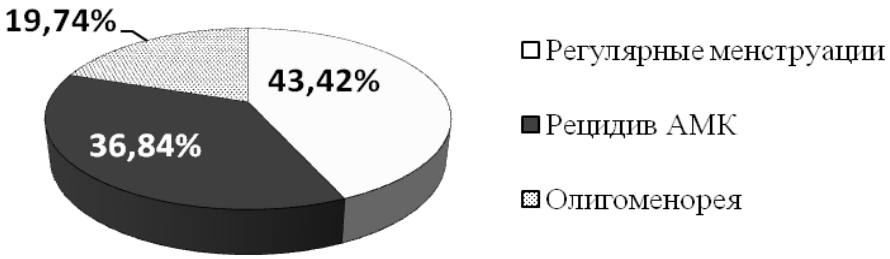


Рисунок 34. Исходы лечения монофазными КОК (30мкг ЕЕ) после остановки АМК

Поиск прогностических факторов эффективности лечения позволил определить, что исход терапии не имел связи с данными анамнеза жизни (p>0,05), календарным возрастом пациенток (p=0,571), росто-весовыми параметрами (p>0,05), стадией полового развития (p=0,252), возрастом менархе (p=0,146), особенностями ритма менструаций (p=0,427), временным интервалом от менархе до возникновения АМК (p=0,348), количеством АМК в анамнезе (p=0,092), схемой и видом гемостатической терапии (p=0,782), то есть теми параметрами, на которые чаще всего обращает внимание клиницист при выборе метода терапии, направленной на регуляцию ритма менструаций.

У пациенток, принимавших КОК всего 1 месяц и самостоятельно отменивших лечение, частота установления регулярного ритма менструаций была в 2,8 раза меньше (18,52%), а частота олигоменореи в 3 раза больше (37,04%), чем у продолживших терапию не менее 3 месяцев (52% и 12%, соответственно, p<0,04). Увеличение срока лечения до 6 месяцев не улучшило исходов проведенного лечения (рисунок 35).

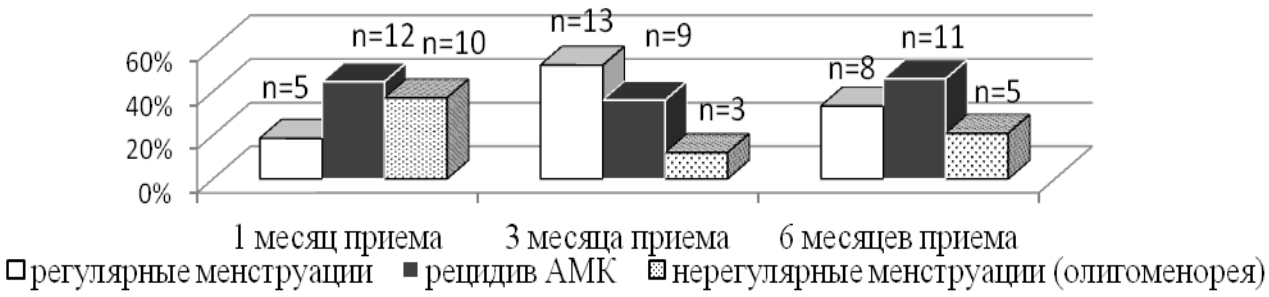


Рисунок 35. Характеристика менструального цикла спустя 1 год после отмены КОК с учетом длительности их применения*

Примечание* - данные представлены как абсолютное и частотное распределение пациенток (%) в каждой группе с определенной длительностью лечения

Значимыми факторами эффективности применения КОК явились: наличие стресса накануне АМК (p≤0,0001), завышенное содержание ЛГ в крови пациенток до начала (p=0,001), и тем более после отмены терапии (p≤0,0001), превышающая норматив концентрация эстрадиола в крови после отмены лечения для пациенток с исходной гипоэстрадиолемией (p≤0,0001), наличие воспалительного заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) (p=0,019) и выраженность лейкоцитарной реакции при микроскопическом исследовании влагалищного отделяемого после отмены лечения (p=0,010) (таблица 27).

Таблица 27. Критерии, определяющие эффективность лечения монофазными КОК (30 мкг ЕЕ) после остановки АМК

Критерий	β *	P
Стресс как триггерный фактор возникновения АМК	-0,871	≤0,0001
Завышенная концентрация ЛГ до начала лечения	0,075	≤0,0001
Завышенная концентрация ЛГ после отмены лечения	-0,029	≤0,0001
Динамика содержания эстрадиола после отмены лечения	0,001	≤0,0001
ВЗОМТ	0,506	0,019
Количество лейкоцитов в поле зрения при проведении микроскопического исследования пристеночного влагалищного мазка после отмены лечения	0,015	0,011

Примечание*- β -стандартизованный коэффициент, показывающий связь фактора с зависимой переменной

Среди пациенток, четко указавших на связь стрессовой ситуации с возникновением АМК (n=33; 43,42%), эффективность проведенного лечения была достоверно выше (n=19; 61,29%), чем у остальных подростков II группы (n=14; 31,11%) ($\chi 2$=6,80, p=0,009, OR=3,51(1,21-10,32), RR=1,97(1,17-3,30)).

Концентрация ЛГ как до начала, так и после окончания лечения ($p \leq 0,0001$) явилась предиктивным фактором возникновения нарушений регулярности ритма менструаций (рисунки 36 и 37).

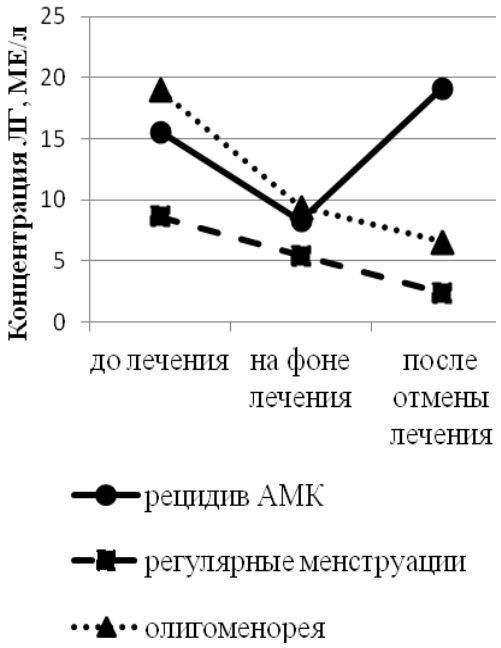


Рисунок 36. Динамика медиан концентрации ЛГ с учетом различных исходов проведенного лечения КОК

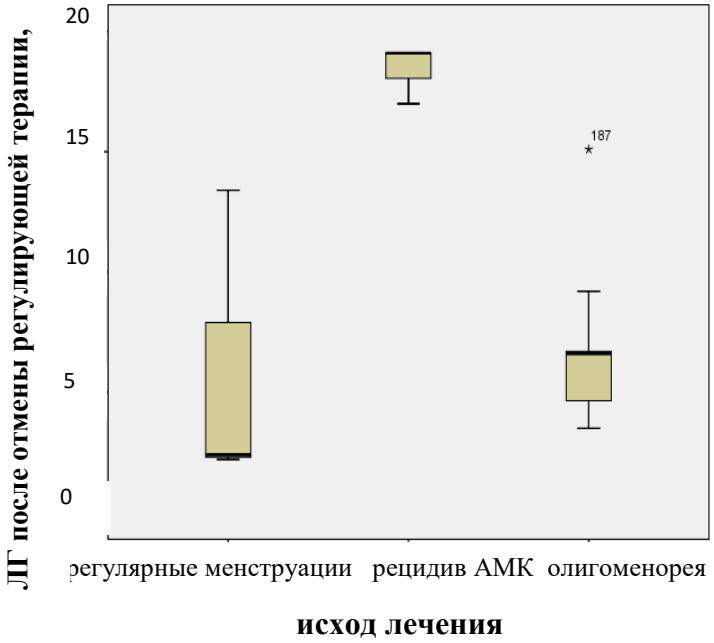


Рисунок 37. Различия в концентрации ЛГ после отмены лечения КОК с учетом различных исходов проведенного лечения*
Примечание* данные представлены как медиана, 25-75 перцентили, максимальное-минимальное значения

Так, у пациенток с установившимися после отмены КОК регулярными менструациями исходно близкие к верхней границе нормативов значения уровня ЛГ уменьшились, но в пределах референсных интервалов (с 8,60(6,80;9,90) до 2,40(2,25;10,65) МЕ/л) (U=0,00, z=-2,525, p=0,012). У подростков с возобновившейся олигоменореей изначально высокая концентрация ЛГ (19,00(12,6;29,76) МЕ/л) уменьшилась до верхнего нормативного значения (6,60(4,80;13,10) МЕ/л) и достигла середины референсного коридора после отмены лечения, но оставалась более высокой, чем у пациенток с регулярными менструациями. Изначально вы-

сокая концентрация ЛГ в плазме крови пациентов с рецидивом АМК (Me(25;75)=15,60(7,90; 27,20) МЕ/л) достигла нормальных значений на фоне лечения, но после его отмены вновь существенно повысилась (Me(25;65)= 19,10 (17,00;19,10) МЕ/л).

Пороговым уровнем, определяющим эффективность лечения КОК, являются значения концентрации ЛГ, равные 9,85 МЕ/л до начала лечения (чувствительность 87,5%, специфичность 58,8%, AUC=0,812(0,708-0,916)) и 4,75 МЕ/л через 2 месяца после отмены КОК (чувствительность 97,4%, специфичность 40,0%, AUC=0,889(0,813-0,964)). Превышение пороговых величин ассоциировано с риском возобновления нарушения ритма менструаций. Прогностическим фактором возникновения рецидива АМК является повышение уровня ЛГ через 2 месяца после отмены лечения до 13 и более МЕ/л (чувствительность 92,5%, специфичность 23,8%, AUC=0,980(0,956-1,000)).

У всех пациенток с исходной гиперэстрадиолемией, несмотря на нормализацию содержания эстрадиола в результате приема КОК (абсолютный прирост ΔMe=-401,00, p=0,001), исход лечения имел значимые различия. При установлении регулярного ритма менструаций отмечено наибольшее снижение уровня эстрадиола (Me=118,5, ΔMe=-397,00, p=0,01, r Spearman’s=0,909). При возобновлении олигоменореи без АМК медиана концентрации эстрадиола также не выходила за рамки нормативов, но выявлен достоверно меньший отрицательный прирост по сравнению с когортой девочек с установившимися регулярными менструациями (Me=144,0, ΔMe=-282,00, p=0,014). Наименьшая динамика содержания эстрадиола в группе с исходной гиперэстрадиолемией отмечена у пациенток с рецидивами АМК (Me=175,0, ΔMe=-252,00, p=0,102) (таблица 28).

У подростков со сниженным уровнем эстрадиола в крови сохранение гипоэстрадиолемии после отмены лечения коррелировало с установлением регулярного ритма менструаций и, напротив, увеличение уровня эстрадиола, выходящее за верхнюю границу возрастного норматива было ассоциировано с возобновлением олигоменореи и рецидивом АМК (чувствительность 100%, специфичность 25%, AUC=0,950(0,832-1,000)). Притом, чем больше у пациенток с гипоэстрадиолемией

повышалась концентрация эстрадиола после отмены лечения, тем чаще возникало нарушение регулярности ритма менструаций (r Spearman's=-0,913; p=0,030). Данные ROC-анализа также подтверждают связь эффективности лечения КОК с динамикой концентрации эстрадиола после отмены лечения только в группе пациенток с исходной гипоэстрадиолемией (p=0,008) (таблица 28).

Таблица 28. Медиана концентрации эстрадиола в плазме крови и её динамика с учетом базисного уровня у пациенток с разным исходом лечения КОК*

Исходная концентрация эстрадиола в крови с учетом возрастного норматива		Исход лечения с использованием КОК		
		Регулярные менструации	Нерегулярные менструации (олигоменорея)	Рецидив АМК
Снижена (n=22)		Δ*Me*=-58,00 p=0,214 Me=82,00	Δ*Me*=+93,00 p=0,046 Me=154,00	**Δ*Me*=+202.00 p=0,014 Me=278,00**
Соответствует (n=34)		Δ*Me*=-45,00 p<0,0001 Me=110,00	Δ*Me*=-10,00 p=0,157 Me=193,00	Δ*Me*=-45,00 p=0,673 Me=126,00
Завышена (n=20)		Δ*Me*=-397,00 p=0,010 Me=118,50	Δ*Me*=-282,00 p=0,014 Me=144,00	Δ*Me*=-252,00 p=0,102 Me=175,00
Всего (чел.):	76	33	28	15

Примечание* - динамика концентрации эстрадиола в плазме крови (Δ*Me)* оценена до лечения и через 2 месяца после отмены КОК; данные представлены как медиана (Me), изменение концентрации за изучаемый период (Δ*Me*); p- достоверность различий концентрации эстрадиола до и после лечения

Столь выраженное изменение концентрации эстрадиола имело связь с определяемыми при проведении УЗИ органов малого таза функциональными яичниковыми кистами (p=0,046), однако сам факт наличия у пациента функциональной кисты яичника не являлся прогностическим фактором, определяющим характер ритма менструаций после отмены КОК, что указывает на наличие фолликулярной кисты яичника, участвующей в продукции эстрадиола, как предиктора возникновения рецидива АМК после отмены лечения КОК.

Заслуживает внимания и выявленная связь возобновления нарушения ритма менструаций после отмены КОК с признаками ВЗОМТ, а именно патологически-

ми выделениями из половых путей (p=0,038), чувствительностью матки и/или придатков матки при бимануальном осмотре (p=0,035) и воспалительным типом мазка со стенки влагалища (p=0,020). Притом, превышение нормативного количества лейкоцитов в отделяемом влагалища через 1,5-2 месяца после отмены лечения КОК также ассоциировано с повышением риска возникновения рецидива АМК (p=0,011). Согласно данным ROC-анализа, превышение числа лейкоцитов свыше 47 в поле зрения при микроскопии влагалищного мазка после отмены лечения КОК свидетельствует о высокой степени риска возникновения рецидива АМК (чувствительность 89,5%, специфичность 58,3%, AUC=0,703(0,580-0,826)). Следует отметить, что согласно данным ПЦР-исследования ни в одном образце не было обнаружено истинных патогенных микроорганизмов.

С помощью метода логистической регрессии построены модели расчета риска возникновения нарушения ритма менструаций после лечения КОК:

Риск нарушения ритма менструаций по типу олигоменореи после лечения монофазными КОК (30 мкг ЕЕ) = 0,675-0,474*A+0,872*B+0,81*C–0,43*D*, где*

A=1 при наличии стресса как фактора, спровоцировавшего начало АМК

A=2 при отсутствии стресса

B=1 при наличии ВЗОМТ и B=2 при отсутствии ВЗОМТ

C=концентрации ЛГ до начала регулирующей терапии (МЕ/л)

D= концентрации ЛГ (МЕ/л) после отмены регулирующей терапии (3-5 день 2 самостоятельного менструального цикла)

Риск нарушения ритма менструаций по типу олигоменореи возрастает при значении прогнозного критерия ≥8,79.

С помощью ROC-анализа нами получены данные о 100% чувствительности и 23,5% специфичности определения пациенток с большей вероятностью нарушения ритма менструаций при расчете по предложенному алгоритму (p<0,0001, AUC=0,948 (0,891-1,000)) (рисунок 38).

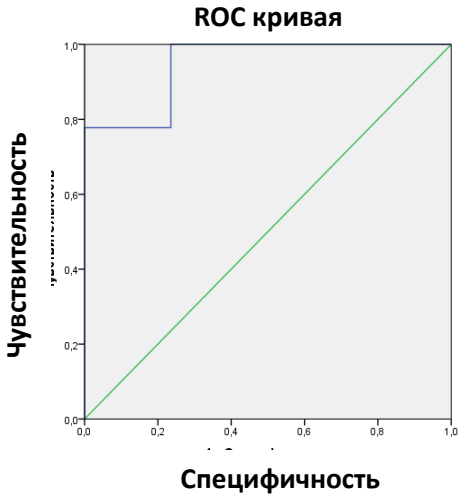


Рисунок 38. ROC-кривая вероятности нарушения регулярности ритма менструаций по типу олигоменореи у пациентки после лечения монофазными КОК (AUC=0,948, p<0,0001).

Риск рецидива маточного кровотечения после лечения монофазными КОК (30 мкг ЕЕ) = 1,97-0,146*A-0,182*B+0,05*C-0,399*D+0,058*E*, где*

A=1 при наличии стресса как фактора, спровоцировавшего начало АМК

A=2 при отсутствии стресса

B=1 при наличии ВЗОМТ и B=2 при отсутствии ВЗОМТ

C=количеству лейкоцитов в поле зрения при проведении микроскопического исследования пристеночного влагалищного мазка (после отмены лечения)

D=1 при наличии Ureaplasma spp. в титре $>10^4$ по данным ПЦР-исследования содержимого влагалища (после отмены лечения)

D=2 при отсутствии Ureaplasma spp. или наличии в титре $\leq 10^4$ по данным ПЦР-исследования содержимого влагалища (после отмены лечения)

E=концентрации ЛГ после отмены регулирующей терапии (3-5 день 2 самостоятельного менструального цикла)

Риск рецидива маточного кровотечения возрастает при значении прогнозного критерия ≥2,05.

С помощью ROC-анализа нами получены данные о 82,4% чувствительности и 61,3% специфичности определения пациенток с большей вероятностью рецидив-

ва АМК при расчете по предложенному алгоритму (p=0,001, AUC=0,795(0,656-0,934)) (рисунок 39.).

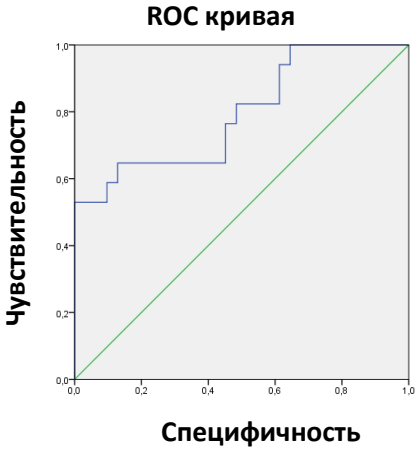


Рисунок 39. ROC-кривая вероятности рецидива АМК у пациентки после лечения КОК (AUC=0,795, p=0,001).

Таким образом, с целью повышения эффективности лечения КОК, прием препаратов следует продолжать не менее 3 месяцев при условии динамического контроля за состоянием микроценоза влагалища и своевременной санацией половых путей при выявлении воспалительного процесса, а также при динамической оценке концентрации ЛГ до лечения и после его отмены с расчетом критериев риска возникновения нарушения регулярности менструального цикла.

3.3.4 Результаты лечения монопрепаратами с гестагенами после остановки АМК

У 80 пациенток после остановки маточного кровотечения с целью регуляции ритма менструаций были применены гестаген-содержащие лекарственные препараты (IV группа) в течение 3 (n=53; 66,25%); 6 (n=21; 26,25%) и 9 месяцев (n=6; 7,50%). Из их числа с целью остановки АМК 46 девочек принимали дидрогестерон, 24 – симптоматические гемостатические средства и 10 – КОК.

По виду лечения при проведении ретроспективного анализа пациентки были рандомизированы на 3 подгруппы: в IV-А (n=30) подгруппе принимали дидрогестерон в суточной дозе 20 мг во 2 фазу цикла (16-25 дни), в IV-Б (n=30) – в той

же дозе, но с 11 по 25 дни и в IV-В подгруппе (n=20) – микронизированный прогестерон в суточной дозе 200 мг во 2 фазу моделируемого цикла. Притом клинико-анамнестические и лабораторные данные пациенток этих групп были сопоставимы

Параметры клинического анализа крови и гемостазиограммы пациенток IV группы не отличались значимо от аналогичных величин во всей группе девочек с АМК. Следует отметить, что 12 пациенток с рецидивом функциональной кисты яичника до возникшего АМК получили, помимо препарата для остановки кровотечения, 7-дневный курс антибактериальной терапии по следующим показаниям: острая инфекция мочевыводящих путей, обострение хронического эндометрита, острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. После окончания лечения у всех 12 девушек (100%) установился регулярный ритм менструаций и произошла редукция кисты яичника.

На фоне приема гестагенов вне зависимости от вида и схемы назначения препарата у всех 80 девушек возникали закономерные менструальные реакции в умеренном количестве по 5-8 дней. Притом, сукровичные выделения на 18-25 день первого и второго моделируемого цикла были выявлены только у подростков (n=4; 13,33%), начинающих прием дидирогестерона с 11 дня.

Со слов 19 пациенток (23,75%), на фоне применения гестагенов появились жалобы на угревые высыпания на коже лица, шеи, спины и груди (n=13; 16,25%), некоторое усиление выпадения волос (n=12; 15,00%). Притом частота этих жалоб не зависела от схемы применения и вида препаратов (p=0,311). Наряду с этим на фоне применения микронизированного прогестерона у каждой третьей пациентки возникли тошнота и головокружения, что в 4,5 раза превышало частоту этих явлений при приеме дидрогестерона (6,67%), ($\chi 2$=5,49; p=0,019; OR=6,00 (1,26-30,21), RR=4,50(1,41-14,35)) (рисунок 40).

Рисунок 40. Частота жалоб пациенток на фоне применения гестагенов*

Примечание*- указана частота возникновения жалоб (%) по отношению к группе исследования (IV-А, IV-Б, IV-В, соответственно).

Как оказалось, длительность проведенного лечения гестагенами не была связана с его эффективностью (p=0,372).

После отмены препаратов нормализацию ритма менструаций отметили 46 (57,50%), рецидив АМК возник у 31 (38,75%), олигоменорея – у 3 (3,75%) пациенток (рисунок 41).

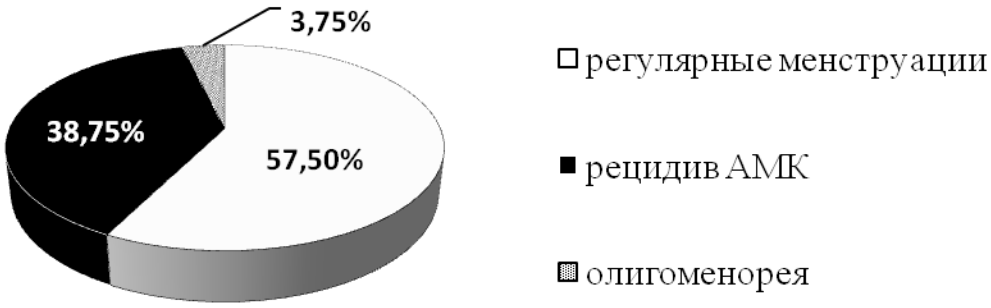


Рисунок 41. Частота исходов лечения в IV группе

При сравнении эффективности применения дидрогестерона по двум схемам выявлено, что частота рецидивов была меньше в 1,8 раз у пациенток, получивших препарат с 11 дня цикла (30,0% против 53,33%), ($\chi 2$=3,36, p=0,067; OR=2,67(0,82-8,89), RR=1,78(0,94-3,37)) (таблица 29).

Таблица 29. Характер ритма менструаций после лечения гестагенами*

Препарат	Группа лечения	Характер менструального цикла после лечения			*Всего*
		Регулярные менструации	Рецидив АМК	Олигоменорея	
Дидрогестерон	**IV-А**	**14** 46,7%	**16** 53,3%	**0** 0%	***30*** *100%*
	IV-Б	**21** 70%	**9** 30%	**0** 0%	***30*** *100%*
Микро-прогестерон	**IV-В**	**11** 55%	**6** 35%	**3** 10%	***20*** *100%*
Всего		***46*** *57,5%*	***31*** *38,8%*	**3** 3,8%	***80*** *100%*

Примечание* - данные представлены как абсолютное число пациенток и % от числа пациенток в группе

Как следует из данных таблицы 29, различий в частоте установления регулярного ритма менструаций или возникновения рецидива АМК после прекращения применения дидрогестерона или микронизированного прогестерона выявлено не было ($\chi 2$=0,07, p=0,794; OR=1,15(0,37-3,56), RR=1,06(0,68-1,66)), что позволило нам провести анализ прогностических факторов во всей группе лечения гестагенами.

У пациенток, четко указавших на связь перенесенной стрессорной ситуации с возникновением АМК, чаще после отмены лечения устанавливался регулярный ритм менструаций (75,76%), чем возникал рецидив кровотечения (21,21%) или олигоменорея (3,03%), в отличие от тех девушек, которые не связывали возникновение АМК со стрессом (44,68%; 51,06% и 4,26%, соответственно, $p \leq 0{,}0001$). Однако, следует отметить, что у 69,69% пациенток с АМК, возникшим на фоне стрессовой ситуации, для стойкой нормализации ритма менструаций, помимо приема гестагенов, значимой оказалась психологическая реабилитация.

В анамнезе пациенток с рецидивом АМК после отмены гестагенного препарата было от 2 до 4 (p=0,001) эпизодов маточного кровотечения, в отличие от пациентов с регулярными менструациями.

Эффективность лечения гестагенами четко различалась в группе девушек в возрасте до 14 лет и 15 лет и старше. У 77,42% (n=24) более юных пациентов по-

сле отмены лечения устаналивался регулярный ритм менструаций, а у более старших девушек частота регулярных менструаций была в 1,7 раз ниже (44,90%) и рецидив АМК в 2,4 раза чаще (55,10%) (p≤0,0001).

Особенный интерес представил анализ разных схем лечения гестагенами в этих возрастных группах. Так, у подростков в возрасте до 14 лет все изучаемые схемы лечения (и с 11, и с 16 дня цикла) оказались сопоставимы по эффективности (p=0,771). А для пациенток от 15 лет и старше значимо более эффективным (n=17; 70,8%) оказалось применение дидрогестерона с 11 по 25 дни моделируемого цикла (p=0,019) (рисунок 42).

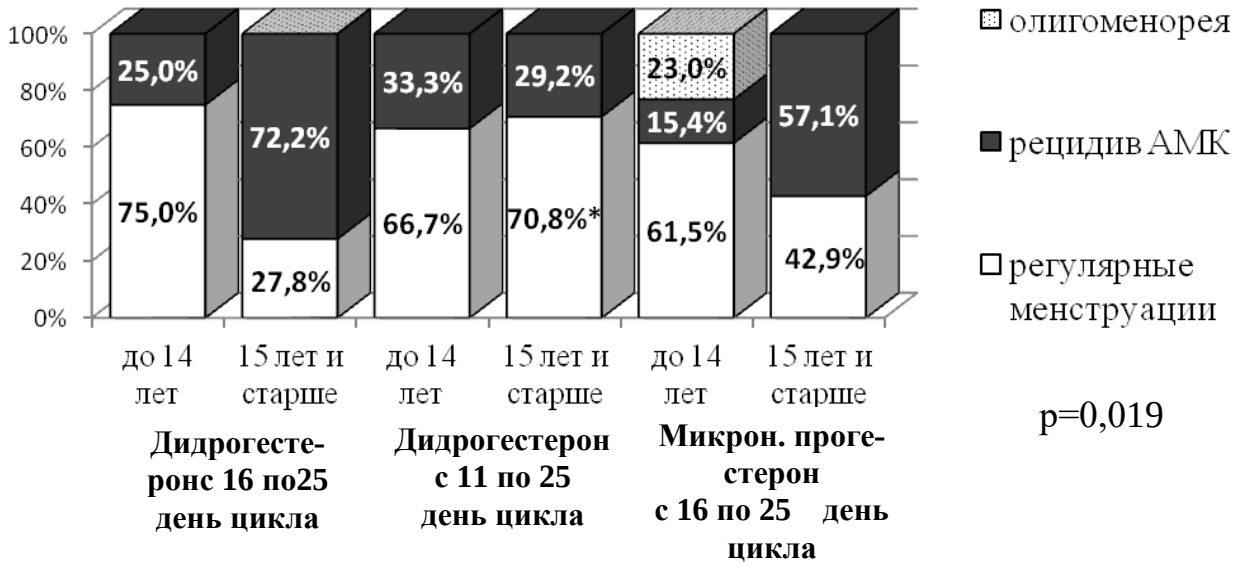


Рисунок 42. Характеристика ритма менструаций после окончания лечения гестагенными препаратами с учетом возраста пациенток

Анализ гормонального статуса до, на фоне и после отмены применения гестагенов позволил выявить следующие закономерности: у пациенток с установлением регулярного ритма менструаций отмечено уменьшение концентрации ЛГ от 12,6 до 3,8 МЕ/л, тогда как у девушек с рецидивом АМК или олигоменореей, вне зависимости от исходных значений, после отмены гестагенов уровень ЛГ оказался завышенным (9,3 и 10,25 МЕ/л, соответственно) (рисунок 43).

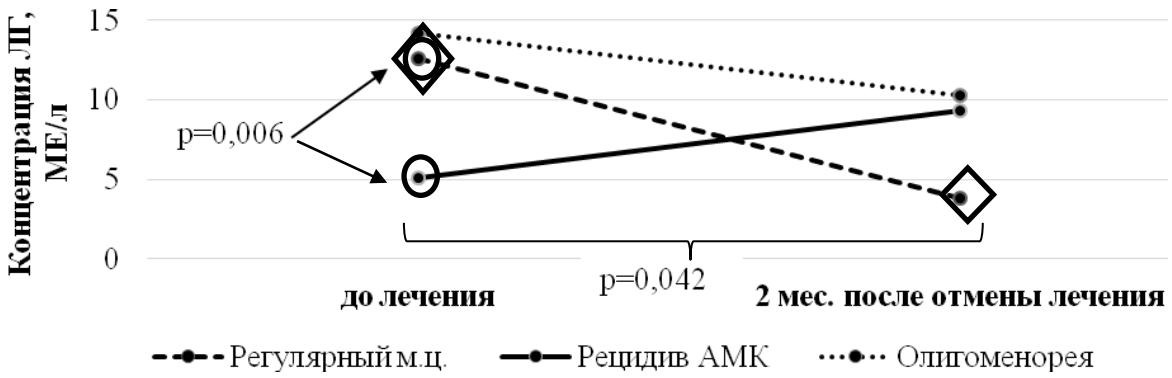


Рисунок 43. Динамика медиан концентрации ЛГ до начала лечения и после его отмены при разных исходах лечения гестагенами.

Между значением концентрации ЛГ до применения гестагенов, показателем динамики концентрации ЛГ в процессе лечения и исходом проведенной терапии выявлены статистически значимые ассоциации (p=0,006 и p=0,042). Согласно данным ROC-анализа, различие в концентрации ЛГ на момент начала лечения и после отмены гестагенов менее, чем на 6 МЕ/л, свидетельствует о высокой степени риска возникновения рецидива АМК (чувствительность 100%, специфичность 50%, AUC=0,733(0,574-0,992)).

Учитывая гестагенное свойство препаратов, представило интерес уточнение содержания прогестерона в плазме крови в сравниваемых группах до, на фоне и после отмены лечения. Как оказалось, значимых различий в динамике концентрации прогестерона на фоне приема дидрогестероноа в различной продолжительности и микронизированного прогестерона выявлено не было (p>0,268), так же, как и значимой разницы между концентрацией прогестерона до и после отмены гестагенов (p=0,158) (рисунок 44).

Динамика концентрации эстрадиола в плазме крови также была различна у пациенток с разными исходами проведенного лечения (p<0,0001; OR=2,34(1,78-3,09); RR=1,40(1,26-1,55)): у девушек с установившимся ритмом менструаций медиана концентрации эстрадиола за период от начала лечения и до 2 месяцев после его отмены снизилась (с 281 до 118 пмоль/л, Test Wilkoxon Z=-2,701, p=0,005)), а

у подростков с возникшим рецидивом кровотечения этот параметр практически не изменился (с 308 до 303,5 пмоль/л, соответственно) (рисунок 45).

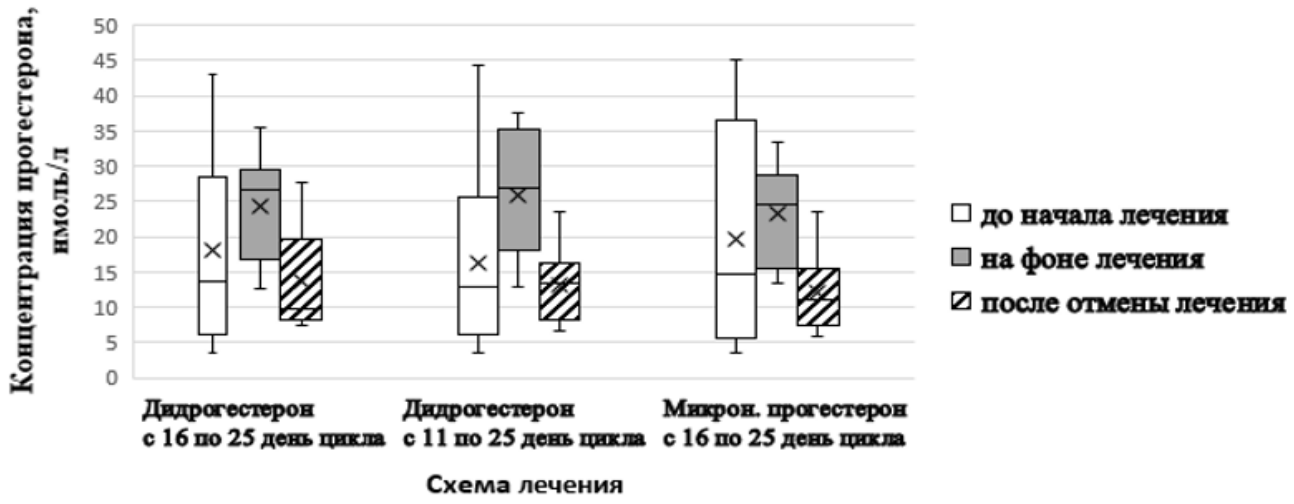


Рисунок 44. Динамика концентрации прогестерона до начала лечения, через 3 месяца приема гестагенов и через 2 месяца после отмены препаратов*

Примечание* - данные представлены как среднее, медиана, 25-75 процентили, минимальное-максимальное значения (Me(25;75); min-max, M (среднее))

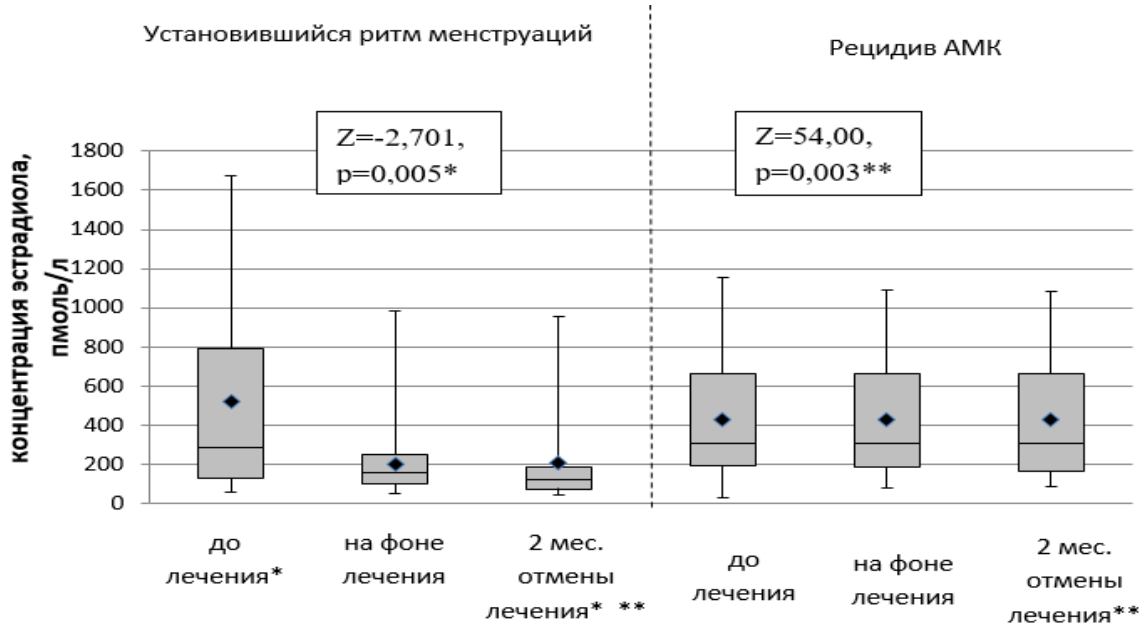


Рисунок 45. Динамика концентрации эстрадиола в плазме крови пациентов IV группы до начала, через 3 месяца лечения, спустя 2 месяца после отмены гестагенов при разных исходах терапии*

Примечание* - данные представлены как среднее, медиана, 25-75 процентили, максимальное и минимальное значения (Me(25;75);min-max и M (среднее)); РРМ – регулярный ритм менструаций

Более высокие значения концентрации эстрадиола у пациенток с рецидивом АМК указали на необходимость сопоставления параметров гормонального обследования с ультразвуковыми характеристиками органов малого таза. По данным ультразвукового исследования, проведенного перед началом применения регулирующей терапии гестагенами, толщина эндометрия варьировала от 0,6 до 1,6 см, вне зависимости от объема кровопотери, у 11 (13,75%) девочек яичники имели мультифолликулярную структуру, а у 14 (17,50%) пациенток были выявлены функциональные кисты яичников.

К концу 3 месяца применения и того, и другого гестагена эндометрий на 5-7 день моделируемого цикла определялся полоской повышенной эхогенности толщиной 0,38±0,14 (min-max=0,2-0,6) см, а на 21-23 дни цикла – 0,9-1,2 (M±δ=1,03±0,14; 0,7-1,4) см, что соответствует параметрам секреторно-трансформированного эндометрия.

Яичники, имевшие мультифолликулярный тип строения (n=11; 13,75%) не претерпевали изменений как на фоне применения гестагенных препаратов, так и после их отмены. К концу 3 месяца лечения функциональные кисты яичника обнаружены у 27 (33,75%), а спустя 2 месяца после его отмены – у 14 девушек (17,50%). Притом, и на фоне применения, так и после отмены гестагенов преобладали фолликулярные кисты (21 из 27 человек и 12 из 14 человек, соответственно). С меньшей частотой выявляли кисты желтого тела как к 3 месяцу, так и после отмены лечения (6 из 27 и 2 из 14 пациенток, соответственно).

Кистозные образования яичника выявляли в 1,7 раз чаще у девушек, применявших дидрогестерон (40,0%) и микронизированный прогестерон (40,0%) с 16-го по 25 день, чем с 11 по 25 день моделируемого цикла (23,33%), (p=0,266, RR=1,71(0,78-3,75), OR=2,19(0,63-7,80)). Более того, и после отмены гестагенов кисты яичников возникали в 2-2,3 раза чаще (23,33% и 20,0%) у пациенток, принимающих препарат с 16, а не с 11 дня цикла (10,0%) (рисунок 46). Следует отметить, что фолликулярные кисты яичника после отмены регулирующей терапии наиболее часто (71,43%) выявлялись у пациентов с аналогичными кистами яичников в анамнезе.

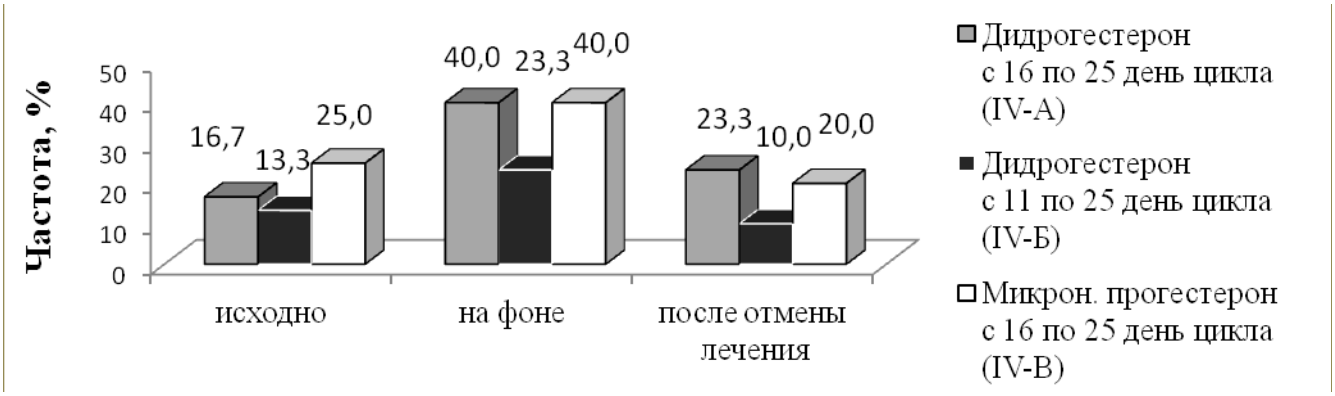


Рисунок 46. Частота выявления фолликулярной кисты яичника в сравниваемых подгруппах до, на фоне и после отмены гестагенных препаратов*

Примечание*- указана частота возникновения кисты яичника (%) по отношению к группе исследования (IV-А, IV-Б, IV-В, соответственно).

Таким образом, наиболее значимыми факторами прогноза исхода лечения (по данным однофакторного анализа) явились стрессовая ситуация как основополагающая причина кровотечения (p=≤0,0001), количество АМК в анамнезе пациентки (p≤0,0001), возраст пациентки (p≤0,0001), а также концентрация ЛГ до начала проведения лечения и уровень эстрадиола плазмы крови после отмены лечения гестагенами (p=0,038) (таблица 30).

Таблица 30. Критерии, определяющие эффективность лечения гестагенами после остановки АМК*

Критерий	β**	P
Стресс как триггерный фактор возникновения АМК	-0,790	≤0,0001
Количество АМК в анамнезе	0,681	≤0,0001
Возраст	0,872	≤0,0001
Концентрация ЛГ до начала лечения	-0,784	≤0,0001
Концентрация эстрадиола плазмы крови после отмены лечения	0,256	0,038

Примечание*представлены данные однофакторного регрессионного анализа,
Примечание** β - стандартизованный коэффициент, показывающий связь фактора с зависимой переменной

С помощью метода логистической регрессии построена модель расчета риска возникновения рецидива маточного кровотечения:

Риск рецидива АМК после лечения гестагенами =

0,199*A+0,228*B-0,432*C+0,0001*D-0,034*E+5,389*, где*

A-количество АМК в анамнезе пациентки

B-возраст пациентки (в годах)

C-1 наличие стресса как триггерного фактора АМК

C-2 отсутствие стресса

D-концентрация эстрадиола плазмы крови после отмены лечения 2 месяца спустя на 3-5 день менструального цикла

E-концентрациия ЛГ до начала лечения

Риск рецидива маточного кровотечения возрастает при значении прогнозного критерия ≥6,79.

Анализ предложенной модели на основании данных ROC-анализа позволил определить следующие предикторы возникновения рецидива АМК после лечения гестагенами: исходная концентрация ЛГ плазмы крови более 13,4 МЕ/л (чувствительность 88,9%, специфичность 56,5%, p=0,006, AUC=0,754 (0,600-0,907) и/или концентрация эстрадиола плазмы крови после отмены регулирующей терапии гестагенами более 196 пмоль/л (чувствительность 65%, специфичность 24%, p≤0,0001, AUC=0,817 (0,695-0,989)).

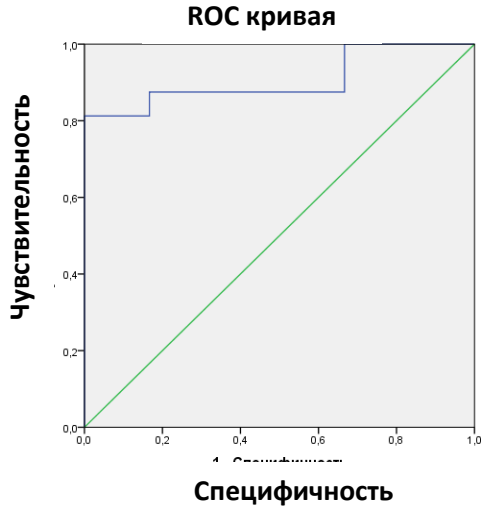


Рисунок 47. ROC-кривая вероятности рецидива АМК у пациентки после терапии гестагенами (AUC=0,906, p≤0,001).

С помощью ROC-анализа нами получены данные о 87,5% чувствительности и 66,7% специфичности выделения пациенток, имеющих большую вероятность рецидива АМК при расчете по предложенному алгоритму ($p \leq 0,001$, AUC=0,906(0,789-1,000)) (рисунок 47.).

Представило интерес, что только у пациентов, принимавших гестагенные препараты, частота рецидива кровотечения не была ассоциирована с наличием ВЗОМТ в анамнезе.

3.4 Особенности микроценоза половой системы пациенток с АМК в возрасте до 18 лет

В ходе проведения данного исследования оказалось, что выявление симптомокоплекса, свидетельствующего о наличии воспалительного заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), а также число лейкоцитов при микроскопическом изучении отделяемого влагалища было ассоциировано с рецидивами маточного кровотечения после отмены лечения неГРТ или КОК ($p<0,05$). Лишь при лечении гестагенными препаратами возникновение рецидива кровотечения не имело связи с наличием воспалительного заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) и/или вульвовагинитом. Для выявления ассоциативных связей между характеристиками менструального цикла и особенностями влагалищного микроценоза, было проведено изучение соскоба эпителиальных клеток слизистой влагалища (вне менструальных дней после отмены лечения) методом ПЦР-иследования «в реальном времени» у 76 пациентов, у которых еще до начала регулирующей ритм менструаций терапии был изучен влагалищный биотоп.

С целью регуляции ритма менструаций 52 из 76 человек получили гестаген-содержащий монопрепарат, 14 – монофазный КОК, 10 – терапию негормональным комплексным витаминным препаратом. Регулярный ритм менструаций после лечения установился у 64 (84,21%) пациенток, рецидив АМК произошел у 12 (15,79%) человек.

Согласно результатам микроскопического исследования отделяемого влагалища после отмены лечения воспалительная лейкоцитарная реакция выявлена

лишь у 26 из 76 (34,21%) пациентов, у 19 (25%) подростков выявлен мицелий гриба, у 10 (13,16%) – «ключевые клетки».

Микроценоз влагалища пациенток с возникшим впоследствии рецидивом АМК на момент отмены лечения и вне кровяных выделений из влагалища характеризовался меньшим количеством нормофлоры (Lactobacillus spp. $10^{5,5}$, $p \leq 0,01$) и увеличением количества Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas (до $10^{5,3}$ КОЕ/мл) по сравнению с числом лактобацилл ($10^{7,2}$) и полным отсутствием Gardnerella vaginalis (10^{0}, $p \leq 0,01$) во влагалищном биотопе девушек с установившимся после лечения регулярным ритмом менструаций (рисунок 48).

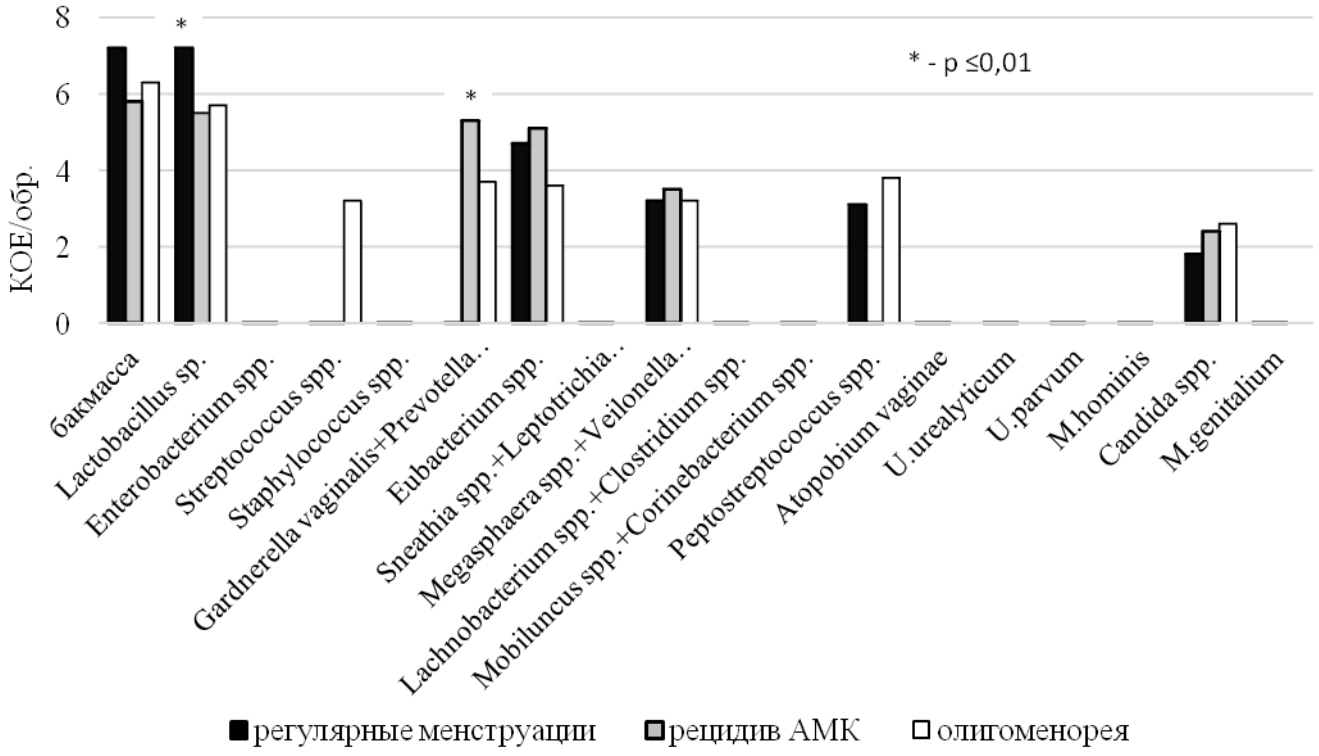


Рисунок 48. Микроценоз влагалища пациенток с АМК после отмены лечения с учетом оценки его эффективности**

Примечание**- данные представлены как медианы КОЕ/образец для каждой группы микроорганизмов

Для выявления частоты отклонений от нормативных значений по каждой группе микроорганизмов были учтены показатели, соответствующие состоянию нормоценоза для женщин репродуктивного возраста. К несоответствующим со-

стоянию нормоценоза относили: абсолютное значение Lactobacillus spp. $<10^6$ при доле в общей бактериальной массе (ОБМ) ниже -0,1 Lg, аэробные и анаэробные условно-патогенные микроорганизмы $>10^4$ при доле в ОБМ >10%, микоплазмы $>10^4$, грибы рода Candida$>10^3$ ГЭ/обр. (рисунок 49).

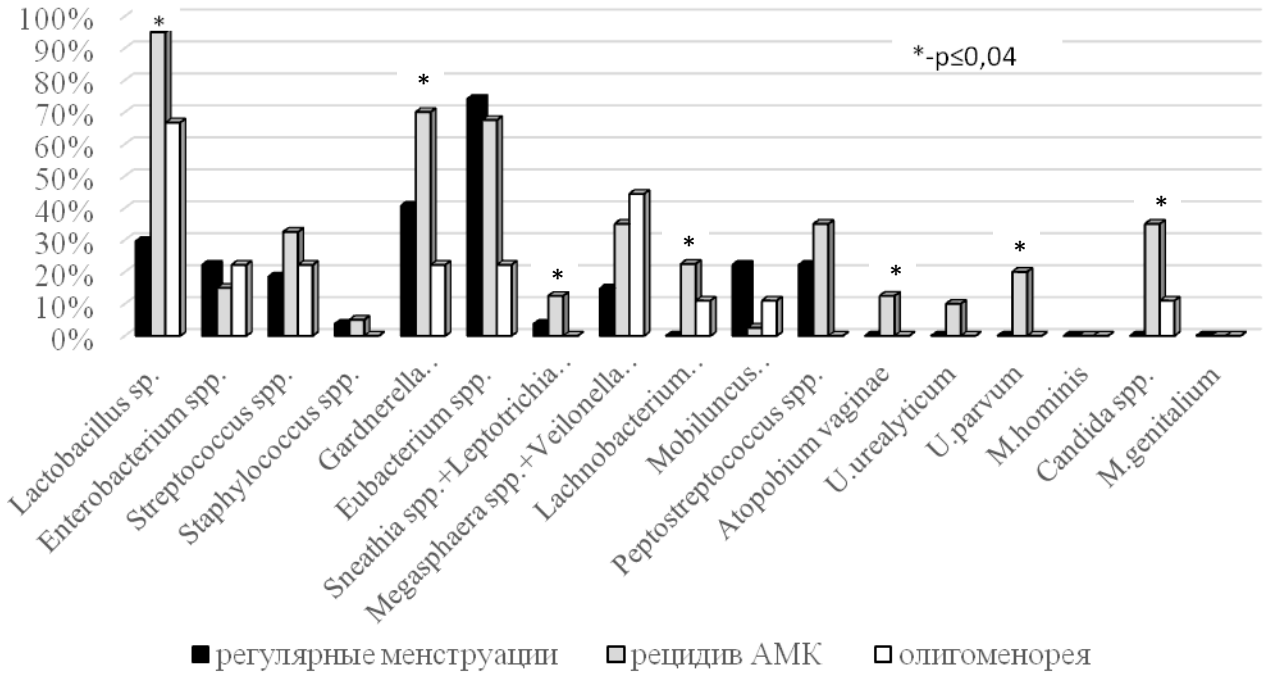


Рисунок 49. Частота выявления отклонений от нормативных параметров микроценоза влагалища у пациентов с АМК при различных исходах проведенного лечения **

** - представлена частота выявления Lactobacillus spp.$<10^7$, условно-патогенных микроорганизмов $>10^4$, Ureaplasma urealyticum/parvum$>10^4$, Candida albicans$\geq10^3$.

Ни в одном из полученных образцов не выявлялась ДНК Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhea, Trichomonas vaginalis.

У 95% пациентов с возникшим впоследствии рецидивом АМК на момент обследования вне кровяных выделений было снижено количество Lactobacillus spp.$<10^6$, в отличие от девушек с регулярным ритмом менструаций после проведенного лечения (29,6%) ($p\leq0,0001$). На этом фоне у подростков с рецидивом заболевания отмечалось преобладание условно-патогенной микрофлоры (УПМ): у 70% выявлено превышение абсолютного количества Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp ($>10^4$, p=0,012); у 30% – превышение 10^3

КОЕ /обр. Candida albicans (p=0,013); у 22,5% - увеличение свыше 10^4 КОЕ/обр. Lachnobacterium spp.+Clostridium spp. (p=0,036). Количество Ureaplasma parvum превысило $>10^4$ (p=0,001) у 20%; Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp. $>10^4$ - у 12,5% (p=0,043), Atopobium vaginae ($>10^4$) – у 12,5% (p=0,047) подростков с рецидивом АМК (рисунок 50).

Таким образом, после отмены лечения вне кровяных выделений из половых путей микроценоз пациенток с возникшим впоследствии рецидивом АМК характеризовался снижением количества лактобацилл ($<10^6$ у 95%), увеличением количества условно-патогенной флоры ($<10^4$ у 70%), Ureaplasma parvum ($<10^4$ у 20%) и Atopobium vaginae ($<10^4$ у 12,5%) при отсутствии лейкоцитарной реакции по данным микроскопии влагалищного мазка у 65,79% пациентов, что указывало на состояние дисбиоза влагалищной микрофлоры. Значимое превышение титра Candida albicans ($>10^{3,0}$ у 30%) именно у пациенток с рецидивом АМК указывает на роль вагинального кандидоза как одного из факторов риска развития рецидива маточного кровотечения.

Подтвержденная взаимосвязь между возникновением рецидива АМК и наличием ВЗОМТ или состоянием дисбиоза влагалищной флоры (по данным ПЦР) при отсутствии лейкоцитарной реакции (по данным микроскопии влагалищного мазка) свидетельствует о необходимости нормализации микроценоза половых путей как значимого фактора регуляции ритма менструаций.

Полученные результаты оценки эффективности лечения после остановки АМК подтверждают необходимость проведения такого лечения с целью снижения частоты рецидивов заболевания, а также указывают на необходимость персонализированного подхода к выбору регулирующей терапии после остановки АМК.

3.5 Оценка эффективности лечения пациентов с АМК в возрасте от менархе до 18 лет с учетом разработанного алгоритма

Результаты проведенного исследования позволили разработать алгоритм выбора наиболее эффективного метода лечения пациенток с АМК (приложение 1

и 2), в соответствии с которым остановка АМК и последующее лечение было проведено 145 пациенткам (приложение 3).

Наличие структурной патологии и заболеваний крови у 15 из 145 человек явилось показанием к специальному этиотропному лечению (хирургические методики, прием гестагенных препаратов в пролонгированном режиме, лечение гематологического заболевания). У 130 пациенток без органической патологии и заболеваний крови остановка АМК проведена с применением транексамовой кислоты (60 чел., группа 2-А, глава 3.2.1.), КОК (20 чел., группа 3-Г, глава 3.2.2.) и дидрогестерона (50 чел., группа 4-Д, глава 3.2.3.). Во всех указанных группах достигнут 100% гемостатический эффект.

Через 2 дня после отмены дидрогестерона (группа 4-Д) у всех 50 подростков возникла закономерная менструально-подобная реакция (ЗМПР), протекавшая у 39 девушек (78%) в виде обильных кровяных выделений, что потребовало дополнительного назначения транексамовой кислоты до окончания кровяных выделений у 26 человек. Полноценное отторжение гиперплазированного эндометрия было подтверждено данными УЗИ органов малого таза (величина М-Эхо на 5-7 день ЗМПР составила не более 5 мм).

Бесконтактная диагностическая жидкостная гистероскопия без наркоза позволила исключить наличие полипа эндометрия у всех обследуемых пациентов и выявить признаки, характерные для хронического воспалительного процесса, у 39 девушек. Пациенткам с признаками хронического эндометрита, подтвержденного данными гистологического исследования биоптата эндометрия, и/или с вульвовагинитом было проведено противовоспалительное лечение с использованием антибактериальных средств, а также коррекция микробиоты влагалища.

После остановки АМК монофазными КОК 13 из 20 человек продолжили терапию КОК на протяжении 3 месяцев. Показаниями для лечения явились андрогенная дермопатия и/или потребность в контрацепции. После отмены КОК у 8 девочек (62%) установился регулярный ритм менструаций, рецидив АМК возник у 3 человек (23%), олигоменорея – еще у 2 девушек (15%). Предиктором возникновения нарушения менструального цикла явилось повышение концентрации ЛГ через

1 месяц после отмены лечения. Однако, несмотря на рекомендацию продолжить лечение КОК, пациенты прервали курс лечения Обследование после отмены КОК указало на наличие гиперандрогенемии, гипоэстрадиолемии и поликистозных яичников по данным УЗИ органов малого таза, что свидетельствовало о СПКЯ и необходимости продолжения приема КОК.

Еще 7 из 20 человек после гемостатической терапии КОК с целью регуляции ритма менструаций получали дидрогестерон 20 мг/сутки на 11-25 дни цикла в течение 3 месяцев. Регулярный ритм менструаций после отмены дидрогестерона отметили 6 человек (85,71%), рецидив АМК произошел у 1 девочки (14,29%).

Препарат дидрогестерона с целью регуляции ритма менструаций получали еще 80 пациентов (по 20 мг/сутки на 11-25 дни моделируемого цикла в течение 3 месяцев). Из них 50 человек – после остановки АМК дидрогестероном, 30 человек – после гемостатической терапии транексамовой кислотой. Лечение дидирогестероном как с гемостатической, так и с регулирующей ритм менструаций целью позволило добиться установления регулярного ритма менструаций у 40 из 50 пациенток (80%), применение дидрогестерона после остановки кровотечения транексамовой кислотой – у 24 из 30 подростков (80%). Рецидивы возникли у 20% пациенток, соответственно. Таким образом, лечение дидрогестероном привело к регуляции ритма менструаций суммарно у 70 из 87 человек (80,46%). Среди 17 девушек с возникшим после отмены лечения рецидивом АМК у 8 повторное кровотечение произошло после задержки менструации на 1,5-2 месяца. У этих девочек была выявлена фолликулярная киста яичника и превышающая верхнюю границу референсного возрастного интервала концентрация эстрадиола плазмы крови. Еще 5 человек отметили наличие стрессовой ситуации после отмены лечения, как возможного фактора, спровоцировавшего рецидив АМК. Притом у 6 пациентов выявили обострение хронического эндометрита и сальпингоофорита, что потребовало проведения дополнительного этиотропного лечения.

Негормональная терапия («неГРТ») в виде витаминного комплекса была назначена 30 пациенткам в возрасте до 14 лет, имевшим в анамнезе не более 2 АМК. Кровотечение у всех 30 человек было остановлено применением транекса-

мовой кислоты, прием «неГРТ» продолжали на протяжении 3 месяцев. Итогом проведенного лечения явился регулярный ритм менструаций у 22 человек (73%), рецидивы АМК произошли у 8 девушек (27%) с выявленным острым или обострением хронического ВЗОМТ.

Таким образом, внедрение персонифицированного выбора лечения АМК с использованием предложенного алгоритма позволило добиться регулярного ритма менструаций в течение 6 месяцев–1 года после отмены лечения у 73% пациентов, принимавших неГРТ, у 62% - после приема КОК и у 81% - после лечения гестагенами (данные проспективного исследования), в отличие 59%, 43,5% и 57,5%, соответственно, при выборе лечения без учета алгоритма (данные ретроспективного анализа) (рисунок 51). Частота установления регулярного ритма менструаций при лечении по разработанному алгоритму увеличилась с 53% до 77% (p=0,002).

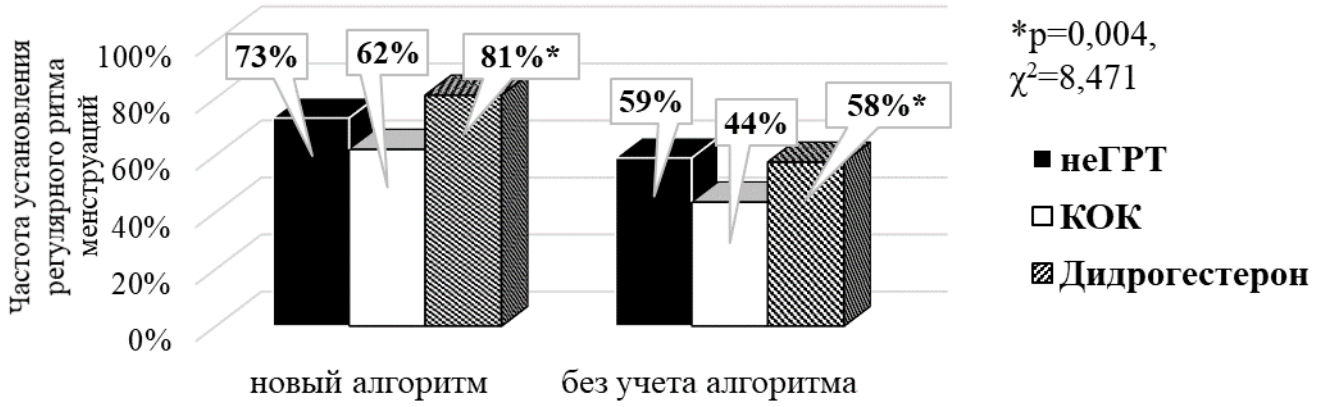


Рисунок 51. Сравнительная эффективность лечения АМК с учетом разработанного алгоритма лечения и до использования нового алгоритма.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На 1-ом этапе исследования была определена частота этиологических факторов возникновения АМК у подростков с учетом новой классификационной системы PALM-COEIN [17, 45]. Наиболее частой причиной возникновения АМК явилась овуляторная дисфункция (56%). Эти данные соответствуют описанному ранее в исследованиях патогенетическому механизму возникновения АМК у подростков, когда нарушение четкой цикличной работы яичников ведет к абсолютной или относительной гиперэстрогении, гиперплазии эндометрия с последующим длительным неравномерным его отторжением в условиях отсутствия полноценной секретной трансформации, что проявляется длительными и/или обильными кровяными выделениями из влагалища [2, 3, 5, 7-10, 22, 23, 25, 33, 35, 40, 50, 59].

Почти у трети пациенток (29%) причиной возникновения АМК послужил хронический воспалительный процесс в эндометрии (по данным заключений диагностической гистероскопии). У этих девушек были исключены все иные классифицированные причины возникновения АМК и диагностический поиск был направлен на выявление нарушения адекватной регенерации эндометрия вследствие возможного воспалительного процесса. Гистероскопическими маркерами эндометрита считали описанные в научных исследованиях гиперемию, отек, микрополипы, неравномерную толщину и/или окраску эндометрия, точечные кровоизлияния, очаги гипертрофии слизистой. Следует отметить, что вопросы диагностики хронического эндометрита до настоящего времени являются контраверсионными, и по данным литературных источников на основании макроскопических признаков точно идентифицировать хронический эндометрит можно лишь у 16-35% пациентов [88, 139]. Этиопатогенез возникновения маточного кровотечения в результате хронического воспалительного процесса матки в раннем репродуктивном возрасте в большинстве современных научных обзоров не рассматривается [2, 3, 5, 7-10, 22, 23, 25, 33, 35, 40, 50, 59]. Тем не менее, еще в 2009 году Дебольн-

ская А.И. описала гистероскопическую картину и выраженные структурно-функциональные изменения эндометрия с воспалительным компонентом у пациентов с рецидивами АМК пубертатного периода, а также подтвердила диагноз хронического воспалительного процесса в эндометрии на основании результатов иммуногистохимического исследования с определением уровня экспрессии маркеров воспаления, пролиферации клеток, апоптоза, ангиогенеза и оценки экспрессии маркера плазматических клеток CD-138 [88]. Таким образом, определяемые при гистероскопии макроскопические признаки эндометрита и дополнительное выявление лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрации тканей (при проведении гистологического исследования) как дополнительных маркеров воспалительного процесса позволили нам выставить диагноз хронического воспалительного процесса. Современные литературные данные указывают на отсутствие единой точки зрения в понимании этиологии хронического эндометрита и его патогенетических аспектов [88, 139], поэтому связь хронической воспалительной болезни матки и рецидивов маточного кровотечения требует дальнейшего углубленного изучения всех аспектов выявления и подтверждения этого состояния.

Органическая патология, как причина АМК у подростков (полипы эндометрия, аденомиоз, миомы тела матки), была определена у 10% пациенток. До внедрения классификации PALM-COEIN структурную патологию, на фоне которой возникло маточное кровотечение, относили к самостоятельной нозологической единице с осложнением в виде кровотечения. Поэтому литературные данные о частоте причин, входящих в группу PALM, у подростков, крайне скудны (1,3-1,7%) [22]. Несмотря на указанную в стандартах ведения пациенток необходимость проведения гистероскопии при подозрении на наличие органической патологии при АМК, доступ к данному методу обследования имеют не все учреждения, в связи с чем истинная частота органической патологии остается неуточненной. Выявление органической патологии у каждой 10 пациентки с АМК, с нашей точки зрения, подтверждают необходимость проведения лечебно-диагностической гистероскопии для верификации диагноза у подростков с АМК и подозрением на наличие патологии матки и/или эндометрия.

Среднюю частоту выявления заболеваний крови у пациентов с АМК различные авторы определяют как 13% при вариабельности показателя от 5 до 28% [19, 22, 47, 51, 52, 74]. Однако, в нашем исследовании лишь 1,25% пациенток имели подтвержденные коагулопатии. Возможно, эта особенность связана с ранним выявлением заболеваний крови и своевременным началом этиопатогенетической корректирующей терапии при участии гематолога, что обусловило отсутствие данных пациентов в нашей группе исследования. Тем не менее, большой объем выборки, разный возраст пациенток при различном количестве рецидивов заболевания в анамнезе, позволяют предположить истинную более низкую частоту заболеваний крови как причины АМК у подростков.

Для определения клинического портрета пациентки с АМК и изучения эффективности разных схем лечебного воздействия из исследования были исключены девушки с патологией гемостаза и органическими причинами возникновения кровотечения (45 человек), так как схема лечения этих подростков определялась особенностями этиопатогенеза заболевания.

Согласно полученным данным, АМК наиболее часто происходило в возрасте 1 фазы пубертата (до 15 лет), однако, как первый эпизод, так и рецидив заболевания с сопоставимой частотой были выявлены во всех возрастных группах (от 10 до 17 лет). Возраст менархе пациентов с АМК соответствовал среднестатистическому (12,5 лет), первая менструация перешла в кровотечение у 8% девочек, у остальных подростков срок от менархе до возникновения АМК варьировал от 3 месяцев до 6 лет (чаще (66%) до 4 лет), притом у 42% девушек кровотечение возникло на фоне регулярных менструаций, а у 50% началу АМК предшествовало нарушение регулярности менструального цикла по типу олигоменореи или маточных кровотечений. Эти характеристики пациентов не противоречат описанным ранее в литературных источниках [2-14, 23, 32, 35, 37, 39, 40, 50-52, 88, 140].

У большинства пациенток (86%) было определено хроническое течение маточного кровотечения. Манифестация заболевания, так же, как и рецидивы кровотечения отмечены в течение всего периода от менархе до 18 лет ($p<0,001$): первый эпизод АМК возникал вплоть до 17 лет, а значительное число рецидивов АМК (4

эпизода в анамнезе) имело место уже у 11-12-летних девочек. Следует отметить, что 73% пациенток имели в анамнезе от 1 до 6 эпизодов заболевания, что несколько превышает данные литературы о частоте рецидивирования АМК у подростков (до 69%) [2, 3, 5, 8, 10, 14, 19, 20, 59, 75, 79, 88, 93, 96, 123, 127, 129, 132]. Можно предположить, что высокая частота рецидивов АМК в нашей группе исследования обусловлена потребностью получения врачебной помощи в специализированном учреждении 3 уровня теми пациентками, у которых заболевание стало носить стойкий рецидивирующий характер. Однако, вышеуказанное предположение опровергается следующими данными: только 56% подростков группы исследования имели в анамнезе более 2 эпизодов АМК, в то время как у 44% это было впервые возникшее АМК или первый его рецидив, что подтверждает истинную высокую частоту рецидивирования патологического процесса.

Маточное кровотечение чаще (55,8%) протекало в виде длительных перемежающихся по обильности кровяных выделений из половых путей, в отличие от обильного кровотечения (42%), возникшего остро, либо как обострение хронического течения заболевания, что согласуется с литературными данными [7-9, 14, 22, 32, 36, 41, 50, 59, 88, 127, 128, 130]. Притом, единственным предиктором большого объема кровопотери являлась повышенная концентрация эстрадиола в крови ($p=0,005$), а возраст пациентки ($p=0,702$), число рецидивов заболевания ($p=0,413$), содержание иных изучаемых гормонов крови ($p>0,05$), параметры ультразвукового исследования органов малого таза (объем и структура яичников, наличие или отсутствие яичниковых кист ($p>0,9$) и величина М-Эхо ($p=0,579$)) не были ассоциированы с обильностью кровяных выделений из влагалища.

Клинически значимым явился факт обращения 2/3 семей подростков (76,6%) за медицинской помощью лишь спустя 10 дней от начала кровотечения, даже при выраженной его обильности, что указывает на отсутствие адекватной оценки своего состояния здоровья пациентками и их родителями и надежду на самостоятельное благополучное разрешение ситуации. Притом, родители подростков не только не обращались за своевременной медицинской помощью к врачу акушеру-гинекологу, но зачастую не рассматривали и вопрос необходимости

психологической помощи своему ребенку, в то время как 69% девочек связали начало маточного кровотечения с перенесенной острой стрессорной ситуацией, чаще всего в семье. Важную роль стресса как фактора, инициирующего возникновение маточного кровотечения в раннем репродуктивном периоде, отмечали многие исследователи [7-9, 14, 20], и подробно описала в своей работе Веселова Н.М., указав на высокий уровень личностной и реактивной тревожности у девушек с АМК в отличие от здоровых сверстниц [2]. Помимо высокой частоты стрессовых ситуаций у каждой второй девочки из группы исследования (50%) имелось какое-либо хроническое экстрагениальное заболевание, что также согласуется с ранее описанными в исследованиях данными анамнеза подростков с АМК [2, 7-9, 20, 22].

Многими исследователями отмечена высокая частота функциональных яичниковых кист у юных пациентов с АМК (10-17-83% по данным разных авторов) [9, 140-142]. Мы получили подтверждение этих данных, определив у 67% пациентов персистирующие функциональные кисты, 2/3 из которых были представлены фолликулярными, а 1/3 – кистами желтого тела, что подтверждает нарушение процесса овуляции у большинства подростков с АМК.

По данным исследований, направленных на изучение особенностей микроценоза влагалища и матки, у 1/3 подростков с маточным кровотечением (39,8% по данным Веселовой Н.М. [2] и 30% по данным Дебольской А.И. [88]) был выявлен местный воспалительный процесс в нижнем отделе полового тракта (вагинит). Притом, истинные патогены в качестве этиологического фактора выявляли менее, чем у 3% больных. Наиболее часто (25-67% по данным Дебольской А.И. и Веселовой Н.М., соответственно) состояние микроценоза влагалища соответствовало бактериальному вагинозу. Значимую роль в поддержании воспалительного процесса играла микотическая инфекция (9,5%).

Полученные в нашем исследовании данные комлексного изучения влагалищного микроценоза подтвердили наличие вагинита) у 84 из 186 (45,16%) пациентов, бактериальный вагиноз выявлен у 47 (25,27%), вагинальный кандидоз – у 26 (13,98%) человек. Структура вагинита была представлена следующим образом:

анаэробный - 80,95%, микотический – 16,67%, хламидийной этиологии – 2,38%. Особенный интерес представила возможность оценки количественного состава микробиома влагалища у пациенток с АМК методом ПЦР «в реальном времени». Несмотря на отсутствие истинных патогенов и характерной воспалительной картины при микроскопии влагалищного мазка у 63% пациенток, состояние нормоценоза было выявлено лишь у 13 из 76 (17,11%) человек. Наличие превышающих нормативные концентрации условно-патогенных микроорганизмов (64,47%) и дрожжеподобных грибов (18,42%) на фоне снижения медианы количества Lactobacillus spp. ($10^{5,8}$) обусловило состояние умеренного (n=48) и выраженного (n=15) дисбиоза влагалищной микрофлоры пациентов с АМК.

До настоящего времени существуют сложности в детекции возбудителей при попытках установления четкого этиологического агента воспалительного процесса у пациенток с АМК [88, 139]. Однако, учитывая наличие литературных данных о выявлении среди девушек с АМК и колонизированным эндометрием в 100% бактериальной микрофлоры микроаэрофильного, облигатно- и факультативно-анаэробного происхождения, а также выявленную связь патологии микроценоза влагалища с рецидивирующим течением АМК [88], изучение и нормализация влагалищного и маточного микроценоза являются значимыми факторами снижения риска перехода заболевания в хроническое течение.

На 2-ом этапе исследования мы проанализировали эффективность гемостатической терапии АМК на основании определения сроков остановки кровотечения при разных вариантах гемостаза, переносимости лечения, а также особенностях изменения лабораторных параметров и данных ультразвукового исследования органов малого таза в процессе проводимого лечения. С помощью регрессионного анализа был осуществлен поиск факторов, связанных с эффективностью гемостатической терапии.

Назначение транексамовой кислоты в суточной дозе от 2 до 4 грамм по данным многочисленных исследований является высокоэффективным для остановки маточного кровотечения [60-73, 75-78, 90]. Пероральный прием 2 г препарата в сутки по нашим данным позволил добиться полного гемостатического эффекта у

96% подростков. Следует учитывать, что при лечении транексамовой кислотой срок до остановки кровотечения в среднем составил 4-5 суток. Неэффективность гемостатической терапии транексамовой кислотой у 3 из 70 человек, по данным нашего исследования, связана с недоучетом разовой дозы препарата, рассчитанной на единицу массы тела пациентки (15-25 г/кг), что необходимо соблюдать в клинической практике.

Применение комплекса таких симптоматических гемостатических средств, как этамзилат натрия на сегодняшний день может рассматриваться только в историческом аспекте, так как доказана низкая эффективность такого лечения [35-37, 40, 43, 74, 87]. Наше исследование подтвердило, что при лечении вышеуказанными препаратами остановка маточного кровотечения произошла лишь у каждой 3 пациентки (34%). Единственным определяющим фактором эффективности такого лечения являлась толщина эндометрия (≥0,6 см).

Наши данные подтвердили указанную в литературе [2-10, 20-23, 32, 35, 41, 53] высокую эффективность монофазных КОК (100%) и транексамовой кислоты (96%) для остановки маточного кровотечения. Максимально быстрый (на 1-2 сутки) гемостатический эффект был достигнут при лечении монофазными КОК. В современных научных обзорах отмечено, что с целью снижения частоты нежелательных побочных реакций разовая и суточная доза препарата должны быть минимальными, но позволяющими достичь полноценного гемостатического эффекта, в связи с чем предложены разные схемы лечения с применением 1 таблетки монофазного КОК через каждые 4-6-8 или 12 часов [54-56, 76, 84-86, 91-93, 95, 97, 98, 140-141]. Разработанная в ФГБУ НЦ АГиП и рекомендованная к применению у подростков схема гемостатической терапии монофазными КОК в нашем исследовании получила подтверждение своей эффективности (100%). Применение меньшей суточной дозы препарата (по 1/2 таблетке каждые 6 часов до остановки кровотечения) не повлияло клинически значимо на срок остановки кровотечения (различие в 1 сутки), но привело к снижению суммарной гемостатической дозы этинилэстрадиола (75 мкг) и уменьшению частоты побочных нежелательных реакций (10%) по сравнению с традиционно используемыми схемами гемостатиче-

ского лечения монофазными КОК (4 таблетки в сутки, 100% эффективность, гемостатическая доза - 120 мкг ЭЭ и частота нежелательных побочных реакций - 32,5%, соответственно).

Достаточно дискуссионным вопросом является проведение гемостатической терапии гестаген-содержащими препаратами. В научных статьях, посвященных лечению АМК у женщин среднего репродуктивного возраста, приведены данные о возможном эффективном использовании гестагенов для остановки АМК [58, 83, 87, 92-94, 99, 110-114]. Притом, указанные суточные дозы препаратов (30-40 мг дидрогестерона, 300 мкг микронизированного прогестерона, 15 мг норэтистерона, 30 мг медроксипрогестерона ацетата) превышают традиционно назначаемые с целью регуляции ритма менструаций. В зарубежных обзорах, посвященных лечению АМК у подростков, также в последние годы появилась информация о возможном лечении АМК гестагенными препаратами [19, 142], в то время как ранее высказывалось мнение об отсутствии эффективности гестагенов и усилении объема кровопотери на фоне такого лечения [2, 3, 5, 6-10, 14].

Полученные нами данные позволяют оценить эффективность гемостатической терапии гестагенами как высокую (100%) и сопоставимую с эффективностью лечения монофазными КОК или транексамовой кислотой. Срок остановки маточного кровотечения составил 4-5 суток, что сопоставимо со сроком достижения гемостаза при использовании перорального транексамовой кислоты. Однако такой эффективности можно достичь при условии применения более высокой суточной дозы гестагенов (30 мг/сут дидрогестерона или 300 мг/сут микронизированного прогестерона), в то время как применение стандартных схем гемостатической терапии (20 мг дидрогестерона или 200 мг микронизированного прогестерона в сутки) приводит к усилению обильности кровяных выделений (у 68% пациентов) и вынужденному переходу на другой вид лечения.

Необходимо отметить, что препарат дидрогестерона имеет большую эффективность у пациенток в возрасте до 18 лет за счет отсутствия таких нежелательных побочных реакций, как выраженная сонливость, тошнота и рвота, выявленные у 40% пациенток, отказавшихся от дальнейшего перорального приема микро-

низированного прогестерона. Важно отметить, что указанный в инструкции к микронизированному прогестерону вагинальный путь введения капсул был неприемлем, так как все обследованные пациенты были девственницами.

Гемостатическая терапия с применением гестагенов, с нашей точки зрения, имеет определенное преимущество у пациенток с подозрением на наличие полипа/полипов или гиперплазии эндометрия, так как позволяет добиться полноценного отторжения секреторно-трансформированного эндометрия за период закономерной менструально-подобной реакции (ЗМПР) с последующим проведением ультразвукового или гистероскопического исследования для уточнения состояния матки и выбора наиболее оптимального метода лечения.

Таким образом, при выборе схемы гемостатической терапии АМК у пациенток от менархедо 18 лет следует учитывать допустимый с учетом клинического состояния пациента срок до остановки маточного кровотечения, переносимость, а также наличие показаний и противопоказаний к приему лекарственных препаратов (КОК, транексамовой кислоты или гестагенов) при обязательном соблюдении суточной дозы и кратности применения гемостатических лекарственных средств.

На 3-тьем этапе исследования был осуществлен анализ данных, который позволил ответить на вопрос о необходимости проведения терапии, направленной на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК, а также оценить эффективность лечения, направленного на предупреждение рецидива заболевания, и выявить факторы, ассоциированные с исходом лечения.

Частота рецидивов маточного кровотечения при отсутствии лечения после остановки АМК оказалась значительно (70%) и достоверно ($p<0,017$) выше, чем у пациенток, которым было проведено противорецидивное лечение после отстановки АМК (44%). Следует отметить, что в международных и отечественных исследованиях частоту рецидивов маточного кровотечения оценивают после окончания того или иного вида регулирующей ритм менструаций терапии, не акцентируя внимание на особенностях ритма менструаций у пациентов без такого лечения. Наше исследование определенно доказывает необходимость проведения терапии после остановки АМК.

Интересным представляется тот факт, что при любом виде лечения, равно как и без противорецидивной терапии, регулярный менструальный цикл чаще устанавливался у пациентов, связывающих возникновение заболевания с перенесенной психотравмирующей ситуацией. Такая особенность может быть обусловлена тем, что устранение стресса (при работе с психологом и/или в связи с изменением жизненных обстоятельств) в итоге приводило к установлению правильного функционирования высших отделов репродуктивной системы и всей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и, как следствие, к отсутствию рецидивов АМК. Внедренная в программу стационарного лечения психологическая коррекция позволила значимо ускорить остановку АМК и улучшить эмоциональный фон у подростков.

Проведенное после остановки маточного кровотечения лечение было успешным у 59% пациентов при негормональном комплексном лечении, у 58% - при лечении гестагенами и у 43% - при лечении КОК. Частота возникших рецидивов АМК была практически сопоставима при любом лечебном воздействии: 41% при лечении негормональными средствами, 37% - при приеме КОК и 39% - гестагенами. Следует отметить, что после отмены КОК у каждой пятой пациентки с АМК было зафиксировано нарушение менструального цикла по типу олигоменореи с увеличивающимися по длительности задержками менструации, что нельзя отнести к благоприятному исходу лечения.

Выявленная в нашем исследовании эффективность негормонального комплексного воздействия и монофазных КОК практически соответствует указанной в научных работах других авторов [19, 35, 41, 42, 84, 91, 100, 112, 129-132], тогда как частота установления регулярных менструаций после лечения гестагенами по данным нашего исследования значительно превышает указанные ранее в литературных источниках цифры [2, 3, 8, 9, 12, 81, 88, 116-120, 143]. Объяснением этому может служить изменение режима назначения препаратов у части пациенток (с 11, а не с 16 дня цикла), что существенно улучшило исход лечения.

Для выявления взаимосвязи с исходами проведенного лечения в регрессионный анализ были включены не только различные схемы лечебного воздействия,

но и множество клинико-анамнестических параметров и данных лабораторных и инструментальных исследований. Это позволило не только определить значимые характеристики пациента для выбора того или иного метода лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций, но и вычленить предиктивные факторы развития рецидива заболевания.

При негормональном комплексном воздействии значимыми факторами, связанными с эффективностью лечения, оказались: возраст пациента (p=0,042), количество рецидивов заболевания (p=0,014) и наличие ВЗОМТ (p=0,008). На основании метода множественной логистической регрессии была разработана прогностическая модель по оценке предикции возникновения рецидива маточного кровотечения у пациентов с АМК при лечении комплексом витаминов, вазотонических средств и препаратов железа, которая позволяет рекомендовать такое лечение пациенткам в возрасте до 14 лет при отсутствии воспаления органов малого таза и наличии в анамнезе не более 1 эпизода АМК. Вероятно, обладающие вышеописанными характеристиками юные (до 14 лет) пациенты без сопутствующей гинекологической патологии и отягощенного гинекологического анамнеза могут быть расценены как не требующие активной лечебной тактики после остановки АМК, в связи с чем эффективность комплексного воздействия витаминных препаратов может быть поставлена под сомнение. Однако, значимо большая частота (70%) рецидивов АМК при отсутствии какого-либо лечебного воздействия в сравнении с частотой рецидивов после применения витаминных препаратов (41%), указывает на положительный эффект их применения для регуляции ритма менструаций у подростков в возрасте до 14 лет.

Эффективность применения фиксированных сочетаний эстрогенов и гестагенов (КОК) при лечении АМК варьирует от 41% до 89% по данным различных авторов [54-56, 79, 84-86, 91-93, 95, 97, 98, 140-141]. Необходимо отметить, что сопоставить полученные в нашем исследовании данные о частоте установления регулярных менструаций (43%) или возникновения рецидивов АМК (37%) после лечения КОК с литературными данными достаточно сложно. Это объясняется традиционной оценкой эффективности лечения в период приема КОК, либо в

ближайшие 1-2 месяца после отмены препарата, что искажает истинную частоту исходов такой терапии. Согласно полученным нами данным нарушения ритма менструаций происходили в течение 3-6 месяцев после отмены КОК. К тому же, достаточно сложным является оценка длительности наиболее эффективного курса приема КОК, так как зачастую осознанный выбор данного метода лечения врачом и пациенткой связан с необходимостью получения дополнительных положительных эффектов КОК (контрацептивного, антиандрогенного) и именно этой необходимостью определяется длительность курса лечения.

Так, в нашем исследовании у пациенток, отменивших прием КОК через 1 месяц лечения, частота установления регулярного ритма менструаций была в 2,8 раза меньше (n=5; 19%), а частота олигоменореи в 3 раза больше (n=10; 37%), чем у продолживших терапию не менее, чем до 3 месяцев (n=13; 52% и n=3; 12%, соответственно, $p<0,04$). Притом, увеличение срока лечения до 6 месяцев не улучшало исходов лечения, что можно объяснить отсутствием необходимого в юном возрасте наших пациенток регулирующего эффекта КОК.

Поиск предиктивных факторов возникновения рецидива АМК позволил определить, что эффективность регулирующей терапии монофазными КОК не зависит не только от длительности применения КОК, но и от морбидного и гормонального фона, возраста и анамнестических данных пациенток. Значимыми критериями возникновения рецидива заболевания, оказались завышенная концентрация ЛГ после отмены КОК ($p\leq0,0001$), наличие ВЗОМТ ($p=0,019$) и сохранение воспалительного типа влагалищного мазка после отмены лечения ($p=0,010$).

Притом наиболее ценным предиктором возникновения рецидива заболевания явилось сохранение уровня ЛГ через 2 месяца после отмены лечения на значениях более 13 МЕ/л (чувствительность 92,5%, специфичность 23,8%, AUC=0,980(0,956-1,000)). Благоприятным критерием эффективности лечения явилась стойкая нормализация концентрации ЛГ после отмены терапии, а нестабильность ЛГ после отмены лечения КОК указывает на необходимость продолжения лечения или коррекции его с целью исключения риска рецидива АМК.

Выявление ВЗОМТ у пациентки и воспалительного типа влагалищного мазка еще до начала приема КОК также явилось ценным маркером неуспешного лечения вне зависимости от проведения противовоспалительного лечения ($p<0,04$). Значимо большая частота рецидивов АМК оказалась ассоциирована с более высоким уровнем лейкоцитов в отделяемом влагалища ($p=0,011$) и через 1,5-2 месяца после отмены лечения. Результаты ROC-анализа показали, что превышение числа лейкоцитов свыше 47,5 в поле зрения при микроскопии влагалищного мазка после отмены лечения КОК свидетельствует о высокой степени риска возникновения рецидива АМК (чувствительность 89,5%, специфичность 58,3%, AUC=0,703(0,580-0,826)).

Таким образом, данные исследования позволяют нам рекомендовать применять фиксированные сочетания эстрогенов и гестагенов (КОК) пациенткам, у которых требуется получение дополнительных лечебных преимуществ КОК. Противорецидивную терапию наиболее оптимально проводить не менее 3 месяцев при динамическом контроле за состоянием микроценоза влагалища и своевременной санацией половых путей в случае выявления ВЗОМТ, а также при динамической оценке концентрации ЛГ после отмены лечения с расчетом критериев риска возникновения нарушения регулярности менструального цикла.

Несмотря на длительный период широкого применения гестагенных средств для регуляции ритма менструаций при АМК, данные об эффективности такого лечения варьируют от 21 до 97% [2, 3, 8, 9, 12, 81, 82, 89, 97, 120, 142, 143]. Столь значимое различие в частоте достижения регулярного менструального цикла после лечения гестагенами обусловлено отличиями в назначаемых препаратах, пути их введения и схемах лечения.

Наиболее часто юным пациенткам рекомендуют пероральный прием гестагенов во 2 фазу (с 16 по 25 дни) моделируемого менструального цикла (м.ц.), целью которого является секреторная трансформация эндометрия у пациенток с ановуляцией как наиболее частой причиной АМК в пубертатном периоде [8, 9, 12, 40, 81, 116]. Ряд авторов отмечают необходимость более длительного приема гестагенов (с 5 до 25 дня) у пациенток с повышенной концентрацией эстрадиола в

плазме крови, объясняя потребность в длительной схеме лечения необходимостью предотвращения гипертрофии эндометрия в условиях хронической гиперэстрогенемии и ановуляции [9, 33, 89, 123, 124]. Препарат дидрогестерона, согласно инструкции, для лечения АМК рекомендовано применять с 11 по 25 дни м.ц. [144]. С целью определения наиболее эффективной схемы лечения АМК гестагенными препаратами, в нашем исследовании были проанализированы группы пациенток, принимавших дидрогестерон с 11 или с 16 по 25 дни м.ц., а также дидрогестерон и микронизированный прогестерон с 16 по 25 дни м.ц.

Необходимо отметить, что длительность приема гестагенов не была ассоциирована с исходами лечения (p=0,372), однако максимальное количество пациенток с регулярными менструациями было выявлено после 3 месяцев приема препарата (68%). Укорочение срока приема гестагенов у всех пациенток привело к возникновению рецидива заболевания, а более длительные схемы лечения (6 и 9 месяцев) не повышали его эффективность (p=0,614). Эти данные отличаются от полученных в исследовании Подзолковой Н.М. и соавторов, где показано улучшение исходов лечения гестагенами женщин среднего репродуктивного возраста с АМК по мере увеличения длительности приема гестагенов [121]. Вероятно, такие расхождения связаны с разными возрастными группами, включенными в сравниваемые исследования.

Различий в эффективности лечения дидрогестероном и микронизированным прогестероном в нашем исследовании выявлено не было (p=0,794). Однако, частота рецидивов АМК была в 1,8 раз меньше (30%) у пациентов, принимавших дидрогестерон с 11 дня м.ц., в отличие от начинавших лечение с 16 дня м.ц. (53%, p=0,067). К тому же, обе схемы лечения (и с 11, и с 16 дня м.ц.) оказались сопоставимы по эффективности (p=0,771) в группе девушек до 14 лет, однако у подростков 15 лет и старше к более частому установлению регулярного ритма менструаций (70,8%) приводило назначение дидрогестерона с 11 дня цикла, в отличие от пациентов, начинавших лечение с 16 дня м.ц. (27,8%, p=0,019).

Чем же может быть объяснимо улучшение исходов лечения при более раннем начале приема дидрогестерона? Татарчук Т.Ф. и соавторы считают, что при-

менение дидрогестерона в предовуляторный период (с 11 дня цикла) соответствует по сроку началу подъема концентрации прогестерона в естественном цикле и является одним из факторов, способствующих овуляции с формированием полноценного желтого тела [137]. Контраверсионное мнение высказывают репродуктологи, указывая на связь превышения определенного порогового уровня концентрации прогестерона (≥4,77 нмоль/л) накануне введения триггера овуляции с негативными репродуктивными исходами [145]. Отрицательное влияние повышенной концентрации прогестерона, по мнению авторов, связано с изменением рецепторного статуса эндометрия и смещением «окна имплантации», хотя и не исключается неблагоприятное влияние на процесс овуляции [145]. И, действительно, в научных работах указывается на некий порог концентрации прогестерона в сыворотке крови, при превышении которого может быть нарушен процесс овуляции. Однако, есть мнения о невозможности овуляции и при недостаточном уровне прогестерона в предовуляторный период [146, 147]. Взаимосвязь количества прогестерона и процесса овуляции описана в различных исследованиях, авторы которых однозначно сходятся во мнении, что в позднюю фолликулиновую фазу концентрация прогестерона нарастает за счет дополнительного синтеза его в яичниках, а не только в надпочечниках [146]. Предполагают, что прогестерон может оказывать паракринный эффект, влияя на фолликулогенез [147]. Боярский К.Ю. в 2018 году при описании молекулярных процессов фолликулогенеза отметил, что в клетках гранулезы происходит экспрессия гена ADAMTS-1, кодирующего матриксную металлопротеиназу, выделяющегося непосредственно в межклеточный матрикс и выполняющего важнейшую функцию – растворение молекул межклеточного матрикса воспаленной ткани. Экспрессия гена ADAMTS-1 начинается через 4 часа после введения чХГ и существует предположение, что именно этот фермент вызывает растворение соединительнотканной стенки фолликула. А для экспрессии ADAMTS-1 в овулирующем фолликуле необходимо начало продукции прогестерона [148]. Таким образом, применение дидрогестерона с 11 дня моделируемого цикла не подавляет синтез собственного прогестерона

и в терапевтических дозировках поддерживает овуляцию, что объясняет эффективность данной схемы лечения в любой возрастной группе.

Регрессионный множественный анализ позволил вычленить наиболее значимые предикторы исхода регулирующей ритм менструаций терапии гестагенными препаратами: стрессовая ситуация как основополагающая причина кровотечения (p=≤0,0001), количество АМК в анамнезе пациентки (p≤0,0001), возраст пациентки (p≤0,0001), а также концентрация ЛГ до начала проведения лечения и уровень эстрадиола плазмы крови после отмены регулирующей ритм менструаций терапии (p=0,038). Была построена модель расчета риска возникновения рецидива АМК и определены прогностические значения риска повторного эпизода АМК, позволяющие заключить, что эффективность регулирующей ритм менструаций терапии гестагенными препаратами повышается при уменьшении количества рецидивов АМК в анамнезе пациентки и при лечении девушек в возрасте до 14 лет включительно, однако они не являются исключительно значимыми критериями выбора для проведения лечения гестаген-содержащими препаратами. Определяющими критериями эффективности регуляции менструации гестагенами является пролонгированный циклический прием не менее 3 месяцев, режим назначения дидрогестерона с 11 по 25 дни цикла, нормализация уровня ЛГ и отсутствие гиперэстрогении (более 196 пмоль/л) после отмены препаратов. Предикторами возникновения рецидива АМК после лечения гестагенами являются коцентрация ЛГ плазмы крови до начала лечения более 13,4 МЕ/л (≤0,0001) и отсутствие нормализации этого параметра (снижения на 6 и более МЕ/л, (чувствительность 100%, специфичность 50%, AUC=0,733(0,574-0,992))) после отмены лечения (p=0,042), коцентрация эстрадиола более 196 пмоль/л через 2 месяца после отмены лечения (чувствительность 65%, специфичность 24%, p≤0,0001, AUC=0,817 (0,695-0,989)), а также возникновение фолликулярной кисты яичника (p=0,001).

В ходе проведения исследования был установлен еще один фактор, ассоциированный с характером ритма менструаций после проведенного лечения – состояние микроценоза влагалища. Оказалось, что выявление симптомокоплекса, сви-

детельствующего о наличии воспалительного заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), а также число лейкоцитов (>47,5) в поле зрения при микроскопическом изучении отделяемого влагалища после отмены регулирующей ритм менструаций терапии было ассоциировано с рецидивами маточного кровотечения ($p<0,05$). Клинические проявления ВЗОМТ включали наличие патологических выделений из половых путей, а также чувствительность и/или болезненность матки при бимануальном обследовании. Однако, и у пациентов, не имеющих явных признаков ВЗОМТ, происходили рецидивы маточного кровотечения (21%). Эти данные послужили поводом для изучения вагинального микробного пейзажа методом ПЦР в реальном времени после отмены лечения при раздичных исходах терапии. Так, у 95% пациенток с рецидивами маточного кровотечения было обнаружно уменьшение количества Lactobacillus spp. $<10^6$ при увеличении факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов (содержание Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp$>10^4$ у 70%, Lachnobacterium spp.+Clostridium spp. $>10^4$ у 22,5%, Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.$>10^4$ у 12,5% и Atopobium vaginae $>10^4$ у 12,5% пациентов), превышении количества Ureaplasma parvum$>10^4$ у 20% и превышающем 10^3 титре Candida albicans еще у 30% пациентов. Притом, аналогичное снижение количества Lactobacillus spp. $<10^6$ выявлено лишь у 30% пациенток с установившимся регулярным ритмом менструаций ($p\leq0,0001$). У значимо меньшего количества девушек с регулярными менструациями после отмены лечения выявлено превышение соответствующего нормоценозу количества факультативно- и облигатно-анаэробной флоры (Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp$>10^4$ у 41% ($p=0,012$) и Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.$>10^4$ у 3,7% ($p=0,043$)) при полном соответствии параметрам нормоценоза таких микроорганизмов, как Lachnobacterium spp.+Clostridium spp. ($p=0,036$), Ureaplasma parvum ($p=0,001$), Atopobium vaginae ($p=0,047$) и Candida albicans ($p=0,013$). Ни в одном из полученных образцов вне зависимости от исхода проведенного лечения не выявлялась ДНК Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhea, Trichomonas vaginalis.

Таким образом, подтвержденная взаимосвязь между возникновением рецидива маточного кровотечения и наличием ВЗОМТ или состоянием дисбиоза влагалищной флоры со снижением количества лактобацилл, увеличением численности условно-патогенной флоры, Ureaplasma spp. и Atopobium vaginae (по данным ПЦР) при отсутствии лейкоцитарной реакции (по данным микроскопии влагалищного мазка) свидетельствует о необходимости нормализации микроценоза половых путей как значимого фактора регуляции ритма менструаций.

Результаты исследования позволяют заключить, что для повышения эффективности лечения пациентов с АМК при проведении регулирующей терапии необходим динамический контроль и коррекция лечения с учетом предложенных критериев выбора наиболее эффективных схем и прогностических маркеров возникновения рецидива АМК.

На основании вышесказанного, а также с учетом определения предикторов возникновения рецидива маточного кровотечения **на 4-м этапе** нами был создан и апробирован алгоритм выбора метода гемостатической и последующей направленной на регуляцию ритма менструаций терапии при аномальных маточных кровотечениях в вот менархе до 18 лет (см. приложения), который позволил увеличить частоту достижения регулярного ритма менструаций, снизить частоту рецидивов АМК, тем самым повышая эффективность терапии и снижая затраты на лечение пациенток.

ВЫВОДЫ

1. В структуре причин возникновения АМК в возрасте от менархе до 18 лет лидирующее место (90%) занимают неорганические причины, из которых наиболее частой (56%) является ановуляторная дисфункция. Органическая патология матки выявлена у 10% больных.
2. Клинико-лабораторными параметрами, характерными для пациенток с АМК, являются хроническое (86%), в том числе рецидивирующее (73%) течение заболевания, пролонгированные психотравмирующие события (69%), персистенция функциональных яичниковых кист (67%), дисбиоз микробиоты влагалища (83%) и высокая частота экстрагенитальных заболеваний (49%).
3. Установлена прямая корреляционная связь между объемом кровопотери и повышенной концентрацией эстрадиола в плазме крови (Kendall’s $t=0{,}300$; $p\leq 0{,}0001$), однако не выявлено связи объема кровопотери с возрастом манифестации, количеством рецидивов заболевания и параметрами УЗИ органов малого таза.
4. У 83% пациенток с АМК выявлен дисбиоз влагалищного биотопа, характеризующийся снижением количества лактобактерий (менее $10^{5,6}$ ГЭ/образец) и увеличением числа условно-патогенных микроорганизмов (свыше $10^{4,0}$) (83%), увеличением количества дрожжеподобных грибов у 18% пациенток (свыше $10^{3,0}$) при отсутствии истинных патогенов и соответствующем нормативным параметрам количестве лейкоцитов при микроскопии влагалищного мазка. Увеличение числа лейкоцитов (>47) в поле зрения ($p<0{,}05$) или выявление дисбиоза влагалищного микробиома ($p\leq 0{,}04$) после отмены лечения являются значимыми предикторами рецидива АМК.
5. Применение транексамовой кислоты (96%), монофазных КОК, содержащих 30 мкг ЭЭ в 1 таблетке (100%), и дидрогестерона в суточной дозе 30 мг (100%) имеет сопоставимую эффективность для остановки АМК. Взаимосвязь срока остановки АМК и индекса массы тела пациентки (r Pirson's=0,626; $p<0{,}0001$) указывает на необходимость учета разовой дозы препарата в соответствии с массой

тела пациентки (15 мг/кг). Уменьшение суточной дозы (до 60-90 мкг ЭЭ в составе монофазного КОК) при кратности приема каждые 4-6 часов нивелирует частоту нежелательных побочных реакций при сохранении эффективности лечения (100%). Увеличение суточной дозы дидрогестерона (от 20 мг до 30 мг) повышает эффективность гемостатической терапии в 3 раза (от 32% до 100%) (U=68,000; p<0,0001), а полноценное отторжение эндометрия при закономерной менструальной реакции (ΔМ-Эхо=0,72±0,43(CI=0,52-0,84) см) указывает на целесообразность данного вида остановки АМК при необходимости оценки состояния матки. Высокая частота нежелательных реакций (40%) при пероральном приеме микронизированного прогестерона, а также доказанная низкая эффективность этамзилата (34%) не позволяют считать эти препараты приемлемыми для остановки АМК у подростков.

6. Лечение, направленное на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК, достоверно (p<0,017) улучшает прогноз течения заболевания за счет уменьшения (с 70% до 37-41%) риска рецидива кровотечения.

7. Дисбиотические нарушения влагалищного микробиома, наличие воспалительного заболевания органов малого таза, возникновение ретенционных яичниковых кист, а также превышающие возрастные нормативные параметры концентрации ЛГ и эстрадиола после отмены лечения, вне зависимости от возраста пациентки и вида и длительности примененной терапии, являются статистически значимыми факторами риска возникновения рецидива АМК. Использование разработанных прогностических моделей, включающих вышеуказанные параметры, с чувствительностью 82,4-95,3% и специфичностью 61,3%-66,7% способствует оптимизации тактики ведения пациенток с АМК в возрасте до 18 лет. Предложенный алгоритм дифференцированной терапии АМК позволил повысить эффективность лечения с 53% до 77% (p=0,002).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с АМК в возрасте до 18 лет показано проведение полноценного клинико-лабораторного обследования, включающего диагностическую жидкостную гистероскопию при подозрении на наличие органической патологии матки. Ведение пациенток рекомендуется согласно разработанным алгоритмам лечения с учетом оценки предложенных прогнозных критериев рецидива заболевания. При указании на наличие стрессовой ситуации, спровоцировавшей начало АМК, а также при рецидивирующем характере заболевания, необходима психологическая реабилитация пациенток.
2. При отсутствии необходимости хирургического лечения, выбор препарата для гемостатической терапии осуществляется с учетом клинического состояния пациентки и допустимого срока остановки АМК. Препаратом первой линии выбора является транексамовая кислота (разовая доза 15-25 мг/кг, но не более 1000 мг, максимальная суточная доза 4000 мг). Нестабильная гемодинамика и/или анемия тяжелой степени требуют остановки АМК в кратчайший срок при лечении монофазным КОК, содержащим 30 мкг этинилэстрадиола (60-90 мкг ЭЭ в сутки при дробном приеме препарата каждые 4-6 часов до полной остановки АМК). Наличие утолщения эндометрия и/или подозрение на полип, аденомиоз обосновывают применение дидрогестерона (30 мг в сутки в течение 6 дней) для остановки АМК и оценки полости матки при менструально-подобной реакции.
3. Всем пациентам после остановки кровотечения показано проведение терапии, направленной на регуляцию ритма менструаций. У пациенток в возрасте до 14 лет включительно с впервые возникшим АМК (в том числе с менархе) при отсутствии ВЗОМТ предпочтительна комплексная негормональная витаминотерапия. После остановки АМК монофазными КОК, а также при необходимости получения их дополнительных лечебных преимуществ (андрогенная дермопатия и/или потребность в контрацепции и/или профилактика рецидива функциональной яичниковой кисты) препарат выбора - монофазные КОК. Рецидивирующий

характер заболевания и/или возраст старше 14 лет у девушек, не имеющих показаний для назначения КОК, является основанием для выбора гестагенов. Наибольшую эффективность при меньшем количестве нежелательных побочных реакций имеет схема лечения дидрогестероном по 20 мг в сутки на 11-25 дни менструального цикла в течение не менее 3 месяцев.

4. Учитывая выявленные ассоциации между воспалительным заболеванием органов малого таза (ВЗОМТ), а также дисбиозом влагалищной микрофлоры и рецидивами АМК, необходима комплексная динамическая оценка состояния вагинальной микробиоты и проведение лечения, направленного на устранение ВЗОМТ и достижение нормоценоза влагалищного биотопа.

5. Минимальная длительность лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК – 3 месяца. Увеличение длительности лечения свыше 3 месяцев не повышает его эффективность, но может быть необходимым для гарантированного предупреждения рецидива заболевания (у пациентов с тяжелой железодефицитной анемией, с предстоящими стрессовыми ситуациями (экзамены, перелеты, смена климата), при необходимости устранения проявлений гиперандрогенемии и/или потребности в длительной плановой контрацепции).

6. После отмены лечения необходима оценка предикторов рецидива АМК: для витаминотерапии – возникновение воспалительного заболевания органов малого таза; для КОК - повышение концентрации ЛГ в плазме крови >13 МЕ/л (на 3-5 день 2-го самостоятельного менструального цикла) и/или превышение числа лейкоцитов свыше 47 в поле зрения при микроскопии влагалищного мазка и/или выявление функциональной кисты яичника; для гестагенов - концентрация ЛГ плазмы крови до начала лечения >13,4 МЕ/л и отсутствие нормализации этого параметра (снижения на ≥6 МЕ/л) после отмены лечения, а также концентрация эстрадиола >196 пмоль/л через 2 месяца после отмены лечения в сочетании с фолликулярной кистой яичника.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

17-ОР – 17-гидроксипрогестерон

ACOG – American European College of Obstetrics and Gynaecology (Американский Колледж Акушерства и Гинекологии)

ASRM – American Society for Reproductive Medicine (Американское Общество по Репродуктивной Медицине)

AUC – area under the curve (площадь под кривой)

CI – доверительный интервал

CMV=ЦМВ – цитомегаловирус

ECOG – European College of Obstetrics and Gynaecology (Европейский Колледж Акушерства и Гинекологи)

ESHRE – European Society for Human Reproduction and Embryology (Европейское Общество по Репродукции и Эмбриологии человека)

F – кортизол

FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами и лекарствами)

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная Федерация Гинекологии и Акушерства)

HSV=ВПГ – вирус простого герпеса

MTHFR – метилентетрдагидрофолатредуктаза

NIH – National Institutes of Health (Национальный институт здоровья)

RANZCOG – The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (Королевский Австралийский и Новозеландский Колледж Акушеров и Гинекологов)

RCOG - The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Королевский Колледж Акушеров и Гинекологов)

а-ГнРГ – аналоги гонадотропин-рилизинг гормона

АД – артериальное давление

АМК – аномальное маточное кровотечение

БЭАГМ – биоэлектрическая активность головного мозга

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВОГ – Всемирная ассоциация гемофилии

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

г – грамм

ГЭ – геном-эквивалент

д.ц. – день цикла

ДГ – дидрогестерон

ДЗГ – дезогестрел

Е2 – эстрадиол

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗМПР – закономерная менструально-подобная реакция

ИФР-1СП – протеины, связывающие инсулиноподобный фактор роста

кг – килограмм

КОЕ – колониеобразующая единица

КОК – комбинированные оральные контрацептивные препараты

ЛГ – лютеонизирующий гормон

ЛНГ – левоноргестрел

ЛНГ-ВМС – левоноргестрел-содержащая внутриматочная система

м – метр

мг – милиграмм

МЕ – международные единицы

МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

мкг – микрограмм

мкмоль - микромоль

мл – миллилитр

мм – миллиметр

МРТ – магнитно-резонансная томография

МП – микронизированный прогестерон

МПА – медроксипрогестерона ацетат

нг – нанограмм

НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы

нмоль – наномоль

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты

ОР=RR – относительный риск

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОШ=OR – отношение шансов

пмоль – пикомоль

ПП – пубертатный период

Прл – пролактин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

РРМ – регулярный ритм менструаций

РРП – ранний репродуктивный период

см – сантиметр

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

Т – тестостерон

таб/сут – таблеток в сутки

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭСГ – тестостерон-эстрадиол-связывающий глобулин

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЭГ – электроэнцефалография

ЭЭ - этинилэстрадиол

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мурзабаева, С.Ш. Государственная политика в сфере охраны здоровья детей: основной принцип – профилактика / С.Ш. Мурзабаева // Вестник Росздравнадзора. – 2012. – №5. – С. 27-30.

2. Веселова, Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода (патогенез, диагностика, лечение): дис. … док. мед. наук.: 14.00.01 / Веселова Наталия Михайловна. – М., 2007. – 248 с.

3. Кузнецова, М.Н. Ювенильные маточные кровотечения / М.Н. Кузнецова // Руководство по эндокринной гинекологии под ред. Е.М. Вихляевой – м.: Мед. информ. агенство, 2006. – С. 274-292.

4. Калашникова, И.В. Оптимизация патогенетической терапии дисфункциональных маточных кровотечений пубертатного периода: дис. … канд. Мед. наук: 14.00.01 / Калашникова Ирина Владимировна. – Белгород, 2009. – 141 с.

5. Диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений пубертатного периода. Клинические рекомендации – М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2014. – 53 с.

6. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. - 4 е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 1024 с.

7. Современные методы лечения маточных кровотечений пубертатного периода в ургентной гинекологии (обзор литературы) / Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012 - № 1. – С. 38-41.

8. Гуркин, Ю.А. Гинекология детского и подросткового возраста / Ю.А. Гуркин. – М.: МИА, 2019. – 392 с.

9. Коколина, В.Ф. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей / В.Ф. Коколина – М.: Медпрактика-М, 2012. – 679 с.

10. Уварова, Е.В. Детская и подростковая гинекология: рук. для врачей / Е.В. Уварова. – М.: Литтерра, 2009. – 375 с.

11. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1008 с.

12. Манухин, И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 304 с.

13. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – 6-е изд. – М.: МЕД-пресс-информ, 2017. – 512 с.

14. Сибирская, Е.В. Маточное кровотечение пубертатного периода: медико-генетические аспекты клиники, диагностики, лечения и профилактики: дис. … док. мед. наук: 14.01.01 / Сибирская Елена Викторовна. – М., 2011. – 203 с.

15. Heavy menstrual bleeding. Clinical Guideline // National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Institute of Clinical Excellence. – London, 2007. - 250 p.

16. National heavy menstrual bleeding audit // The Royal College of Obstetricians and Gynecologists. – London, 2012. – 46 p.

17. Deneris, A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding / A. Deneris // J Midwifery Womens Health. – 2016. – vol.61. – N 3. – P. 376-379.

18. Incidence and treatment of heavy menstrual bleeding in general practice / Marian J van der Brink [et al.] // Family Practice. – 2017. – vol.34. – N 6. – P. 673-678.

19. Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding. ACOG Committee Opinion No. 785 / American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet. Gynecol. – 2019. – vol.134. – P. 71-83.

20. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. Clinical Guideline // National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, National Institute of Clinical Excellence. – London, 2018. - 120 p.

21. Whitaker, L. Abnormal uterine bleeding / L. Whitaker, H.O. Critchley // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2016. – vol.34. – P. 54-65.

22. Elmaoğulları, S. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents / S. Elmaoğulları, Z. Aycan // J Clin Res Pediatr Endocrinol. – 2018. – vol.10. – N 3. – P. 191-197.

23. Adams Hillard, P. J. Menstruation in Adolescents / P.J. Adams Hillard // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2008. – 1135. – P. 29-35.

24. Evaluation of screening tool for bleeding disorders in a US multisite cohort of women with menorrhagia / C.S. Philipp [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2011. – vol. 204(3): 209.e1–209.e7.

25. DeSilva N.K. Abnormal uterine bleeding in the adolescent patient / N.K. DeSilva // The Female Patient. – 2010. – vol. 35. – P. 25-28.

26. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр – М.: Медицина, 2003. – 2466 с.

27. Executive summary of STRAW+10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging / S.D. Harlow [et al.] // Climacteric. – 2012. – vol.15. – N 2. – P. 105-114.

28. Liu, Z. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding / Z. Liu, Q.V. Doan, P. Blumenthal, R.W. Dubois // Value Health. – 2007. – vol.10. – N 3. – P.183-194.

29. Menstrual disorders in adolescence / F. Rigon [et al.] // Minerva Pediatr. – 2006. – vol.58. – N 3. – P. 227-246.

30. Grover, S. Bleeding disorders and heavy menses in adolescents / S. Grover // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2007 – vol.19. - N 5. – P. 415-419.

31. Diagnosis and treatment of menorrhagia / R. Hurskainen [et al.] // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2006. – vol.86. – N 6. – P. 749-757.

32. Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women / Committee Opinion No. 557. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol. – 2013. – vol.121. – P. 891-896.

33. Приказ МЗ РФ № 1426н от 24 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при маточных кровотечениях пубертатного периода»

34. Приказ МЗ РФ № 572н от 12 ноября 2012 года «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий»)

35. Mullins, T.L. Evaluation and management of adolescents with abnormal uterine bleeding / T.L. Mullins, R.J. Miller, E.S. Mullins // Pediatr Ann. – 2015. – vol.44. – N 9. – P. 218-222.

36. Коколина, В.Ф. Диагностика и лечение маточных кровотечений у девочек / В.Ф. Коколина, Д.И. Нафталиева // Лечащий врач. – 2010. - № 03. – С. 65-70.

37. Уварова, Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития / под ред. Е.В. Уваровой – М.: Триада-Х, 2008. – 176 с.

38. Чернуха, Г.Е. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение / Г.Е. Чернуха, Л.М. Ильина, И.А. Иванов // Гинекология. – 2018. - № 20(4). – С. 4-8.

39. Ткаченко, Л.В. Трехэтапный метод лечения ювенильных маточных кровотечений / Л.В. Ткаченко. // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2002. - № 3 (11). – С. 21-23.

40. Defendi, G.L. Dysfunctional uterine bleeding in pediatrics medication [Electronic resourse] / G.L. Defendi [et al.] // Medscape. – Updated: Jul 08, 2019. – URL: http://emedicine.medscape.com/article/953078-medication.

41. Heavy menstrual bleeding. Clinical Practice Guideline on Adolescent gynaecology. The Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia /Internet, last updated August 2020. – URL: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Adolescent_Gynaecology_Menorrhagia/

42. Андреева, В.О. Патент на изобретение RU 2477858 C1 «Способ прогнозирования восстановления менструального цикла у пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода» / В.О. Андреева, А.А. Машталова, В.А. Линде, М.А. Левкович // Патентообладатель(и): Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (RU). – Дата начала отсчета срока действия патента: 26.12.2011 г.

43. Palep-Singh, M. Epidemiology of abnormal uterine bleeding / M. Palep-Singh, A. Prentice // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2007. – vol.21. – N 6. – P. 887-890.

44. Oriel, K.A. Abnomal uterine bleeding / K.A. Oriel, S. Schrager // Am.Fam. Physician. – 1999. – vol.60(5). – P. 1371-1380.

45. Munro, M.G. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age / M.G. Munro, H.O. Critchley, M.S. Broder, I.S. Fraser // Int J Gynecol Obstet. – 2011. – vol.113. – P. 3–13.

46. Fraser, I.S. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding / I.S. Fraser, H.O.D. Critchley // Broder Semin Reprod Med. – 2011. – vol.29. – P. 383–390.

47. Munro, M.G. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions / M.G. Munro, H.O.D. Critchley, I.S. Fraser // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2018. – vol.143. – P. 393-408.

48. Fraser, I.S. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding / I.S. Fraser, H.O.D. Critchley, M.G. Munro, M. Broder // Fertility and Sterility. – 2007. – vol.87. – N 3. – P. 466-476.

49. Fraser, I.S. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? / I.S. Fraser, H.O.D. Critchley, M.G. Munro, M. Broder // Hum. Reprod. – 2007. – vol.22. – P. 635-643.

50. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign / ACOG Committee Opinion No. 651 American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol. – 2015. – vol.126. – P. 143-146.

51. Warner, P.E. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data / P.E. Warner [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2004. – vol.190. – P. 1216-1223.

52. Warner, P.E. Menorrhagia II: is the 80-mL blood loss criterion useful in management of complaint of menorrhagia? / P.E. Warner [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2004. – vol.190. – N 5. – P. 1224-1229.

53. Pinkerton, J.V. Pharmacological therapy for abnormal uterine bleeding / J.V. Pinkerton // Menopause. – 2011. – vol.18. – N 4. – P. 453-461.

54. Non-surgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review / K.A. Matteson [et al.] // Ostet Gynecol. 2013. – vol.121. – N 3. – P. 632-643.

55. Deligeoroglou, E. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology / E. Deligeoroglou, V. Karountzos, G. Creatsas // Gynecol Endocrinol. – 2013. – vol.29. – N 1. – P. 74-78.

56. Bennett, A.R. What to do when she's bleeding through: the recognition, evaluation, and management of abnormal uterine bleeding in adolescents / A.R. Bennett, S.H. Gray // Curr Opin Pediatr. – 2014. – vol.26. – N 4. – P. 413-419.

57. Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature / J. Bitzer [et al.] // Obstet Gynecol Surv. – 2015. – vol.70. – N 2. – P. 115-130.

58. Primary care management of abnormal uterine bleeding // K.E. Hartmann [et al/] // Comparative effectiveness review No.96. AHRQ. Agency for healthcareresearch and quality. – 2013. – 528 c.

59. Holland-Hall, C. Heavy menstrual bleeding in adolescents: Normal variant or a bleeding disorder? / C. Holland-Hall // Contemporary Pediatrics. - 2012. - vol.29. – N 11. – P. 24-40.

60. Bryant-Smith, A.C. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding / A.C. Bryant-Smith, A. Lethaby, C. Farquhar, M. Hickey // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Issue 4.

61. Naoulou, B. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review // B. Naoulou, M.C. Tsai // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2012. – vol.91. – N 5. – P. 529-537.

62. Antifibrinolytics (lysine analogues) for the prevention of bleeding in patients with haematological disorders / D. Wardrop [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – Issue 7.

63. Lukes, A.S. Tranexamic acid: a novel oral formulation for the treatment of heavy menstrual bleeding / A.S. Lukes, P.A. Kouides, K.A. Moore // Womens Health (Lond Engl). – 2011. – vol. 7 (2). – P. 151-158.

64. Perriera, L. Reducing heavy menstrual bleeding: safety and efficacy of tranexamic acid / L. Perriera, J. Martin, S.P. Ahuja // Clinical Medicine Insights: Women's Health. – 2012. – vol.5. – P. 17-22.

65. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «аминокапроновая кислота». Минздрав России, государственный регистр лекарственных средств, ЛП-004864, 2018.

66. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «аминометилбензойная кислота». Минздрав России, государственный регистр лекарственных средств, ЛП-003703, 2016.

67. Leminen, H. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety / H. Leminen, R. Hurskainen // Int J Womens Health. – 2012. – vol. 4. – P. 413-421.

68. Lukes, A.S. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial / A.S. Lukes [et al.] // Obstet Gynecol. – 2010. – vol. 116 (4). – P. 865-875.

69. Hrometz, S.L. Oral modified-release tranexamic acid for heavy menstrual bleeding. / S.L. Hrometz // Ann Pharmacother. – 2012. – vol. 46 (7-8). – P. 1047-1053.

70. Freeman, E.W. A dose-response study of a novel, oral tranexamic formulation for heavy menstrual bleeding / E.W. Freeman [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2011. – vol. 205(4). – P. 319.

71. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «транексамовая кислота». Минздрав России, государственный регистр лекарственных средств, ЛС-001070, 2010.

72. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «транексамовая кислота». Минздрав России, государственный регистр лекарственных средств, ЛС-003389/10, 2018.

73. Tengborn, L. Ингибиторы фибринолиза при лечении геморрагических расстройств / L. Tengborn // Лечение гемофилии. – 2007. - № 42. – 16 с.

74. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда у детей / под ред. А Г. Румянцева. - М.: Стандартинформ, 2015. - 76 с.

75. A multicenter prospective randomized open comparative study on the treatment of ovulatory menorrhagia with tranexamic acid and norethisterone in China / Y.W. Zhang [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2008. – vol.43. – N 4. – P. 247-250.

76. Thorne, J.G. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception [commentary]? / J.G. Thorne, P.D. James, R.L. Reid // Contraception. – 2018. – vol.98. – P. 1–3.

77. Lumsden, M.A. Tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding / M.A. Lumsden, L. Wedisinghe // Expert Opin Pharmacother. – 2011. – vol.12. – N 13. – P. 2089-2095.

78. An Open-Label, Single-Arm, Efficacy Study of Tranexamic Acid in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding / S.H. O'Brien [et al.] //J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2019. – vol.32. – N 3. – P. 305-311.

79. Davies, J. Heavy menstrual bleeding: An update on management / J. Davies, R.A. Kadir // Thromb Res. – 2017. – vol.151. – N 1. – P. 70-77.

80. Lethaby, A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding / A. Lethaby, K. Duckitt, C. Farquhar // Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. – vol.31. – Issue 1.

81. Саидова, Р.А. Современные взгляды на патогенез, диагностику и принципы терапии аномальных маточных кровотечений / Р.А. Саидова // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 464-465.

82. Sweet, M.G. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women / M.G. Sweet, T.A. Schmidt-Dalton, P.M. Weiss, K.P. Madsen // Am Fam Physician. – 2012. – vol. 85 (1). P. 35-43.

83. Bahamondes, L. Recent advances in managing and understanding menstrual disorders / L. Bahamondes, M. Ali // F1000Prime Rep. – 2015. – vol.3. – P. 7-33.

84. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding / A. Lethaby [et al.] // Cochrane Database Sys Rev. – 2019. – Issue 2.

85. Heikinheimo, O. The current status of hormonal therapies for heavy menstrual bleeding / O. Heikinheimo, I. Fraser // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2017. – vol.40. – P. 111-120.

86. Bradley, L.D. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women / L.D. Bradley, N.A. Gueye // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – vol.214. – N 1. – P. 31-44.

87. Датхаева, З.А. Клинико-иммунологические аспекты дисфункциональных маточных кровотечений у женщин раннего репродуктивного возраста: дис. … канд. мед. наук: 14.00.01 / Датхаева Зауре Ахановна. – Алматы, 2009. – 114 с.

88. Дебольская, А.И. Оптимизация алгоритма ведения девочек-подростков с рецидивирующими маточными кровотечениями: Автореф. дис. … канд. мед. наук.: 14.00.01 / Дебольская Алина Ильинична. – М., 2009. – 25 с.

89. Машталова, А.А. Роль факторов роста и маркеров апоптоза в патогенезе маточных кровотечений пубертатного периода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Машталова Анастасия Алексеевна. - Санкт-Петербург, 2012.- 24 с.

90. Oral tranexamic acid versus combined oral contraceptives for adolescent heavy menstrual bleeding: a pilot study / L.V. Srivaths [et al.] // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2015. – vol.28. – N 4. – P. 254-257.

91. Веселова, Н.М. Патент на изобретение RU 2327462 C1 «Способ лечения маточных кровотечений пубертатного периода» / Н.М. Веселова, Е.В. Уварова // Патентообладатель(и): Государственное учреждение Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Российской академии медицинских наук (RU). – Дата начала отсчета срока действия патента: 01.12.2006 г.

92. Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction / Practice Bulletin No. 136. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol. – 2013. – vol. 122. – P. 176-185.

93. Haamid, F. Heavy menstrual bleeding in adolescents / F. Haamid, A.E. Sass, J.E. Dietrich // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2017. – vol.30. – P. 335–340.

94. Dowlut-McElroy, T. Menstrual patterns and treatment of heavy menstrual bleeding in adolescents with bleeding disorders / T. Dowlut-McElroy, K.B. Williams, S.L. Carpenter, J.L. Strickland // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2015. – vol.28. – P. 499–501.

95. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel / A.H. James [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2011. – vol. 158. – P. 124–134.

96. Хурасева, А.Б. Лечебно-профилактические мероприятия у девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода / А.Б. Хурасева // Доктор.ру. – 2013. - №1(79). – С. 15-21.

97. Maybin, J.A. Medical management of heavy menstrual bleeding / J.A. Maybin, H.O. Critchley // Womens Health. – 2016. – vol.12. – N 1. – P. 27-34.

98. Venkateswaran, L Gynecologic concerns in pubertal females with blood disorders / L. Venkateswaran, J.E. Dietrich // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2013. – vol.26. – P. 80–85.

99. Hurwitz, A. Acquired bleeding disorders / A. Hurwitz, R. Massone, B.L. Lopez // Hematol Oncol Clin North Am. – 2017. – vol.31. – P. 1123–1145.

100. Nappi, R.E. Extended regimen combined oral contraception: A review of evolving concepts and acceptance by women and clinicians / R.E. Nappi, A.M. Kaunitz, J. Bitzer // Eur J Contracept Reprod Health Care. – 2016. – vol.21. – N 2. – P. 106-115.

101. Майоров, М.В. Нужна ли нам … менструация? / М.В. Майоров, С.И. Жученко // Современная фармация. – 2012. - № 2. – С. 32-38.

102. Кузнецова, И.В. Пролонгированные режимы приема комбинированных оральных контрацептивов в лечении генитального эндометриоза / И.В. Кузнецова, В.А. Коновалов // Русский медицинский журнал. – 2009. - № 16. – С. 1053-1056.

103. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 29.05.2019) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"

104. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial / J.T. Jensen [et al.] // Obstet Gynecol. – 2011. – vol. 117. – P. 777-787.

105. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial / I.S. Fraser [et al.] // Hum Reprod. – 2011. – vol.26. – N 10. – P. 2698-2708.

106. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest / I.S. Fraser [et al.] // Eur J Contracept Reprod Health Care. – 2011. – vol.16. – N 4. – P. 258-269.

107. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата с МНН «диеногест + «эстрадиола валерат». Минздрав России, государственный регистр лекарственных средств, ЛС-000010, 2016.

108. Гайворонская, Е.Б. Клиническая психология подростковой гинекологии / Е.Б. Гайворонская, Б.Е. Микиртумов, О.Ю. Ширяев. – Воронеж: Кварта, 2010. – 244 с.

109. Микиртумов, Б.Е. Нервно-психические нарушения при функциональных расстройствах менструального цикла в пубертатном возрасте: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.18, 14.00.01/ Микиртумов Борис Емельянович. – Л., 1988. – 39 с.

110. Lethaby, A. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding / A. Lethaby, M. Hussain, J.R. Rishworth, M.C. Rees // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Issue 4.

111. Vestergaard, P. The effects of depot medroxyprogesterone acetate and intrauterine device use on fracture risk in Danish women / P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde // Contraception. – 2008. – vol.78. – N 6. – P. 459-464.

112. Uhm, S. Hormonal contraception as treatment for heavy menstrual bleeding: a systematic review / S. Uhm, L. Perriera // Clin Obstet Gynecol. – 2014. – vol.57. – N 4. – P. 694-717.

113. Зайченко, А.В. Современные подходы к терапии невынашивания беременности / А.В. Зайченко // Медицинские новости. – 2015. - № 4. – С. 43-45.

114. Santos, M. Retrospective review of norethindrone use in adolescents / M. Santos, D. Hendry, H. Sangi-Haghpeykar, J.E. Dietrich // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2014. – vol.27. – N 1. – P. 41-44.

115. Татарчук, Т.Ф. Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2011. - № 2. – С. 34-40.

116. Bofill Rodriguez, M. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding / M. Bofill Rodriguez, A. Lethaby. C. Low, I.T. Cameron // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Issue 8.

117. Hickey, M. Progestogens versus oestrogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation / M. Hickey, J.M. Higham, I. Fraser // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2007. – Issue 4.

118. Hickey, M. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation / M. Hickey, J.M. Higham, I. Fraser // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – Issue 9.

119. Karakus, S. Efficacy of micronised vaginal progesterone versus oral dydrogestrone in the treatment of irregular dysfunctional uterine bleeding: a pilot randomised controlled trial / S. Karakus, G. Kiran, H. Ciralik // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 2009. – vol.49. – N 6. – P. 685-688.

120. Kakarla, N. The use of micronized progesterone for dysfunctional uterine bleeding in adolescent females / N. Kakarla, H.B. Boswell, R.K. Zurawin // Journal of pediatric &adolescent gynecology. – 2006. – vol.19. – N 2. – P. 151-152.

121. Подзолкова, Н.М. Нормализация менструального цикла дидрогестероном / Н.М. Подзолкова, Т.Ф. Татарчук, А.М. Дощанова, Г.З. Ешимбетова, Л.В. Сумятина // Акушерство и гинекология. – 2018. - №6. – С. 70-76.

122. Уварова Е.В. Показания и особенности использования гестагена дидрогестерона в пубертатном периоде / Е.В. Уварова, Ю.П. Григоренко, И.А. Сальникова, И.Г. Гайнова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. - №2. – С. 48-58.

123. Лободина, И.М. Патент на изобретение RU 2339392 C1 «Способ остановки маточных кровотечений в пубертатном периоде» / И.М. Лободина, Е.В. Уварова, Н.М. Веселова // Патентообладатель(и): Федеральное Государственное учреждение Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий (RU), Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агенства по здравоохранению и социальному развитию (ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова Росздрава) (RU). – Дата начала отсчета срока действия патента: 21.05.2007 г.

124. Тузинская, О.В. Коррекция нарушений системы местной защиты и гемодинамики матки при ювенильных маточных кровотечениях: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Тузинская Ольга Владимировна. – Москва, 2004. – 186 с.

125. Шульженко, Е.В. Ювенильные маточные кровотечения. Профилактика рецидивов: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Шульженко Екатерина Валерьевна. – Благовещенск, 2006. – 136 с.

126. Cai, X.M. The mind-tranquilizing and menstruation regulating method for acupuncture treatment of delayed menstrual cycle—a clinical controlled study / X.M. Cai, J.J. Wu // J Tradit Chin Med. – 2009. – vol. 29 (1). – P. 35-38.

127. Кучумова, О.Ю. Прогнозирование и профилактика рецидивов дисфункциональных маточных кровотечений в пубертатном периоде: дис. … канд. мед. наук; 14.00.01 / Кучумова Ольга Юрьевна – Екатеринбург, 2005. – 137 с.

128. Тагирова, А.А. Патогенетическое обоснование терапевтической стратегии при аномальных маточных кровотечениях периода пубертата на основе оценки микровезикуляции клеток крови: дис. … канд. мед. наук; 14.00.01 / Тагирова Альфия Абдулловна – Казань, 2009 – 98 с.

129. Быстрицкая, Т.С. Патент на изобретение RU 2314022 «Способ прогнозирования частоты рецидивов ювенильных маточных кровотечений» / Т.С. Быстрицкая, Е.В. Шульженко // Патентообладатель(и): Государственное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия Росздрава» (RU). – Дата начала отсчета срока действия патента: 27.03.2006 г.

130. Лободина, И.М. Оптимизация терапии маточных кровотечений пубертатного периода: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Лободина Ирина Михайловна. – Москва, 2008. – 131 с.

131. Лечебный эффект низкодозированных оральных контрацептивов при маточных кровотечениях пубертатного периода / Н.М. Пасман [и соавт.] // Русский медицинский журнал. – 2006. – т. 14. - № 1. – С. 38-41.

132. Яхонтова, М.А. Этапная реабилитация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при маточных кровотечениях пубертатного периода: дис. … канд. мед. наук; 14.01.01 / Яхонтова Мария Александровна – Волгоград, 2012 – 144 с.

133. WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001. – 114 p.

134. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии / под ред. А Г. Румянцева. - М.: Стандартинформ, 2015. - 43 с.

135. Medical eligibility criteria for contraceptive use - 5th ed. Geneva: World Health Organization. – 2015. – 185 p.

136. Липова, Е.В. Фемофлор. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика). Пособие для врачей / Е.В. Липова, М.Н. Болдырева, Д.Ю. Трофимов, Ю.Г. Витвицкая. – Москва: ДНК-технология, 2009. - 30 с.

137. Кудинова, Е.Г. Репродуктивное здоровье женщин с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани: дис. … докт. мед. наук; 14.01.01 / Кудинова Евгения Геннадьевна – Москва, 2016. – 297 с.

138. Хащенко, Е.П. Клинико-диагностические особенности синдрома поликистозных яичников у подростков с учетом провоспалительных факторов и оксидативного стресса: дис. ... канд. мед. наук; 14.01.01 / Хащенко Елена Петровна – Москва, 2017. – 174 с.

139. Бурменская О.В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивно системы: дис. ... докт. биол. наук; 03.03.03 / Бурменская Ольга Владимировна – Москва, 2014. – 249 с.

140. Осипова Г.Т. Оптимизация подходов к лечению маточных кровотечений пубертатного периода в ургентной гинекологии: дис. … канд. мед. наук; 14.01.01 / Осипова Гузель Тагировна – Москва, 2014. – 115 с.

141. Селихова М.С. Аномальные маточные кровотечения у девочек. Что делать? / М.С. Селихова, Е.С. Зверева // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. - №4. – С. 351-354.

142. Yasa C. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents / C. Yasa, Gungor Ugurlucan F. // J Clin Res Pediatr Endocrinol. – 2020. – vol. 12 (Suppl 1). – P.1-6.

143. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы) / Л.В. Адамян [и соавт.] // Проблемы репродукции. – 2016. – №22(6). – С. 89-97.

144. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «дидрогестерон». Минздрав России, государственный регистр лекарственных средств, П№011987/01, 2018.

145. Митюрина Е.В. Влияние преждевременной лютеинизации на эффективность лечения бесплодия в программе экстракорпорального оплодотворения в протоколах с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона: дис. ... канд. мед. наук; 14.01.01 / Митюрина Елена Викторовна – Москва, 2015. – 133 с.

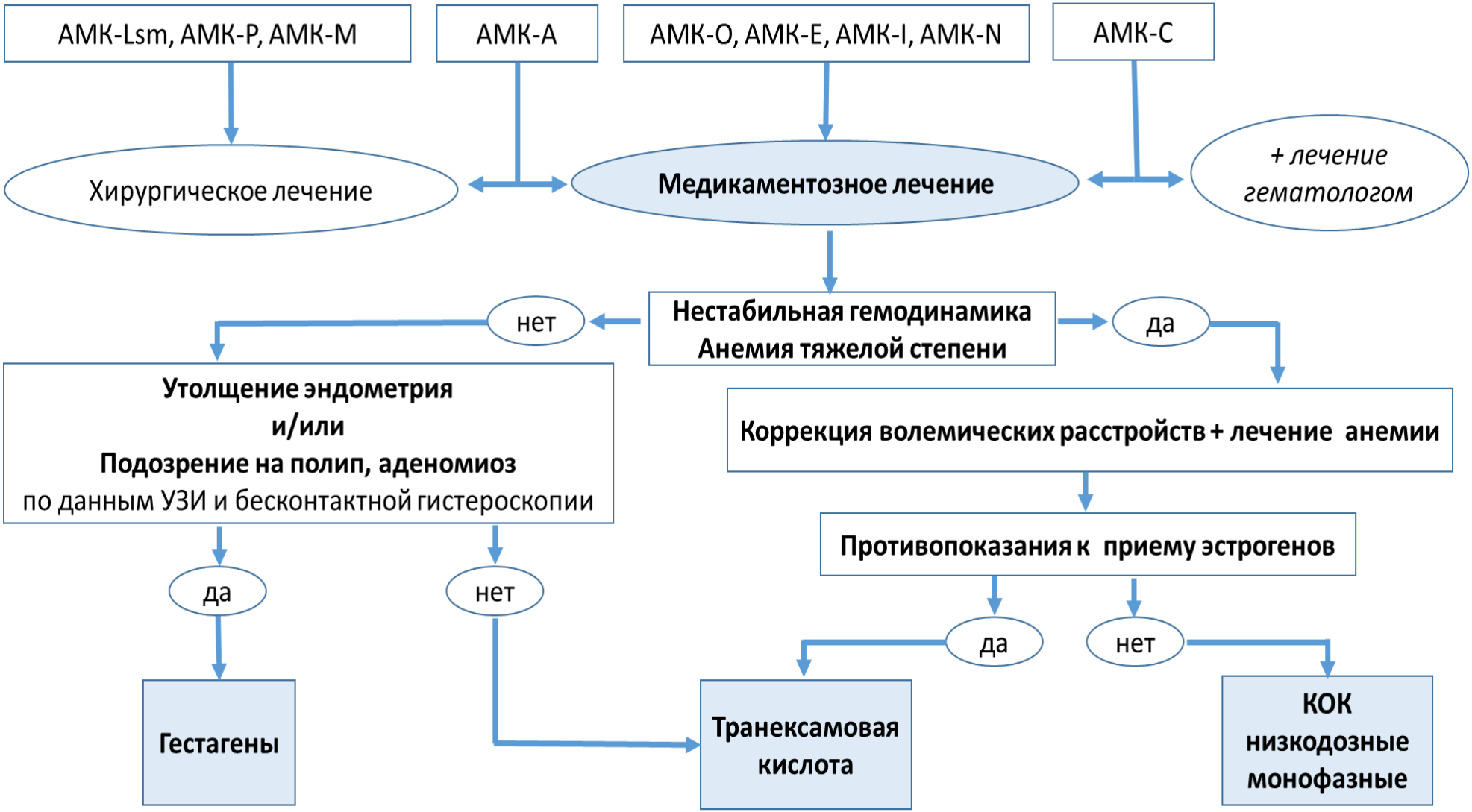
146. Дедов, И. И. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 1112 с.

147. Ткачук, В. А. Эндокринная регуляция. Биохимические и физиологические аспекты: учебное пособие / Под ред. В. А. Ткачука - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 368 с.

148. Боярский, К.Ю. Молекулярные процессы фолликулогенеза. От овуляции до формирования желтого тела (обзор литературы) / К.Ю. Боярский, Е.И. Кахиани // Проблемы репродукции. – 2018. - №2. – С. 9-22.

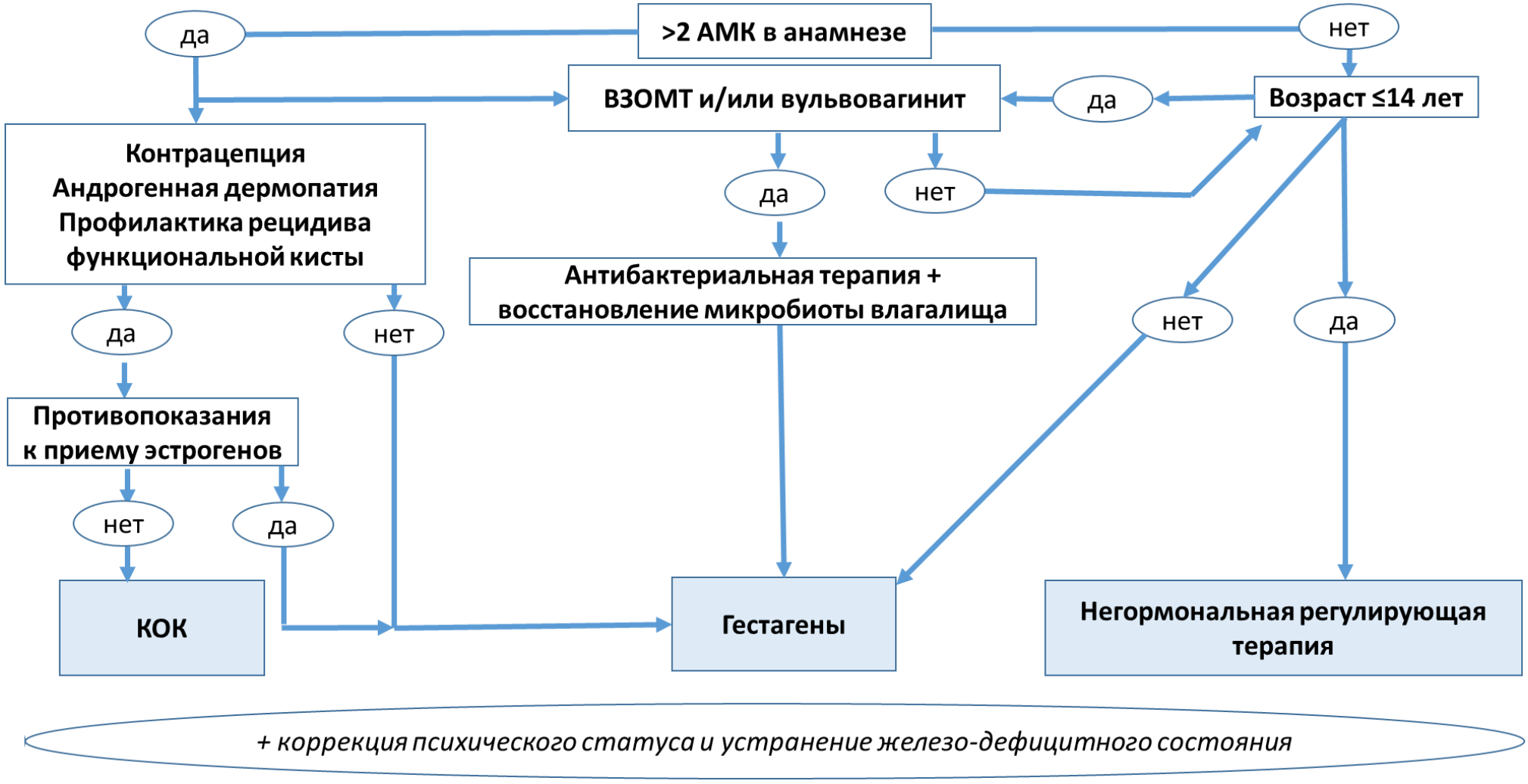
Приложение 1

Алгоритм выбора метода остановки АМК



Алгоритм выбора лечения, направленного на регуляцию ритма менструаций после остановки АМК

Приложение 2



**ВЗОМТ – воспалительное заболевание органов малого таза*

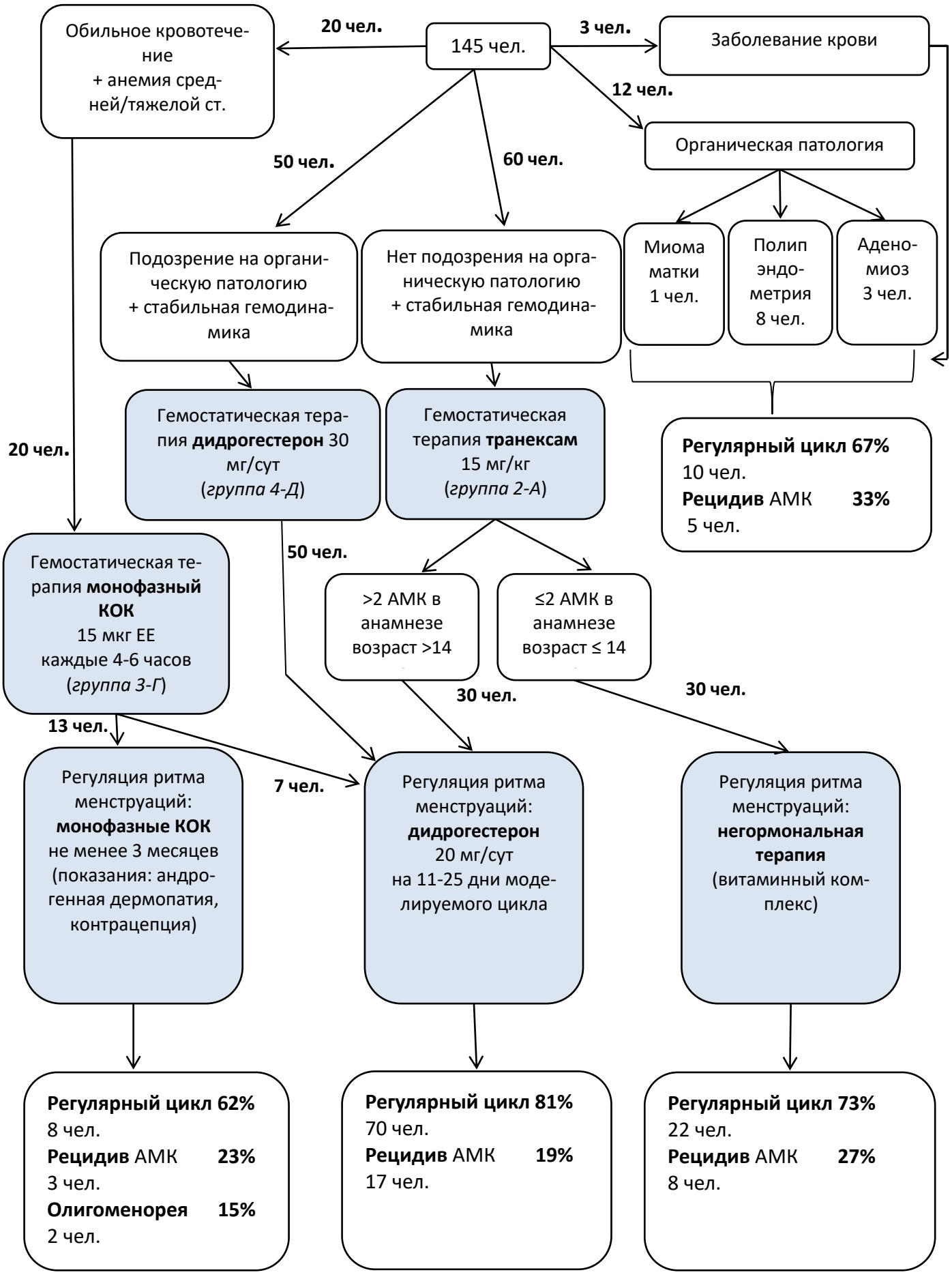


Схема исследования эффективности нового алгоритма лечения пациентов с АМК в возрасте от менархе до 18 лет (проспективное исследование, n=145).