Міністерство охорони здоров'я України

Харківський національний медичний університет

Мiністерство охорони здоров’я України

Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

НОВІКОВА АНАСТАСІЯ АРТЕМІВНА

УДК:618.514-005.1-07-036.1-037-053.6(043.3)

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_** А.А. Новікова

Науковий керівник: Тучкіна Ірина Олексіївна,

доктор медичних наук, професор

Харків-2021

**АНОТАЦІЯ**

*Новікова А.А.* Оптимізація діагностики та прогнозування перебігу аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду у дівчат-підлітків.

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Робота присвячена оптимізації діагностики, лікування, прогнозування та профілактики аномальних маткових кровотеч (АМКПП).

Метою дослідження є **п**ідвищення ефективності діагностики та лікування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду та оптимізація прогнозування їх перебігу в залежності від віку дівчинки.

Обстежено 123 дівчинки-підлітка 11-17 років (93 з АМКПП і 30 – контрольної групи). Встановлено наявність обтяженої спадковості щодо формування порушень менструальної функції, несприятливий преморбідний фон у препубертаті. У 56 (60,2 %) пацієнток діагностована екстрагенітальна патологія, частіше вірусні респіраторні інфекції та хронічні захворювання респіраторної системи, у 71 (76,3 %) - вегетативна дисфункція, хвороби шлунково-кишкового тракту. В ході дослідження встановлені провокуючі фактори, як можливі причини, які передували появі кровотечі. Частіше за все - стресова ситуація, гострі, або загострення хронічних захворювань респіраторної системи.

Відхилення у фізичному розвитку виявлені у 71 % хворих. Дефіцит маси тіла - у 43% дівчат, підвищення маси тіла - у 28 пацієнток. Оцінка статевого розвитку хворих на АМКПП показала його виражені порушення. Зниження балу статевого розвитку відбувалося за рахунок порушення менструальної функції у всіх хворих. Кровотеча з менархе зазначалася у 40,9 % дівчат 11-14 років та у 10,2 % пацієнток 15-17 років.

Встановлено, що порушення менструальної функції у вигляді маткової кровотечі призводить до серйозних патологічних змін в ендокринному та імунологічному стані організму підлітка, супроводжується серйозними гемостазіологічними зсувами, анемізацією 66,6 % пацієнток, відхиленнями психо-емоційного характеру і, таким чином, ускладнює не тільки перебіг пубертатного періоду, а й призводить до підвищення ризику ускладнень процесу нормальної реалізації репродуктивного потенціалу в майбутньому.

В роботі встановлені значні зміни тромбоцитарно-судинної ланки системи гемостазу із наступним залученням у процес коагуляційного потенціалу, обумовленого зниженням показників протизгортальної системи крові.

Визначені серйозні порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, які характеризуються зниженням індексу ЛГ/ФСГ (62,3 %), гіпопрогестеронемією (69,6 %), гіперестрогенією (40,3 %), гіперпролактинемією (24 %), підвищенням рівня кортизолу у кожної третьої пацієнтки. Встановлено високий відсоток рівня особистої тривожності, як основної відповіді на стрес, яка супроводжувалась зниженням рівнів дофаміну, норадреналіну і підвищенням адреналіну та кортизолу; значним підвищення вмісту ІЛ-1α, ІЛ-8, ФНП-α у сироватці крові, на фоні патологічних змін біоценозу піхви у порівнянні з контролем.

Дана комплексна доплерометрична характеристика гемодинамічних порушень органів малого тазу при АМКПП в залежності від особливостей клінічного перебігу пубертату з урахуванням гормонального профілю та стану ендометрія.

Створено алгоритм прогнозу виникнення та рецидивування АМКПП у дівчат-підлітків. Розроблено та апробовано комплексне лікування з включенням негормональних (з ефективністю 87 %) і гормональних методик, адекватної фізіотерапії і психопрофілактики.

Усім дівчатам-підліткам проводилося стандартне обстеження, відповідно до чинного в період набору матеріалу наказу МОЗ України від 13.04.2016 р. № 353 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Аномальні маткові кровотечі».

Розроблено та впроваджено «Спосіб лікування маткових кровотеч пубертатного періоду» (патент України на корисну модель №119307 від 25.09.2017 р. Бюл. №18).

***Ключові слова:*** дівчата-підлітки, аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду,діагностика, профілактика, лікування.

1. **ANNOTATION**

Novikovа Anastasia Artemivna. Optimization of diagnosis and prognosis of abnormal uterine bleeding during puberty - Manuscript.

* 1. The dissertation on competition of а scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Kharkiv National Medical University. – Kharkiv, 2021.
  2. The study is devoted to the optimization of diagnosis, treatment, prognosis and prevention of abnormal uterine bleeding during puberty (AUDP).

1. The study involved examination of 123 adolescent girls aged 11-17 years (93 with AUBDP and 30 from the control group). The subjects were found to have burdened heredity in the formation of menstrual disorders, unfavorable premorbid background in prepuberty. Of them, 56 (60.2 %) patients were diagnosed with extragenital disorders, more common viral respiratory infections and chronic diseases of the respiratory system in 71 (76.3 %), autonomic dysfunction, diseases of the gastrointestinal tract.
2. The study identified provoking factors as possible causes that preceded the development of bleeding. Most often there was a stressful situation, acute or exacerbation of chronic diseases of the respiratory system.
3. Deviations in physical development were found in 71 % of patients, weight loss in 43% of girls, weight gain in 28 % of patients. Assessment of sexual development of patients with AUBDP showed its pronounced violations. The score of sexual development was reduced due to menstrual dysfunction in all patients. Bleeding from menarche was noted in 40.9 % of girls aged 11-14 years and in 10.2 % of patients aged 15-17 years.
4. It is established that menstrual dysfunction in the form of uterine bleeding leads to serious pathological changes in the endocrine and immunological state of the adolescents, accompanied by severe hemostasis shifts, anemia in 66.6 % of patients, psycho-emotional abnormalities and thus, complicates not only puberty period, but also increases the risk of complications in the process of normal realization of reproductive potential in the future.
   * + 1. Significant changes in the platelet-vascular link of the hemostasis system with subsequent involvement in the process of coagulation potential due to a decrease in the anticoagulant system of the blood have been identified.
5. The study showed serious disorders of the hypothalamic-pituitary-ovarian system, characterized by a decrease in the LH/FSH index (62.3 %), hypoprogesteronemia (69.6 %), hyperestrogenemia (40.3 %), hyperprolactinemia (24 %), increased cortisol levels in every third patient. There was high increased level of special anxiety as the main reason of stress, as it was superfluous to decreased level of dopamine, norepinephrine and increased level of adrenaline and cortisol; the value of the adjustment in place of IL-1α, IL-8, FNP-α in blood, against the background of pathological changes in biocenosis in control group patients.
6. The investigation allowed to identify complex dopplerometric characteristic of hemodynamic disturbances of pelvic organs in AUBDP depending on features of a clinical course of puberty taking into account hormonal profile and the condition of endometrium.
7. The authors developed an algorithm for predicting the occurrence and recurrence of AUBDP in adolescent girls. Complex treatment with inclusion of non-hormonal (with efficiency of 87 %) and hormonal techniques, adequate physiotherapy and psychoprophylaxis has been developed and tested.

All teenage girls were subjected to a standard examination, in accordance with the valid in the period of the set of material of the order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 13, 2016 No. 353 "On approval and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care for abnormal uterine bleeding (Unified clinical protocol of primary (secondary, secondary, specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Anomalous uterine bleeding".

Thus, summarizing results, we can conclude that in the prevention and treatment of girls with AUBP should be a comprehensive examination, taking into account all the components of the diagnostic process, which will determine the tactics of further management of patients.

***Key words:*** teenage girls, abnormal uterine bleeding during puberty, diagnosis, prevention, treatment.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Наукові праці, в яких відображені основні результати дисертаційного дослідження:**

1. Novikova A. Abnormal uterine bleeding in adolescents: current state of the problem / Iryna O. Tuchkina, Liudmyla A. Vygivska, Anastasia A. Novikova // Wiadomości Lekarskie. – 2020. - №8 (73). – P.1752-1755. *(Дисертантом проведений збір матеріалів, взята участь в аналізі отриманих даних, проведено підготування до друку).*

2. Новікова А.А. Клініко-параклінічна характеристика аномальних маткових кровотеч у пубертаті / А.А. Новікова // Міжнародний медичний журнал. – 2019. - № 2. – С. 36-39.

3. Novikova А.А. Features of uterine blood flow in adolescents with abnormal uterine bleeding of puberty / Tuchkina Iryna, Vygovskaya Lyudmila, Novikova Anastasia // Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2019. - Volume 4, Number 54. – Р. 21 – 24. *(Дисертантом проведений збір матеріалів, взята участь в аналізі отриманих даних, проведено підготування до друку).*

4. Novikova A.A. Treatment of adolescent girls with abnormal uterine bleeding taking into account psychoemotional and vegetative status / I.A.Tuchkina, M.Yu.Tuchkina, A.A.Novikova. // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. - №9 (5). – P.575-582. *(Дисертанту належить ідея дослідження, ним проведено статистичну обробку результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

5. Новікова А.А. Клініко-лабораторна характеристика аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду / А.А. Новікова // Міжнародний медичний журнал. – 2018. - № 4.(24) – С. 39-41.

6. Новікова А.А. Діагностика і лікування дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами з урахуванням характеру біоценозу піхви / І.О. Тучкіна, О.Ю. Касілова, А.А. Новікова // Міжнародний медичний журнал. – 2018. - № 3. – С. 33-36. *(Дисертантом проведений збір матеріалів, взята участь в аналізі отриманих даних, проведено підготування до друку).*

7. Новікова А.А. Клініко-етіологічна характеристика аномальних маткових кровотеч у дівчат-підлітків / А.А. Новікова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2018. - № 1.(78) – С. 108-113.

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

8. Новікова А.А. Особливості кровотоку в маткових артеріях у дівчат-підлітків з аномальною матковою кровотечею / Тучкіна І.А., Вигівська Л.А., Новікова А.А. / Львівський медичний форум, Львів, Україна, 2019 – с. 58.

9. Novikova A. Gynecological disorders on the background of stress during puberty / A.Novikova, I.Tuchkina, M.Tuchkina // The 18th World Congress of Gynecological Endocrinology. - 2018. - Florence, Italy.

10. Novikova A. Pregnancy and intrauterine infection in adolescents /A. Novikova, L.Vygovskaya L, Y.Blagoveshchensky, S.Kopytko, S.Pokrishko, I.Merenkova I, N.Rogachova // The 18th World Congress of Gynecological Endocrinology. - 2018. - Florence, Italy.

11. Novikova Anastasia. The State of gynecological health of adolescents with psychological stress after living in the war zone / A. Novikova // International scientific interdisciplinary congress (ISIC-X). - Kharkiv – 2017. - P. 173.

12. Новікова А.А. Використання природних і преформованих фізичних чинників в комплексному лікуванні підлітків з гіпоменструальним синдромом на тлі вегетативної дисфункції / М.Ю.Тучкіна, І.А.Гузь, М.С.Нікольський, А.А.Новікова // Науковий симпозіум з міжнародною участю Гіпоменструальний синдром у дівчат-підлітків (патогенез, профілактика, видалені наслідки). – Збірник тез. ДУ "Інститут охорони здоров’я дітей та підлітків НАМНУ. – Харків, 2017 - С. 51-52.

13. Novikova Anastasia. Сlinical and etiologic characteristics of abnormal uterine bleedings in adolescent girls / A. Novikova // International scientific interdisciplinary congress (ISIC-IX). - Kharkiv – 2016. – P. 192-193.

14. Новікова А.А. Клініко-етіологічна характеристика аномальних маткових кровотеч у дівчат-підлітків / А.А.Новікова // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. - Харків – 2016. – P. 227.

15. Novikova A.A. Uterine bleeding at puberty (case report) / L.A.Chernushova, A.A. Novikova, O.V.Kozyr, K.O.Kamardina, Yu.M Pshikun // International scientific interdisciplinary congress (ISIC- VIII). - Kharkiv – 2015. – P. 134.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

16. Патент України №119307 МПК А61К31/00 «Спосіб лікування маткових кровотеч пубертатного періоду» (Тучкіна І.О., Новікова А.А., Тучкіна М.Ю.) - № u 2017 01580; заявл. 20.02.2017; опубл. 25.09. 2017, Бюл.№18. заявник та патентовласник ХНМУ.

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| Анотація ……………………………………………………...…………. | 2 |
| Annotation …………………………………………………………….. | 5 |
| Список праць, опублікованих за темою дисертації ….. | 8 |
| Зміст ………………………………………………………........................ | 11 |
| Перелік умовних позначень ……………………...…………….. | 13 |
| ВСТУП …………………………………………………………………...… | 14 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ У ПЕРІОДІ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ (Огляд літератури) …………………………………………………………………. | 20 |
| 1.1. Патогенетичні механізми розвитку аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду …………………………………………. | 20 |
| 1.2. Нейроендокринна регуляція статевої системи в періоді статевого дозрівання у дівчат- підлітків …………………………………. | 29 |
| 1.3. Сучасні методи лікування аномальних маткових кровотеч у підлітковому періоді ………………………………………………………. | 36 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ …………… | 44 |
| 2.1. Групова та вікова характеристика дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами …………………………………. | 44 |
| 2.2. Методи та методики обстеження досліджуваних хворих .……. | 45 |
| РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ ……………………………… | 53 |
| 3.1. Характер пубертатогенезу дівчат-підлітків з матковими кровотечами …………………..................................................................... | 50 |
| 3.2. Психоемоційний стан пацієнток з аномальними матковими кровотечами пубертатного періоду ………………………………………. | 59 |
| 3.3. Результати клініко-лабораторних, морфологічних, біохімічних методів обстеження підлітків з матковими кровотечами ... | 62 |
| 3.4. Особливості гормонального профілю у підлітків з аномальними матковими кровотечами ………………………………… | 67 |
| 3.5. Ехосонографічна та доплерометрична характеристика жіночої статевої системи у дівчат з аномальними матковими кровотечами ……………………………………………………………...... | 69 |
| РОЗДІЛ 4. Характеристика СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ В ПУБЕРТАТІ ………………………………………………………………. | 79 |
| 4.1. Визначення гемостазіологічних характеристик організму дівчат-підлітків з матковими кровотечами в залежності від віку і характеру патології пубертату ………………………………………………………... | 79 |
| 4.2. Прогнозування перебігу маткових кровотеч та їх рецидивів за допомогою методу аналізу ієрархій ……………………………….. | 83 |
| РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА СИМПАТО-АДРЕНАЛОВИХ ЛАНОК ПАТОГЕНЕЗУ ФОРМУВАННЯ ПУБЕРТАТНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ ………...………………. | 807 |
| 5.1. Імунологична характеристика хворих з аномальними матковими кровотечами ………………………………………………..…. | 87 |
| 5.2. Результати визначення адреналіну, норадреналіну, дофаміну та їх ролі у патогенезі пубертатних маткових кровотеч ……………….. | 91 |
| РОЗДІЛ 6. ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ …. | 94 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ……. | 106 |
| ВИСНОВКИ ……………………………………………………………….. | 120 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ……………………………………..…... | 122 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ……………………………..…. | 123 |

* 1. **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

А – адреналін

АлАТ - аланінамінотрансфераза

АМК – аномальні маткові кровотечі

АМКПП – аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду

АсАТаспартатамінотрансфераза

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ВНС – вегетативна нервова система

Е2 – естрадіол

ЕП – екстрагенітальна патологія

ІМТ – індекс маси тіла

К – кортизол

КОК - комбіновані оральні контрацептиви

ЛГ – лютропін

НА – норадреналін

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

НС – нервова система

ПМФ – порушення менструальної функції

ПРГ – прогестерон

ПРЛ – пролактин

ПТЧ – протромбінів час

РФМК – розчинні фибрін-моноклональні комплекси

Т – тестостерон

ТЧ – тромбіновий час

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолітропін

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЦНС - центральна нервова система

**ВСТУП**

**Актуальність проблеми.** Однією з найбільш важких форм порушень репродуктивної системи в періоді її становлення є аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду (АМКПП), що призводять до стійких порушень менструальної, в подальшому - репродуктивної функції, сприяють розвитку гормонально зумовлених захворювань [23, 80, 112, 113, 151]. Пояснюють це тим, що гормональна функція яєчників в період статевого дозрівання вразлива, рецепторний апарат яєчників недосконалий [31, 52, 152].

Деякі внутрішні і зовнішні фактори можуть легко порушувати регуляторний механізм менструальної функції, перешкоджаючи встановленню її стереотипу і викликаючи виникнення пубертатних маткових кровотеч [125]. Однак, незважаючи на досягнуті успіхи в розробці різних методів діагностики і терапії АМКПП, ця проблема залишається актуальною [92, 121]. Актуальність проблеми АМКПП зумовлена їх вираженим впливом на здоров'я дівчат: виникненням анемізацїї організму, психоемоційних розладів, а також віддаленими наслідками, такими як порушення менструальної функції, безпліддя [44, 69, 81].

Дослідження АМКПП, проведені в останні роки, дозволили по новому розглянути низку питань, пов’язаних з цією проблемою. В даний час у літературі немає єдиної точки зору на причини і механізми виникнення АМКПП, немає критеріїв, які визначали б готовність організму до менструальної функції. На сьогодні патогенетичні механізми розвитку АМКПП продовжують уточнюватися. Але остаточно доведено, що в патогенезі АМКПП провідну роль відіграє незрілість репродуктивної системи дівчинки в терміни, що близькі до менархе. Недосконалість негативного зворотного зв’язку між гіпоталамо-гіпофізарною ділянкою ЦНС та яєчниками обумовлює розвиток гормональної ланки патологічного стану [5, 49, 68]. Роботи багатьох дослідників дозволяють віднести дисфункцію різних ланок репродуктивної системи дівчини, яка страждає на АМКПП, до поліетіологічних захворювань [37, 52, 135]. Найбільш частими причинами вважають стрес, фізичні травми, перевтому, несприятливі побутові умови, хронічні соматичні та ендокринні захворювання, порушення в системі гемостазу, гіпо- і авітамінози [144, 154].

Незважаючи на досягнуті успіхи в розробці різних методів діагностики і терапії АМКПП, ця проблема і до теперішнього часу потребує подальшого дослідження, з огляду на значну частоту рецидивів патології [8, 36]. Терапія і профілактика АМКПП потребує подальшої оптимізації, створення сучасних алгоритмів обстеження і лікування у зв’язку із необхідністю збереження репродуктивного потенціалу у цих хворих.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконувалась у відповідності до плану НДР кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Порушення розвитку та функції жіночої репродуктивної системи в різних вікових групах» (номер державної реєстрації 0113U002282).

**Мета дослідження:** Підвищення ефективності діагностики та лікування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду та оптимізація прогнозування їх перебігу в залежності від віку дівчинки.

Відповідно до мети дослідження були поставлені такі **завдання:**

1. Визначити стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи при АМКПП на підставі дослідження ендокринної функції організму дівчат-підлітків в залежності від клінічного перебігу захворювання та віку хворих.

2. Визначити особливості стану системи гемостазу у дівчат з АМКПП з урахуванням віку пацієнток.

3. Проаналізувати деякі показники імунологічного стану дівчат з АМКПП з урахуванням мікрофлори генітального тракту.

4. Провести аналіз результатів ехосонографічних (в тому числі доплерографічних) показників у хворих на АМКПП.

5. Визначити особливості психоемоційного фону та функціонування ланок симпато-адреналової системи у дівчат з АМКПП.

6. Вдосконалити та впровадити в практику лікувально-профілактичні заходи сучасної діагностики і терапії АМКПП, з розробкою алгоритму прогнозування їх перебігу та урахуванням гормонального, психосоматичного, імунологічного стану хворих на підставі математичної обробки даних кореляційно-регресивного аналізу результатів клінічних та лабораторних досліджень.

***Об'єкт дослідження*:** аномальні маткові кровотечі у дівчат пубертатного віку

***Предмет дослідження:*** анамнестичні, клінічні дані, параметри пубертатогенезу (фізичний, статевий розвиток, характер менструальної функції), деякі патогенетичні ланки (гормональні, біохімічні, імунологічні, мікробіологічні, доплерометричні) перебігу АМКПП у дівчат-підлітків.

***Методи дослідження*:** загальноклінічні, клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні, мікробіологічні, променеві (УЗД, доплерографія), імуноферментні, статистичні.

**Наукова новизна**

На підставі комплексного дослідження на сучасному науковому рівні представлено обґрунтування і теоретичне узагальнення рішення наукової задачі оптимізації спеціалізованої гінекологічної допомоги дівчатам з аномальними матковими кровотечами у пубертаті з метою нормалізації процесу формування репродуктивної системи організму жінки під час періоду статевого розвитку.

Отримані нові дані про частоту і характер преморбідного фону, особливості фізичного, статевого розвитку та деякі патогенетичні механізми формування патології менструальної функції з урахуванням віку та характеру психосоматичного стану дівчат-підлітків при наявності АМКПП.

Встановлено, що порушення менструальної функції у вигляді маткової кровотечі призводить до серйозних патологічних змін в ендокринному та імунологічному стані організму підлітка, супроводжується серйозними гемостазіологічними зсувами, анемізацією 66,6 % пацієнток, відхиленнями психо-емоційного характеру і, таким чином, ускладнює не тільки перебіг пубертатного періоду, а й призводить до підвищення ризику ускладнень процесу нормальної реалізації репродуктивного потенціалу в майбутньому.

Дістало подальший розвиток вивчення системи гемостазу. Доведено активацію його тромбоцитарно-судинної ланки з наступним залученням у процес коагуляційного потенціалу, обумовленого зниженням показників протизгортальної системи крові.

Розширені наукові поняття про порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у дівчат-підлітків на тлі АМКПП: у 62,3 % хворих - зниження індексу ЛГ/ФСГ, гіпопрогестеронемія – у 69,6 %; гіперестрогенія – у 44 % пацієнток; гіперпролактинемія – у 24 % дівчат; у кожної третьої, частіше в 1 групі – гіперкортизолемія. Визначені особливості імунологічного стану пацієнток з АМКПП: підвищення ряду прозапальних цитокінів.

Встановлено високий відсоток рівня особистої тривожності як основної відповіді на стрес, яка супроводжувалась зниженням рівнів дофаміну, норадреналіну і підвищенням адреналіну та кортизолу.

Уточнені наукові дані щодо комплексної доплерометричної характеристики гемодинамічних порушень органів малого тазу при АМКПП в залежності від особливостей клінічного перебігу пубертату з урахуванням гормонального профілю та стану ендометрія. Встановлено підвищення систолічної, діастолічної і середньої швидкостей кровотоку зі збільшенням PI і RI, S/D в a. uterinаe і a. radialis, у порівнянні з контролем (р<0,05).

Створено алгоритм прогнозу виникнення та рецидивування АМКПП у дівчат-підлітків. Розроблено та апробовано комплексне ефективне лікування пацієнток з АМКПП, з включенням негормональних і гормональних методик, адекватної фізіотерапії і психопрофілактики.

**Практична значимість**.

Практичне значення проведеного дослідження полягає в ранньому діагностуванні, лікуванні та прогнозуванні АМКПП у хворих підліткового віку. Визначено екзогенні, ендогенні та соціальні фактори ризику виникнення маткових кровотеч у дівчат-підлітків, що дозволяє на підставі використання сучасних математичних методик (аналізу ієрархій)виявити осіб високого ризику ще до появи симптомів захворювання на базі визначення кінцевих пріоритетів впливу первинних факторів на виникнення АМКПП та їх рецидивів.

Встановлено, що пацієнтки з АМКПП потребують спеціалізованої гінекологічної допомоги (невідкладної та планової) і повинні бути виділеними в групи високого ризику з формування патологічного перебігу пубертату та виникненню порушень репродуктивної функції в майбутньому.

Комплексний аналіз клінічного перебігу захворювання в залежності від особливостей гормонального, імунологічного, гемостазіологічного та психологічного статусу з урахуванням віку і преморбідного тла дозволив розробити ефективні лікувально-профілактичні заходи у підлітковому віці, що сприяє збереженню репродуктивного потенціалу цього контингенту.

Результати, отримані в дисертації, впроваджені в практику роботи відділення дитячої гінекології ДУ «ІОЗДП НАМНУ»; кабінетів дитячої гінекології дитячих поліклінік №№ 1, 15 м. Харкова; КНП «МПБ №1» ХМР; відділення хірургії №4 КНП ХОР «ОДКБ №1» м. Харкова; КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР, м. Запоріжжя.

Отримано Деклараційний патент України на корисну модель: «Спосіб лікування маткових кровотеч пубертатного періоду», №119307 від 25.09.2017 р. Бюл. №18).

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз та узагальнення джерел вітчизняної та зарубіжної літератури з досліджуваної проблеми. Особисто дисертантом виконане клінічне обстеження, лікування хворих та їх динамічне спостереження, сформовано базу даних, проведено статистичну обробку результатів, вивчення особливостей перебігу пубертату у дівчат з аномальними матковими кровотечами пубертатного періоду, розроблення системи прогнозування, профілактики та лікування цього контингенту з урахуванням психосоматичного стану пацієнток. Автором здійснено підготовку наукових результатів до публікації та докладено матеріали дисертації на наукових форумах.

**Апробація результатів дослідження.** Результати проведених досліджень були представлені і обговорені на вітчизняних та іноземних наукових форумах: XX Іnternational scientific and practical conference of young scientists and students, 2013, Kharkiv; The 18th World Congress of Gynecological Endocrinology. 2018, Italy; Науковому симпозіумі з міжнародною участю «Гіпоменструальний синдром у дівчат-підлітків (патогенез, профілактика, віддалені наслідки)», ДУ «ІОЗДП НАМНУ», Харків, 2017; International scientific interdisciplinary congress (ISICVIII-Х), Kharkiv, 2015-2017; міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», Харків, 2016; Львівському медичному форумі, Львів, 2019; обласних конференціях "Актуальні питання акушерства, гінекології та дитячої гінекології" і на засіданнях наукового товариства Асоціації акушерів-гінекологів (Харків, 2015-2019).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць: 7 статей у спеціалізованих фахових виданнях (в тому числі 3 – в іноземних), 8 тез. Отримано деклараційний патент України на корисну модель «Спосіб лікування маткових кровотеч пубертатного періоду» - № 119307; опубл. 25.09. 2017, Бюл.№18.

**Обсяг і структура дисертації**: Робота викладена на 157 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, розділу огляду літератури (із 3-х підрозділів), 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій. Перелік використаної літератури включає 169 джерел. Дисертація ілюстрована таблицями та рисунками.

**Розділ 1**

**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ У ПЕРІОДІ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ**

**(огляд літератури)**

**1.1. Патогенетичні механізми розвитку аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду**

Актуальність проблеми АМКПП зумовлена їх вираженим впливом на здоров'я дівчат - анемізацїєю організму, психоемоційними розладами, а також віддаленими наслідками, такими як безпліддя, порушення гормональної та менструальної функцій [32, 47, 68, 72, 74, 99, 113, 151].

Роботи багатьох дослідників дозволяють віднести порушення різних ланок репродуктивної системи, в тому числі АМКПП, до поліетіологічних захворювань [11, 88, 141]. Однією з основних причин оваріальних розладів сучасні автори вважають антенатальну патологію, що веде до внутрішньоутробної неповноцінності гонад, що зумовлені порушеннями центральних регулюючих ланок статевої системи [36, 38, 159].

На сучасному етапі формування здоров'я підлітків відбувається під впливом комплексу несприятливих факторів - техногенних, соціально-економічних, біохімічних та інших [2, 13, 17, 30, 62]. На думку багатьох вітчизняних авторів, збільшення числа підлітків з порушенням менструальної функції (ПМФ) може бути пов'язано з погіршенням екологічної обстановки в нашій країни, з несприятливими соціально-побутовими та матеріальними умовами життя деяких груп населення, зі збільшенням числа дітей, що мають уроджені і хронічні соматичні захворювання [7, 18, 33, 97, 100, 106].

АМКПП - є найбільш тяжкою патологією, що складає до 30 % всіх звернень з гінекологічними захворюваннями у дівчат-підлітків. Вони обумовлені відхиленнями у формуванні ендометрію, що пов'язані з порушенням циклічної продукції стероїдних гормонів з моменту першої менструації і до 18 років [14, 40, 41, 44, 49, 130, 155].

АМКПП - узагальнене поняття, що включає зміни регулярності і частоти менструацій, тривалості кровотечі або кількості крові, що втрачається. Причини аномальних маткових кровотеч (АМК) у дівчат-підлітків досить різноманітні: це і психічні або фізичні стреси, перевтома, гіповітаміноз, дисфункція залоз внутрішньої секреції, перенесені гострі або хронічні інфекційні захворювання, ускладнення у матері під час вагітності, пологів, інфекційні захворювання батьків, штучне вигодовування і т.п. [5, 27, 81, 83, 93, 157, 161]. Провокуючим фактором для АМКПП, на думку більшості вчених, є стрес, емоційні та фізичні перевантаження, соматична патологія, порушення режиму праці та відпочинку [8, 12, 20, 23, 31, 55, 87, 91, 109, 138, 142, 167].

В основі патогенезу АМКПП лежить ановуляція, дефіцит прогестерону, пролонгування підвищення секреції лютеїнізуючого гормону і тестостерону, що характерно для періоду пубертату [3, 51, 71, 143, 144, 145]. При цьому зміни протікають на тлі вегетативної нестійкості і напруги адаптаційно-компенсаторних можливостей підліткового організму, що не завжди враховується гінекологами [114, 121].

Можливою причиною рецидивів і ускладнень АМКПП є недостатня оцінка ініціюючого і основного факторів патогенезу захворювання, так як нерідко при спостереженні дівчат клініцисти зупиняються на етапі досягнення гемостазу, тим самим підміняють захворювання всієї репродуктивної системи одним із симптомів - матковою кровотечею. Більш ніж у 50 % випадків патогенез захворювання залишається нез'ясованим, що обумовлює неможливість використання уніфікованого підходу до лікування дівчат-підлітків [39, 116, 117, 123, 125, 134, 146, 152].

Перебіг вагітності та пологів у матері визначає стан репродуктивного здоров'я дівчинки [3, 16, 52, 59, 108, 135, 149]. Відомо, що АМК частіше формуються у дівчаток, що народились від матерів, вагітність яких протікала на тлі звичного невиношування, прееклампсії, фето-плацентарної недостатності (ФПН), що сприяла розвитку синдрому затримки розвитку плоду (СЗРП) [35, 61, 118, 128].

Деякі автори вказують на порушення згортання крові як одну з причин АМК. Вважається, що пубертатні кровотечі представляють собою перші клінічні прояви порушень системи гемостазу [24, 25, 42, 46, 57]. При дослідженні системи гемостазу у здорових дівчат і дівчат з АМК автор виявила зміни, що залежать від тривалості захворювання і величини крововтрати: для дівчат з незначними тривалими кровотечами була характерна компенсаторна гіперкоагуляція [22, 150, 107, 158].

Внутрішньоматковий гемостаз в період менструації досягається не тільки шляхом утворення дрібних тромбів в спіральних артеріолах, але і за рахунок їх скорочення [90, 99]. Потужними вазоконстрикторами є ендометріальні ендотеліальні фактори - ендотелін, що трансформує фактор росту, фактори некрозу пухлини. Недостатня продукція цих біологічно активних речовин може збільшити тривалість кровотечі і, таким чином, сприяти виникненню менорагій [28, 128, 130]. Крім зміни судинної стінки, виникненню кровотечі сприяють підвищення чутливості ендометрію до естрогенів, що призводить до гіперпластичних процесів матки [40, 49, 56].

До патогенетичних механізмів розвитку АМКПП відносять також психічні травми і фізичні перевантаження. Стресорний вплив супроводжується активацією системи гіпоталамус- гіпофіз-кора надниркових залоз, внаслідок чого порушується секреція гонадоліберину і, відповідно, гонадотропних гормонів. В результаті виникає персистенція фолікулів, що призводить до змін продукції статевих гормонів. Відомо також, що збільшення секреції АКТГ при стресах може призводити до зменшення секреції лютропіну (ЛГ), в зв'язку з чим порушується процес овуляції; наслідком останнього буває персистенция або атрезія фолікулів. Особливо несприятливим, на думку ряду авторів, є періодичний психотравмуючий вплив, так як саме тривале емоційне напруження супроводжується підвищенням активності надниркових залоз [59, 140]. До такого негативного впливу можна віднести несприятливий клімат в родині, проблеми з однолітками, надмірні навантаження в навчальних закладах, незбалансоване харчування і т.п. [4, 6, 13, 54, 64, 166]. Найчастіше відзначається поєднання впливу декількох факторів, які заважають встановленню правильних взаємин у нервово-ендокринній системи підлітків [5, 34, 92, 95, 160].

Фізіологічний перебіг періоду статевого дозрівання характеризується закономірною зміною гормональних показників. При дослідженні ендокринологічних параметрів у дівчаток в пубертатному періоді виявлено поступове підвищення концентрації гормонів гіпофізу, яєчників і надниркових залоз, крім пролактину [30, 39, 45, 60, 65, 71, 89]. За даними інших дослідників, за 1 - 2 роки до настання першої менструації значно збільшувався вміст ЛГ, ФСГ і естрадіолу. Рівень пролактину зростає за 2-3 роки до менархе, але потім знижується і залишається зниженим протягом року, що передує менархе [11, 39, 163]. Є також думка про роль нічних піків пролактину в ініціації процесу статевого дозрівання [19, 30, 98].

Прийнято вважати, що в основі патогенезу АМКПП лежать порушення нормального ритму секреції гіпоталамічних, гіпофізарних і яєчникових гормонів на тлі неспроможності нервово-рецепторного апарату різних ланок репродуктивної системи в період її вікової функціональної незрілості [7, 94, 111].

За сучасними уявленнями, дослідження рівня гонадотропних і статевих гормонів крові дозволяє отримати найбільш точну інформацію про стан різних ланок в ендокринній системі. За даними численних досліджень, гормональний гомеостаз при АМКПП не має чітко специфічних особливостей, може мати різні варіанти, що залежить від менструального віку і тривалості захворювання [28, 52, 75, 86, 110, 120]. Рівні ФСГ і ЛГ частіше знаходяться в нормі, але є порушення співвідношення ЛГ / ФСГ: на першому етапі захворювання; може бути тенденція до активації функції гіпофіза, а при рецидивуючих кровотечах - тенденція до зниження гонадотропної функції [119, 124]. Рівень пролактину частіше відповідає нормі. У 15 % випадків можуть бути транзиторні гіперпролактинемії, які не потребують специфічної терапії агоністами дофаміну [9, 45, 73, 127].

Встановлено, що вплив естрогенів на ендометрій здійснюється через взаємодію зі специфічними внутрішньоядерними ендорецепторами (ER). Синтез специфічних білків рецепторів естрогенів, від яких певною мірою залежить враженість дії естрогенів, знаходиться під генетичним контролем гена ER. Встановлено, що естрогени, незважаючи на наявність стероидної структури, є модуляторами мембранних функцій багатьох клітин та значно впливають на активність процесів ангіогенезу [5, 119]. В експериментальних дослідженнях на тваринах було показано, що естрогени індукують експресію фактору росту ендотелію судин і сприяють активації ангіогенезу [30, 44, 164]. Відносна гіперестрогенія в пубертатному періоді, обумовлена недостатністю лютеїнової фази циклу, призводить до відсутності адекватної секреторної трансформації і до розвитку гіперплазії ендометрія [12, 38, 148]. У ряді досліджень показано, що підвищення системної продукції судинно-ендотеліального фактору росту у пацієнток з матковими кровотечами може призводити до дизрегуляції циклічного ангіогенезу. Це може викликати неповноцінну секреторну трансформацією ендометрію, порушення процесів фолікулогенезу в яєчниках, ановуляцією і відносну гіперестрогенією [136, 137, 147]. Існує думка, що складні нейрофізіологічні процеси в певній мірі генетично детерміновані [17, 128]. Відомо, що наявність поліморфних варіантів генів асоційовано з різними захворюваннями [16, 59, 60, 116]. Можливо, наявність певних поліморфізмів ESR-1 і NOS3, може в певній мірі обумовлювати розвиток ендотеліальної дисфункції при маткових кровотечах пубертатного періоду [5, 156].

Деякими авторами був виявлений зв'язок АМКПП ні з календарним, а з менструальним віком: як правило, АМК виникають з настанням менархе або в перший рік після нього. Сезонність захворювання відсутня [44, 165]. При вивченні анамнестичних даних доведено, що 98,1 % дівчат з АМКПП в минулому перенесли не менше 3-4 дитячих інфекцій. Дівчата також часто хворіли простудними захворюваннями, особливо в пубертатному періоді (61,3 %). У 42,0 % відзначалися тонзиліти [132, 158].

Розвиток вторинних статевих ознак у пацієнток з АМКПП за всіма показниками у віці від 10 до 13 років випереджало таке у здорових дівчат, а в подальшому (14 - 17 років) розвиток вторинних статевих ознак практично не відрізнялося від показників здорових дівчат [22, 43]. При дослідженні зовнішніх і внутрішніх статевих органів у пацієнток з АМК виявлено, що розміри матки, її положення, розміри яєчників за даними ректо-абдомінального обстеження практично не відрізнялися від таких у здорових дівчаток відповідного віку [39, 103,163].

За літературними даними основними критеріями при постановці діагнозу АМК є скарги, дані анамнезу, об'єктивного, ректо-абдомінального обстежень, вагіноскопіі, ультрасонографії, рентгенографії черепа, тестів функціональної діагностики, лабораторних і гормональних методів дослідження. В окремих випадках показано діагностичне вишкрібання порожнини матки з гістологічним дослідженням зіскрібків ендометрію [7, 39, 128].

Диференційна діагностика спрямована, в першу чергу, на виключення ряду загальних захворювань, які можуть супроводжуватися матковими кровотечами: патологія крові, печінки, щитоподібної залози, надниркових залоз. Необхідно також виключити гормонально-активну пухлину яєчників, а іноді і злоякісне новоутворення тіла матки та піхви [74, 137].  
Перебіг фізіологічного періоду статевого дозрівання, на думку більшості фахівців, протікає в строго визначеній послідовності. Так, в препубертатному періоді починається «стрибок» зростання, з'являються перші ознаки фемінізації фігури, округлюються стегна за рахунок збільшення кількості і перерозподілу жирової тканини, починається формування тазу за жіночим типом, збільшується число шарів піхвового епітелію, у вагінальних мазках з'являються клітини проміжного типу [99].

В першу фазу пубертатного періоду (10 - 13 років) поступово розвиваються молочні залози, в клітинах епітелію піхви починається пікноз ядер, в мікробіоцінозі піхви з'являються лактобацили. Наступним етапом є початок статевого оволосіння - пубархе (11 - 12 років). Завершує цей процес наступом першої менструації - менархе (у віці близько 13 років), яка збігається в часі з закінченням швидкого зростання тіла в довжину [36, 159].

У другу фазу пубертатного періоду (14 - 17 років) молочні залози і статеве оволосіння завершують розвиток, останнім закінчується оволосіння пахвових западин, яке починається в 13 років. Менструальний цикл набуває овуляторного характеру, відбувається зупинка росту тіла в довжину і триває формування кісток тазу [36, 43].

У здорових дівчат з регулярним менструальним циклом базальна температура в більшості випадків двофазна, але може бути і монофазною. При двофазній температурі частою її особливістю є укорочена гіпертермічна фаза. У дівчат-підлітків з АМК базальна температура є монофазною; її періодичні підвищення не пов'язані з рівнем екскреції статевих гормонів [38, 40].

Цитологічну картину вагінального мазка вважають «гормональним дзеркалом» організму. Вивчення кольпоцитограм у здорових дівчат і дівчат з АМК показує, що на зміну естрогенній насиченості організму найбільш чутливо реагують індекс дозрівання (ІД) і каріопікнотичний індекс (КПІ). Разом з тим, кількісне співвідношення між рівнем екскреції естрогенів, ІД і КПІ визначається не завжди [13, 66].

За даними деяких авторів, показники ступеню зрілості внутрішніх статевих органів у пацієнток з АМК корелювали з результатами антропометрії, розвитком вторинних статевих ознак [7, 14, 93]. Аналіз структурних змін в яєчниках, за даними ультразвукового дослідження, показав, що у пацієнток з АМК множинні фолікули виявлялися у 24 % на 6 - 9 день менструального циклу, а у 12 % - фолікули зберігалися до 21 - 23 дня. Зміни, що відбувалися в яєчниках, відповідали структурним змінам ендометрію [39, 103, 119].

Враховуючи морфо-функціональні ознаки, ці кровотечі поділяють на овуляторні та ановуляторні [125]. Овуляторні маточні кровотечі можуть наступати в результаті недостатності фолікулінової фази циклу, патології гіпофізарної системи, стресових станів, нервово-психічних розладів, авітамінозів, екстрагенітальних захворювань, порушення згортання крові. Будь-які порушення в одній із ланок у цій складній системи ланцюгів призводять до зміни яєчникових циклів і, в зв'язку з цим, до порушення продукції стероїдних гормонів [8, 35, 149]. У таких хворих менструальний цикл скорочений до 14-21 дня за рахунок зменшення тривалості фолікулінової фази до 7 - 8 днів при збереженій лютеїновій фази [95, 163]. Недостатність лютеїнової фази виникає внаслідок дефіциту ЛГ і полягає в неповноцінному розвитку жовтого тіла або його передчасної загибелі. Можливий також крововилив у жовте тіло, що розвивається, або наявність недостатньої реактивності ендометрію, який не піддається повному секреторному перетворенню і не може повноцінно відторгнутись. Тривалість циклу за часом збережена, фоллікулінова фаза його повноцінна, але лютеїнова - недостатня, внаслідок чого до і після менструації виникають більш-менш рясні кров'янисті виділення [117].

До групи овуляторних кровотеч відносяться також кровотечі під час овуляції, що тривають від кількох годин до 3-4 днів. Викликані вони порушенням співвідношення естрогенів і прогестерону в сторону зниження естрогенів. Овуляторні кровотечі можуть чергуватися з ановуляторними [48, 147].

В основі патогенезу ановуляторних маткових кровотеч лежить відсутність овуляції і секреторної трансформації ендометрія з розвитком в ньому гіперпластичних процесів. Клінічно ановуляторні кровотечі характеризуються періодом затримки менструації, що змінюються кровотечею, тривалістю більше 7 днів. Виникати вони можуть при тривалій персистенції фолікула, короткочасної ритмічної персистенції фолікула, тривалому функціонуванні атретичних фолікулів [25, 72, 158]. Патогенез даного варіанту аномальних маткових кровотеч обумовлений відсутністю циклічного овуляторного піку гонадотропінів при збереженні рівня їх базальної секреції, достатньому для стимуляції фолікулинової фази циклу. У зв'язку з тим, що овуляція не настає, спостерігається тривала естрогенна стимуляція ендометрію, в наслідок чого, з'являється надмірне розростання функціонального шару ендометрія, його розпушення, застійне повнокров'я, розширення просвіту залоз до кістозних порожнин. При зниженні рівня естрогенів внаслідок зворотного розвитку фолікула, виникають кровотечі, значні як за тривалістю, так і за об’ємом крововтрати, оскільки у цих хворих також підвищена проникність судинної стінки внаслідок порушень в ферментній системі [28, 119].

Таким чином, відповідно до думки більшості авторів, провідними етіологічними факторами АМКПП є: порушення вікової еволюції гіпоталамо-гіпофізарної системи, стресові стани, нервово-психічні розлади, авітамінози, екстрагенітальні захворювання, порушення згортаючої системи крові [99, 139].

Будь-які відхилення в одному з ланцюгів цієї складної системи призводять до змін яєчникових циклів та, в свою чергу, до порушення синтезу оваріальних гормонів. Внаслідок цих змін у ендометрії виникають морфологічні зміни, що сприяють виникненню маткових кровотеч [154,158].

В літературі переважно висвітлені гормональні механізми виникнення АМК, а вплив соматичних чинників розглядається через призму гормональних порушень і змін гемостазу. В даний час не розроблені критерії, які визначали б готовність організму до менструальної функції. Вивчення адаптаційних можливостей організму при АМКПП повинні лягти в основу заходів до планової підготовці до першої менструації, що робить тему дослідження актуальною і сучасною.

**1.2. Нейроендокринна регуляція в періоді статевого дозрівання у дівчат-підлітків.**

Нормальний менструальний цикл у пубертатному періоді характеризується ритмічними змінами в організмі дівчат-підлітків, що контролюється діяльністю нервової і ендокринної систем. Характер менструального циклу відображає взаємозв'язок в системі регуляції гіпофіз - гіпоталамус-яєчники - матка [14, 89]. На формування та розвиток репродуктивної системи в періоді статевого дозрівання впливають як екзогенні, так і ендогенні фактори впливу [20, 49, 118].

Стан менструальної функції в підлітковому віці є критерієм подальшого репродуктивного благополуччя [17, 29, 169]. Підлітковий період триває від початку статевого дозрівання до настання фізіологічної та соціальної зрілості, тому що в процесі статевого дозрівання дівчаток виділяють два періоди: препубертатний - з 8 років до менархе і пубертатний: перша фаза (підлітковий період) - з менархе до 16 років; друга фаза (юнацький період) - з 16 до 18 років [65, 92]. Протягом цього відповідального і важливого періоду відбувається формування вторинних статевих ознак, фізичного розвитку жіночого організму. До завершення періоду статевого дозрівання, навіть при регулярному менструальному циклі, репродуктивна система має значну лабільністю і особливо чутлива до впливу несприятливих екзогенних і ендогенних факторів [58, 144].

Репродуктивна система має 5 рівнів регуляції і організована за ієрархічною структурою: нижче лежачі рівні регулюються  
встановленими вище, згідно з принципом зворотного зв'язку [27, 55, 93]. Вищим рівнем регуляції репродуктивної системи є кора головного мозку. Потік інформації, що надходить із зовнішнього світу, трансформується в нервові імпульси і передається на нижчий рівень регуляції, вносячи свої корективи. У багатьох дівчат в початковому періоді пубертату відзначається значна збудливість і лабільність як центральної, так і вегетативної нервової системи (ВНС) [18, 28, 67, 153, 161]. Причинами нестабільності нервової системи можуть виступати гострі і хронічні стреси, зміни кліматичних умов, порушення режиму праці та відпочинку [23]. На тлі вегетативного дисбалансу відзначаються різні соматичні захворювання, наприклад, розвиток хронічної гастродуоденальної патології або синдром хронічної втоми. Порушення розвитку репродуктивної системи можуть базуватися на відхиленнях у регуляції ВНС, зниженні адаптації, тощо [11].

Гіпоталамус займає проміжне місце між органами нервової і ендокринної систем, оскільки є домінуючим регуляторним органом нейроендокринної системи [69, 82. 163]. Гіпоталамус - своєрідний  
біологічний годинник організму, система саморегуляції, автоматизації нейрорегуляторних механізмів, що аналізує зовнішню і внутрішню інформацію, забезпечує гомеостаз організму. Гіпоталамус - ключова ланка, функції якого регулюються нейропептидами центральної нервової системи (ЦНС) і яєчниковими стероїдами, згідно з механізмом зворотного зв'язку. Інтенсивне кровопостачання пояснює швидкість реакції гіпоталамуса на порушення в гуморальному середовищі організму [68, 133]. У репродуктивному періоді гіпоталамус секретує ГнРГ, що є показником зрілості нейросекреторних структур гіпоталамуса. Аденогіпофіз і гіпоталамус представляють єдину функціональну систему. При цьому гормонопоез гіпофізу пов'язаний з виробленням рилізинг-фактору ФСГ і ЛГ, відбувається посилення інгібуючої функції ЛГ, моделюється провідний механізм зворотного зв'язку між гіпоталамо-гіпофізарною ланками і гонадами протягом менструального циклу. Очевидно, що гіпоталамо-гіпофізарна система взаємопов'язана і взаємозалежна з усіма органами і системами організму [121].

Порушення вироблення пролактину (ПРЛ) є однією з причин порушень становлення менструальної функції в періоді статевого дозрівання [59, 119]. Відомо, що ПРЛ має широкий спектр біологічних функцій, при цьому у 8-15 років ПРЛ індукує телархе, а в 15-17 років - регулює становлення овуляторного менструального циклу. Оптимальний рівень ПРЛ підтримує нормальне становлення репродуктивної системи [50, 137].

Збільшення рівня пролактину відзначається при різних ендокринних і соматичних захворюваннях. Гиперпролактинемія веде до розладів циклічного гормонопоезу гонадотропинів, знижує амплітуду «піків», частоту секреції ЛГ, пригнічуючи дію гонадотропинів на гонади, що веде до розвитку хронічної ановуляції, а іноді, до синдрому гіпогонадизму [119]. Високий рівень ПРЛ в фолікулярній рідини перешкоджає фолікулогенезу, при цьому блокуються рецептори до ЛГ в гонадах. При гіперпролактинемії і хронічній ановуляції пригнічуються процеси апоптозу в ендометрії, що веде до розвитку гіперплазії [15, 49].

У сучасній літературі широко описані порушення менструальної функції на тлі гіперпролактинемії, але практично залишаються невивченими порушення, що пов'язані зі змінами рівня пролактину в періоді статевого дозрівання. Спільне функціонування нервової та ендокринної систем базується на взаємодії хімічних сигнальних речовин, нейромедіаторів і нейрогормонів, що передають нервові сигнали з нервового закінчення на інші нервові клітини або на клітини периферичних органів [88, 164].

Зараз відомі три провідні нейромедіаторні форми: нейропептиди, амінокислоти, моноаміни. Амінокислоти здійснюють як збуджуючу, так і гнітючу дію. Адреналін (А) - ключова субстанція у збудливих трансмітерних з'єднаннях. Гамма-аміномасляна кислота і гліцин є інгібіторними амінокислотами. Моноаміни - транслятори включають катехоламінергічні (А, НА і ДА) і серотонінергічні трансмітери. Пептиди містять нейрони гіпоталамуса, що представлені як нейросекреторні нейрони. Пізніше було встановлено, що гіпоталамичні нейропептиди впливають на різні ділянки мозку, периферичну нервову систему і представлені в багатьох периферичних тканинах і в біологічних рідинах організму. Знаходження нейропептидів в тканинах багато в чому обумовлює фізіологічні функції організму [84, 153].

Вивчення проблеми вегето-гормональних взаємозв'язків у дівчат-підлітків надзвичайно актуально і може призвести до створення фізіологічних, нешкідливих і патогенетично обґрунтованих методів лікування.

Загальновідомо, що норадреналін (НА) є основним медіатором симпатичної нервової системи, який при надходженні в кров сприяє порушенню симпатичного відділу нервової системи як нейромедіатор і як гормон. Норадренергичні волокна беруть участь в секреції тропних гормонів передньої долі гіпофіза. Показано зміну концентрації НА в гіпоталамусі в залежності від фази естрального циклу у щурів. Його вплив на α- і β-адренорецептори призводить до судинного спазму і активації симпатичного відділу ВНС [30, 89].

Вікова динаміка НА дещо інша, ніж А. Так, значні підвищення цього медіатора спостерігається з 1 - 6 місяців. Потім піки можна виявити в 7 - 23 місяців, 2-3 роки, 4-5 років, 6-7 років, 14 - 16 років, 17-29 років, 30 - 50 років з подальшим зниженням з віком. Отже, незважаючи на незначні коливання виділення А і НА відзначається прямий зв'язок їх збільшення з віком [27, 160]. Показано, що абсолютна активність симпато-адреналової системи у дітей 4-15 років менше, ніж у дорослих, проте вже в 12 - 15 років відзначається близька до дорослих відносна активність гуморального і медиаторного ланок цієї системи: інактивація А і НА, підвищення співвідношення дофаміну (ДА)/ДОФА [81, 112, 114].

Відомо, що симпато-адреналова система була першою системою, яка досліджена експериментально, з точки зору участі її в розвитку емоцій і їх регуляції. В наступні роки дослідження йшло в основному в двох напрямках. Одне з них - зіставлення фізіологічних реакцій, що виникають в організмі людини при введенні А і НА з фізіологічними змінами, що виникають при різних емоційних реакціях: страх, біль, агресивність, депресії і т.п. [9, 10, 113, 117]. До цих робіт тісно примикають фармакологічні дослідження, в яких вивчався вплив речовин, що викликають зрушення в адренергічних механізмах нервової системи на розвиток поведінкових і емоційних реакцій [81, 82, 121, 122]. Іншим аспектом цієї проблеми стало зіставлення зміни вмісту катехоламінів в організмі з різними видами нервово-емоційної напруги. Ці роботи стали з'являтися після розробки і впровадження чутливих методів визначення вмісту катехоламінів в біологічних рідинах і тканинах [33].

Катехоламіни - це медіатори і гормони симпатоадреналової системи, що утворюються в мозковій речовині надниркових залоз. В першу чергу, до них відносяться НА і А. Крім цього, найважливішим з моноамінів є ДА [44, 163].

Причиною диференціальних зрушень екскреції катехоламінів є збудження специфічних зон гіпоталамуса, що відповідають за розвиток депресії, страху, поганого настрою, або люті, що призводить до селективної продукції А або НА. Біохімічні дослідження, в яких вивчався вміст катехоламінів в сечі і крові, також підтвердили цю концепцію. В останні роки з'явилися роботи, в яких зроблена спроба пов'язати зміну секреції НА з концентрованістю уваги і з розумовою напругою, а А - із загальним станом збудження [79, 147].

Деякі дослідники пов'язували зміни секреції катехоламінів з характерологічними особливостями людини. У темпераментних, честолюбних людей під час роботи в денний час виділення НА було вищим, ніж у людей з протилежними рисами характеру [4, 6]. Вважають, що екскреція катехоламінів залежить не стільки від характеру і спрямованості нервово-емоційної напруги, скільки від сили стресового впливу і фази зміни симпатико-адреналоваой активності, а також від ступеню адаптації до стресу.  
При аналізі зміни вмісту катехоламінів в тканинах у тварин при різних видах стресових впливів були виявлені основні етапи зміни обміну катехоламінів при стресі, що характеризується рядом специфічних зрушень. У зв'язку з цим можна припустити, що і при нервово-емоційному стресі у людини зміни екскреції катехоламінів залежать від фази неспецифічних змін, викликаних стресовим впливом [23, 54].

Важливу роль в процесах секреції гонадотропного регулятора репродуктивної системи - гонадоліберина мають катехоламіни, передають імпульс нервовим клітинам гіпоталамуса, які трансформують його на мову ендокринної системи. Дофамін, що гальмує гормонопоез пролактину гіпофізом, пригнічує секрецію гонадоліберину, зменшує його ритмічне виділення. Серотонін, при накопиченні в гіпофізі, може впливати на гіпофіз, минаючи гіпоталамус. Норадреналін стимулює вивільнення ЛГ.

Нестабільність нервової системи, яка проявляється у більшості дівчат в підлітковому віці, може бути провідним фактором при становленні репродуктивного циклу. Роль симпато-адреналової системи і її взаємодія з гормонопродукціей яєчників у дівчат підліткового віку вивчена недостатньо [89].

В даний час регуляція менструального циклу залишається однією з найбільш обговорюваних тем наукових дискусій. Велика увага приділяється підлітковому віку, як періоду ризику формування ранніх репродуктивних розладів на тлі фізіологічної надниркової гіперандрогенії, гіпопрогестеронеміі, нестійкого ритму виділення гонадотропінів і частою хронічною ановуляцією [117]. Для підлітків характерна вегетативна лабільність і напруга адаптаційно-компенсаторних механізмів [100].

ВНС грає провідну роль в підтримці нормального стану внутрішнього середовища організму, за допомогою якої регулюється функція статевих залоз, що впливає на формування репродуктивного здоров'я [88]. Гіпоталамус, гіпофіз є координуючими залозами ВНС, а сумісно з нейромедіаторами є провідними регуляторами репродуктивної системи. Сучасне вивчення механізмів порушення менструального циклу і вегето-гормональних взаємозв'язків при АМКПП надзвичайно актуально, що призводить до патогенетическому обґрунтуванню і розробці оптимальної діагностики, профілактики та лікування АМК у дівчат-підлітків [79, 129, 141].

Регуляція статевого розвитку забезпечується дією трьох основних гормональних рівнів: центрального, що включає кору головного мозку, ядра гіпоталамуса, епіфіз, аденогипофиз; периферичного, що включає статеві залози, надниркові залози, гормони та їх метаболіти; тканинного, що включає специфічні рецептори в органах-мішенях. Система регуляції статевої функції підпорядкована принципу координації позитивних і негативних зворотних зв'язків між різними рівнями [8, 19, 61].

Відзначають деякі характерологічні особливості пацієнток з АМК - високу частоту лабільного, астеноневротичного, сенситивного і психоастенічного типу акцентуації особистості у цих дівчаток, наявність психотравмуючих чинників в анамнезі, що свідчить про виражений вплив центральної ланки регуляції на патогенез АМКПП [128, 130].

В пубертатному періоді починається дозрівання нейронів і аксонів гіпоталамуса, відбувається розвиток термінальних закінчень аксонів. Завдяки цьому розвиваються синаптичні зв'язки і полегшується передача нервових імпульсів в нейросекреторні нейрони, що секретують рилізинг-фактори, які надходять з потоком крові по портальній системі в аденогіпофіз [26, 27, 129, 131]. Дозрівання включає також розвиток рецепторів статевих стероїдів, перш за все, естрадіолу. Цей процес в фізіологічних умовах починається в ранньому дитинстві і завершується в кінці пубертатного періоду [22, 145].

Таким чином, вивчення причин і встановлення механізмів розвитку АМКПП, розробка методів ранньої діагностики, лікування та профілактики має не тільки наукове, а й практичне значення для зниження гінекологічної захворюваності у дівчат-підлітків, а також профілактики акушерської патології, ендокринних форм безпліддя, передракових захворювань ендометрія у майбутньому.

**1.3. Сучасні методи терапії аномальних маткових кровотеч у підлітковому періоді**

Лікування при АМКПП переслідує три мети: необхідно, по-перше, зупинити кровотечу і відшкодувати крововтрату, по-друге, усунути причину кровотечі і, по-третє, відновити нормальний менструальний цикл [132, 161].

Вибір методу лікування АМКПП повинен бути продовженням діагностичного обстеження дівчат-підлітків, що випливає з комплексу анамнестичних, клінічних та лабораторних даних про пацієнтку. Лікувальна дія повинна орієнтуватися на стан органів репродуктивної системи, концентрацію гормонів, даних УЗД, нервово-психічного стану дівчинки, умови її перебування, мікроклімат в сім’ї, стан загального здоров’я та наявності соматичної патології [54, 67, 72, 77, 88].

Лікування АМКПП повинно проводитись згідно Наказу МОЗ № 353 від 13.04.2016р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах».

Поліетіологічность і різноманіття форм АМКПП нерідко призводять до запізнювання лікувальних заходів. Частіше це виражається несвоєчасною або неадекватною оцінкою ендокринних порушень або структурних змін та пухлинних утворень в ендометрії, судинної структури біометрію, тощо. Іноді трапляється відсутність належної уваги до стресових ситуацій та психоемоційних порушень у дівчат – підлітків при маткових кровотечах в період статевого дозрівання [36, 143].

Існуючі способи гемостазу, а також методи нормалізації менструального циклу полягають, в основному, в призначенні гормональних препаратів, однак ефективність даної терапії часто знижується через наявність супутньої патології пацієнтки. Нерідко короткочасний ефект лікування гормональними препаратами досить швидко змінюється рецидивом основного захворювання, або веде до загострення супутньої патології [70, 158]. Отже, проблему ефективності гормональної терапії хворих з АМКПП не можна вважати повною мірою вирішеною. Очевидно актуальним питанням є необхідність більш чіткого обґрунтування терапевтичної тактики і профілактичних заходів при АМКПП у дівчат-підлітків [68, 98].

Головною метою медикаментозного лікування аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду є: зупинка кровотечі, щоб уникнути гострого геморагічного синдрому; антианемічна терапія; корекція психічного статусу; стабілізація і корекція менструального циклу і стану ендометрію [19, 70, 96, 123].

При надходженні пацієнтки з важким АМКПП до стаціонару часто виникають труднощі з оцінкою обсягу крововтрати. Звичайною практикою є з'ясування тривалості кровотечі і кількості використаних засобів для її зупинення. У процесі динамічного спостереження за пацієнткою з важкою матковою кровотечею корисно використовувати гравіметричний метод прямої оцінки крововтрати (порівняння ваги сухого і промоченого кров’ю всмоктуючого матеріалу) [35].

Показання до госпіталізації при АМКПП:

-гостра (інтенсивна) аномальна маткова кровотеча на тлі симптоматичної або гормональної медикаментозної терапії;

- зниження гемоглобіну (нижче 70-80 г / л) і гематокриту (нижче 30 %), нестабільна гемодинаміка, що загрожує життю;

- необхідність хірургічного лікування і гемотрансфузії.

Необхідно в першу чергу оцінити клінічні ознаки компенсованого геморагічного шоку як ускладнення АМКПП: з боку нервової системи – збудження, тахікардія (більше 150 % до норми спокою), похолодання кінцівок, подовження часу капілярного наповнення, слабкий периферичний пульс в порівнянні з центральним пульсом, АД в межах норми спокою, шоковий індекс (Альговера = ЧСС / АТ сист.) [1].

Виявлення описаного симптомокомплексу служить показанням до госпіталізації хворої з маточною кровотечею в реанімаційне відділення. Показаннями до проведення реанімаційних заходів в палаті інтенсивної терапії є : розвиток геморагічного шоку, АМКПП на тлі гемофілії, або інших ускладнень, олігурія (діурез знижений більш, ніж на 50 %), збільшення індексу циркуляції (rate-pressure product = ЧСС х АТ сист.) [146].

При гострій анемії показанням до переливання еритроцитарної маси є масивна крововтрата 25-30 % об'єму циркулюючої крові, що супроводжується зниженням рівня гемоглобіну нижче 70-80 г/л і гематокриту нижче 25 % з виникненням циркуляторних порушень. Переливання однієї одиниці еритроцитної маси (тобто близько 200 мл) підвищує, як правило, рівень гемоглобіну приблизно на 10 г/л і рівень гематокриту на 3 % (при відсутності триваючої активної кровотечі). Для дітей старшого віку гемотрансфузія здійснюється при рівні гемоглобіну менше 70 г/л, але при гострій кровотечі показання до переливання еритроцитарної маси можуть бути поставлені вже при рівні гемоглобіну 100 г/л, оскільки в перші години гостра крововтрата зазвичай не супроводжується падінням концентрації гемоглобіну [115, 123].

При хронічній анемії трансфузія донорської крові, її компонентів призначається тільки для корекції найважливіших симптомів, обумовлених анемією, які не піддаються основній патогенетичній терапії [116].

В процесі лікування пацієнток з АМКПП нерідко виникають показання до проведення інфузійно-трансфузійної терапії. При визначенні обсягу і швидкості введення сольових інфузійних засобів і розчинів глюкози слід виходити з того, що фізіологічна потреба в рідині у дітей 10 років становить 70-85 мл/кг, у віці 14 років і старше - 50-60 мл/кг. Потреба у воді відповідно до фізіологічних втрат розраховується за формулою Валлачі: 100 - (3 × вік в роках) = мл / кг / добу. У режимі нормогідратаціі обсяг рідини, що вводиться внутрішньовенно за 1 годину, для дітей старше 10 років становить 5 мл / кг / год [91].

Всім хворим з АМКПП показано призначення препаратів заліза для запобігання та профілактики розвитку залізодефіцитної анемії [104].

Основними напрямками профілактики залізодефіцитної анемії у дітей і підлітків є:

- забезпечення повноцінного харчування, що містить достатню кількість вітамінів і мікроелементів;

- своєчасна діагностика спадкових і хронічних захворювань, що сприяють розвитку залізодефіцитної анемії (захворювання шлунково-кишкового тракту - корекція недостатнього надходження екзогенного заліза, спадкові геморагічні захворювання - корекція надлишкових втрат заліза).

Терапія залізодефіцитних станів передбачає вирішення двох завдань: усунення причини дефіциту заліза та відновлення запасів заліза в організмі [88]. Усунення причини дефіциту заліза має на увазі забезпечення адекватного надходження заліза в організм, а при наявності надлишкових втрат заліза (крововтрати) - усунення їх причин [82].

При розвитку залізодефіцитної анемії відшкодувати дефіцит заліза без лікарських залізовмісних препаратів неможливо. Терапія при підтвердженні залізодефіциту залежить від ступеня анемії та наявності супутніх змін.

При анемії легкого ступеня показана терапія пероральними препаратами заліза. Мета терапії - не тільки нормалізація рівня гемоглобіну, а й відновлення запасів заліза в організмі [1, 122, 126].

З метою зупинки АМКПП препаратами першого вибору є інгібітори переходу плазміногену в плазмін (транексамова кислота) [15].

Інтенсивність кровотечі знижується за рахунок зменшення фібринолітичної активності плазми крові. Транексамова кислота призначається перорально в дозі 1 грам протягом першої години терапії, потім по 500 мг - 1,5 грама 3 рази на добу до повної зупинки кровотечі. Можливо внутрішньовенне введення по 10 мг/кг (не більше 600 мг) препарату протягом одної години, потім крапельне введення по 500 мг кожні 6-8 годин. Сумарна добова доза не повинна перевищувати 6 грамів. При великих дозах збільшується небезпека розвитку синдрому внутрішньосудинного згортання, а при одночасному застосуванні естрогенів виникає висока ймовірність тромбоемболічних ускладнень. Можливе використання препарату в дозуванні 1 грам 4 рази на добу з 1-го по 4-й день менструації, що зменшує обсяг крововтрати на 50 % [1, 28].

Існують переконливі дані про низьку ефективність (46 %) етамзілата натрію в рекомендованих дозах для зупинки інтенсивних маткових кровотеч.

Достовірно доведено, що істотне зменшення крововтрати у хворих з хронічними і гострими АМКПП спостерігається при застосуванні НПЗП і монофазних комбінованих оральних контрацептивів [1, 68].

НПЗП (мефенамінова кислота), за рахунок зниження активності циклооксигенази типу 1 і 2, регулюють метаболізм арахідонової кислоти, пригнічують продукцію простагландинів і тромбоксанів в ендометрії, зменшуючи обсяг крововтрати під час менструації на 30 - 38 % [52].

З метою підвищення ефективності НПЗП виправдано і доцільно додавання до них, з 4-5 дня від початку лікування, тренексамову кислоту, або гормональні препарати. Виняток становлять хворі з гіперпролактинемією, структурними аномаліями статевих органів і патологією щитоподібної залози [1, 15, 79].

Даназол у дівчат з АМКПП використовувати не доцільно через виражені побічні реакції (нудота, огрубіння голосу, випадіння і підвищення сальності волосся, поява вугрової висипки і гірсутизму). Комбіновані оральні контрацептиви (КОК), що містять і естроген і прогестаген, високоефективні для лікування АМКПП, обумовлених ановуляцією. У підлітків у віці до 18 років низькодозовані КОК є головним методом лікування кровотечі [67].

Пероральні низькодозовані контрацептиви з прогестагенами використовуються найбільш часто при АМКПП. Етинілестрадіол в складі КОК забезпечує гемостатичний ефект, а прогестагени - стабілізацію строми і базального шару ендометрію. Для зупинки кровотечі використовуються тільки монофазні КОК [133].

Існує безліч схем застосування КОК для гемостазу у АМКПП. Основною схемою гормонального гемостазу є застосування КОК в наступній послідовності: 1 таблетка 4 рази на день 4 дні, потім 1 таблетка 3 рази на день 3 дні, потім 1 таблетка 2 рази на день, потім 1 таблетка в день до кінця другої упаковки препарату. Однак, застосування КОК в зазначеному режимі, може сприяти серйозним побічним ефектам - підвищення артеріального тиску, розвитку тромбофлебитів, нудоти, алергії, тощо. Крім того, виникають складнощі у виборі антианемічної терапії [82].

З метою підвищення ефективності гемостатичної терапії виправдано і доцільно поєднане застосування НПЗП і гормональної терапії [10, 96, 98, 104, 122].

Тривалість першого циклу прийому КОК не повинна бути меншим за 21 дні, починаючи з першого дня від початку гормонального гемостазу [10, 26, 53, 140].

З метою корекції психічного статусу слід враховувати психологічний портрет дівчинки-підлітка з різним типом АМКПП. З медичних процедур і заходів застосовуються [97]:

- дотримання принципів деонтології;

- раціональне консультування в умовах доброзичливою і довірчої обстановки;

- створення лікувально-охоронного режиму;

- седативна і психотропна терапія з урахуванням особливостей психічного статусу дівчинки;

- регулювання ритму менструацій.

**Показаннями до хірургічного лікування** є: АМКПП на тлі клінічних та ультразвукових ознак поліпів ендометрія, або цервікального каналу, неефективність негормонального та гормонального лікування. Хірургічне втручання вимагає обов'язкового гістероскопічного контролю, тому має здійснюватися в стаціонарі, в якому працюють фахівці, є відповідна медична апаратура і можливості надання інтенсивної та реанімаційної допомоги [146].

Виявлення при обстеженні дівчат-підлітків з АМК об'ємного утворення в області придатків матки (ендометріоїдної, дермоідної, фолікулярної кісти або кісти жовтого тіла яєчника, персистуючої більше 3-х місяців) є показанням для хірургічного лікування переважно лапароскопічним доступом після зупинення кровотечі [162, 169].

Продовження кровотечі на тлі гормонального гемостазу є показанням для гістероскопії для уточнення стану порожнини матки та ендометрію [72].

Після досягнення контролю над кровотечею необхідний перехід до тривалої підтримуючої терапії. Тривалість гормональної терапії залежить від вираженості вихідної залізодефіцитної анемії і швидкості відновлення рівня гемоглобіну [105].

**Профілактика та реабілітація.** З метою попередження розвитку АМКПП доцільно виділення груп дівчаток-підлітків, що мають ознаки гемофілічних порушень, ризик розвитку та прогресування генітального ендометріозу, а також тривалого збереження ановуляторних менструальних циклів. Крім цього, до групи ризику розвитку АМКПП підлягають дівчинки, менструації у яких з'явилися у віці після 13 років, що мають запальні захворювання органів малого таза, порушення харчування, надлишкову масу тіла, пережили сильний психологічний стрес, професійно займаються спортом протягом перших років після менархе, тощо [85]. Крім цього, пацієнтки з АМКПП потребують постійного диспансерного спостереження 1 раз на місяць до стабілізації менструального циклу, потім можливо обмежити частоту контрольного обстеження до 1 разу в 3-6 місяців. Проведення ехографії органів малого тазу має здійснюватися не рідше 1 разу на 6-12 місяців. Всі хворі повинні вести менструальний календар і оцінювати інтенсивність кровотечі, що дозволить оцінити ефективність проведеної терапії. Дівчинки повинні бути поінформовані про доцільність корекції і підтримці оптимальної маси тіла (як при дефіциті, так і при надмірній масі тіла), нормалізації режиму праці та відпочинку [32, 50].

Прогноз при АМКПП, пов'язаних з патологією системи гемостазу або при системних хронічних захворюваннях, залежить від ступеня компенсації наявних порушень. Більшість дівчат-підлітків сприятливо реагують на медикаментозне лікування і протягом першого року у них встановлюються регулярні помірні менструації. Дівчата з АМКПП на тлі терапії, спрямованої на усунення запальних процесів, гальмування формування синдрому полікістозних яєчників протягом перших 3-5 років після менархе, рідко мають рецидиви маткових кровотеч [48].

Таким чином, АМКПП є однією з частих і важких форм порушення менструальної функції. Незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні патогенезу та розробці схем терапії АМКПП, проблема їх діагностики, лікування і профілактики залишається актуальною, так як існуючі методи терапії часто дають тимчасовий ефект і не виключають виникнення рецидивів захворювання. Найбільш часто з метою зупинки кровотечі застосовують засоби, що підвищують скоротливу діяльність матки, згортання крові, переливають кров, еритроцитарну масу, тощо [67]. Гормональну терапію застосовують як для зупинки кровотечі, так і з метою регуляції менструальної функції. Гемостатичний ефект різних препаратів неоднаковий і залежить від стану репродуктивної системи, без вивчення якого неможливе проведення цілеспрямованої терапії. За життєвими показаннями у дівчаток проводять вишкрібання порожнини матки [76].

Таким чином, вивчення причин і встановлення механізмів розвитку АМКПП у підлітків, розробка методів ранньої діагностики, лікування та профілактики має не тільки наукове, а й практичне значення для зниження гінекологічної захворюваності і профілактики акушерської патології, ендокринних форм безпліддя, передракових захворювань ендометрію.

**Розділ 2**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1. Групова та вікова характеристика дівчат-підлітків з аномальними матковими кровотечами**

Набір груп пацієнток здійснювався на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету, в КНП ХОР «ОДКБ №1» та в КНП «Міський пологовий будинок №1» ХМР. Під спостереженням знаходились123 дівчинки, з яких - 93 пацієнтки з АМКПП, що склали основну групу та 30 дівчат однолітків, - контрольна група.

Верифікація діагнозу проводилась у відповідності до наказу МОЗ України від 13.04.2016 р. №353 (Уніфікований клінічний протокол «Аномальні маткові кровотечі»). Усі пацієнтки були повністю інформовані про методи та об’єм досліджень. Використані в дисертаційній роботі методи дослідження проводилися з дотриманням прав людини, відповідно до діючого в Україні законодавства. Всі пацієнтки (або їхні батьки) надали письмову згоду на проведення дослідження.

Пацієнтки основної групи були розділені на 2 клінічні групи: 1 групу склали 44 пацієнтки 11-14 років, 2 групу - 49 дівчат-підлітків 15-17 років. До контрольної групи увійшли 30 дівчат однолітків (по 15 дівчат відповідних вікових категорій) без порушень менструальної функції.

Групи обстежених були однорідні, матеріал набирався на протязі 2014-2019 рр. Усі дослідження проводились в динаміці спостереження на момент госпіталізації до стаціонару, в процесі діагностики, диференціальної діагностики і лікування, а також в катамнезі.

*Таблиця 2.1.*

**Групова та вікова характеристика обстежених з аномальними матковими кровотечами пубертатного періоду**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи обстежених | Абсолютна кількість | (%) |
| 1 група,  11-14 років | 44 | 35,8% |
| 2 група,  15-17 років | 49 | 39,8% |
| Контроль  11-14 років | 15 | 12,2% |
| Контроль  15-17 років | 15 | 12,2% |
| Всього | 123 | 100% |

**2.2. Методи та методики обстеження досліджуваних хворих**

Вибір використаних в роботі методів дослідження визначався відповідно до галузевих стандартів обсягів обстеження в гінекології, рекомендацій з лабораторної діагностики та статистичних досліджень.

В ході дослідження всім дівчатам-підліткам проводився загальний клінічний і гінекологічний огляд, лабораторне обстеження (розгорнута гемограма, визначення рівня глюкози крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограма, бактеріоскопічне дослідження виділень зі статевих шляхів, гормональне обстеження), УЗД органів малого тазу, гістологічне дослідження отриманого матеріалу при проведенні інструментального хірургічного гемостазу, тестування, консультування за показаннями суміжними фахівцями. Огляд і лабораторні обстеження проводили як по прибуттю дівчат до стаціонару, так і при виписці.

**Клінічні методи дослідження.** З метою оцінки соматичного та гінекологічного статусу проводилось клінічне обстеження, яке включало опитування, збір скарг і анамнестичних даних дівчат з АМКПП. В процесі обстеження проводилось поглиблене вивчення анамнезу, із збором даних про наявні перенесені у ранньому дитинстві хвороби, алергічні реакції, оцінку особливостей перебігу перинатального періоду, анамнезу життя, родинного анамнезу (з'ясовувався соматичний та репродуктивний стан матерів дівчат), наявність соматичних та інфекційних захворювань, метаболічних і генетичних порушень, шкідливих звичок, вік настання менархе, характер менструальної функції. Вивчались умови побуту в родинах, вік та обставини статевого дебюту, соціально-психологічний фон.

Проводився огляд і посистемний аналіз соматичного стану здоров'я дівчат-підлітків за допомогою консультацій суміжних спеціалістів (оцінка серцево-судинної, травної, сечовидільної, нервової, ендокриної і дихальної систем), а також обстеження для формування діагнозу та визначення можливої причини наявності АМКПП.

Особливу увагу приділяли оцінці віку менархе, характеру становлення ритму менструацій, тривалості менструального циклу, інтенсивності та тривалості кров'янистих виділень, наявність больових відчуттів і вегетосудиних розладів. Уточнювалася наявність у пацієнтки досвіду сексуальних контактів, вік статевого дебюту, наявність і вид контрацепції.

Детально з'ясовувалися скарги дівчинки. Уточнювалися давність, тривалість і провокуючі фактори і можливі причини АМК, при рецидивах - методи зупинки попередньої кровотечі і проведена після неї реабілітація, тривалість ремісії. Детально вивчався спосіб життя пацієнток: характер і режим труда і відпочинку, харчування, психологічна обстановка в родині, наявність психологічних та фізичних навантажень, шкідливих звичок.

Фізичний розвиток пацієнток оцінювали за результатами соматоскопії і антропометрії. Вимірювали зріст, масу, індекс маси тіла (ІМТ). ІМТ розраховувався за методом Брея як співвідношення маси в кілограмах до довжини тіла в метрах, зведених в квадрат (ІМТ=маса, кг**/**зріст, м2). Отримані дані співставлялись з нормативами ВООЗ, згідно яким ІМТ, менший за 18,5 кг/м2, відповідає недостатній, 18,5 – 24,9 кг/м2, – нормальній, більше або дорівнює 25,0 – надмірній масі тіла, більше ніж 30,0 кг/м2 – ожирінню. Характер фізичного розвитку дівчат-підлітків також оцінювали за допомогою лінійних діаграм, розроблених в ІОЗДП АМН України [43, 47]. Визначались гармонійний і негармонійний фізичний розвиток (за рахунок дефіциту, або перевищення маси тіла; збільшення, або зменшення зросту у відповідності до віку пацієнток) [7, 36].

Статевий розвиток оцінювали за Tanner, Богдановою Е.А.[22]. При оцінці статевого розвитку аналiзували статеву формулу з визначенням рівня розвитку вторинних статевих ознак i характеру менструальної функції (МФ). Вичислювались бал вторинних статевих ознак та бал статевого розвитку. Методика ґрунтується на оцінці ступеня розвитку молочних залоз шляхом огляду та пальпації, оцінці лобкового та пахвового оволосіння з урахуванням його щільності, характеру і межі зростання волосся. Вторинні статеві ознаки виражалися загальноприйнятою абревіатурою Ма, Р, Ах, Ме, і складали статеву формулу. Де Ма позначало молочні залози, Р - оволосіння лобка, Ах - оволосіння пахвових западин, Ме - особливості характеру менструацій. У кожному показнику формули статевого розвитку виділялося кілька стадій [13, 14]. Проводилась морфометрія з визначенням особливостей морфотипів, що комплексно відображає характер як фізичного, так і статевого розвитку.

При спеціальному гінекологічному дослідженні, що включає бімануальний (при схоронності дівочої пліви - ректо- абдомінальний) огляд, оцінювали особливості будови і ступінь розвитку зовнішніх статевих органів, характер статевого оволосіння, стан *hуmen.* За показаннями проводилась вагіноскопія. У підлітків, що жили статевим життям – огляд статевих шляхів за допомогою гінекологічних дзеркал. При цьому оцінювались стан слизової оболонки вульви, піхви, шийки матки, характер і кількість виділень з піхви.

При ректоабдомінальному**/**піхвовому дослідженні визначали розмір, форму і положення матки, її рухливість, болючість, стан придатків, спайкового процесу в малому тазу, стан крижово-маткових зв'язок, наявність патології судин тазу (варикозної хвороби).

**Лабораторні методи.** Лабораторне обстеження по-перше, включало клінічні аналізи крові (розгорнута гемограма), загальний аналіз сечі, визначенн рівню глюкози в крові, білка та білкових фракцій у сироватці крові біохімічними методами, протромбінів час та протромбінів індекс, показники гемостазу: тромботест, час рекальцифікації плазми, фібринолiтичну активність сироватки, фібриноген крові, толерантність плазми до гепарину уніфікованими методиками. Досліджували групу і резус-належність крові, реакцію Васермана. Визначали печінкові проби (рівень білірубіну і його фракцій, холестерину, β-ліпопротеїдів). Стан окислювально-відновлю­вальних та енергетичних процесів визначали за активністю сироваткових ферментів: аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), екскреторних ферментів – лужної фосфотази, тимолової проби в кровi уніфікованими фотометричними методами на колориметрі КФК-2. Рівень сечовини визначали ферментативним уреазним методом, альбуміни та загальний білок - колориметричним методом, холестерин - колориметричним методом Ілька.

Рівень сироваткового заліза визначався колориметричним методом Генрі за допомогою наборів фірми „Laсhema” (Чехія). Дослідження проводили в клінічних лабораторіях стаціонарів, де перебували хворі під спостереженням і в лабораторії “Хелп”, м. Харків.

Для оцінки ендокринної функції гіпофіза і яєчників проводилося визначення рівнів гонадотропних і стероїдних гормонів в плазмі крові. При дослідженні гормонального статусу дівчат-підлітків було визначено концентрації ЛГ, ФСГ, ПРГ, Е2, Т, ПРЛ, К в сироватці крові методом ІФА з використанням стандартних тест-наборів «Biointernation», Франція.

Дослідження деяких показників симпато-адреналової системи визначали за допомогою встановлення концентрації катехоламінів (дофамін, адреналін та норадреналін) методом рідинної хроматографії на хроматографі (HPLC (Agilent) з ECD), Agilent Technologies (США), Recipe. Отримані дані порівнювали з віковими нормативними показниками [24, 30].

Відповідно до завдань, поставлених у роботі, обстеженим дівчаткам основної та контрольної груп проводились імунологічні дослідженняВизначась концентрація інтерлейкінів ІЛ1-β, ІЛ-1α, ІЛ-8 та ФНП-α методом ІФА за допомогою тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Россия) [130].

Дослідження системи гемостазу проводилихворим з АМКПП за різними показниками.Так, про загальний коагуляційний потенціал крові свідчили Тц, ЧР, ПТЧ, ТЧ, АЧТЧ, РФМК, які визначались за допомогою наборів реактивів науково-виробничої фірми **«**Simko-LTD», м. Львів.

При вивченні системи регуляції агрегатного стану крові як стабілізатор використовували 3,8 % розчин цитрату натрію. Підрахунок кількості тромбоцитів у капілярній крові проводили за методикою З. С. Баркаган [42].

За допомогою реактивів цієї ж фірми проводили визначення фібринолітичної активності плазми крові. Для встановлення концентрації фібриногену до розведеної цитратної плазми додавали розчин тромбіну і визначали час утворення фібринового згустку [24, 42, 90].

Установлення антитромбіну III (АТ-ІІІ) в плазмі здійснювали шляхом інкубації розведеної цитратної плазми зі стандартною кількістю тромбіну (частина тромбіну при цьому пов'язувалася з АТ-ІІІ), після чогоза часом згортання фібриногену визначали залишкову активність тромбіну.

Бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви проводилось методом мікроскопії пофарбованого по Граму мазка на склі. Визначалися кількість лейкоцитів, плоский епітелій, наявність паличкової та кокової флори, слиз, мікроорганізмів. За необхідності при наявності ознак запального процесу, проводилось бактеріологічне обстеження мікробіоценозу статевих шляхів.

**Інструментальні методи дослідження.** Ультразвукове і доплерометричне дослідження виконувалося за допомогою ультразвукового сканера "Siemens" (Німеччина), з використанням трансабдомінального датчика 3,5 МГц і трансвагінального датчика (6,5-7 МГц) у підлітків, що живуть статевим життям. При проведенні ехографії органів малого тазу оцінювалися розміри тіла і шийки матки, структура міометрія, товщина, ехоморфологія і ехогенність ендометрію. При дослідженні яєчників оцінювали їх розміри, вимірювали діаметр і структуру, з підрахуванням кількості фолікулів, оцінювався фолікулярний апарат, розташування фолікулів - дифузне або периферичне по відношенню до стромі, наявність утворень в яєчниках [98, 103]. Обсяг яєчників вираховували за формулою: V (см) = Д х Т х Ш х 0,5, де Д - довжина, Т - товщина, Ш - ширина яєчника (в см, 0,5 - коефіцієнт). Результати УЗД органів малого таза зіставляли з віковими нормативними показниками розмірів матки і яєчників дівчат [11].

УЗД у дівчат контрольної групи проводилось в I фазу циклу - на 5-7 день, у дівчат з АМКПП – при первинному обстеженні і в динаміці діагностики та лікування.

Характеристика стану кровотоку в маткових і спіральних артеріях проводилася за допомогою доплерометричного дослідження на момент обстеження хворих в стаціонарі. Дослідження у пацієнток контрольної групи проводили в першій фазі менструального циклу на 5-7 день від початку менструації.

Доплерометрія доповнювалася кольоровим допплерівським картуванням (КДК). Візуалізацію маткових артерій проводили в поздовжній площині на рівні переходу шийки матки в тіло. Спочатку отримували поздовжнє зображення шийки матки, а потім знімали датчик в латеральну сторону до тих пір, поки не починав чітко візуалізувати судинний пучок матки на рівні суправагінальної частини шийки матки. При цьому враховували, що діаметр маткової артерії в нормі менше діаметра вени, що її супроводжує. Колірний сигнал маткових артерій має мозаїчний характер, що свідчить про турбулентний тип кровотоку в цій судині. Кровотік в артеріях малого калібру ми визначали на радіальних артеріях - в середній третині товщі міометрію. При доплеровскому дослідженні звертали увагу на наступні параметри: ступінь і симетрія васкуляризації міометрію, візуалізацію ряду послідовних гілок судинного дерева матки (маткових, радіальних артерій), наявність як систолічної, так і діастолічної складової кровотоку в досліджуваних судинах.

Медіальніше біфуркації загальної клубової артерії реєструвався спектр кривих швидкостей кровотоку, типовий для судинної мережі з низькою резистентністю, у вигляді двофазної кривої з низькою пульсацією і високими диастолічними швидкостями [101]. Кровотік в спіральних артеріях реєстрували в зоні їх анатомічної проекції, в безпосередній близькості до базальної платівці ендометрію [101,155].

При проведенні доплерометричного дослідження розраховували індекси судинного опору в обох маткових і спіральних артеріях, індекс резистентності (IR), пульсаційний індекс (PI), систоло-діастолічне співвідношення (S/D). Проводили оцінку кривих швидкостей кровотоку в судинах матки - маткових і радіальних артеріях, які розташовуються в середній товщі біометрію і, на відміну від аркуатних, базальних і спіральних артерій, більш доступні для візуалізації [155]. На проекцію досліджуваної судини накладали доплерівський курсор з мітками контрольного обсягу, який максимально відповідає діаметру досліджуваної судини. Масштаб шкали спектра кровотоку встановлювали відповідно максимальному систоличному піку. Аналіз кривої, в разі відсутності перешкод і артефактів, проводили за допомогою автоматичних вбудованих програмних засобів.

**Дослідження психоемоційного стану.** Вивчення психоемоційного стану підлітків проводилося з використанням методик, адаптованих до відповідного віку: дослідження з використанням шкали соціальної адаптації (Holmes T.H., Rache R.H, 1967) і опитувальника Спілберга-Ханіна, що відображає рівень особистої тривожності.

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою пакетів прикладних програм Statistica 6,0 і статистичного аналізу Microsoft Office Exel 2003. Статистичний аналіз даних був проведений за допомогою пакетів прикладних статистичних програм BMDP, орієнтованих на аналіз біомедичних даних, а також методом Ст'юдента для зв'язаних вибірок, що реалізовані в програмі BMDP4F. Для аналізу зв'язку змінних використовували кореляцію Пірсона і рангову кореляцію Спірмена. Наявність кореляційної взаємозв'язку між показниками визначали при r > 0,3.

Для перевірки гіпотез про нормальний розподіл був використаний критерій χ2 Пірсона. Достовірність різниці між середніми значеннями ознак (Р) виявляли для рівнів значимості 0,05; 0,01 і 0,001. Алгоритм прогнозу перебігу та рецидивування АМКПП було створено на підставі використання сучасних математичних методик (аналізу ієрархій), Saaty T.L, 2016.

**РОЗДІЛ 3**.

**КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ**

**3.1. Характер пубертатогенезу дівчат-підлітків з матковими кровотечами**

В процесі обстеження встановлено особливості анамнестичних даних у дівчат-підлітків з АМКПП, які свідчать про обтяжену спадковість у пацієнток основної групи щодо формування у них ПМФ, наявності порушень стану їх організму у ранньому постнатальному періоді, несприятливий преморбідний фон у препубертаті.

При аналізі антенатального анамнезу з'ясовано, що більшість пацієнток основної групи: 19 (44,3 %) з 1 та 22 (44,8 %) із 2 групи народилися від матерів, які мали акушерські та перинатальні ускладнення. В 1 групі 11 (25 %) та у 2 групі 9 (18,4 %) матерів мали в анамнезі АМКПП.

Даючи оцінку історії розвитку дівчаток, ми виявили ряд несприятливих соціальних факторів: виховання в умовах неповної сім'ї, алкоголізм у батьків, похилий вік батьків, виховання як "попелюшки" або "принцеси", підвищене розумове або фізичне навантаження.

Для виявлення найбільш суттєвих ознак, які мають вплив на появу АМКПП, як залежної ознаки, в роботі проведено дискримінантний аналіз для їх виявлення (таблиця 3.1).

Серед анамнестичних та соціальних факторів найбільше навантаження щодо розвитку кровотеч мали обтяжений перебіг вагітності (0,36-0,45), причому для обох вікових груп, та підвищене розумове і фізичне навантаження – 0,6 в обох групах (табл. 3.1).

*Таблиця 3.1*

**Анамнестичні та соціальні фактори підлітків з аномальними матковими кровотечами**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Анамнестичні та соціальні фактори | Групи обстежених з АМКПП | | | | | | | |
| 1 група хворих  (n=44) | | 1 контрольна група  (n=15) | | 2 група хворих  (n=49) | | 2 Kонтрольна група  (n=15) | |
| Да | So | Да | So | Да | So | Да | So |
| Ранній гестоз | 16 | 0.36 | 3 | 0.20 | 13 | 0.27 | 5 | 0.33 |
| Пізній гестоз | 19 | 0.43 | 5 | 0.33 | 22 | 0.45 | 4 | 0.27 |
| Загроза переривання вагітності | 8 | 0.18 | 4 | 0.27 | 9 | 0.18 | 2 | 0.13 |
| Слабкість пологової діяльності | 6 | 0.14 | 2 | 0.13 | 6 | 0.12 | 1 | 0.07 |
| Передчасні пологи | 9 | 0.20 | - | - | 5 | 0.10 | 2 | 0.13 |
| Переношена вагітність | 5 | 0.11 | - | - | 6 | 0.12 | 2 | 0.13 |
| Мала маса тіла при народженні (гіпотрофія) | 7 | 0.16 | - | - | 4 | 0.08 | - | - |
| Виховання в умовах неповної сім'ї | 13 | 0.30 | 1 | 0.07 | 17 | 0.35 | 3 | 0.20 |
| Наявність АМК у матері | 11 | 0.25 | - | - | 9 | 0.18 | - | - |
| Підвищене розумове і фізичне навантаження | 28 | 0.64 | 3 | 0.20 | 31 | 0.63 | 5 | 0.33 |

Примітка:\*- відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою, р<0,05, \*\*- р<0,01

Серед можливих чинників виникнення АМКПП найчастіше у обстежених дівчат-підлітків основної групи відзначено хронічний стрес, порушення режиму дня та харчування, підвищення фізичних та розумових навантажень, порушення сну та труднощі емоційного реагування.

У більшості пацієнток основної групи кровотечі виникли на тлі несприятливого преморбідного фону. У 56 (60,2 %) пацієнток діагностована ЕП: часті вірусні респіраторні інфекції та хронічні захворювання респіраторної системи у 71 (76,3 %), захворювання ШКТ у 28 (30,1 %), розлади НС (частіше - вегетативна дисфункція) у 26 (27,9 %), патологія ендокринної системи (частіше - порушення функції щитовидної залози) у 23 (24,7 %), захворювання сечовивідної системи у 8 (8,6 %). В контрольній групі ЕП відзначалися у 10 (33,3 %) обстежених (р<0,05) (таблиця 3.2).

Результати проведення дискримінантного аналізу показали, що у молодших дівчат 11-14 років, за оцінкою захворюваності, найбільшу загрозу для розвитку кровотеч мали такі ознаки: наявність 3 і більше дитячих інфекцій, - інфекційний індекс **≥** 3 (0,86), часті ГРВІ (0,73), хронічний тонзиліт, бронхіт, анемія, вегетативна дисфункція (табл. 3.2).

Таким чином, дівчата, які страждають на АМКПП значно частіше мають обтяжений преморбідний та соціальний анамнез, екстрагенітальний фон, ніж їхні однолітки з групи контролю. Вагомими факторами ризику наявності АМК є підвищене розумове та фізичне навантаження, виховання в умовах неповної сім'ї та обтяжений акушерський анамнез матері під час вагітності.

Скарги пацієнток на наявність кровотечі зі статевих шляхів, головний біль, слабкість аж до запаморочення, болі в животі, як правило, відображали клінічні прояви патології. У хворих на фоні маткової кровотечі відмічалась блідість шкірних покривів, особливо при вираженій анемії, зміни артеріального тиску (частіше зниження його показників), зміни пульсу, нерідко тахікардія.

Об'єктивне гінекологічне обстеження встановило збільшення розмірів матки, частіше у дівчат з гіперестрогенною формою кровотечі, збільшення яєчників (частіше однобічне), при наявності ретенційного утворення.

*Таблиця 3.2*

**Характер та структура екстрагенітальної патології у підлітків з аномальними матковими кровотечами**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Захворювання | Групи обстежених з АМКПП | | | | | | | |
| 1 група  хворих (n=44) | | 1 контрольна  група (n=15) | | 2група  хворих (n=49) | | 2 контрольна група (n=15) | |
| Да | So | Да | So | Да | So | Да | So |
| Дитячі інфекції (3 і більше) | 38 | 0.86 | 4 | 0.27 | 42 | 0.86 | 6 | 0.40 |
| Тонзиліт | 16 | 0.36 | 3 | 0.20 | 19 | 0.39 | 3 | 0.20 |
| Часті ГРВІ | 32 | 0.73 | 4 | 0.27 | 29 | 0.59 | 5 | 0.33 |
| Захворювання сечовидільної системи | 3 | 0.07 | - | - | 5 | 0.10 | - | - |
| Захворювання печінки | 4 | 0.09 | - | - | 6 | 0.12 | - | - |
| Патологія системи травлення | 12 | 0.27 | 2 | 0.13 | 16 | 0.33 | 1 | 0.07 |
| Порушення функції щитовидної залози | 10 | 0.23 | - | - | 13 | 0.27 | - | - |
| Пневмонія | 5 | 0.11 | - | - | 3 | 0.06 | - | - |
| Гострий бронхіт | 3 | 0.07 | 1 | 0.07 | 2 | 0.04 | 1 | 0.07 |
| Хронічний бронхіт | 3 | 6,8 | 1 | 6,6 | 2 | 4,1 | 1 | 6,6 |
| Анемія | 6 | 13,6 | - | - | 8 | 16,3 | - | - |
| Вегетативна дисфункція | 2 | 4,5 | - | - | 3 | 6,1 | 1 | 6,6 |

Примітка:\*- відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою, р<0,05, \*\*- р<0,01

Статеві стосунки мали 24,4 % пацієнток старшої вікової групи. При верифікації діагнозу АМКПП всім їм була виключена вагітність.

Наведені дані свідчать, що всі 93 пацієнтки з АМКПП зверталися до гінеколога з приводу порушення становлення менструальної функції Основними скаргами були рясні та тривалі кров’янисті виділення зі статевих шляхів. При проведенні дискримінантного аналізу встановлено, що найбільше навантаження мали рясні і тривалі, хворобливі менструації (р<0,05, у порівнянні з контрольною групою). Крім того, значно частіше дівчат-підлітків з АМК турбували проблеми із наявністю дерматопатій на шкірі, головні болі, порушення сну і труднощі емоційної регуляції (сльозливість, «вибуховість», невмотивовані перепади настрою, дратівливість).

Виходячи з отриманих даних в результаті проведення дискримінантного аналізу, щодо скарг пацієнток з АМКПП, найбільший ризик розвитку аномальних кровотеч мають дівчата 11-14 років, у яких виникають стресові ситуації (0,77) та спостерігаються рясні менструації (0,43). Для дівчаток старшої вікової групи ризик розвитку кровотеч (0,37) зберігається при наявності тривалих та рясних менструацій (табл. 3.3).

Об'єктивне обстеження встановило порушення фізичного розвитку у 71 % хворих. Дефіцит маси тіла визначено у 43 % дівчат (частіше в 1 групі). Підвищення маси тіла реєструвалося у 28 % пацієнток (частіше у 2 групі).

Морфотипи «інфантильний» і «астенічний» частіше відмічені серед молодших пацієнток, морфотипи «загальне випередження фізичного і статевого розвитку», «брахіскелія», - частіше зустрічались у дівчат старшої вікової групи. У підлітків контрольної групи морфотип «нормоскелія» встановлено у 80 % обстежених, не залежно від віку.

Оцінка статевого розвитку хворих на АМКПП показала його виражені порушення. Бал статевого розвитку був зниженим за рахунок ПМФ у всіх хворих. Одним з найбільш інформативних показників, що характеризують статевий розвиток є вік настання менархе. Ступінь зрілості статевої системи найбільш корелює з гінекологічним віком - періодом часу, що пройшов після менархе. Цей показник в групі дівчат з кровотечами був відповідно вище, ніж у здорових. Серед пацієнток 11-14 років переважали маткові кровотечі з періоду менархе, у дівчат 15-17 років ПМФ часто починалися після періоду регулярних менструацій (табл. 3.4).

*Таблиця 3.3*

**Частота та структура скарг хворих з аномальними матковими кровотечами**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Скарги | Групи обстежених з АМКПП | | | | | | | |  |
| 1 група хворих  (n=44) | | 1 контрольна  група (n=15) | | 2 група хворих  (n=49) | | 2 Kонтрольна  (n=15) | |
| Да | So | Да | So | Да | So | Да | So |
| Рясні менструації | 19 | 0.43 | - |  | 12 | 0.24 | - |  |
| Тривалі менструації | 12 | 0.27 | - |  | 15 | 0.31 | - |  |
| Рясні і тривалі менструації | 13 | 0.30 | - |  | 18 | 0.37 | - |  |
| Хворобливі менструації | 17 | 0.39 | 3 | 0.20 | 13 | 0.27 | 1 | 0.07 |
| Мізерні, але тривалі менструації | 5 | 0.11 | - |  | 3 | 0.06 | - |  |
| Міжменструальні кровотечі | 4 | 0.09 | - |  | 6 | 0.12 | - |  |
| Зайва вага | 6 | 0.14 | 3 | 0.20 | 11 | 0.22 | 2 | 0.13 |
| Дерматопатії | 4 | 0.09 | - |  | 3 | 0.06 | - |  |
| Головні болі | 7 | 0.16 | - |  | 12 | 0.24 | - |  |
| Порушення сну | 7 | 0.16 | 1 | 0.07 | 11 | 0.22 | 2 | 0.13 |
| Стресова ситуація | 34 | 0.77 | 3 | 0.20 | 32 | 0.65 | 4 | 0.27 |

В 1 групі дівчат середній вік настання менархе був достовірно меншим ніж у контрольній групі (11,1±1міс. проти 13,1±3міс., р<0,05). Кровотеча з менархе зазначалася у 18 (40,9%) дівчат. У пацієнток 2 групи кровотеча з менархе виявлена в 10,2% випадків (р<0,05 між 1 та 2 групами).

*Таблиця 3.4*

**Особливості становлення менструальної функції у підлітків з аномальними матковими кровотечами**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Групи обстежених з АМКПП | | | |
| 1 група хворих  (n=44) | 1 контрольна  група  (n=15) | 2 група хворих  (n=49) | 2 контрольна  група  (n=15) |
| Вік настання менархе (роки) | 11,1±1міс\* | 13,1± 3міс. | 12,8±2міс | 13,1±3міс. |
| Кровотеча з початку менархе (%) | 40,9 | - | 10,2 | - |

Примітка:\*- відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою,р<0,05.

Середня тривалість маткової кровотечі під час менструації в контрольній групі (3,5±1,8 діб) була достовірно нижчою, ніж у 1 і 2 групах. Кровотеча у хворих дівчат тривала в межах від 10-14 днів до 3 місяців (p<0,05). За рештою інших показників (середня довжина згортків, проміжок між кровотечами) у дівчаток контрольної групи ці характеристики були вірогідно нижчими, ніж у дівчат основної групи.

**3.2. Психоемоційний стан пацієнток з аномальними матковими кровотечами пубертатного періоду**

Провокуючим фактором для АМКПП, як показали наши дослідження, є стрес, емоційні та фізичні перевантаження, соматична патологія, соціальні фактори. Це обумовлено тим, що психологічні стресори належать до ряду найбільш потужних і поширених природних стимулів, що впливають на всі функції організму. Нейроендокринна система першою реагує на екзо- і ендогенні впливи, вона ж забезпечує регуляцію репродуктивної функції. Це пояснює високу ступінь залежності репродуктивної системи від стресових факторів. Найбільш значущими клінічними наслідками впливів хронічного психоемоційного стресу є ановуляція і недостатність лютеїнової фази, що лежать в основі безпліддя і невиношування вагітності.

Вивчення психоемоційного стану підлітків проводилося з використанням адаптованих до їхнього віку методик: дослідження з використанням шкали соціальної адаптації (Holmes T.H., Rache R.H, 1967) і опитувальника Спілберга-Ханіна, що відображає рівень особистісної тривожності. Всі хворі обстежені невропатологом з оцінкою психоемоційного, неврологічного статусу, вивченням стану вегетативної нервової системи.

Тест Спілбергера-Ханіна належить до числа методик, які досліджують психологічний феномен тривожності. Цей опитувальник складається з 20 висловлювань, що відносяться до тривожності як стану (стан тривожності, реактивна або ситуативна тривожність) і з 20 висловлювань на визначення тривожності як диспозиції, особистої особливості (властивість тривожності). Реактивна (ситуативна) тривожність - стан суб'єкта в даний момент часу, яка характеризується суб'єктивно пережитими емоціями: напругою, занепокоєнням, заклопотаністю, нервозністю в даній конкретній обстановці. Цей стан виникає як емоційна реакція на екстремальну або стресову ситуацію, може бути різним за інтенсивністю та динамічним у часі.

Під особистою тривожністю розуміється стійка індивідуальна характеристика, яка відображає схильність суб'єкта до тривоги і передбачає наявність у нього тенденції сприймати ситуації як загрозливі, відповідаючи на кожну з них дуже вираженим станом тривожності. Вимірювання тривожності як властивості особистості особливо важливо, тому що ця властивість багато в чому обумовлює поведінку суб'єкта.

Більшість з відомих методів вимірювання тривожності дозволяє оцінити тільки або особисту тривожність, або стан тривожності, або більш специфічні реакції. Єдиною методикою, що дозволяє диференційовано вимірювати тривожність і як особисту властивість, і як стан є методика, запропонована Ч. Спілбергером, адаптована Ю.Л. Ханіним. При аналізі результатів самооцінки враховувалось, що загальний підсумковий показник по кожній з подшкал може перебувати в діапазоні від 20 до 80 балів. При цьому, чим вище підсумковий показник, тим вищий рівень тривожності (ситуативної або особистої). При інтерпретації показників використовували наступні орієнтовні оцінки тривожності: до 30 балів – низька, 31-45 бали – помірна, 46 і більше – висока. Доведено, що дуже висока тривожність (> 46) прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, з емоційними і невротичними зривами і з психосоматичними захворюваннями.

Шкала Спілберга-Ханіна відображає, що кожній важливій життєвій події відповідає певне число балів залежно від ступеня її стрессогенности. Велика кількість набраних балів - це сигнал тривоги, що попереджає про небезпеку виникнення психосоматичних захворювань.

При дослідженні хворих з АМКПП використовувалась також шкала соціальної адаптації (Holmes T.H., Rache R.H), в якій кожній важливій життєвій події відповідає певне число балів залежно від ступеня її стрессогенности. Велика кількість набраних балів - це сигнал тривоги, що попереджає про небезпеку виникнення психосоматичних захворювань. Згідно літературних даних, 150 балів означають 50 % ймовірності виникнення захворювання, а при 300 балах вона збільшується до 90 %.

При дослідженні психоемоційного стану дівчат-підлітків з АМКПП встановлено, що більше третини хворих виховувалися в неповних або неблагополучних сім'ях, що значно перевищує цей показник серед їхніх одноліток без порушень менструальної функції.

Дослідження з використанням шкали соціальної адаптації показало, що у дівчаток з АМКПП середня шкала балів склала 182, з яких у 78 (79,6 %) дівчат-підлітків відзначений показник більше 150 балів, що вказує на збільшення ризику виникнення будь-якого патологічного стану організму на 50 %.

Вивчення рівня тривожності у дівчаток з АМКПП з використанням опитувальника Спілберга-Ханіна встановило високий рівень тривожності (46 балів і більше) у 64 (65,3 %) пацієнток, як основної відповіді на стрес (p<0,05 у порівнянні з групою контролю).

Дослідження з використанням шкали соціальної адаптації (Holmes TH, Rache RH, 1967) показало, що у дівчат-підлітків з АМКПП середня шкала балів склала 182 (при нормі – до 150). При цьому, у 78 (83,8%) дівчат-підлітків відзначений показник був більше 150 балів, що вказує на збільшення ризику виникнення будь-якого фізичного захворювання на 50%. Психологічне обстеження встановило, що в досліджуваних групах хворих спостерігався високий рівень тривожності (p<0,01), як основної відповіді на стрес, в той час як в контрольній групі середній рівень ситуаційної та особистої тривожності не перевищував нормативних даних рівня тривоги.

**3.3. Результати клініко-лабораторних, біохімічних, морфологічних методів обстеження підлітків з матковими кровотечами**

Аналіз показників клінічного аналізу крові і визначення сироваткового заліза показав, що у більшості дівчат-підлітків - 62 (66,6%), АМКПП супроводжувалася постгеморагічною залізодефіцитною анемією: у 33 (35,4 %) хворих виявлена анемія легкого ступеня, у 20 (21,5 %) - анемія середнього ступеня і у 9 (9,7 %) - анемія важкого ступеня. Спостерігалось достовірне зниження кількості еритроцитів, значення кольорового показника, у 28,6 % дівчат з АМКПП 2 групи була достовірно підвищена кількість лейкоцитів і моноцитів. Біохімічні показники, в основному, були в межах референтних коливань, проте, показники холестерину у 37,6 % дівчат з АМКПП виявились достовірно підвищеними у порівнянні з контролем.

У дівчат з анемією, особливо при значному зниженні показників гемоглобіну, виявлено зниження показників загального білка у сироватці крові, концентрації сироваткового заліза.

Дані про гематологічні показники наведені в таблиці 3.5, з якої видно, що у 28,6 % дівчат з АМКПП 2 групи була достовірно підвищена кількість лейкоцитів і моноцитів, ніж у відповідної контрольної за віком групі.

Показники вмісту еозинофілів у дівчат з АМКПП також були достовірно підвищені.

Кількість еритроцитів у всіх групах пацієнток з АМКПП була достовірно знижена у порівнянні з дівчатами контрольної групи.

Визначення печінкових проб (рівень білірубіну і його фракцій, β-ліпопротеїдів), стану окислювально-відновлю­вальних та енергетичних процесів за активністю сироваткових ферментів АсАТ, АлАТ, екскреторних ферментів – лужної фосфатази, тимолової проби.

*Таблиця 3.5*

**Деякі гематологічні та біохімічні показники у обстежених пацієнток до лікування, (М ± m)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи обстежених | Лейкоци-ти, 109г/л | Лімфоци-ти % | Моноци-ти % | Еозинофіли,мкл | Глюкоза,  ммоль/л | Еритроци-ти,1012/л |
| 1 група хворих з АМКПП  (n = 44) | 7,4±0,1 | 28,4±0,1 | 6,0±0,1 | 4,8±0,1\* | 4,2±0,1 | 3,2±0,1\* |
| 1 контрольна  група  (n =15) | 5,7±0,1 | 26,4±0,2 | 5,4±0,1 | 2,9±0,1 | 4,0±0,1 | 5,4±0,1 |
| 2 група хворих з АМКПП  (n = 49) | 7,2±0,1\* | 37,9±0,1\* | 8,6±0,1\* | 5,2±0,1\* | 5,0±0,1 | 3,4±0,1\* |
| 2 контрольна  група  (n =15) | 5,0±0,1 | 29,7±0,1 | 6,4±0,1 | 3,6±0,1 | 5,1±0,1 | 5,9±0,1 |

Примітка \* - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою того ж віку, р <0,05

У критичних випадках за життєвими показаннями у двох підлітків 2 групи на фоні анемії було проведено хірургічне лікування (вишкрібання порожнини матки) з подальшою гормонотерапією.

В процесі діагностики і лікування підлітків з АМКПП були виявлені клінічні випадки тяжкої маткової кровотечі, які потребували застосування проведення високотехнологічної диференціальної діагностики і лікування за життєвими показниками. У зв’язку з цим, у хворих 16 і 17 років, які жили статевим життям, проведено оперативне лікування АМКПП – вишкрібання порожнини матки, у хворої 16 р. 7 міс. – гістероскопічне обстеження з біопсією ендометрія. Проведені морфологічні дослідження отриманих матеріалів дозволили виключити онкологічний процес і підтвердити наявність гіперплазії ендометрію (рис. 3.1-3.3).

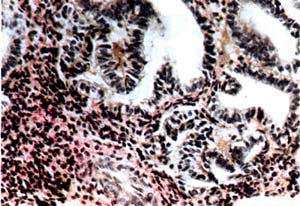


Рис.3.1. - Хвора Н., 16 років. Діагноз: АМКПП, рецидивуючий перебіг. Анемія середнього ступеня. Хроничний тонзиліт. Аденоматозна гіперплазія ендометрію. Забарвлення пикрофуксином за Ван-Гизоном, мікрофото (збільшення х 200)

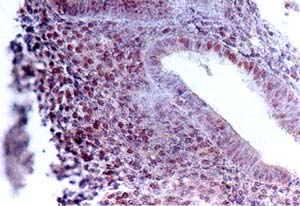


Рис.3.2. - Хвора М., 17 р. Діагноз: АМКПП. Анемія важкого ступеня. Залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію. Імуногістохімічний стрептавидин - пероксидазний метод з використанням кит-моноклональних антитіл проти RЕ, мікрофото, збільшення х 200.

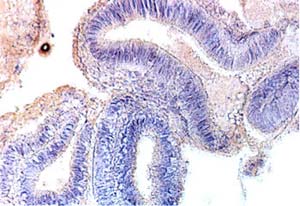


Рис.3.3 - Хвора М., 17 р. Діагноз: АМКПП. Анемія важкого ступеня. Залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію. Імуногістохімічний стрептавидин - пероксидазний метод з використанням кит-моноклональних антитіл проти RЕ, мікрофото, збільшення х 200.

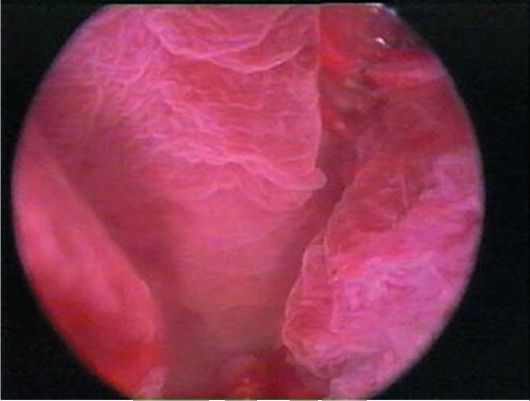


Рис. 3.4. - Хвора 16 років 7 міс. Діагноз: АМКПП, рецидивуючий перебіг. Анемія середнього ступеня. Вегетативна дисфункція. Гістероскопічна картина гіперплазії ендометрія (потовщений ендометрій у вигляді складок)

**3.4. Особливості гормонального профілю у підлітків з аномальними матковими кровотечами**

Вивчення ендокринної функції організму дівчат–підлітків має суттєве значення для визначення патофізіологічних механізмів та профілактики АМКПП.

Велике значення в організмі дівчинки має адаптаційно-метаболічний гомеостаз, пов’язаний з гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою системою, який приймає участь у процесах регуляції менструальної функції, що відображається на клінічному перебігу захворювання. Крім цього, в розвитку АМКПП провідну роль мають функціональні взаємовідносини яєчників, наднирників та щитовидної залози, що пов’язані з рівнем гіпофізарних та стероїдних гормонів у дівчат при становленні менструальної функції в пубертаті.

З метою вивчення ендокринної функції організму дівчат-підлітків з АМКПП, проведені дослідження по визначенню у них гормонального профілю в порівнянні з контрольною групою. Визначалася концентрація ЛГ, ФСГ, ПРГ, Е2, Т, ПРЛ, К.

У 62,3 % хворих встановлено порушення гонадотропної функції гіпофізу за рахунок змін взаємовідносин між ЛГ та ФСГ, що відобразилось на результаті обчислення індексу ЛГ**/**ФСГ, який у 58 дівчат з АМКПП був 0,5 і нижче (контрольні дані: 0,8-1,9).

Рівень ПРЛ у значної кількості дівчаток з АМК був вищим, ніж у обстежених контрольної групи (416,12±29,4 у хворих 1; 496,56±20,0 – у хворих 2 групи, проти 292,12±22,8 мМО/л у контролі, з вірогідністю щодо 2 групи пацієнток (р<0,05), - таблиця 3.6.

Стероїдсинтезуюча функція організму підлітків також була порушена. Концентрація Е2 у сироватці крові майже у половини хворих на АМКПП була підвищеною у порівнянні з аналогічними віковими групами контролю (р<0,05). Це підтверджує літературні дані, що підвищення концентрації Е2 є предиктором гіперсекреції фолікула та недостатнього формування жовтого тіла в яєчнику і наступних секреторних перебудов ендометрію в напрямку формування гіперпластичних процесів [11].

Гіперестрогенний тип маткової кровотечі виявлено у 41 пацієнтки (44 %), гіпоестрогенний - у 29 (31,1 %), нормоестрогенний - у 23 (24,7 %). Концентрація ПРГ була достовірно нижчою проти даних контролю у 69,6 % хворих на АМКПП (р<0,05). Отже, у пацієнток із АМКПП спостерігається ПРГ-недостатність на фоні відносної чи абсолютної гіперестрогенемії у значної кількості хворих, що, без сумніву, має значення у механізмах секреторної трансформації ендометрію з формуванням гіперпластичних процесів, які виявлені при ехографічному дослідженні у обстежених основної групи.

Вміст Т в сироватці крові у дівчат 1 та 2 груп (2,41±0,12 та 3,64±0,09 нг/мл, відповідно) був вищим у порівнянні з контролем (1,92±0,16 та 2,13±0,14 нг/мл, відповідно, р<0,05), що співпадає з результатами, отриманими іншими дослідниками (Диннік В.О., 2015). Середній рівень К у пацієнток 1 та 2 груп з АМКПП виявився вірогідно підвищеним (601±29 та 590±20 нмоль/л, відповідно - р<0,05) у порівнянні з контрольними групами дівчат відповідного віку: 357±38 та 370±20 нмоль/л, відповідно, за рахунок підвищення його концентрації у більшості хворих. При проведенні множинного кореляційного аналізу виявлена позитивна зворотна залежність між рівнем К і тривалістю АМК (r = 0,46), що може свідчити про зрив механізмів адаптації при тривалому перебігу захворювання.

При обстеженні хворих з АМКПП ендокринологом встановлені клінічні ознаки порушення функціонального стану щитовидної залози у 22,7 % дівчат 1 групи і у 26,5 % пацієнток 2 групи. (табл. 3.2).

З урахуванням важливої ролі щитовидної залози у формування періоду статевого дозрівання, в роботі проведено вивчення вмісту деяких гормонів, а саме трийодтироніну та тироксину, які відображають функціональний стан щитовидної залози. Означені показники тиреоїдної системи не відобразили вірогідних відмінностей її функції у дівчаток з АМКПП в порівнянні з однолітками контрольної групи. Показники досліджуваних гормонів знаходились у межах референтних значень (табл. 3.6).

*Таблиця 3.6*

**Рівень трийодтироніну, тироксину, пролактину у обстежених пацієнток до лікування, (М ±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи обстежених | Трийодтиронін,  нмоль/л | Тироксин,  нмоль/л | Пролактин, мМО/л |
| 1 група (n = 44) | 91±9 | 119±12 | 416,12±29,4\* |
| 1 контрольна група  (n =15) | 102±15 | 144±21 | 292,12±22,8 |
| 2 група (n = 49) | 124±10 | 179±12 | 496,56±20,0\* |
| 2 контрольна група  (n =15) | 131±18 | 205±46 | 299,1±26,4 |

Примітка \* - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою, р < 0,05

Отже, фактичними проявами порушення щитовидної залози у цих хворих, були порушення менструальної функції у вигляді маткової кровотечі, що слід враховувати при діагностуванні ендокринологічної патології у періоді статевого розвитку.

**3.5. Ехосонографічна та доплерометрична характеристика жіночої статевої системи у дівчат з аномальними матковими кровотечами**

В діагностуванні АМКПП важлива роль належить УЗД і доплерометрії органів малого тазу, які потребують мінімальної підготовки і не викликають психологічного дискомфорту у пацієнток, допомагають виявити анатомічні особливості, структуру і характер кровопостачання органів малого тазу

У відповідності з метою і завданнями дисертації, проведено дослідження ультразвукових характеристик жіночих статевих органів малого таза та особливостей маточного кровотоку у підлітків з АМК у віковому аспекті. Оцінювалися розміри і структура ендо- та міометрію, їх структурні особливості. Визначалися розміри яєчників, оцінювалася їх структура, фолікулярний апарат.

Характеристика стану кровотоку в маткових і спіральних артеріях проводилася за допомогою доплерометричного дослідження із КДК на момент обстеження хворих в стаціонарі і в динаміці катамнестичного спостерігання. Обстеження пацієнток контрольної групи проводили у першій фазі менструального циклу на 5-7 день від початку менструації.

Отримані результати свідчать, що матка та піхва за формою і розташуванням в порожнині малого тазу у дівчат-підлітків з АМК були аналогічними дівчатам контрольної групи.

У обстежених з АМКПП обох груп середні показники розмірів матки були вірогідно збільшеними у порівнянні не тільки з дівчатами контрольної груп, але і між групами у віковому аспекті (p <0,05). За даними УЗД, розміри тіла матки у дівчат 1 групи виявилися меншими, ніж у підлітків 2 групи (р< 0,05). Тобто, збільшення розмірів матки позитивно корелювало з віком дівчат (аналогічно здоровим підліткам). У хворих 2 групи реєструвалося збільшення усіх трьох розмірів матки. Дані ультразвукових параметрів органів малого тазу представлені в таблицях 3.7; 3.8; 3.9; 3.10.

У більшості обстежених пацієнток з АМКПП була виявлена гіперплазія ендометрію, товщина М-ехо у них достовірно перевищувала такі розміри у дівчат контрольної групи (табл. 3.7; рис. 3.5; 3.6; 3.9).

*Таблиця 3.7*

**Ехографічні параметри середніх розмірів матки у підлітків з аномальними кровотечами (M ± m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ехографічні показники (мм) | 1 група хворих  (n=44) | 1 контрольна група (n=15) | 2 група хворих (n= 49) | 2 контрольна група (n=15) |
| Довжина тіла матки | 46,3±0,02 | 42,7±0,04\* | 47,4±0,01\* | 43,9±0,02 |
| Довжина шийки матки | 26,6±0,01 | 24,1±0,01\* | 26,4±0,01\* | 25,8±0,01 |
| Ширина матки | 39,9±0,04 | 35,1±0,03\* | 41,2±0,01\* | 37,9±0,01 |
| Передньо-задній розмір матки | 27,9±0,03 | 24,3±0,05\* | 30,1±0,06\* | 27,7±0,04 |
| Загальна довжина тіла з шийкою матки | 63,2±0,02 | 58,6±0,07\* | 70,4 ±0,05\* | 65,5±0,06 |
| Товщина ендометрія | 5,5±0,05 | 9,4±0,03\* | 10,2±0,03\* | 5,8±0,06 |

Примітка: \* - достовірність відмінностей у порівнянні з відповідною контрольною групою (p <0,05); ^ - достовірність відмінностей між 1 і 2 групами (p <0,05 1-2).

Ендометрій у дівчат-підлітків з АМКПП характеризувався неоднорідною ехоструктурою, товщина його становила 18,4±2,0 мм в 1 групі і 23,0±3,0 у другій. У 29 (31,2 %) дівчат-підлітків обох груп хворих на тлі неоднорідної структури ендометрія візуалізувалися множинні гіпо- і ан-ехогенні включення.

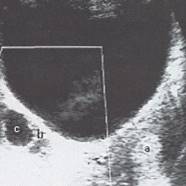


Рис. 3.5. - УЗД хворої М., 14 р. АМКПП. Збільшення матки, гперплазія ендометрія. Персистенція фолікула праворуч

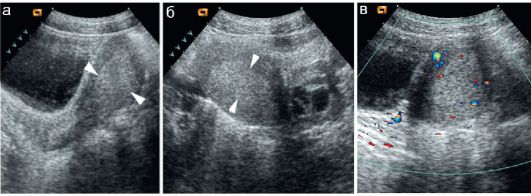


Рис. 3.6. - УЗД (а, б) та КДК (в) хворої У., 15 р. АМКПП. Збільшення матки, залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію

При проведенні УЗД у момент масивної кровотечі виявлялося поширення порожнини матки з ехонегативним вмістом (рідиною-кров'ю), -рис. 3.7; 3.8.



Рис. 3.7 - УЗД хворої І., 16 р. 4 міс. АМКПП, рецидивуючий перебіг Розширена порожнина збільшеної матки, заповнена кров'ю



Рис. 3.8 - УЗД хворої Ш, 14 р. 7 міс. АМКПП з менархе рецидивуючий перебіг (з невеликими світлими проміжками) на тлі випередження статевого розвитку. Розширена порожнина збільшеної матки, заповнена кров'ю і вільною рідиною у позаматковому просторі.



Рис. 3.9 - УЗД хворої Л., 17 р. АМКПП, хронічний перебіг, гіперестрогенна форма. Поліпозна гіперплазія ендометрію при збільшенні розмірів матки

Ультразвукове сканування яєчників у хворих з АМКПП також виявило певні особливості. Встановлено, що середні показники розмірів яєчників у хворих з АМКПП перевищували такі у дівчат контрольної групи і спостерігалась достовірне перевищення їх розмірів у дівчат 2 групи у порівнянні з молодшими підлітками, лівий яєчник був достовірно більше правого, найбільший обсяг яєчників відзначався також у 2 групі (р<.0,05), - табл. 3.8; рис. 3.10; 3.11.

При ехографії яєчників було виявлено, що у 61 (65,5%) дівчат-підлітків обох груп на тлі неоднорідної структури ендометрію візуалізувалися множинні гіпо і анехогенні включення. Ехоструктура яєчників у 60 (64,5 %) хворих основної групи була мультіфолікулярною (рис. 3.11).

Рис. 3.10 - УЗД хворої П., 17 р. (ліворуч). АМКПП, рецидивуючий перебіг. Персистенція фолікула у дівчини після 6 місяців від статевого дебюту (трансвагінальне сканування)

Рис. 3.11 - УЗД хворої Ф., 16 р.3 міс (праворуч). АМКПП. Збільшення яєчника праворуч. Мультифолікулярна структура яєчника. Збільшення матки, гіперплазія ендометрию.

*Таблиця 3.8*

**Ехографічні параметри середніх розмірів яєчників у підлітків з аномальними матковими кровотечами (M + m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  (мм) | 1 група хворих (n=44) | 1 контрольна група (n=15) | 2 група хворих (n=44) ( n =49) | 2 контрольна група (n=15) |
| |  | | --- | | Розміри правого яєчника:  -довжина:  -товщина:  -ширина:  Об’єм яєчника: | | 27,5± 1,3 \*  20,8± 1,1  22,6±0,9\*  23,6±1,0\* | 24,4±1,2  19,1±1,5  20,8±1,1  21,4±1,2 | 30,6±2,1\*  20,1±1,7\*  24,6±1,4\*  25,1±0,8\* | 28,8±1,1  18,7±0,8  22,9±1,3  23,5±1,1 |
| Розміри лівого яєчника:  -довжина:  -товщина:  -ширина:  Об’єм яєчника: | 28,9±0,7\*  19,1±1,4  30,4 ±2,1\*  26,1±1,7\* | 25,2±1,1  17,4±1,0  22,4±1,5  21,7±2,2 | 31,2±2,2  20,2±1,0\*  34,4±1,1\*  28,6±1,3\* | 29,1±1,3  18,2±1,1  30,6±2,1  25,9±1,2 |

Примітка: \* - достовірність відмінностей у порівнянні з відповідною контрольною групою (p <0,05); ^ - достовірність відмінностей між 1 і 2 групами (p <0,05 1-2).

*Таблиця 3.9*

**Загальна кількість і діаметр фолікулів в яєчниках у дівчат з АМКПП (M ± m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | 1 группа  хворих (n=44) | 1 контрольна група (n=15) | 2 группа хворих  ( n =49) | 2 контрольна  група,  ( n =15) |
| Число фолікулів у правому яєчнику | 5,3±1,3 | 4,9±1,0^ | 7,9±0,7\* | 5,8±1,1 |
| Діаметр фолікулів в правому яєчнику,мм | 6,5±1,7\* | 2,1±0,3 | 8,2±2,1\* | 5,1±1,0 |
| Число фолікулів в лівому яєчнику | 5,9±0,9 | 5,7±1,2 | 8,9±1,4\* | 6,3±0,8 |
| Діаметр фолікулів в лівому яєчнику, мм | 5,5±0,1 \* | 5,1±0,1 | 7,9±1,1\* | 5,7±0,6 |

Примітка: \* - достовірність відмінностей у порівнянні з відповідною контрольною групою (p <0,05); ^ - достовірність відмінностей між 1 і 2 групами (p <0,05 1-2).

Відзначалося достовірне збільшення числа фолікулів у дівчаток 2 групи у порівнянні з обстеженими 1 і 2 контрольних груп. Між 1 і 1 контрольною групами достовірних відмінностей по кількості фолікулів, як в правому, так і в лівому яєчниках не виявлено (p> 0,1). Середній діаметр фолікулів в 1 групі хворих в обох яєчниках був достовірно більший, ніж у відповідних віку контрольних групах. При цьому, у 2 групі відзначалося достовірне збільшення середнього діаметра фолікулів, в порівнянні з відповідною 2 групою контролю (p <0,05), (табл. 3.9).

При динамічному ехографічному спостереженні за станом яєчників у дівчаток з АМКПП зазначалася відсутність ознак розвитку домінантного фолікула і наявності жовтого тіла. У дівчат старшого віку 2 контрольної групи жовте тіло у II фазу циклу було виявлено у 47 % відсотків.

Відомо, що кровопостачання ендометрію здійснюється гілками маткових артерій [101]. Через міометрій проходять радіальні артерії, які поблизу порожнини матки формуються в прямі і спіралеподібні відгалуження. Прямі гілки, які носять назву базальних артерій, безпосередньо кровопостачають м'язовий базальний шар ендометрія. Саме ці судини насичують кров'ю ендометрій. Функцією спіральних артерій є кровопостачання до функційного шару ендометрія [103].

Для більш точної оцінки маткової гемодинаміки і позбавлення діагностичних помилок, доплерометричне дослідження проводилося в обох гілках маткових артерій. У зв’язку з тим, що цифрові дані кровотоку в маткових артеріях ліворуч і праворуч статистично практично не відрізнялися між собою, ми представили середні параметри даного вимірювання (табл. 3.10).

Можливість матки і яєчників відповідати на гормональну стимуляцію багато в чому залежить від особливостей регіонарної гемодинаміки малого тазу. При дослідженні гемодинаміки обчислювали систоличну, діастоличну і середню швидкість кровотоку, пульсаційний індекс (РІ), індекс резистентності (RI) в arteria uterina, arteria radialis і arteria spiralis. З метою більш глибокого розуміння процесів, що призводять до розвитку АМКПП, а також змін, що відбуваються в матці, нами проведено порівняльне вивчення стану ендометрію і кровотоку в маткових артеріях пацієнток основної та контрольної груп.

Доплерографічне дослідження встановило значні порушення стану кровотоку у маткових артеріях пацієнток 1 та 2 груп хворих з АМКПП. Показники кровотоку в маткових і яєчникових артеріях у дівчат контрольної групи, без порушень менструальної функції, достовірно не відрізнялися від загальноприйнятих. При АМКПП у всіх дівчат визначався гіперваскулярний тип кровопостачання. У хворих обох груп з АМКПП виявлені зміни показників систолічної, діастолічної і середньої швидкостей кровотоку зі збільшенням PI і RI, S/D в a. uterinаe і a. radialis, в порівнянні з контрольними групами (табл. 3.10).

В 1 і 2 клінічних групах зареєстровано підвищення систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку в маткових артеріях в 1,6 і 1,2 рази відповідно; підвищення IR в a. uterinаe у порівнянні з даними контрольної групи в 1,5 рази.

*Таблиця 3.10*

**Доплерометрична характеристика хворих з аномальними матковими кровотечами**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники УЗД | 1 група,  (n=44) | 1 контрольна  група, (n=15) | 2 група,  (n=49) | 2 контрольна  група, (n=15) |
| Vс, см/с | 29,9± 0,3\* | 19,1±0,1 | 23,2± 0,2\* | 18,7± 0,4 |
| Vд, см/с | 9,4± 0,5\* | 5,9±0,3 | 6,5± 0,2\* | 5,7± 0,1 |
| Vср | 19,65 ±0,4\* | 11,4±0,6 | 14,35±0,3\* | 8,9±0,26 |
| S/D | 3,18± 0,3 | 3,23±0,1 | 3,41± 0,3\* | 3,28± 0,3 |
| PI | 1,41± 0,26 | 1,22±0,03 | 1,46± 0,06\* | 1,16± 0,06 |
| RI | 0,68 ± 0,01 | 0,43±0,03 | 0,70 ± 0,01\* | 0,45 ± 0,01 |
| Vc, см/с | 8,87 ±0,22\* | 6,4±0,13 | 7,92 ±0,28\* | 6,02 ±0,28 |
| Vd, см/с | 2,45 ±0,08\* | 1,91±0,2 | 2,22 ±0,10\* | 1,89 ±0,10 |
| Vcp, см/с | 5,66 ±0,11\* | 3,22±0,12 | 5,07±0,17\* | 3,16±0,17 |
| S/D | 3,62± 0,08 | 3,35±0,11 | 3,56± 0,14 | 2,92± 0,14 |
| PI | 1,33 ± 0,04\* | 1, 28±0,06 | 1,45 ± 0,08\* | 1,31 ± 0,08 |
| RI | 0,72 ± 0,05 | 0,66±0,03 | 0,72± 0,07 | 0,68± 0,02 |

Примітка: \* - достовірність відмінностей у порівнянні з відповідною контрольною групою, р <0,05.

Посилення кровотоку в a. uterinаe і a. radialis у хворих з АМКПП ймовірно пов'язане зі збільшенням числа естрогенних рецепторів іпосиленням дії Е2, особливо у хворих з гіперестрогенною формою кровотечі при наявності гіперплазії ендометрія [35].

Гіперваскуляризований тип кровопостачання матки при АМКПП, що пов'язаний з підвищенням швидкостей кровотоку в а. uterina, a. radialis у дівчаток в 1 та 2 групах, може пояснювати один з механізмів розвитку геморагії. Проведене дослідження виявило гемодинамічні порушення кровотоку у дівчат з АМКПП, у зв'язку з чим, описані зміни параметрів кровотоку в a. uterinаe і a. radialis, можуть служити додатковими діагностичними критеріями визначення ризику розвитку маткових кровотеч у пубертатному періоді.

**РОЗДІЛ 4**

**Характеристика СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ В ПУБЕРТАТІ**

**4.1. Визначення гемостазіологічних характеристик організму дівчат-підлітків з матковими кровотечами в залежності від віку і характеру патології пубертату**

Для виявлення особливостей функціонування системи гемостазу у обстежених дівчат-підлітків з АМКПП проведено гемостазіологічне обстеження з дослідженням загального коагуляційного потенціалу, тромбоцитарно-судинного гемостазу, протизгортальної та фібринолітичної підсистем. Загальний коагуляційний потенціал крові визначали за кількістю тромбоцитів (Тц), визначення часу рекальцифікації плазми (ЧР), протромбінового часу (ПТЧ), тромбінового часу (ТЧ), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ). Характеристику загального коагуляційного потенціалу дівчат з АМКПП і дівчат-підлітків контрольних груп надано у таблиці 4.1.

Порівняльна оцінка загального коагуляційного потенціалу дівчат з АМКПП і дівчат-підлітків групи контролю встановила, що кількість тромбоцитів крові в групах хворих була вірогідно знижена і становила в І і 2 групах 218,8±1,5х109/л та 223,3±2,3х109/л, відповідно, проти 241,7±2,3х109/л та 244,4±2,6х109/л, у контролі (р<0,05), Значна тромбоцитопенія (менше 150×109/л) серед обстежених хворих не відзначалася. У 58 % обстежених спостерігалося зміщення середнього показника агрегації тромбоцитів в сторону нижньої межі норми. ЧР, що характеризує внутрішній шлях згортання крові, мав тенденцію до зниження як у 1, так і в 2 групі обстежених, у порівнянні з контролем (р <0,05).

ПТЧ, що відбиває активність факторів зовнішньоього шляху згортання крові, практично не змінювався. ТЧ, діагностична цінність якого полягає у визначенні стану фібриногенезу, вірогідно був підвищений у порівнянні з відповідним контролем у всіх дівчаток з АМКПП (р <0,05).

АЧТЧ, що вважається найбільш чутливим тестом відображення коагуляційної активності крові [57], навпаки був коротший, порівняно з групами контролю, що свідчило про збільшення потенціалу гемокоагуляції. Більш виражене зниження АЧТЧ при кровотечі свідчить про явний розвиток перманентної гіперкоагуляції, що корелює зі ступенем тяжкості захворювання: АЧТЧ у І групі – 28,3±2,0 сек. (у 1 групі контролю – 43,3±2,1 сек., р<0,05); у 2 групі – 31,1±2,6 сек. (у 2 групі контролю – 42,2±2,2 сек.,- р<0,05).

*Таблиця 4.1*

**Показники загального коагуляційного потенціалу крові**

**у дівчат з аномальними матковими кровотечами**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | І група хворих (n = 44) | 1 контрольна група (n = 15) | 2 група хворих (n=49) | 2 контрольна група (n = 15) |
| Тц, х109/л | 218,8 ± 1,5\* | 241,7±2,3 | 223,3 ± 2,3\* | 244,4±2,6 |
| Р, сек. | 87,9 ± 4,1\* | 95,2 ± 3,4 | 90,2 ± 4,5\* | 94,6 ± 3,2 |
| ПТЧ, сек. | 23,1 ± 1,5 | 23,9 ± 1,1 | 22,2 ± 1,3 | 24,1 ± 2,2 |
| ТЧ, сек. | 19,3 + 1,4\* | 15,8 ± 1,2 | 19,7 + 1,2\* | 16,6 ± 1,0 |
| АЧТЧ, сек. | 28,3 + 2,0\*\* | 43,3 ± 2,1 | 31,1 ± 2,6 \* | 42,2 ± 2,2 |
| АТ-ІІІ, % | 72,2 ± 2,6\*\* | 84,4 + 2,2 | 75,5 ± 2,3\* | 83,7 + 2,4 |

Примітка: \* – достовірність різниці між основними групами і контролями з рівнем значущості р <0,05; \*\* – р < 0,01; \*\*\* – р < 0,001.

При дослідженні головного компоненту протизгортальної системи - антитромбіну ІІІ (АТ-ІІІ), відзначено зниження його активності у хворих з АМКПП 1 та 2 груп, особливо виражене при АМК у дівчат 11-14 років (р<0,05).

Таким чином, отримані результати проведених досліджень демонструють, що при АМКПП підвищується загальний коагуляційний потенціал, що пов'язано з порушенням системи регуляції агрегатного стану крові в інших ланках системи гемостазу.

Згідно з даними авторів розвиток порушень в згортальній та протизгортальній системах крові при маткових кровотечах часто пов'язаний з активацією первинного гемостазу [18, 24, 42, 46, 160].

Стан внутрішньосудинної гемокоагуляції ми оцінювали за концентрацією в плазмі крові патологічних гемокоагулянтів – розчинних фибрінмономірних комплексів (РФМК), - результати дослідження представлено в таблиці 4.2). Встановлено, що в плазмі крові у дівчаток 1 та 2 групи з АМКПП спостерігалося збільшення вмісту РФМК. Такі результати свідчать про високий рівень тромбінемії та внутрішньосудинної активації згортання крові в усіх дівчаток із кровотечею.

*Таблиця 4.2*

**Показники фібринолітичної системи пацієнток з аномальними матковими кровотечами**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | І група хворих (n = 44) | 1 контрольна група (n = 15) | 2 група хворих (n = 49) | 2 контрольна група (n = 15) |
| РФМК, мкг/мл | 33,2 ± 1,5\*\* | 8,4 ± 1,7 | 17,5 ± 1,90\* | 8,1 ± 1,9 |
| Фибріноген г/л | 3,8 ± 0,9 | 3,1 ± 0,2 | 3,4 ± 0,3 | 3,2 ± 0,7 |

Примітка: \* – достовірність різниці між основними групами і відповідними контролями з рівнем значущості р <0,05; \*\* – р < 0,01; \*\*\* – р < 0,001.

Концентрація фібриногену у хворих дівчаток обох груп стосовно відповідного контролю мала тенденцію до збільшення (3,80±0,9 г/л у 1 групі; 3,4±0,3 г/л у 2 групі; у 1 та 2 контрольних групах 3,1±0,2 і 3,2±0,7 г/л, - відповідно), але результати не були вирогідні, - р>0,05. Таким чином, встановлено, що показники фібриногену у хворих не виходили за межі коливань аналогічних даних в контрольній групі. Найбільш виражені зміни досліджуваних показників тісно позитивно корелювали з тривалістю кровотечі.

Отримані дані свідчать, що стан системи гемостазу у більшості пацієнток з АМКПП характеризується ознаками гіпокоагуляції і зниженням показника АЧТЧ, що характеризує запуск механізму згортання крові за внутрішнім механізмом, особливо при тривалих кровотечах. Результати проведених досліджень демонструють, що при АМКПП підвищується загальний коагуляційний потенціал. Можна припустити, що ці гемостазіологічні зміни в групах обстежених пов'язані з порушенням системи регуляції агрегатного стану крові в інших ланках системи гемостазу. Порівняльний аналіз даних гемостазіограм хворих 1 і 2 груп вірогідних міжгрупових розбіжностей не встановив.

**4.2. Прогнозування перебігу маткових кровотеч та їх рецидивів за допомогою методу аналізу ієрархій**

Методи експертних оцінок отримали великий розвиток в теорії і практиці прийняття рішень і розробки систем штучного інтелекту для різних сфер науки. В даний час ці методи широко використовуються і в різних медичних експертних системах, де інформація не завжди може бути представлена кількісними даними, результати спостережень носять дискретний характер, де вибірки відносно малі для статистичних досліджень, спостерігаються складні причинно-наслідкові зв'язки, які не дозволяють застосовувати інші методи, наприклад, рутинні статистичні, для отримання оцінок впливу тих чи інших факторів на задані змінні [21, 29, 78, 153].

У зв'язку з тим, що в дослідженні є дані, які носять якісний характер (наприклад, результати анамнезу), їх вплив на інші чинники, які можна виміряти (дослідження гормонального фону і т. п.), мають достатнє значення, але при цьому, ці ефекти можна оцінити, швидше за все, якісно, за допомогою експертних оцінок, з урахуванням ієрархічної структури організації даних, яку можна отримати у вигляді ієрархічної мережі, тому було прийнято рішення про використання методу аналізу ієрархій .

Метод аналізу ієрархій був розроблений Т. Сааті в 70-х роках минулого століття і в даний час представлений для реалізації в багатьох пакетах програм оцінки експертних даних і алгоритмів моделей, що використовують елементи штучного інтелекту [153].

Суть методу аналізу ієрархій полягає в тому, що досліджуваний процес структурується у вигляді елементів різних рівнів, взаємопов'язаних між собою. Вершина ієрархічної мережі являє кінцеву мету, на яку впливають елементи попередніх рівнів. Кожен елемент більш низького рівня ієрархії впливає на елемент більш високого рівня ієрархії. Сила впливу кожного фактору або елементу визначається експертним чином, в основному за рахунок деякої шкали. При цьому використовується метод попарного порівняння впливу кожних двох пар елементів або чинників попереднього рівня на кожен елемент подальшого рівня. Таким чином, для аналізу впливу елементів попереднього рівня використовуються матриці, які мають властивості зворотної симетрії. Відносна важливість елемента, порівнюваного із собою, дорівнює 1. Тобто, діагональні елементи відповідної матриці будуть представлені одиницями. Далі, в методі Сааті на основі спеціального алгоритму обробки отриманих матриць вагових коефіцієнтів шляхом середньогеометричного усереднення і нормування отриманих узагальнених оцінок визначаються рівень за рівнем ступені впливу («пріоритети») елементів попереднього, нижчого рівня ієрархії, на наступний рівень ієрархії, і т.п. до досягнення кінцевої мети - вершини ієрархічної мережі.

Застосування методу аналізу ієрархій для визначення кінцевих пріоритетів впливу первинних факторів на виникнення АМКПП та їх рецидивів ми використовували для прогнозування перебігу цієї патології у періоді статевого дозрівання.

Розглянуто застосування методу аналізу ієрархій стосовно до даної проблеми. Структурован процес у вигляді ієрархічної мережі, де елементи самого нижчого рівня ієрархії були представлені даними анамнезу пацієнток з АМКПП. Серед факторів нижчого рівня ієрархії виділено: вік з розбивкою на дві вікові групи (11-14 років і 15-18 років); ІМТ, для якого виділили три градації: нижче норми, в межах норми, вище норми; соціальний статус сім'ї (благополучний або неблагополучний); наявність екстрагенітальної патології, гострий/хронічний стрес.

При проведенні визначення кінцевих пріоритетів впливу первинних факторів на виникнення АМКПП та їх рецидивів на підставі використання математичної методики «аналіза ієрархій» встановлено, що найбільш впливовими з них є гострий**/**хронічний стрес (0,647), маса тіла (0,2026), несприятливі умови в родині (0,1656), часті гострі респіраторні захворювання (0,1018).

Аналізі змінної ризику проводився в залежності від причини (незалежного показника). Доля інцидентності (шанс (S0)) для кожного показника визначається як відношення випадку до загальної кількості представників в групі (коготні).

Важливим показником є відношення інцидентності, чи відносний ризик, який розраховувався для обох когорт (груп). Також в ході дослідження проведена оцінка ризику розвитку аномальних кровотеч у дівчат в залежності від впливу стресового фактору (рис. 4.1; таблиця 4.3).

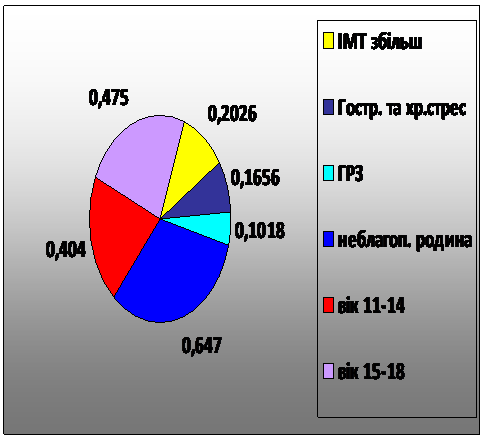


Рис.4.1 - Діаграма розподілу кінцевих пріоритетів впливу первинних факторів на виникнення АМКПП в залежності від віку.

В результаті використання методу аналізу ієрархій щодо прогнозування перебігу пубертату у дівчат для визначення найбільш суттєвих кінцевих пріоритетів при виділенні ризиків появи і рецидивування АМКПП, створена математична модель у вигляді ієрархічної мережі, яка дозволяє визначення головних кінцевих пріоритетів (ознак). Найважливішим і найбільш частим на появу АМКПП є неблагоприємний вплив стресу, який виявився однаково високим в обох групах хворих – 1,13 в групі 15-17 років і 1,05 в групі 11-14 років (табл. 4.3).

Заключаючи цій розділ, треба зазначити, що при вивченні гемостазіологічних характеристик встановлені певні патологічні зсуви. У дівчат із АМКПП відбувається патологічна активація системи гемостазу, яка відіграє істотну роль у патогенезі захворювання. При цьому у дівчат більш раннього віку (1 групи, 11-14 років) спостерігається активація тромбоцитарно-судинного гемостазу з наступним залученням у процес коагуляційного потенціалу, обумовленого зниженням показників протизгортальної системи крові.

*Таблиця 4.3*

**Фактори ризику розвитку аномальних кровотеч у дівчат в залежності від впливу стресу**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Об’єм кровотечі | Групи хворих з АМКПП | | | | | |
| 2 група (15-17 років) | | | 1 група (11-14 років) | | |
| Стрес | | | Стрес | | |
| Стрес | Норма | Всього | Стрес | Норма | Всього |
| Рясний  абс (%) | 23 (46,9%) | 11 (22,4%) | 34 (69,4%) | 22 (50,0%) | 6  (13,6%) | 28 (63,6%) |
| Звичайний  абс (%) | 9  (18,4%) | 6  (12,2%) | 15 (30,6%) | 12 (27,3%) | 4  (9,1%) | 16 (36,4%) |
| Всього  абс (%) | 32 (65,3%) | 17 (34,7%) | 49 (100,0%) | 34 (77,3%) | 10 (22,7%) | 44 (100,0%) |
| Ризик | 1,127 | 0,81 |  | 1,05 | 0,86 |  |
| Ст.значущість  між лікування | χ2=0,269  Р=0,604 | |  | χ2=0,074  Р=0,786 | |  |

Враховуючи серйозні патологічні зміни, особливо в системі гемостазу, які відбуваються в організмі дівчат-підлітків на фоні АМКПП, проведено створення математичної моделі прогнозування виникнення і рецидивування даної патології для запобігання тяжких ускладнень пубертатогенезу. Використано сучасний статистичний метод аналізу ієрархій, що дозволило визначити найважливіші і найбільш часті ознаки (кінцеві пріоритети) для високого ризику появи АМКПП і їх рецидивування - неблагоприємний вплив стресу, маса тіла (дефіцит чи перевищення), несприятливі умови в родині, часті гострі респіраторні захворювання).

**РОЗДІЛ 5**

**ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНИХ ТА СИМПАТО-АДРЕНАЛОВИХ ЛАНОК ПАТОГЕНЕЗУ ФОРМУВАННЯ ПУБЕРТАТНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ**

**5.1. Імунологична характеристика хворих з аномальними матковими кровотечами**

Маткова кровотеча має серйозний «стресорний» вплив на організм дівчинки, змінюючи широкий спектр показників фізіологічного стану організму, у тому числі в імунологічній сфері [91, 141]. У сучасній літературі опубліковано достатньо робіт, присвячених вивченню імунологічних аспектів маткових кровотеч, зокрема, питанням імунології фізіологічної та ускладненої кровотечею менструальної функції [114, 154]. Проте, і досі залишається остаточно не з’ясованою роль і патогенетичні аспекти участі різних ланок імунологічної системи у формуванні періоду статевого дозрівання в умовах патологічних змін, зокрема, при наявності АМКПП.

У відповідності до мети і завдань роботи, проводилось вивчення стану імунологічної системи організму на підставі визначення деяких показників прозапальних цитокінів, аналізу показників лейкоцитарної формули, лімфоцитів, моноцитів, які приймають участь у захисних механізмах, з яких складається загальний імунітет. Оцінювався також характер біоценозу піхви, який розглядався як складова місцевого імунітету статевих шляхів.

Вивчення показників клінічних аналізів крові в якості розгорнутих гемограм встановило зміни лейкоцитарної формули, - підвищення кількості лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів у хворих з АМКПП у порівнянні з дівчатами контрольної групи (дані приведені у розділі 3, таблиця 3.5). У дівчат 1 групи у віці 11-14 років відзначене достовірне (р<0,05) збільшення кількості лейкоцитів, а у пацієнток віком 15-17 років (2 група) цей показник майже не змінювався у порівнянні з відповідним контролем. Абсолютна кількість лімфоцитів у дівчат з АМКПП в обох групах хворих була вирогідно підвищена, у порівнянні з відповідним контролем, що може свідчити про підвищення рівня деяких показників клітинного імунітету при кровотечах, як компенсаторну реакцію організму дівчинки.

Важливими показниками, що характеризують імунологічний стан організму є цитокіни, що адаптують захисні механізми для підтримки гомеостазу організму [157].

Для оцінки ступеня активності захисних механізмів та гомеостазу, в роботі проведено визначення ряду прозапальних цитокінів у периферійній крові у хворих з АМКПП і у дівчат контрольної групи у віковому аспекті. Визначались рівні інтерлейкінів ІЛ-1α, ІЛ-1β, ІЛ-8, ФНП-α. Результати представлені в таблиці 5.1.

Проведене імунологічне обстеження дівчат з АМКПП виявило певні відхилення від характерного для одноліток контрольної групи імунного статусу. У хворих дівчат обох груп спостерігалося достовірне підвищення рівня досліджуваних цитокінів, порівняно з контрольними даними. Особливо наочно – у хворих 1 групи, в яких відзначалося підвищення концентрації ІЛ-1α у 3,9 разів (56,0±7,2 пг/мл; р<0,001); ФНП-α - у 7,9 разів (127,1±14,1 пг/мл; р<0,001); ІЛ–8 у 1,6 разів (р<0,05), - таблиця 5.1.

У хворих дівчат 2 групи показники досліджуваних цитокінів теж були вірогідно збільшені, порівнянно з 2 контрольною групою, але за абсолютними величинами були дещо меншими, ніж у дівчат 1 групи, віком 11-14 років ( табл. 5.1).

Отримані результати дозволяють припустити, що АМКПП супроводжуються полісистемними порушеннями, а значними ланками у їх формуванні є порушення імунологічної реактивності, пов'язане з дисбалансом прозапальних цитокінів.

*Таблиця 5.1*

**Концентрація прозапальних цитокінів (пг/мл)**

**у периферичній крові у обстежених дівчат**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Про-запальні  цитокіни  (пг/мл) | Групи обстежених з АМКПП | | | |
| І група  (n = 44) | 1 контрольна група (n = 15) | 2 група  (n = 49) | 2 контрольна група (n = 15) |
| ІЛ-1α | 56,0 ± 7,2\*\*\* | 14,5 ± 3,6 | 26,0 ± 4,1\* | 12,3 ± 3,1 |
| ІЛ-1β | 11,4 ± 2,1 | 9,5 ± 2,3 | 7,3 ± 2,1 | 8,8 ± 2,4 |
| ІЛ-8 | 155,2 ± 10,1\*\* | 96,0 ± 6,4 | 98,1 ± 6,3\* | 54,5 ± 5,2 |
| ФНП-α | 127,1 ± 14,1\*\*\* | 16,0 ± 3,0 | 92,0 ± 16,0\*\*\* | 16,0 ± 3,0 |

Примітка: \* – достовірність різниці між групами дівчаток і контролем з рівнем значущості р <0,05; \*\* – р < 0,01; \*\*\* – р < 0,001.

При комплексній оцінці імунологічного стану ми вважали за доцільне враховувати мікробіоциноз статевих шляхів, з огляду на те, що біотоп піхви має безпосереднє відношення до формуванню місцевого, локального імунітету. Особливо це важливо, оскільки тривала кровотеча зі статевих шляхів під час АМКПП може впливати на їх локальний імунологічний стан.

Аналіз піхвового біотопу проводився за допомогою визначення результатів бактеріоскопічного і бактеріологічного досліджень.

Встановлено, що у групі хворих з АМКПП було визначено 22 штами мікроорганізмів семи видів. Мікробіологічна характеристика за кількісним і якісним складом істотно не відрізнялася. Грампопозитивна мікрофлора визначалася в 64,5 % випадків, грамнегативна - у 34,4 % дівчат-підлітків. Найчастіше з грампозитивних мікроорганізмів виділяли S. epidermidis – 30 % спостережень, другим по частоті був S. saprophyticus – 15 %. В нашому дослідженні серед грамнегативної флори переважала E. сoli – 15 % і Klebsiella aerogenus – 10 %. Candida albicans виділялася в монокультурі у 20 % дівчат-підлітків з АМКПП. Дані мікроорганізми є частими комменсалами генітального тракту здорових людей. Наявність грибів роду Candida може бути пов'язана з активацією власної аутофлори при порушенні імунної або мікробіологічної рівноваги в організмі людини, що можливо при АМКПП.

Виявлені мікроорганізми зустрічалися як в монокультурі (85 % випадків), так і в асоціаціях, з переважанням штамів, виділених в монокультурі (15 %). Двокомпонентні асоціації у 20 % дівчаток-підлітків з АМКПП були представлені грампозитивною мікрофлорою. Такі змішані асоціації включали S. epidermidis і Candida albicans. Ступінь мікробного обсіменіння піхви становила від 10³ до 10⁵ КУО**/**мл і 10⁶ для Candida albicans в досліджуваному матеріалі. Відомо, що в нормі загальна чисельність транзиторних мікроорганізмів не перевищує 3-5 % від всього пулу мікроорганізмів нормобіоценоза.

При мікроскопії піхвових виділень пацієнток з рецидивами АМКПП у кожної п'ятої було виявлено підвищений вміст лейкоцитів: від 20-30 в полі зору до половини у полі зору, що вказує на наявність запальної реакції. У піхві міститься найбільша кількість різних видів мікроорганізмів і особливе значення має їх певне співвідношення. Зменшення одних з них одразу призводить до збільшення інших, що може негативно впливати на здоров'я дівчаток-підлітків за рахунок зниженої кількості умовно-патогенних мікроорганізмів в період пубертату. Отже, отримані нами результати відповідають проміжному типу біотопу піхви на тлі АМКПП, що є станом, який рідко супроводжується скаргами і вираженими клінічними проявами, незважаючи на тривалу і повільну запальну реакцію слизової піхви [37, 99]. Наявність бактеріальної і вірусної інфекції у дівчат-підлітків може сприяти виникненню рецидивів маткових кровотеч, провокуючи зміни біотопу піхви і порушення функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи.

**5.2. Результати визначення адреналіну, норадреналіну, дофаміну та їх ролі у патогенезі пубертатних маткових кровотеч**

В процесі уточнення деяких патогенетичних ланок виникнення АМКПП, вивчались показники симпато-адреналової системи організму хворих. Нестабільність нервової системи, яка проявляється у більшості підлітків, може бути провідним фактором у становленні менструальної функції на тлі вегетативної лабільності і напруги адаптаційно-компенсаторних механізмів [52]. Отже, роль симпато-адреналової системи і її взаємодія з гормонопродукуючою функцією яєчників та наднирників у пубертаті може бути важливою.

Характер функціонування симпато-адреналової системи вивчався в роботі у відповідності до мети та завдань дослідження на підставі визначення концентрації катехоламінів (дофаміну, адреналіну та норадреналіну).

Встановлені певні зміни цих показників у хворих з АМКПП. Вміст дофаміну у дівчат з АМКПП був майже в два рази нижче (405,0±20,3 в 1 та 845,3±22,8 нмоль/сут. у 2 групі), ніж у контролі (811,5±37,3 та 1544,4±44,1 нмоль/сут. у 1 і 2 групах контролю, відповідно). В період кровотечі відмічено достовірне збільшення екскреції адреналіну у дівчат основної групи (70,9±6,9 в 1 та 63,9±6,4 нмоль/сут. у 2 групі), проти групи контролю (36,12±4,1; 34,31±3,9 нмоль/сут.). Рівень норадреналіну збільшувався з віком, однак у дівчаток з АМКПП він залишався зниженим (71,6,0±10,3 в 1 та 68,7±12,8 нмоль/сут. у 2 групі), проти групи контролю (147,5±9,3 та 100,4±10,1 нмоль/сут.у 1 і 2 групах контролю, відповідно) (таблиця 5.2).

Активація адреналової ланки на фоні зниження вмісту норадреналіну і дофаміну при підвищенні рівня кортизолу, що виявлено в нашому дослідженні, може підтверджувати розлади у функціонуванні симпато-адреналової системи при наявності нервово-емоційної напруги на фоні маткової кровотечі, особливо під впливом стресових факторів.

*Таблиця 5.2*

**Показники симпато-адреналової системи та рівень кортизолу**

**У хворих з аномальними матковими кровотечами (М ±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи хворих з АМКПП і контролю | Дофамін,  нмоль/сут | Адреналін  нмоль/сут | Норадреналін  нмоль/сут | Кортизол  нмоль/л |
| 1 група хворих  (n = 44) | 405,0±20,3\* | 70,9±6,9\* | 71,6±10,3\* | 601±29\* |
| 1 контрольна група (n=15) | 811,5±37,3 | 36,12+4,1 | 147,5±9,3 | 357±38 |
| 2 група хворих  (n = 49) | 845,3±22,8\* | 63,9±6,4 | 68,7±12,8\* | 590±20\* |
| 2 контрольна група (n=15) | 1544,4±44,1 | 34,31±3,9 | 100,4±10,1 | 370±20 |

Примітка \* - відмінності достовірні в порівнянні з контрольною групою, р <0,05

Заключаючи цей розділ, слід відзначити, що багатофакторність етіології і багатогранність патогенезу АМКПП складаються з різних важливих ланок і взаємовідносин, частиною яких є імунологічний та симпато-адреналовий стан організму, оскільки обидва ці компоненти серйозно можуть змінюватись під впливом стресорних факторів, що у значній кількості випадків призводить до появи АМКПП.

Механізми імунних взаємодій у дівчат з АМКПП досить складні та обумовлені розбалансуванням різного роду взаємовідносин. Звідси стає очевидним, що залежно від етіологічних факторів можуть по-різному змінюватися показники, які характеризують імунну систему. Однак, не виключено, що певний ступінь змін у клітинному та гуморальному імунітеті саме й призводить до дисфункції імунної системи при АМКПП і може бути однією з його патогенетичних ланок.

Це підтверджується результатами визначення підвищених рівнів ряду прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-1α, ФНП-α, ІЛ–8, що поєднується із патологічними змінами біоценозу піхви. Виявлені порушення у дівчат з АМКПП дають змогу припустити в цих хворих зміни процесів ангіо- і васкулогенеза, що призводять до дисфункції ендотелію, розвитку локального імунного запалення та сприяють виникненню васкулопатій. Отримані результати дослідження піхвового мікробіоценозу у більшості хворих на тлі АМКПП відповідали проміжному типу біотопу, що є пограничним станом, який рідко супроводжується скаргами і вираженими клінічними проявами, незважаючи на тривалу і повільну запальну реакцію слизової піхви, що проте може ускладнювати перебіг АМКПП.

**РОЗДІЛ 6**

**ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНІ ЗАХОДИ У ДІВЧАТ-підлітків З ПУБЕРТАТНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ**

Система профілактичних та лікувальних заходів для нормалізації менструальної функції у дівчат-підлітків значною мірою залежить від системи попередження захворювань у батьків, акушерської допомоги жінкам і всієї сукупності лікувально-профілактичних заходів охорони здоров'я. Слід вважати науково обгрунтованими і виправданими на практиці рекомендації з охорони здоров'я в підлітковому віці, що сприяють оптимальному формуванню гармонійної особистості дівчінки.

Пубертатний період, як відомо, характеризується нестійким гормональним статусом, а у випадках порушеної нервової регуляції дисфункція статевих гормонів може зумовити незадовільний стан дівчаток-підлітків, розлади менструальної функції і в майбутньому викликати у них патологію репродуктивної системи.

Для вирішення поставлених завдань і зниження частоти АМКПП було виділено основні етапи ведення дівчат-підлітків.

В результаті проведеного дослідження, що включало комплексне обстеження, на підставі якого були оптимізовані диференціально-діагностичні заходи щодо верифікування діагнозу АМКПП, встановлені серйозні патологічні зміни організму підлітка в процесі пубертатогенезу, що потребувало багатофакторної адекватної терапії. При розробці поетапних лікувальних заходів керувались основними напрямками, що включають: зупинку кровотечі, боротьбу з постгеморагічною залізодефіцитною анемією, подальшу регуляцію менструального циклу, профілактику рецидивування кровотечі, нормалізацію соматичного стану організму.

Комплексне лікування призначалося з урахуванням особливостей клінічних проявів АМКПП, стану пацієнтки, показників лабораторних та ехографічних обстежень (особливо ступінь анемізації) і спочатку включало використання симптоматичної негормональної терапії: засобів, що скорочують матку, НПЗП, ліків з діючою речовиною – транексамова кіслота, індол-3-карбінол, препаратів з антианемічною дією, вітамінів, загально укріплюючих засобів, седативну та фізіотерапію, фітотерапію, лікування, призначене суміжними фахівцями для корекції загально соматичного стану. За потреби терапія доповнювалася введенням розчину окситоцину, кровозамінників, свіжозамороженої плазми, здійснювалося поповнення об'єму циркулюючої крові, балансу електролітів. При тяжкому стані, що характеризувався масивною/тривалою кровотечею, погіршенням загального стану організму у зв’язку з вираженою анемізацією, додавалась гормональна терапія монофазними препаратами, що містять в якості діючої речовини комбінацію 30 мкг етиніл-естрадіолу з гестагенами. У критичних випадках за життєвими показаннями у двох підлітків 2 групи на фоні анемії було проведено хірургічне лікування (вишкрібання порожнини матки) з подальшою гормонотерапією.

Враховуючи профілактичну направленість роботи служби дитячої гінекології, проведено виділення груп ризику з розвитку АМКПП. Розроблено індивідуальну карту спостереження за дівчинкою, куди були включені дані сімейного анамнезу, анамнезу життя, гінекологічного огляду та общесоматичні дані. На етапі дільничних лікарів дитячого гінеколога та педіатра проводилися такі заходи:

1. Профілактика і лікування дитячих інфекцій, нервових і психічних захворювань, захворювань органів дихання, травлення, нирок, крові.

2. Диспансеризація підлітків у відповідності до діючого наказу МОЗ № 391.

3. Санітарно-просвітня робота включала навчання веденню менструального календаря; використанню контрацепції (при наявності статевих стосунків).

4. Своєчасна діагностика і лікування захворювань статевої системи.

5. Боротьба зі шкідливими звичками (куріння, алкоголь).

6. Збалансоване харчування з включенням білкової їжі, корисних речовин, злаків, овочів, фруктів, тощо (таблиця 6.1).

Після консультації педіатра, невропатолога, гематолога і виключення органічних захворювань, проводились профілактичні заходи, спрямовані на попередження виникнення АМКПП.

***Наступний етап включав лікувально-профілактичні заходи***.

Всім дівчатам рекомендували раціональний режим праці і відпочинку, виключення стресових навантажень, проводили роз'яснювальну бесіду про стан здоров'я дівчинки. Рекомендували виключити з раціону гостру їжу, прянощі, спиртні напої. Категорично забороняли куріння.

Дівчатам рекомендували психотерапію. При створенні системи лікування і профілактики АМКПП ставилося завдання не введення кори головного мозоку в гальмівний статус з ослабленням її тонусу, а навпаки, активування, підвищення тонусу кори, порога збудливості і напрямки її властивостей до активного гальмування роздратування, що йде з підкоркових центрів. Така система в своїй основі не має суттєвих обмежень і може носити масовий характер. Методи психотерапевтичного впливу в умовах поліклініки були умовно розділені на 3 етапи:

1. Метод словесного впливу, аутотренінг (домагалися такої регуляції емоційного стану підлітка, яка призводила соматичні системи організму в стан, що забезпечує базіс для відновлення нормальної поведінки і апетиту);

2. Психопрофілактичні і фізіопсіхопрофілактичні методи (вихрьові ванни для верхніх кінцівок, ентеральна терапія (кисневий коктейль), комірець за Щербаком, терапія апаратом для лікувального електросну. Фізіотерапію проводили один раз в 4 місяця, тривалість лікування становила 4-6 курсів.

3. Методи фармакотерапевтичного впливу. Паралельно виконувалася корекція соматичного статусу, антианемічна терапія, нормалізація режиму праці та відпочинку, при необхідності - соціальна адаптація. Дівчатам-підліткам з АМКПП, у яких під час тестування був виявлен високий рівень тривожності, з седативною метою призначали трави: пустирник, півонію; невеликі дози денних транквілізаторів.

Препарат призначений для заміни фармокологічних препаратів анальгетичної і седативного дії представлений на рис. 6.1.



Рис. 6.1 - Апарат для лікувального електросна

Функціонально апарат являє собою генератор електричних імпульсів прямокутної форми постійної і змінної шпаруватості, які передаються від апарату по кабелю пацієнта електродів, накладених на голову пацієнта.

В основі впливу параметрів імпульсних струмів на ЦНС лежить створення ділянок розповсюдження депресії в різних областях кори головного мозку з метою зменшення стимуляції емоційних зон гіпоталамуса, зниження припливу біологічної інформації з периферії для досягнення ефекту нейротранквілізаціі. Методика процедури полягає в тому, що на лобно-потиличну частину голови накладаються електроди апарату для проведення лікування електросном. Стан нейролепсії створюється при частоті імпульсу 500 - 700 Гц, тривалості імпульсу 0,5 мс, силі струму 1,5 мА в режимі змінної шпаруватості для швидкого досягнення ефекту. Тривалість сеансу 20 - 60 хвилин, по 10 сеансів на курс, під час АМКПП і на фоні гемостазу.

Дівчаткам з АМКПП також проводили вітамінотерапію. Призначались фолієва кислота по 50 мкг щодня, вітаміни групи «В», «С», «ПП». Фолієва кислота відіграє важливу роль у синтезі холестерину - одного з попередників синтезу стероїдних гормонів і має мембраностабілізуючий ефект. Глутамінову кислоту призначали в дозі 0,1 г 2 рази на день. Виходили з того, що глутамінова кислота бере участь в енергетичному забезпеченні головного мозку, стимулює передачу збудження в синапсах нервової системи; підвищує активність гіпоталамо- гіпофізарної системи.

Дівчатам з АМКПП рекомендували раціональне харчування.

При складанні раціону харчування строго враховувалась потреба організму в енергії. У раціон харчування були включені продукти, що містять аскорбінову кислоту і метіонін. Метіонін нормалізує жировий обмін і синтез стероїдних гормонів клітинами печінки, володіє антиатерогенною активністю. Аскорбінова кислота сприяє перетворенню малоактивних форм естрогенів в активні, є антиоксидантом, мембраностабілізатором і ангіопротектором кислот і токоферолів рослинних масел, оскільки ці речовини нормалізують обмін холестерину і гальмують перекисне окислення ліпідів клітинних мембран. Енергетична цінність жирової частини пропонованого раціону не перевищувала 35 % загальної енергоцінності їжі. Добове споживання жирів становило 90 г. У раціон у великій кількості були включені овочі, які є джерелом вітамінів і мінералів. Обов'язковою частиною раціону були молочнокислі продукти (кисле молоко, кефір, вершки, сир). Білки в раціоні харчування становили 15 % загальної енергоцінності. Включали нежирне м'ясо, рибу, яйця, м'який сир. Рекомендували п'ятиразове харчування. Орієнтовна енергоцінність добового раціону представлена в табл. 6.1.

При ургентному надходженні дівчинки до стаціонару в момент кровотечі враховували інтенсивність кровотечі, вираженість анемії, особливості фізичного і статевого розвитку, гінекологічний вік, календарний вік, результати УЗД органів малого тазу, лабораторні показники.

*Таблиця 6.1*

**Енергетична цінність раціону харчування, рекомендованого підліткам з аномальними матковими кровотечами**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Зріст, см | Маса, кг | Енергоцінність,  ккал | Раціон харчування, г |
| 150-160 | 45-50 | До 3300 | Білки - 110 Жири - 75 Вуглеводи - 350 |
| 160- 175 | 50-55 | 3400 - 3600 | Білки - 150 Жири - 85 Вуглеводи - 360 |

При розробці поетапних лікувальних заходів керувались основними напрямками, що включають: зупинку кровотечі, боротьбу з постгеморагічною залізодефіцитною анемією, подальшу регуляцію менструального циклу, профілактику рецидивування кровотечі, нормалізацію соматичного стану організму.

З метою гемостазу в перші дні перебування в стаціонарі призначалася симптоматична терапія за загальноприйнятими методиками. Інтенсивність кровотечі знижувалась за рахунок зменшення фібринолітичної активності плазми крові. Першою лінією консервативної терапії було застосування транексамової кислоти. Даний засіб використовувалося з урахуванням того, що транексамова кислота пригнічує перетворення плазміногену в плазмін і нейтралізує фібринолітичну активність в ендометрії, володіє гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних з підвищенням фібринолізу, а також має протиалергічну і протизапальну дію за рахунок пригнічення утворення кінінів та інших активних пептидів, що беруть участь в алергічних і запальних реакціях. Застосовувалася транексамова кислота в таблетованій і ін'єкційній формах. Таблетована форма препарату призначалася підліткам старшої вікової групи (15-17 років) по 1,0-1,5 г на добу, протягом 3-5 днів. Дівчатам-підліткам молодшого віку (11-14 років) транексамова кислота, як правило, призначалася в дозі 500 мг-1 г на добу, протягом 3-5 днів. При неефективності проведеного лікування, рецидивуючому характері кровотечі або одразу стані середньої тяжкості або важкому, пацієнткам призначалася інтенсивна терапія. Інфузійне введення транексамової кислоти - розчину для ін'єкцій по 5 мл в ампулі (1 мл препарату містить 100 мг транексамової кислоти) проводилося внутрішньовенно крапельно по 250-500 мг 2-3 рази на добу. Сумарна добова доза не перевищувала 3-6 грамів. При великих дозах збільшується небезпека розвитку синдрому внутрішньосудинного згортання, а при одночасному застосуванні естрогенів виникає висока ймовірність тромбоемболічних ускладнень.

За потреби терапія доповнювалася введенням розчину окситоцину, кровозамінників, свіжозамороженої плазми, здійснювалося поповнення об'єму циркулюючої крові, балансу електролітів. На тлі проведеної комплексної терапії з використанням транексамової кислоти у хворих з АМКПП, гемостаз досягався протягом 1-5 доби. У більшості підлітків комплексна терапія з включенням транексамової кислоти дозволила досягнути зупинки без гормонотерапії.

З урахуванням проведеного дослідження, яке виявило зміни мікробіоценозу піхви у хворих з АМКПП, в комплексну терапію включали мефенамову кислоту, що володіє як кровоспинною, так і протизапальною дією (на тлі кровотечі). Нестероїдні протизапальні препарати, що містять у якості діючої речовини мефенамову кислоту, за рахунок придушення активності циклооксигенази типу 1 і 2, регулюють метаболізм арахідонової кислоти, знижують продукцію простагландинів і тромбоксанов в ендометрії, зменшуючи обсяг крововтрати під час менструації на 30-38 %. Для мефенамової кислоти стартова доза становила 500 мг, потім призначалась по 250 мг 4 рази на день.

При комплексному лікуванні дівчат-підлітків з АМКПП на протязі 3 місяців призначався фітопрепарат, діючою речовиною якого є індол-3-карбінол, який впливає на стан гормонального фону, має властивості нормалізувати та підтримувати рівень співвідношення метаболітів естрогенів, що впливає на проліферативні процеси в ендометрії.

Гормональна терапія призначалася при важкому перебігу захворювання. Використовувалися монофазні естроген-гестагенні з вмістом естрогенного компонента не менше 30 мкг в таблетці препарати, за схемою з урахуванням маси тіла, інтенсивності і тривалості кровотечі. Етинілестрадіол в складі КОК забезпечує гемостатичний ефект, а прогестагени - стабілізацію строми і базального шару ендометрія. Комплексне консервативне лікування із застосуванням комбінованих оральних контрацептивів та індол-3-карбінолу дозволило уникнути тривалої гормональної терапії через клінічну ефективність та об'єктивні дані УЗД, що свідчить про значне зменшення товщини ендометрія до фізіологічних параметрів (16,9±0,4 мм до лікування; 8±2,1 мм - після лікування (р <0,05). Лікування не супроводжувалось побічними реакціями та ускладненнями.

Після зупинки кровотечі проводили лікування, спрямоване на регуляцію менструального циклу.

Проведене комплексне лікування АМКПП за розробленими схемами у дівчат основної групи призводило до зупинки кровотечі, покращення загального стану організму.

На тлі проведеного комплексного лікування гемостаз досягався протягом 1-5 діб. У більшості підлітків комплексна негормональна терапія була ефективна у 87 % випадків. Гормональне лікування підвищувало клінічну ефективність щодо гемостазу до 100 %. При проведенні терапії за пропонованою методикою у дівчат 1 групи гемостаз був досягнутий на першу добу у 47 %, на другу добу у 24 %, на третю добу у 29 % пацієнток; в 2 групі– у 32,5 %, 2 7% і 40,5 % хворих, - відповідно.

Клінічне покращення пацієнток супроводжувалось нормалізацією лабораторних показників (клінічні аналізи крові з рівнем гемоглобіну, біохімічні показники). Після досягнення гемостазу спостерігалась тенденція до нормалізації гормональних показників і поступово відбувалася на протязі 1-3-6 місяців при відсутності рецидивів.

Швидше за все нормалізувались рівні кортизолу і адреналіну. Концентрація кортизолу після лікування (396±26 в 1 і 231±20 у 2 групах після лікування, виявилась достовірно нижче такої до лікування (601±29 в 1 та 590±20 нмоль/сут. у 2 групах), - р<0,05). Вміст адреналіну у крові після лікування (54,0±1,1 у 1 групі і 42,2±1,5 нмоль/л у 2 групах) вірогідно відрізнявся від показників до лікування (70,9±6,9 в 1 і 63,9±6,4 нмоль/сут. у 2 групах), - р<0,05).

Психо-емоційний та соматичний фон хворих підлітків також нормалізувався поступово, під впливом розроблених профілактичних противорецидивних заходів. За даними психологічного спостереження відзначалося поліпшення стану дівчат: зникло почуття страху, напруженості, покращився настрій, пам'ять, здатність до концентрації уваги. Цей ефект максимально проявлявся через 1 - 2 місяці після лікування.

В результаті проведених досліджень гематологічних та біохімічних показників було виявлено, що у всіх обстежених пацієнток відзначалася поступова їх нормалізація. У дівчат 1 групи виявлено достовірне зниження кількості лейкоцитів, процентного вмісту лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів і підвищення кількості еритроцитів. Проте, одразу після досягнення гемостазу ці показники все ж достовірно відрізнялися від таких в контрольній групі.

У групі 14-17 - річних дівчат відзначалося достовірне зниження кількості лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів, рівень яких нормалізувався, а також достовірне зниження кількості процентного вмісту лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів, а також підвищення кількості еритроцитів. Після лікування зазначені показники не мали достовірних відмінностей від контрольної групи.

В результаті проведеного дослідження можна припустити, що виражений нервово емоціональний стрес, нашаровуючись на деякі характерологічні особливості у дівчат з АМКПП, надає центральний вплив на формування гормональної системи дівчинки і супроводжується порушенням усіх видів обмінних процесів, зокрема в симпатоадреналовій системі. Застосування індивідуалізованої схеми комплексного обстеження дозволило оптимізувати схему лікування АМКПП, розробити методи їх профілактики, підвищити тривалість ремісії захворювання, знизити кількість рецидивів.

При катамнестическом спостереженні виявлено, що на протязі першого року менструації були регулярними у 92 % дівчат. за три роки рецидиви кровотечі відзначені у 12 % пацієнток, різні порушення менструального циклу спостерігалися у 7 %. Унаслідок проведеного лікувально-профілактичного комплексу відновлювався імунологічний статус обстежених дівчат із АМКПП. Більшись показників не відрізнялись від відповідної контрольної групи дівчат при обстеженні через 3-6 місяців.

Стан системи гемостазу повністю відновлювався у дівчат 1 та 2 групи після проведеного лікування, та не відрізнявся від показників відповідних контрольних груп, що свідчить про ефективність запропонованої терапії. Результати проведених досліджень демонструють, що після проведеної терапії АМКПП нормалізовувався загальний коагуляційний потенціал та системи регуляції агрегатного стану крові в інших ланках системи гемостазу (табл. 6.2).

Стан внутрішньосудинної гемокоагуляції в плазмі крові також не відрізнявся від показників здорових дівчат та значно знизився після лікування АМКПП за пропонованою методикою. Це підтверджує нормальний вміст тромбоцитів та рівень внутрішньосудинної активації згортання крові в усіх дівчат з АМКПП після лікування.

При дослідженні ультразвукових та доплерометричних параметрів органів малого тазу та гемоциркуляції виявлено, що після проведеного комплексу лікувальних та профілактичних засобів відновлювалась ехо-структура ендометрія та яєчників. Розміри матки, особливо на фоні гормональної терапії на протязі 3-6 місяців, як правило, зменшувались, була відсутня гіперплазія ендометрію. Дослідження систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку, а також індексів судинного опору в a. uterinаe і a. radialis. показало відновлення гемодинаміки в цих артеріях, що супроводжувалось нормалізацією менструальної функції у обстежених дівчат.

*Таблиця 6.2*

**Стан системи гемостазу та показників внутрішньосудинної гемокоагуляції у дівчат з АМКПП після проведеного лікування порівняно з відповідними контрольними групами**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | 1 група  (n = 44) | 1-контрольна група (n = 15) | 2 група  (n = 49) | 2-контрольна група (n = 15) |
| Тц, х109/л | 238,9 ± 2,6 | 241,7±2,3 | 241,1 ± 2,6 | 244,4±2,6 |
| ЧР, сек. | 91,9 ± 3,4 | 95,2 ± 3,4 | 92,3 ± 2,2 | 94,6 ± 3,2 |
| ПТЧ, сек. | 23,2 ± 1,1 | 23,9 ± 1,1 | 22,6 ± 1,2 | 24,1 ± 2,2 |
| ТЧ, сек. | 14,9 ± 1,1 | 15,8 ± 1,2 | 15,9 ± 1,5 | 16,6 ± 1,0 |
| АЧТЧ, сек. | 38,1 ±1,0\* | 43,3 ± 2,1 | 37,1 ± 1,9 \* | 42,2 ± 2,2 |
| РФМК, мкг/мл | 9,3 ± 1,7 | 8,4 ± 1,7 | 7,9 ± 1,6 | 8,1 ± 1,9 |

Примітка: \* – достовірність різниці між основними групами і контролями з рівнем значущості р <0,05.

Резюмуючи матеріали, викладені в даному розділі, слід зазначити, що застосування індивідуалізованої схеми комплексного обстеження дозволило оптимізувати схему лікування АМКПП, розробити методи їх профілактики, підвищити тривалість ремісії захворювання, знизити кількість рецидивів. Аналіз проведених досліджень показав, що у дівчат з АМКПП після застосування лікувально-профілактичного комплексу поліпшувалась ендокринна функція організму, нормалізувався гормональний фон тагематологічні і біохімічні показникі крові, відновлювався загальний коагуляційний потенціал та нормалізувалися показники стану внутрішньосудинної гемокоагуляції. Поліпшувалися імунологічні показники, відновлювались ультразвукові та доплерометричні параметри стану органів малого тазу та гемоциркуляції, що призвело до значного зменшення крововтрати та в подальшому - нормалізації менструальної функції.

Це свідчить про ефективність застосування запропонованих лікувально-профілактичних заходів для дівчат з пубертатними матковими кровотечами.

**АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАННИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Серед гінекологічних захворювань пубертатного періоду, за даними ряду авторів, до 30 % випадків гінекологічної патології припадає на пубертатні маткові кровотечі [28, 158]. Пояснюють це тим, що гормональна функція яєчників в період статевого дозрівання вразлива, рецепторний апарат яєчників недосконалий [70, 151].

Деякі внутрішні і зовнішні фактори можуть легко порушувати регуляторний механізм менструальної функції, перешкоджаючи встановленню її стереотипу і викликаючи виникнення пубертатних маткових кровотеч [106, 125].

Пубертатні маткові кровотечі призводять до стійких порушень менструальної, генеративної функції, до гормонально зумовленим захворюванням. Однак, незважаючи на досягнуті успіхи в розробці різних методів діагностики і терапії АМКПП, ця проблема залишається актуальною [46, 93].

Метою дисертаційного дослідження було підвищення ефективності діагностики та лікування аномальних маткових кровотеч у дівчат пубертатного періоду та оптимізація прогнозування їх перебігу в залежності від віку дівчинки.

Завданнями дослідження стали:

1. Визначити стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи при АМКПП на підставі дослідження ендокринної функції організму дівчат-підлітків в залежності від клінічного перебігу захворювання та віку хворих.

2. Визначити особливості стану системи гемостазу у дівчат з АМКПП з урахуванням віку пацієнток.

3. Проаналізувати деякі показники імунологічного стану дівчат з АМКПП з урахуванням мікрофлори генітального тракту.

4. Провести аналіз результатів ехосонографічних (в тому числі доплерографічних) показників у хворих на АМКПП.

5. Визначити особливості психоемоційного фону та функціонування ланок симпато-адреналової системи у дівчат з АМКПП.

6. Вдосконалити та впровадити в практику лікувально-профілактичні заходи сучасної діагностики і терапії АМКПП, з розробкою алгоритму прогнозування їх перебігу та урахуванням гормонального, психосоматичного, імунологічного стану хворих на підставі математичної обробки даних кореляційно-регресивного аналізу результатів клінічних та лабораторних досліджень.

Під спостереженням знаходились123 дівчинки, з яких - 93 пацієнтки з АМКПП, що склали основну групу та 30 дівчат однолітків, - контрольна група. Пацієнтки основної групи були розділені на 2 клінічні групи: 1 групу склали 44 пацієнтки 11-14 років, 2 групу - 49 дівчат-підлітків 15-17 років. До контрольної групи увійшли 30 дівчат однолітків (по 15 дівчат відповідних вікових категорій) без порушень менструальної функції.

Набір груп пацієнток здійснювався на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету, Всі пацієнтки (або їхні батьки) надали письмову згоду на проведення дослідження.

Об’єктом дослідження були аномальні маткові кровотечі у дівчат пубертатного віку, предметом дослідження – анамнестичні, клінічні дані, параметри пубертатогенезу (фізичний, статевий розвиток, характер менструальної функції), деякі патогенетичні ланки (гормональні, біохімічні, імунологічні, мікробіологічні, доплерометричні) перебігу АМКПП у дівчат-підлітків. Методи дослідження, що застосовувались в роботі, включали загальноклінічні, клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні, мікробіологічні, променеві (УЗД, доплерографія), імуноферментні, статистичні.

В процесі обстеження проводилось поглиблене вивчення анамнезу, яке включало аналіз особливостей перебігу перинатального періоду, анамнезу життя, родинного анамнезу (з'ясовувався соматичний та репродуктивний стан матерів дівчат), наявність соматичних та інфекційних захворювань, шкідливих звичок, вік настання менархе, характер менструальної функції. Вивчались умови побуту в родинах, вік та обставини статевого дебюту, соціально-психологічний та преморбідний фон.

Клінічне обстеження включало оцінку скарг, вимірювання температури тіла, пульсу та тиску, тривалість, інтенсивність маткових кровотеч. Всім дівчатам-підліткам проводився загально клінічний і спеціальний гінекологічний огляд. Оцінювався стан молочних залоз, зовнішніх та внутрішніх статевих органів, обсяг кров'янистих виділень зі статевих шляхів, розміри матки та яєчників (шляхом ректо-абдомінального/піхвового дослідження).

Лабораторне обстеження включало розгорнуту гемограму, загальний аналіз сечі, бактеріоскопічне дослідження виділень зі статевих шляхів, комплексне біохімічне дослідження крові, визначення сироваткового заліза. Визначалися рівні сечовини, альбуміна, загального білка та холестерину.

Проводилось психологічне тестування, консультування суміжними фахівцями. Дослідженняпроводили в динаміці спостереження.

При оцінці фізичного розвитку вимірювали рост, массу, індекс маси тіла (ІМТ). Оцінювався ступінь статевого розвитку. Бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви проводилось за методом мікроскопії пофарбованого по Граму мазка на склі.

При дослідженні гормонального статусу дівчат-підлітків було визначено концентрації ЛГ, ФСГ, ПРГ, Е2, Т, ПРЛ, К, рівні катехоламінів (дофамін, адреналін та норадреналін). Імунологічний стан організму дівчат-підлітків з АМКПП вивчали на підставі визначення концентрації інтерлейкінів ІЛ1-β, ІЛ-1α, ІЛ-8 та ФНП-α. Проводилося дослідження системи гемостазу, симпато-адреналової системи.

Всім обстеженим виконувалося УЗД і доплерометричне дослідження. Вивчення психоемоційного стану підлітків проводилося з використанням методик, адаптованих до відповідного віку: дослідження з використанням шкали соціальної адаптації (Holmes T.H., Rache R.H, 1967) і опитувальника Спілберга-Ханіна, що відображає рівень особистисної тривожності.

Усі пацієнтки були обстежені суміжними спеціалістами для виявлення ЕП. Критеріями виключення із дослідження були: дівчата-підлітки з кровотечами із статевих органів на тлі вагітності, травми, вад розвитку, онкологічних, запальних захворювань, патології кровотворної системи, що дозволило верифікувати діагноз АМКПП (COEN-O).

В процесі обстеження встановлено особливості анамнестичних даних у дівчат-підлітків з АМКПП, які свідчать про обтяжену спадковість у пацієнток основної групи щодо формування у них ПМФ, наявності порушень стану їх організму у ранньому постнатальному періоді, несприятливий преморбідний фон у препубертаті.

При аналізі антенатального анамнезу з'ясовано, що більшість пацієнток основної групи: 19 (44,3%) з 1 та 22 (44,8%) із 2 групи народилися від матерів, які мали обтяжений перебіг вагітності та пологів. В 1 групі 11 (25 %) та у 2 групі 9 (18,4 %) матерів мали в анамнезі АМКПП. У більшості пацієнток основної групи кровотечі виникли на тлі несприятливого преморбідного фону. У 56 (60,2 %) пацієнток діагностована ЕП: часті вірусні респіраторні інфекції та хронічні захворювання респіраторної системи у 71 (76,3 %), захворювання ШКТ у 28 (30,1 %), розлади НС (частіше - вегетативна дисфункція) у 26 (27,9 %), патологія ендокринної системи (порушення функції щитовидної залози) у 23 (24,7 %), захворювання сечовивідної системи у 8 (8,6 %). В контрольній групі ЕП відзначалися у 10 (33,3 %) обстежених (р<0,05).

Серед можливих чинників виникнення АМКПП найчастіше у обстежених дівчат-підлітків основної групи відзначено хронічний стрес, порушення режиму дня та харчування, підвищення фізичних та розумових навантажень, порушення сну та труднощі емоційного реагування.

Встановлено, що дівчата, які страждають на АМКПП, значно частіше мають обтяжений преморбідний та соціальний анамнез, ніж їхні однолітки з групи контролю. Вагомими факторами ризику наявності АМК є підвищене розумове та фізичне навантаження, виховання в умовах неповної сім'ї та обтяжений акушерський анамнез матері під час вагітності.

З метою об'єктивізації гінекологічних скарг в динаміці використовували оцінку крововтрати. Середня тривалість маткової кровотечі під час менструації в контрольній групі (3,5±1,8 діб) була достовірно нижчою, ніж у 1 і 2 групах. Кровотеча у хворих дівчат тривала в межах від 10-14 днів до 3 місяців (p<0,05).

Об'єктивне обстеження встановило порушення фізичного розвитку у 71 % хворих. Дефіцит маси тіла визначено у 43 % дівчат (частіше в 1 групі). Підвищення маси тіла реєструвалося у 28 % пацієнток (частіше у 2 групі). Морфотипи «інфантильний» і «астенічний» частіше відмічені серед молодших пацієнток, морфотипи «загальне випередження фізичного і статевого розвитку», «брахіскелія», - частіше зустрічались у дівчат старшої вікової групи. У підлітків контрольної групи морфотип «нормоскелія» встановлено у 80 % обстежених, не залежно від віку.

Оцінка статевого розвитку хворих на АМКПП показала його виражені порушення. Бал статевого розвитку був зниженим за рахунок ПМФ у всіх хворих. Одним з найбільш інформативних показників, що характеризують статевий розвиток є вік настання менархе. Ступінь зрілості статевої системи найбільш корелює з гінекологічним віком - періодом часу, що пройшов після менархе. Цей показник в групі дівчат з кровотечами був відповідно вище, ніж у здорових. Серед пацієнток 11-14 років переважали маткові кровотечі з періоду менархе, у дівчат 15-17 років ПМФ часто починалися після періоду регулярних менструацій.

В 1 групі дівчат середній вік настання менархе був достовірно меншим ніж у контрольній групі (11,1±1міс. проти 13,1±3міс., - р<0,05). Кровотеча з менархе зазначалася у 18 (40,9 %) дівчат. У пацієнток 2 групи кровотеча з менархе виявлена в 10,2 % випадків (р<0,05 між 1 та 2 групами).

В ході дослідження встановлено провокуючі фактори, як можливі причини, які передували появі кровотечі. Стресова ситуація – у 34 (77,2 %) хворих 1 групи і у 32 (65,3 %) дівчат 2 групи; ГРВІ, або загострення хронічних захворювань у 11 (25 %) дівчат 1 і у 19 (38,7 %) пацієнток 2 групи.

Дослідження з використанням шкали соціальної адаптації (Holmes TH, Rache RH, 1967) показало, що у дівчат-підлітків з АМКПП середня шкала балів склала 182 (при нормі – до 150). При цьому, у 78 (83,8 %) дівчат-підлітків відзначений показник був більше 150 балів, що вказує на збільшення ризику виникнення будь-якого фізичного захворювання на 50 %. Психологічне обстеження встановило, що в досліджуваних групах хворих спостерігався високий рівень тривожності (p<0,01), як основної відповіді на стрес, в той час як в контрольній групі середній рівень ситуаційної та особистистої тривожності не перевищував нормативних даних рівня тривоги.

Скарги пацієнток на наявність кровотечі зі статевих шляхів, головний біль, слабкість аж до запаморочення, болі в животі, як правило, відображали клінічні прояви патології. У хворих на фоні маткової кровотечі відмічалась блідість шкірних покривів, особливо при анемії, зміни артеріального тиску (частіше зниження його показників), зміни пульсу, нерідко тахікардія. Об'єктивне гінекологічне обстеження встановило збільшення розмірів матки, частіше у дівчат з гіперестрогенною формою кровотечі, збільшення яєчників (частіше однобічне), при наявності ретенційного утворення. Статеві стосунки мали 24,4 % пацієнток старшої вікової групи. При верифікації діагнозу АМКПП всім їм була виключена вагітність.

Дані гінекологічного огляду, як правило, підтверджувались при УЗД.

Велику роль в патогенезі розвитку АМКПП грає стан гіпоталамо-гіпофізарно-гонадного комплексу, а також анатомічні особливості і кровопостачання органів малого тазу. На підставі проведеного дослідження виявлено ультразвукові та доплерометричні зміни органів малого тазу у дівчат-підлітків з АМКПП, які характеризувалися збільшенням розмірів матки, неоднорідною ехоструктурою ендометрія, збільшенням розмірів яєчників, підвищенням систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку, а також індексів судинного опору в a. uterinаe і a. radialis.

У більшості обстежених основної групи при УЗД виявлена гіперплазія ендометрію, яка характеризувалася неоднорідною ехоструктурою, товщина М-ехо становила в середньому 23±3,0 мм. У 61 (65,5 %) дівчат-підлітків обох груп на тлі неоднорідної структури ендометрію візуалізувалися множинні гіпо і анехогенні включення. Ехоструктура яєчників у 60 (64,5 %) хворих основної групи була мультіфолікулярною. У 9 (20,4 %) пацієнток 1 групи і у 17 (34,6 %) дівчат 2 групи виявлені ретенційні утворення яєчників, розмірами 35±5,0 і 45±15,0 мм відповідно за групами. У дівчат контрольної групи патології з боку статевих органів при гінекологічному і ехографічному обстеженні не встановлено: розміри і структура матки і яєчників у них відповідали віковим параметрам.

Доплерографічне дослідження, проведене в дисертації, встановило значні порушення стану кровотоку у маткових артеріях пацієнток 1 та 2 основної груп. У хворих з АМКПП відзначався гіперваскулярний тип кровопостачання. Спостерігалось підвищення систолічної, діастолічної і середньої швидкостей кровотоку різної інтенсивності зі збільшенням PI і RI в a.uterinаe і a.radialis, в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи. Достовірне підвищення систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку в матковій артерії, IR, PI, S/D, відносно контролю, зареєстровано у 2 клінічній групі. Систолічна швидкість в a. radialis у дівчат 1, 2 груп з АМКПП також перевищувала її значення в контрольній групі (8,87±0,22 см/с і 7,92±0,28 см/с в порівнянні з контрольною групою 6,02±0,28 см/с).

У дівчат з АМКПП встановлено посилення кровотоку в ендометрії, швидше за все пов'язане зі збільшенням кількості естрогенних рецепторів і посиленням дії Е2. Гіперваскуляризований тип кровопостачання матки при АМКПП пов'язаний з підвищенням швидкості кровотоку в а.uterina, що пояснює один з механізмів розвитку геморагії. Показники кровотоку в a.radialis у дівчат в 1 та 2 групах підтверджують компенсаторну реакцію організму, спрямовану на зниження крововтрати, щодо перерозподілу загального кровотоку в ендометрії і зменшення його кровопостачання. Виявлені зміни параметрів кровотоку в a.uterinаe і a.radialis, можуть служити додатковими діагностичними критеріями визначення ризику розвитку маткових кровотеч в пубертатному періоді.

Аналіз показників клінічного аналізу крові і визначення сироваткового заліза показав, що у більшості дівчат-підлітків - 62 (66,6 %), АМКПП супроводжувалася постгеморагічною залізо дефіцитною анемією: у 33 (35,4 %) хворих виявлена анемія легкого ступеня, у 20 (21,5 %) - анемія середнього ступеня і у 9 (9,7 %) - анемія важкого ступеня. Спостерігалось достовірне зниження кількості еритроцитів, значення кольорового показника, у 28,6 % дівчат з АМКПП 2 групи була достовірно підвищена кількість лейкоцитів і моноцитів. Біохімічні показники, в основному, були в межах референтних коливань, проте, показники холестерину у 37,6 % дівчат з АМКПП виявились достовірно підвищеними у порівнянні з контролем.

Для виявлення особливостей системи гемостазу у обстежених дівчат-підлітків з АМКПП проведено гемостазіологічне обстеження з дослідженням загального коагуляційного потенціалу, тромбоцитарно-судинного гемостазу, протизгортальної та фібринолітичної підсистем. Порівняльна оцінка загального коагуляційного потенціалу дівчат з АМКПП і дівчат-підлітків групи контролю встановила, що кількість тромбоцитів крові в основній групі хворих була вірогідно знижена і становила в І і 2 групах 218,8±1,5х109/л та 223,3±2,3х109/л, відповідно, проти 241,7±2,3х109/л та 244,4±2,6х109/л, у контролі (р<0,05), Значна тромбоцитопенія (менше 150×109/л) серед обстежених хворих не відзначалася. У 58 % обстежених спостерігалась зміщення середнього показника агрегації тромбоцитів в сторону нижньої межі норми.

У більшості дівчат з АМКПП спостерігалась тенденція до зниження ЧР, що характеризує внутрішній шлях згортання крові, вірогідне підвищення ТЧ, діагностична цінність якого полягає у визначенні стану фібриногенезу, при ПТЧ, який практично не змінювався, що відбиває активність факторів зовнішнього шляху згортання крові. Крім того, у хворих на АМКПП виявлено зниження АЧТЧ, яке при наявності кровотечі свідчить про розвиток перманентної гіперкоагуляції, що корелює зі ступенем тяжкості захворювання. АЧТЧ у хворих 1 групи становив 28,3±2,0 сек., у дівчат 2 групи - 31,1±2,6 сек., проти контрольних даних 43,3±2,1 та 42,2±2,2 сек., відповідно за групами (р<0,05). Показники фібриногену у хворих не виходили за межі коливань аналогічних даних в контрольній групі. Найбільш виражені зміни досліджуваних показників тісно позитивно корелювали з тривалістю кровотечі.

Отримані дані свідчать, що стан системи гемостазу у більшості пацієнток з АМКПП характеризується ознаками гіпокоагуляції і зниженням показника АЧТЧ, що характеризує запуск механізму згортання крові за внутрішнім механізмом, особливо при тривалих кровотечах. Результати проведених досліджень демонструють, що при АМКПП підвищується загальний коагуляційний потенціал. Можна припустити, що ці гемостазіологічні зміни в групах обстежених пов'язані з порушенням системи регуляції агрегатного стану крові в інших ланках системи гемостазу.

З метою вивчення ендокринної функції організму дівчат-підлітків з АМКПП, проведені дослідження по визначенню у них гормонального профілю в порівнянні з контрольною групою. У 62,3 % хворих встановлено порушення гонадотропної функції гіпофізу за рахунок змін взаємовідносин між ЛГ та ФСГ, що відобразилось на результаті обчислення індексу ЛГ**/**ФСГ, який у 58 дівчат з АМКПП був 0,5 і нижче (контрольні дані: 0,8-1,9). Рівень ПРЛ у значної кількості дівчаток з АМК був вищим, ніж у обстежених контрольної групи (416,12±29,4 у 1, 496,56±20,0 – у 2 групах хворих, проти 292,12±22,8 мМО/л у контролі, з вірогідністю щодо 2 групи пацієнток (р<0,05).

Стероїдсинтезуюча функція організму підлітків також була порушена. Концентрація Е2 у сироватці крові майже у половини хворих на АМКПП була підвищеною у порівнянні з аналогічними віковими групами контролю (р<0,05). Це підтверджує літературні дані, що підвищення концентрації Е2 є предиктором гіперсекреції фолікула та недостатнього формування жовтого тіла в яєчнику і наступних секреторних перебудов ендометрію в напрямку формування гіперпластичних процесів [52]. Гіперестрогенний тип маткової кровотечі виявлено у 41 пацієнтки (44 %), гіпоестрогенний - у 29 (31,1 %), нормоестрогенний - у 23 (24,7 %). Концентрація ПРГ була достовірно нижчою проти даних контролю у 69,6 % хворих на АМКПП (р<0,05). Отже, у пацієнток із АМКПП спостерігається ПРГ-недостатність на фоні відносної чи абсолютної гіперестрогенемії у значної кількості хворих, що, без сумніву, має значення у механізмах секреторної трансформації ендометрію з формуванням гіперпластичних процесів, які виявлені при ехографічному дослідженні у обстежених основної групи.

Вміст Т в сироватці крові у дівчат 1 та 2 груп (2,41±0,12 та 3,64±0,09 нг/мл, відповідно) був вищим у порівнянні з контролем (1,92±0,16 та 2,13±0,14 нг/мл, відповідно, р<0,05), що співпадає з результатами, отриманими іншими дослідниками [47]. Середній рівень К у пацієнток 1 та 2 груп з АМКПП виявився вірогідно підвищеним (601±29 та 590±20 нмоль/л, відповідно - р<0,05) у порівнянні з контрольними групами дівчат відповідного віку: 357±38 та 370±20 нмоль/л, відповідно, за рахунок підвищення його концентрації у більшості хворих. При проведенні множинного кореляційного аналізу виявлена позитивна зворотна залежність між рівнем К і тривалістю АМК (r = 0,46).

В процесі уточнення деяких патогенетичних ланок виникнення АМКПП, вивчались показники симпато-адреналової системи організму хворих. Нестабільність нервової системи, яка проявляється у більшості підлітків, може бути провідним фактором у становленні менструальної функції на тлі вегетативної лабільності і напруги адаптаційно-компенсаторних механізмів. При вивченні рівнів дофаміну, норадреналіну та адреналіну у дівчат з АМКПП виявлені зміни цих показників. Вміст дофаміну у дівчат з АМКПП був майже в два рази нижче (405,0±20,3 в 1 та 845,3±22,8 у 2 групі), ніж у контролі (811,5±37,3; 1544,4±44,1). В період кровотечі відмічено достовірне збільшення екскреції адреналіну у дівчат основної групи (70,9±6,9 в 1 та 63,9±6,4 у 2 групі), проти групи контролю (36,12+4,1; 34,31±3,9). Рівень норадреналіну збільшувався з віком, однак у дівчаток з АМКПП він залишався зниженим (71,6,0±10,3 в 1 та 68,7±12,8 у 2 групі), проти групи контролю (147,5±9,3; 100,4±10,1).

Проведене імунологічне обстеження дівчат з АМКПП виявило певні відхилення від характерного для одноліток контрольної групи імунного статусу. У дівчат обох груп спостерігалося достовірне підвищення рівня досліджуваних цитокінів, порівняно з контрольними даними. Особливо наочно – у хворих 1 групи, в яких відзначалося підвищення концентрації ІЛ-1α у 3,9 разів (56,0±7,2 пг/мл; р<0,001), ФНП-α - у 7,9 разів (127,1±14,1 пг/мл; р<0,001), ІЛ–8 у 1,6 разів (р<0,05).

Встановлене достовірне збільшення кількості лейкоцитів у дівчат 1 групи та лімфоцитів у хворих обох груп може свідчити про певну активацію деяких ланок клітинного імунітету при кровотечі, як компенсаторну реакцію організму.

Проведені дослідження показали, що механізм імунних взаємодій у дівчат з АМКПП досить складний та обумовленій розбалансуванням різного роду взаємодій, які характеризують імунну систему. Однак, не виключено, що певний ступінь імунологічних змін саме й призводить до дисфункції імунної системи при АМКПП. Це підтверджується результатами визначення підвищених рівнів ряду прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-1α, ФНП-α, ІЛ–8, що корелювало із патологічними змінами біоценозу піхви. На підставі отриманих результатів імунологічного дослідження дівчаток можна зробити висновки, що кардинальними ознаками негативного впливу на організм пацієнток з АМКПП є значне підвищення вмісту ІЛ-1α, ІЛ-8 й TNFα у переферійній крові. Виявлені порушення у дівчат з АМКПП дають змогу припустити в цих хворих зміни процесів ангіо- і васкулогенеза, що призводять до дисфункції ендотелію, розвитку імунного запалення та сприяють виникненню васкулопатій. Отримані результати дослідження піхвового мікробіоценозу у більшості хворих на тлі АМКПП відповідали проміжному типу біотопу, що є пограничним станом, який рідко супроводжується скаргами і вираженими клінічними проявами, незважаючи на тривалу і повільну запальну реакцію слизової піхви.

В результаті проведеного дослідження, що включало комплексне обстеження, на підставі якого були оптимізовані диференціально-діагностичні заходи щодо верифікування діагнозу АМКПП, встановлені серйозні патологічні зміни організму підлітка в процесі пубертатогенезу, що потребувало багатофакторної адекватної терапії. При розробці поетапних лікувальних заходів керувались основними напрямками, що включають: зупинку кровотечі, боротьбу з постгеморагічною залізодефіцитною анемією, подальшу регуляцію менструального циклу, профілактику рецидивування кровотечі, нормалізацію соматичного стану організму.

Враховуючи профілактичне направлення лікувальних заходів, в роботі на підставі використання сучасних математичних методик (аналізу ієрархій), було створено алгоритм прогнозу перебігу та рецидивування АМКПП. Проведено структурування лікувально-діагностичного процесу із зазначенням елементів, логічних рівнів, взаємозв’язків між елементами різних рівнів і визначення як узагальнених оцінок (пріоритетів) на проміжних рівнях, так і встановлення кінцевих пріоритетів впливу первинних факторів на досягнення поставленої мети. Проводився аналіз змінної ризику в залежності від причини – незалежного показника.

При проведенні визначення кінцевих пріоритетів впливу первинних факторів на виникнення АМКПП та їх рецидивів на підставі використання математичної методики «аналіза ієрархій» встановлено, що найбільш впливовими з них є гострий/хронічний стрес (0,647), маса тіла (0,2026), несприятливі умови в родині (0,1656), часті гострі респіраторні захворювання (0,1018).

Розроблені заходи з профілактики, лікування, диспансеризації та реабілітації дівчат-підлітків з пубертатними матковими кровотечами.

Усім дівчатам рекомендували раціональний режим праці і відпочинку, виключення стресових навантажень; проводили роз'яснювальну бесіду про стан здоров'я дівчинки.Дівчатам з виявленим при дослідженні підвищеним рівнем стресу рекомендували психотерапію. Проводилась вітамінотерапія та рекомендувалась дієтотерапія.

Складаючи раціон харчування строго враховувались потреби організму в енергії.

Комплексне лікування призначалося з урахуванням особливостей клінічних проявів АМКПП, стану пацієнтки, показників лабораторних та ехографічних обстежень і на першому етапі включало використання симптоматичної негормональної терапії: засобів, що скорочують матку, НПЗП, ліків з діючою речовиною – транексамова кіслота, індол-3-карбінол, препаратів з антианемічною дією, вітамінів, загально укріплюючих засобів, седативну та фізіотерапію, фітотерапію, лікування, призначене суміжними фахівцями для корекції загально соматичного стану. За потреби терапія доповнювалася введенням розчину окситоцину, кровозамінників, свіжозамороженої плазми, здійснювалося поповнення об'єму циркулюючої крові, балансу електролітів. При тяжкому стані, що характеризувався масивною**/**тривалою кровотечею, погіршенням загального стану організму у зв’язку з вираженою анемізацією, додавалась гормональна терапія монофазними препаратами, що містять в якості діючої речовини комбінацію 30 мкг етиніл-естрадіолу з гестагенами. У критичних випадках за життєвими показаннями у двох підлітків 2 групи на фоні анемії було проведено хірургічне лікування (вишкрібання порожнини матки) з подальшою гормонотерапією.

На тлі проведеного комплексного лікування гемостаз досягався протягом 1-5 діб. У більшості підлітків комплексна негормональна терапія була ефективна у 87 % випадків. Гормональне лікування підвищувало клінічну ефективність щодо гемостазу до 100 %. При проведенні терапії за пропонованою методикою у дівчат 1 групи гемостаз був досягнутий на першу добу у 47 %, на другу добу у 24 %, на третю добу у 29 % пацієнток; в 2 групі - відповідно – у 32,5 %, 27 % і 40,5 % хворих.

Для підтвердження ефективності терапії, досліджувалися параметри гормонального профілю, гематологічні і біохімічні показникі крові, стан системи гемостазу та імунологічного статусу у дівчат–підлітків після лікування у порівнянні з контрольною групою одноліток. Встановлені позитивні зсуви досліджуваних показників в динаміці спостереження.

Застосування індивідуалізованої схеми комплексного обстеження дозволило оптимізувати схему лікування АМКПП, розробити методи їх профілактики, підвищити тривалість ремісії захворювання, знизити кількість рецидивів. Аналіз проведених досліджень показав, що у дівчат з АМКПП після застосування лікувально-профілактичного комплексу поліпшувалась ендокринна функція організму, нормалізувався гормональний фон тагематологічні і біохімічні показникі крові, відновлювався загальний коагуляційний потенціал та нормалізувалися показники стану внутрішньосудинної гемокоагуляції. Поліпшувалися імунологічні показники, відновлювались ультразвукові та доплерометричні параметри стану органів малого тазу та гемоциркуляції, що призвело до значного зменшення крововтрати та в подальшому - нормалізації менструальної функції.

**ВИСНОВКИ**

1. У дівчат-підлітків АМКПП відбуваються на тлі обтяженої спадковості щодо формування ПМФ, на несприятливому преморбідному фоні і екстрагенітальної патології у 60,2 % пацієнток (частіше вірусні респіраторні інфекції та хронічні захворювання респіраторної системи, - 76,3 %, вегетативна дисфункція, хвороби шлунково-кишкового тракту); при відхиленнях у фізичному (71 %) та статевому розвитку (за рахунок ПМФ), при наявності стресових ситуацій, гострих, або загостренні хронічних захворювань, які часто передують появі кровотечі.

2. При аномальних маткових кровотечах у пубертаті в процесі формування репродуктивної системи організму жінки під час періоду статевого розвитку спостерігається значне порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи: зниження індексу ЛГ/ФСГ (62,3 %), гіпопрогестеронемія (69,6 %), гіперестрогенія (44 %), гіперпролактинемія (24 %) та гіперкортизолемія у кожної третьої пацієнтки.

3. АМКПП у 66,6 % хворих супроводжується постгеморагічною залізодефіцитною анемією різного ступеня, патологічною активацією тромбоцитарно-судинного компоненту системи гемостазу (частіше у дівчат 11-14 років), із наступним залученням у процес коагуляційного потенціалу, обумовленого зниженням показників протизгортальної системи крові. Визначається гіперваскулярний тип кровопостачання з підвищенням швидкостей кровотоку, збільшенням індексів судинного опору в a. uterinаe і a. radialis на фоні гіперплазії ендометрію, встановлених при доплерівському дослідженні.

4. У дівчат з АМКПП спостерігаються імунологічні порушення, які проявляються підвищенням вмісту прозапальних цитокінів, що супроводжується патологічними змінами біоценозу піхви на тлі зсувів у симпато-адреналовій системі. Спостерігається зниження рівнів дофаміну, норадреналіну та підвищення адреналіну, що може відображати зниження адаптивних можливостей організму підлітка в умовах кровотечі при наявності високого рівня особистої тривожності, як основної відповіді на стрес при патологічних змінах психо-емоційного фону, встановленого у хворих.

5. Розроблення алгоритму прогнозу з визначенням кінцевих пріоритетів впливу первинних факторів на виникнення та рецидивування АМКПП на підставі використання математичної методики «аналіза ієрархій» встановило найбільш впливові з них, а саме: гострий/хронічний стрес (0,647), вага тіла (0,2026), несприятливі умови в родині (0,1656), часті гострі респіраторні захворювання (0,1018).

6. Комплексне лікування пацієнток з АМКПП, розроблене з урахуванням гормонального, гемостазіологічного, психосоматичного, імунологічного стану хворих, включає негормональні (з ефективністю 87 %) і гормональні методики, антианемічну терапію, застосування адекватної фізіотерапії і психопрофілактики, сприяє швидкому досягненню гемостазу, поліпшенню загального стану здоров'я, скороченню терміну госпіталізації.

* + - 1. **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Дівчата–підлітки з АМКПП повинні бути віднесені до групи високого ризику виникнення порушень репродуктивного здоров'я у майбутньому.

2. Лікування і диспансеризація дівчат з АМКПП повинні проводитись поетапно, під контролем гормонального фону, з урахуванням особливостей перебігу пубертату, психоемоційного, імунологічного стану, гемостазіологічних показників, характеру супутньої соматичної патології.

3. Консервативна терапія пубертатних маткових кровотеч включає зупинку кровотечі, лікування, спрямоване на регуляцію менструальної функції, попередження рецидивів кровотечі. Призначається комплекс консервативної негормональної терапії, що включає препарати з діючими речовинами - інгібітори фибрінолізу та індол-3-карбінол, нестероїдні протизапальні, антианемічні засоби, фізіотерапію, психопрофілактику.

4. При неефективності негормональної терапії АМКПП на протязі 7 днів, особливо при наявності анемії, необхідно призначення монофазних комбінованих естроген-гестагенних оральних контрацептивів, що містять не менше 30 мкг етініл-естрадіолу в одній таблетці. Пацієнтки з тяжкою формою масивної кровотечі, що супроводжується анемією 2-3 ступеню, потребують інтенсивної ургентної допомоги (включаючи адекватну гормонотерапію) в умовах реанімаційного відділення з моменту надходження до стаціонару.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. 1. [Аномальні маткові кровотечі. Уніфікований клінічний протокол первинної,вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги,затверджений наказом МОЗ України від 13.04.2016 від № 353 // Репродуктивная эндокринология. — 2016. — № 2. — С.21-33.](http://tests.ifnmu.edu.ua:8080/library/DocDescription?doc_id=123145)
2. 2. Агабекян Г.Г. Маточные кровотечения и кровянистые выделения как предпосылка предраковых заболеваний / Г.Г. Агабекян, Б.Г. Балаян, Л.Э. Агабекян // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 16.
3. 3. Адамян Л.В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных (проект) / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук. – Москва: Мед.лит. – 2015. – С.100.
4. 4. Акарачкова Е.С. Стресс и расстройства адаптации / Е.С. Акарачкова, О.В. Котова, С.В. Вершинина // Лечащий врач. – 2014. – № 6. – С. 61–65.
5. 5. Андрієць О.А. [Поліморфізм гена GP IIIa у дівчат-підлітків,хворих на ювенільні маткові кровотечі на тлі тиреопатій [Текст] / О.А. Андрієць, Ю.В. Цисар, Л.П.Сидорчук // Здоровье женщины. — 2013 — № 4. — С.135-138.](http://tests.ifnmu.edu.ua:8080/library/DocDescription?doc_id=77305)
6. 6. Аниховская И.А. Психоэмоциональный стресс как клиническая модель начальной фазы общего адаптационного синдрома / И.А. Аниховская, В.Г. Двоеносов, Р.И. Жданов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – №4. – С. 87–92.
7. 7. Айламазян Э. К. Гинекология от пубертатного периода до постменопаузы. – М. : МЕ-Дпресс-информ, 2006. – 496 с.
8. 8. Арутюнян А.В. Возрастные нарушения гипоталамической регуляции репродуктивных циклов и их коррекция / А.В. Арутюнян, А.В. Кореневский // Успехи геронтологии. – 2014. – N 2. – С. 275–283.
9. 9. Адамян Л.В. Современные методы лечения маточных кровотечений пубертатного периода в ургентной гинекологии (обзор литературы) /Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Осипова Г.Т., Бакриева Д.С. // Проблемы репродукции. -2012. - том 18 - №1 - С. 38 - 41.
10. 10. Адамян Л.В. Лечение нарушений менструального цикла у девочек препаратами, содержащими фитоэстрогены / Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Осипова Г.Т. // Проблемы репродукции - Материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине. - 2012. - С. 112-113.
11. 11. Адамян Л.В. Этиология, патогенез и клиника маточных кровотечений пубертатного периода (обзор литературы) / Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Казначеева Т.В.,Осипова Г.Т. // Проблемы репродукции. -2011. - том 17 - №5 - С. 33 – 37.
12. 12. Адамян Л.В. Витаминотерапия при нарушениях менструальной функции / Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Осипова Г.Т., Бакриева Д.С. // Материалы XXIV Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - 2011. - С. 143.
13. 13. Адамян Л.В. Состояние соматического здоровья девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода / Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Федорова Е.А., Сибирская Е.В., Осипова Г.Т. // Материалы XXIV Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». — 2011. — С. 146.
14. 14. Адамян Л.В. Репродуктивное здоровье девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода / Адамян Л.В., Богданова Е.А., Федорова Е.А., Сибирская Е.В., Осипова Г.Т. // Материалы XXIV Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» .— 2011. — С. 145.
15. 15. Адамян Л.В. Применение препарата "Транексам" при маточных кровотечениях пубертатного периода / Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Осипова Г.Т. //Проблемы репродукции - Материалы V Международного конгресса по репродуктивной медицине. - 2011. - С.83-84.
16. 16. Асатурова А.В. Современные подходы к диагностике гиперпластических процессов эндометрия на основе молекулярно–биологических исследований: дис . канд. мед. наук: 14.03.02 / Асатурова Александра Вячеславовна. – Москва, 2011. – 106 с.
17. 17. Ахмедова Ш.У. Нарушения менструального цикла у женщин фертильного возраста с ожирением / Ш.У. Ахмедова, Д.Ш. Садыкова // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 8 (72). – С. 78–82.
18. 18. Бирчак І.В. [Особливості регуляції агрегатного стану крові жінок на тлі дисфункціональних маткових кровотеч репродуктивного віку / І.В.Бирчак // Буковинський медичний вісник. — 2014. — т.15, № 2. — С.209-210.](http://tests.ifnmu.edu.ua:8080/library/DocDescription?doc_id=94284)
19. 19. Биштави А.Х. Морфологические изменения эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями / А.Х. Биштави, Ю.Ю. Табакман, А.Г. Солопова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 4. – С. 65–66.
20. 20. Бодрягова О.І. Обґрунтування диференційованих методів лікування дисфункціональних маткових кровотеч у жінок пізнього репродуктивного віку: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.01 / Бодрягова Ольга Іванiвна. – Київ, 2008. – 20 с.
21. 21. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. – 2–е изд. (+CD). – Санкт–Петербург: Питер, 2003. – 688 с. 47.
22. 22. Богданова Е.А. Практическая гинекология молодых. / Е.А. Богданова – М., «Медицинская книга», 2011. –– 238 с.
23. 23. Бойчук А. В. Оцінка психосоматичного стану в жінок із гіперпластичними процесами ендометрія / А. В. Бойчук, В. С. Шадріна, Т. В. Верещагіна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2018. - № 1. - С. 48-51.
24. 24. Бурка О. А. Роль лабораторних досліджень у діагностиці причин аномальних маткових кровотеч / О. А. Бурка, Т. М. Тутченко // Здоровье женщины. - 2019. - № 3. - С. 49-52.
25. 25. Бирчак І. В. Характеристика особливостей системи регуляції агрегатного стану крові жінок з анемією III ступеня на фоні маткових кровотеч репродуктивного віку / І. В. Бирчак // Клінічна та експериментальна патологія. - 2015. - Т. 14, № 3. - С. 21-24.
    * 1. 26. Бурчинский С.Г. Циркадные ритмы, хронический стресс и фармакопрофилактика: новые возможности / С.Г. Бурчинский // Семейная медицина. – 2015. – № 4 (60). – С. 44. 57.
      2. 27. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Русский медицинский журнал. – 2001. – N 2. – С. 56–60
      3. 28. Быковская О.С. Принципы гормональной коррекции нарушений менструальной функции у больных репродуктивного периода с рецидивирующими дисфункциональными маточными кровотечениями: дис ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Быковская Оксана Сергеевна. – Москва, 2005.– 144 с.
      4. 29. Волокобинский М.Ю. Принятие решений на основе метода анализа иерархий / М.Ю. Волокобинский, О.А. Пекарская, Д.А. Рази // *Финансы: теория и практика. -*  2016. - 20(2). С.33-42.
      5. 30. Вовк Н. Б. Нейроендокринні гінекологічні синдроми. Особливості діагностики і лікування у дитячому і підлітковому віці /Н. Б. Вовк, О. О. Зелінський // Медичні аспекти здоров’я жінки - 2017 - № 6.- С.19-27.
      6. 31. Вдовиченко Ю.П. Репродуктивне здоров’я жінок із патологією щитовидної залози. / Ю.П. Вдовиченко, Т.Г. Романенко, А.А. Суханова А.А, О.М. Гопчук // - К.:Тарт - 98, 2013 - 59 с.
      7. 32. Вовк И. Б. Здоровый образ жизни подростка - залог сохранения их репродуктивного здоровья / И. Б. Вовк // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - Київ: Інтермед, 2003. - С. 39-42
26. 33. Воронина Е.В. Анализ и моделирование диагностики и лечения маточных кровотечений различного генеза : дис ... канд. мед. наук: 05.13.01 /Воронина Елена Валерьевна. – Воронеж, 2008. – 109 с.
27. 34. Выдрыч А.Н. Ожирение в практике врача-гинеколога: клинический случай / А.Н. Выдрыч // Consilium medicum. – 2015. – N 6. – С. 49–55.
28. 35. Герасимова Т. В. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду/Т. В. Герасимова // Медичні аспекти здоров’я жінки, 2017,N № 6.-С.9-18
29. 36. Гінекологія дитячого і підліткового віку: підручник /Г. М. Абабкова, О. А. Андрієць, А. М. Білоченко [та ін.]; за ред. І. Б. Вовк, О. М. Юзька, В. П. Вдовиченка. – К.: Медицина, 2011. – 423 с.
30. 37. Гнатко О. П. Якість життя жінок із порушенням репродуктивної функції після перенесеної урогенітальної інфекції / О. П. Гнатко, Н. Г. Скурятіна // Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 475–480.
31. 38. Григорян О.Р. Синдром поликистозных яичников – отдаленные риски / О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2015. – №1 (5). – С. 20–25.
32. 39. Грищенко О. В. Тактика ведения подростков с поликистозом яичников на фоне соединительнотканной дисплазии / О.В.Грищенко, А.В. Сторчак // Буков. мед. вісник. - 2004. - № 2. - С. 47-51.
33. 40. Датхаева З.А. Клинико-иммунологические аспекты дисфункциональных маточных кровотечений у женщин раннего репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Датхаева Зауре Ахановна. – Бишкек, 2009. – 114 с.
34. 41. Дисфункциональные маточные кровотечения у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста: Приказ МОЗ Украины № 582 от 15.12.2003 г.
35. 42. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. – Москва;Тверь: Триада, 2005. –227 с.
36. 43. Даниленко Г.М., Бесєдіна О.А., Куракса О.Ю. [та ін.] Лінійні діаграми для оцінки фізичного розвитку школярів: Метод. рекомендації/Х., 2002 –23 с.
37. 44. Дубоссарська З. М. Морфологічні особливості еутопічного ендометрію у пацієнток з аденоміозом та синдромом хронічного тазового болю / З. М. Дубоссарська, Л. П. Грек, В. Р. Скорик // Morphologia. - 2016. - Т. 10, № 3. - С. 129-134.
38. 45. Дынник В.А. Влияние лептина и инсулина на продукцию гонадотропинов у девушек с аномальными маточными кровотечениями / В.А. Дынник, Н.А. Щербина, А.А. Дынник // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 81–85.
39. 46. Дынник В.А. Нарушения динамического равновесия в системе свертывания крови при аномальных маточных кровотечениях пубертатного периода / В.А. Дынник // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 32, № 22 (219). – С. 73–80.
    * 1. 47. Дынник В.А. Характеристика клинического течения аномальных маточных кровотечений пубертатного периода в зависимости от дебюта заболевания / В. А. Дынник // Перинатология и педиатрия - 2015. - № 2. - С. 81-85.
40. 48. Дынник В. А. Исходы лечения аномальных маточных кровотечений пубертатного периода / В. А. Дынник, А. А. Дынник, И. Н. Щербина // Buletin de perinatologie. – 2016. – № 3 (71). – С. 95–96.
41. 49. Дынник В. А. Взаимосвязь отдельных звеньев репродуктивной системы с гормонами энергетического обмена при аномальных маточных кровотечениях в подростковом возрасте / В. А. Дынник, Н. А. Щербина, А. А. Дынник // [Акушерство и гинекология](#_blank). - 2018. - № 2. - С.102-107.
42. 50. [Дынник В. А.](http://librarycatalog.tdmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_15/cgiirbis_64.exe?LNG=uk&Z21ID=&I21DBN=BDS&P21DBN=BDS&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=Дынник%2C%20В.%20А.) О состоянии углеводного обмена у больных с аномальными маточными кровотечениями в период пубертата / В. А. Дынник // Український журнал дитячої ендокринології. - 2016. - N 3. - С. 34-39
43. 51. Ермолаева С.В. Патогенетическая коррекция эндотоксикоза при дисфункциональных маточных кровотечениях: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Ермолаева Светлана Викторовна. – Москва, 2010. – 24 с. 87.
44. 52. Запорожан В.М., Фетеску С.А. Імуно-морфологічні особливості розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Репродуктивная эндокринология. 2015; 1:15-8.
45. 53. Ильина Л.И. Стресс и умение им управлять / Л.И. Ильина, К.Г. Сердакова // Медицинская сестра. – 2015. – N 7. – С. 42–44.
46. 54. Казак А.В. Клиническая оценка психологических особенностей женщин репродуктивного возраста с хроническими аномальными маточными кровотечениями / А.В. Казак // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2015. – № 3 (39). – С. 52–56.
47. 55. Кан Н.И. Репродуктивное здоровье женщин при ожирении: лис ... доктора мед. наук : 14.00.01 / Кан Нина Ивановна. – Москва, 2004. – 374 с. 100. Капцов В.А. Иммунная система и искусственная световая среда / В.А. Капцов, В.Н. Дейнего // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16,№ 3. – С. 253–258.
48. 56. Качайло И.А. Прогностические критерии пролиферативного потенциала эндометрия в перименопаузальном периоде / И.А. Качайло, И.Ю. Мурызина // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С.33–38.
49. 57. Кизилова Н.С. Клинико–лабораторная диагностика системы гемостаза, принципы и схемы исследования [Электронный ресурс] / Н.С. Кизилова. – Новосибирск. – 2007.
50. 58. Клишина Ю.Н. Применение анализа соответствий в обработке нечисловой информации / Ю.Н. Клишина // Социология: 4М. – 1991. – № 2. – С.105–118.
51. 59. Ковалишин О.А. Репродуктивное здоровье женщин, которые имели нарушения менструальной функции в пубертатний период / О.А.Ковалишин // HEALTH OF WOMAN. 2020.4(150): 73–79; doi 10.15574/HW.2020.150.73
52. 60. Кузнецова И.В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики. / И.В. Кузнецова // Гинекология. 2008. – Т. 10. - №5. — С. 74–79.
53. 61. Кузнецова М.Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления / М.Н. Кузнецова // Руководство по ендокринной гинекологии под ред Е.М.Вихляевой. – М., 2006. – С.229–366.
54. 62. Кузнецова И.В. Молекулярные механизмы нарушений репродуктивной функции у женщин с расстройствами жирового обмена (обзор литературы) / И.В. Кузнецова, Э.Р. Ведзижева, Ю.Б. Успенская // Гинекология . – 2015. –N 1. – С. 69–73.
55. 63. Кузьменко Д.И. Окислительный стресс жировой ткани как первичное звено патогенеза резистентности к инсулину / Д.И. Кузьменко, С.Н. Удинцев, Т.К. Климентьева // Биомедицинская химия. – 2016. – N 1. – С. 14–21.
56. 64. Леваков С.А. Оценка качества жизни пациенток с предменструальным и климактерическим синдромами на фоне применения адаптогенов / С.А. Леваков, Е.И. Боровкова // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2015. – N 5. – С. 97–101.
57. 65. Липатова Н.А Исследование содержания женских половых гормонов у больных миомой матки / Н.А. Липатова, М.В. Лабзина, Л.Я. Лабзина // Medicus. – 2015. – № 2 (2). – С. 18–19.
58. 66. Литвинова Л.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении / Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова, И.О. Мазунин, // Биомедицинская химия. – 2015. – N 1. – С.70–82.
59. 67. Лузин А.А. Оптимизация врачебной тактики у пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, ассоциированными с хроническим эндометритом: дис ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Лузин Александр Александрович. – Омск, 2009. – 156 с.
60. 68. Михайлюта М. А. Досвід лікування та профілактики пубертатних маткових кровотеч / М. А. Михайлюта, Ю. А. Кириченко, С. І. Манащук, О. В. Колодинська // Акушерство. Гінекологія. Генетика. - 2016. - № 1. - С. 44-48.
61. 69. Меньшиков В. В. Методики клинических лабораторных исследований. – М. : Лабора, 2009. – Т. 3. – 880 с
62. 70. Никитина Т.И. Структура аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. Применение современной классификации PALM-COEIN / Т.И. Никитина, В.Б. Осадчев, К.В. Бабков // Фарматека. – 2016. – N 3. – С. 47–50.
63. 71. Новікова А.А. Клініко-лабораторна характеристика аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду / А.А. Новікова // Міжнародний медичний журнал. – 2018. - № 4.(24) – С. 39-41.
64. 72. Новикова А.А. Клинико-этиологическая характеристика аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков / А.А. Новикова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2018. - № 1.(78) – С. 108-113.
65. 73. Новикова А.А. Клинико-параклиническая характеристика аномальных маточных кровотечений в пубертате / А.А. Новикова // Міжнародний медичний журнал. – 2019. - № 2. – С. 36-39.
66. 74. Новикова А.А. Клинико-этиологическая характеристика аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков / А.А.Новікова // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. - Харків – 2016. – P. 227.
67. 75. Овсянникова Т.В. Восстановление менструально-репродуктивной функции у пациенток с ожирением / Т.В. Овсянникова, И.Н. Соловьёва //Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 237–242.
68. 76. Озолиня Л.А. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия и возможности их лечения / Л.А. Озолиня, Л.И. Патрушев, Е.Б. Болдина // Лечение и профилактика. – 2013. – N 2. – С. 106–112.
69. 77. Психодиагностика стресса: практикум/ сост. Р.В. Куприянов, Ю.М.Кузьмина; М-во образ. и науки РФ, Казан. гос. технол.ун-т. - Казань: КНИТУ, 2012. – 212 с.
70. 78. Плавинский С.Л. Биостатистика: Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С.Л. Павлинский. – Санкт–Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2005. –560 с.
71. 79. Плоткин Д.В. Современные средства лекарственной гемостатической терапии / Д.В. Плоткин, О.А. Поварихина // ФАРМиндекс–Практик.– 2004. – № 6 – С. 40–46.
72. 80. Пирогова В. І. Фертильність і оваріальний резерв (Клінічна лекція) / В. І. Пирогова, М. Ференц // Здоровье женщины. - 2018. - № 8. - С. 10
73. 81. Пирогова В. Г. Динаміка захворювань щитоподібної залози, викликаних йододефіцитом, у населення Закарпатської області / В. Г. Пирогова, В. І. Кравченко // Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. : Медицина. - 2011. - Вип. 3. - С. 132-139.
74. 82. Подзолкова Н.М. Нормализация менструального цикла дидрогестероном. / Н.М. Подзолкова, Т.Ф. Tатарчук, А.М. Дощанова, Г.З. Ешимбетова, Л.В. Сумятина // Акушерство и гинекология – 2018; (6):70-5.
    * 1. 83. Прилепская В.Н. Ожирение и репродуктивная система женщины / В.Н. Прилепская // Матер. V Рос. форума "Мать и дитя". – Москва, 2003. – С. 424–425.
75. 84. Прилепская В.Н. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома / В.Н. Прилепская, И.К. Богатова, В.Е. Радзинский // Гинекология. – 2016. – № 1. – С. 7–12.
76. 85. Расин М.С. Системное воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе синдрома поликистозных яичников / М.С. Расин, В.П. Житник //Акушерство и гинекология . – 2015. – N 8. – С. 26-32.
77. 86. Романовский О.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде / О.Ю. Романовский // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 296–302.
78. 87. Савельева Г.М. Гинекология / Г.М. Савельева. – Москва: Гэотар Медицина, 2004. – 480 с.
79. 88. Саидова Р.А. Основные принципы гормональной коррекции нарушений менструальной функции у больных репродуктивного периода с рецидивирующими дисфункциональными маточными кровотечениями / Р.А. Саидова, Е.В. Федина, А.Д. Макацария. – Москва, 2008. – 32 с.
80. 89. Сапронов Н.С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы и мозг / Н.С. Сапронов, Ю.О. Федотова. – Санкт–Петкрбург: Формиздат, 2009. – 591 с.
81. 90. Сумеркина В.А. Оценка состояния системы гемостаза, показателей углеводного и липидного обмена у молодых женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / В.А. Сумеркина, В.С. Чулков, В.С. Чулков // Ожирение и метаболизм. – 2015. – N 4. – С. 29–33.
82. 91. Табакман Ю.Ю. Аномальные маточные кровотечения: структура патологических изменений эндометрия, вопросы патогенеза и тактики ведения / Ю.Ю. Табакман, А.Х. Биштави, О.А. Горных // Проблемы репродукции. – 2013. – N 5. – С. 54–-56.
83. 92. Татарчук Т. Ф. Спільна нарада МОЗ України та ГО "Асоціація акушер-гінекологів України": від управлінських рішень до медичної допомоги // Журнал Жіночий лікар. - 2015. - № 4. - С. 22-25
84. 93. Татарчук Т.Ф. Современная диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1(3). – С. 74–78.
85. 94. Татарчук Т.Ф. Современный менеджмент аномальных маточных кровотечений / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, Т.В. Шевчук // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – N4. – С. 18–28.
86. 95. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – Киев, 2017. – 290 с.
87. 96. Таюкина И.П. Состояние эндометрия при простой типичной гиперплазии, хроническом эндометрите и лечении с использованием Индол–3–карбинола и интерферона (клинико–морфологическое исследование : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Таюкина Ирина Петровна. – Томск, 2010. – 127 с.
88. 97. Товстановская В.А. [Причины и следствия маточных кровотечений у подростков / В.А. Товстановская, И.В. Гужевская, В.Н. Воробей-Виховская, А.В.Воробей // Здоровье женщины. — 2010. — № 2. — С.179-183.](http://tests.ifnmu.edu.ua:8080/library/DocDescription?doc_id=27445)
89. 98. Тучкина И. А., Гнатенко О. В., Тучкіна М. Ю. Диагностика и лечение подростков и молодых женщин с аномальными маточными кровотечениями и ретенционными кистами яичников на фоне экстрагенитальной патологии// И. А. Тучкина, О. В. Гнатенко, М. Ю.Тучкіна // Збірник наукових праць Асоциаціі акушерів- гінекологів України – Київ,2018 - Випуск 2 (42).- С.191-197.
90. 99. Тучкина И.А. Диагностика и лечение девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями с учётом характера биоценоза влагалища / И.А. Тучкина, О.Ю. Касилова, А.А. Новікова // Міжнародний медичний журнал. – 2018. - № 3. – С. 33-36.
91. 100. Тучкіна М.Ю. Використання приподних і преформованих фізичних чинників в комплекcному лікуванні підлітків з гіпоменструальним синдромом на тлі вегетативної дисфункції / М.Ю. Тучкіна, І.А. Гузь, М.С.Нікольський, А.А.Новікова // Науковий симпозіум з міжнародною участю Гіпоменструальний синдром у дівчат-підлітків (патогенез, профілактика, видалені наслідки). – Збірник тез. ДУ "Інститут здоров’я дітей та підлітків НАМНУ. – Харків, 2017 - С. 51-52.
92. 101. Тучкіна І.А. Особливості кровотоку в маткових артеріях у дівчат-підлітків з аномальною матковою кровотечею / Тучкіна І.А., Вигівська Л.А., Новікова А.А. **/** Львівський медичний форум, Львів, Україна, 2019 – с. 58.
93. 102. Федина Е.В. Значение исследования системы гемостаза для выбора тактики ведения больных репродуктивного периода с гиперпластическими процессами эндометрия: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Федина Екатерина Витальевна. – Москва, 2007. – 130 с.
94. 103. Ходан А.Г. [Ультразвукова характеристика внутрішніх статевих органів та особливості їх гемодинаміки га момент гемостазу в дівчаток із пубертатними матковими кровотечами / А.Г. Ходан // Клінічна та експериментальна патологія (в дар).— 2014.— т.ХIII, № 4.— С.152-154.](http://tests.ifnmu.edu.ua:8080/library/DocDescription?doc_id=98079)
95. 104. Цисар Ю.В. [Підходи до негормонального лікування маткових кровотеч у дівчат-підлітків / Ю.В.Цисар // Буковинський медичний вісник. — 2018. — т. 22, № 3.— С.95-99.](http://tests.ifnmu.edu.ua:8080/library/DocDescription?doc_id=170853)
96. 105. Цечоева Т.С. Современные методы лечения маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Цечоева Танзила Султангиреевна. – Москва, 2007. – 158 с.
97. 106. Чернуха Г.Е. Дисфункциональные маточные кровотечения / Г.Е. Чернуха // Consillium medicum. – 2002. – Т.4, № 8. – С. 5–8.
98. 107. Чулков В.С. Оценка состояния гемостаза, уровни адипокинов и маркёры дисфункции эндотелия у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома / В.С. Чулков, В.А. Сумеркина, В.С. Чулков (мл.) // Казанский медицинский журнал. – 2015. – N 5. – С. 787–791.
99. 108. Чайка Г. В. Конституціональні закономірності становлення жіночої статевої системи у практично здорових осіб підліткового та юнацького віку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.01.01 "Акушерство і гінекологія" / Г.В. Чайка. - Вінниця, 2011. - 37 с.
100. 109. Шабанова С.Ш. Нейроэндокринология и аутоиммунитет – современные аспекты / С.Ш. Шабанова, З.С. Алекберова // Научно–практическая ревматология. – 2010. – № 1. – С. 24–31.
101. 110. Шапиевский Б.М. Дифференцированный выбор метода лечения гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Шапиевский Борис Михайлович. – Москва, 2009. – 103 с.
102. 111. Шарапова О.В. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / О.В. Шарапова, А.А. Осипова, А.В. Самойлова //Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 31–36.
103. 112. Щербина И.Н. Гиперпластические процессы в эндометрии у девочек с аномальными маточными кровотечениями раннего возраста / И.Н. Щербина, А.А. Дынник // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 468–469.
104. 113. Женское бесплодие трубного происхождения (Обзор литературы) / А. М. Юзько // Здоровье женщины. – 2017. – № 2. – С.126-131.
105. 114. Юзько О.М. [Порушення функції щитоподібної залози в жінок із безпліддям та аномальними матковими кровотечами /О.М. Юзько // Клінічна та експериментальна патологія (в дар) — 2018. — т.XVII, № 3. — С.109-112.](http://tests.ifnmu.edu.ua:8080/library/DocDescription?doc_id=170424)
106. 115. Яковлева Э.Б. [Пубертатные маточные кровотечения: основные принципы ведения и профилактики рецидивов / Э.Б. Яковлева, М.Ю. Сергиенко, Л.В. Желтоноженко // Здоровье женщины. — 2010. — № 10. — С.105-108.](http://tests.ifnmu.edu.ua:8080/library/DocDescription?doc_id=37614)
107. 116. Ярман С.А. Перспективы использования гормональных средств при патологическом течении перименопаузального периода / С.А. Ярман, А.Б. Ильин, В.Г. Абашин // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 23–29.
108. 117. Abbott A. The surgical management of menorrhagia / J.A. Abbott, R.Garry // Human Reprod. Update. – 2002. – № 1. – P. 68–78.
109. 118. Akarsu RH, Alsac SY. Risks with Gynaecological problems on the health of University Students. Pak J Med Sci. 2019;35(3):758-63. doi: 10.12669/pjms.35.3.834 PMID: 31258590; PMCID: PMC6572952.
110. 119. Albers J.R. Abnormal uterine bleeding / J.R. Albers, S.K. Hull, R.M. Wesley // Am Fam Physician. – 2004.– № 69 (8). – Р. 1915–1926.
111. 120. Andres Mde P, Podgaec S, Carreiro KB, Baracat EC. Endometriosis is an important cause of pelvic pain in adolescence. Rev Assoc Med Bras (1992). 2014 Nov-Dec;60(6):560-4. doi: 10.1590/1806-9282.60.06.015 PMID: 25650857.
112. 121. Bart C.J.M. Frontiers in Gynecological Endocrinology: Volume 2: / Bart C.J.M. Fauser, Andrea R. Genazzani // From Basic Science to Clinical Application . – 2014. – V.2, № 2. – P. 206.
113. 122. Blstak I. Treatment of menorrhagia – a surgical or medical approach? / I. Blstak // Ceska Gynekol. – 2013. – № 68 (1). – Р. 40–44.
114. 123. Bongers M.Y. Current treatment of dysfunctional uterine bleeding / M.Y. Bongers, B.W. Mol, H.A. Brolmann // Maturitas. – 2004. – № 47 (3). – Р. 159–174.
115. 124. Callaghan B.D. Does the pineal gland have a role in the psychological mechanisms involved in the progression of cancer? / B.D. Callaghan // Med. Hypotheses. – 2019. – Vol. 59. – Р. 302–311.
116. 125. Chung PW, Chan SS, Yiu KW, Lao TT, Chung TK. Menstrual disorders in a Paediatric and Adolescent Gynaecology Clinic: patient presentations and longitudinal outcomes. Hong Kong Med J. 2011 Oct;17(5):391-7.
117. 126. Closon F, Brichant G, Tebache L, Pinzauti S, Nisolle M. Endometriosis by adolescence. Med Ther Med ReprodGynecol Endocrinol. 2013;15(3):228-33.
118. 127. Chapron C, Borghese B, Streuli I, de Ziegler D. Markers of adult endometriosis detectable in adolescence. J PediatrAdolesc Gynecol. 2011 Oct;24(5 Suppl):S7-12.
119. 128. Chandra-Mouli V, Patel SV. Mapping the knowledge and understanding of menarche, menstrual hygiene and menstrual health among adolescent girls in low- and middle-income countries. Reprod Health. 2017 Mar 1;14(1):30. doi: 10.1186/s12978-017-0293-6 PMID: 28249610; PMCID: PMC5333382.
120. 129. Chakraborty S. Endometrial hormone receptors in women with dysfunctional uterine bleeding / S. Chakraborty, N. Khurana, J.B. Sharma // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2015. – Vol. 272.–P. 17–22.
121. 130. Chen B.N. Dysfunctional Uterine Bleeding / B.N. Chen, C. Giudice // Normal Endometrium and Infertility Evaluation – Springer. – 2055. – Vol.2. – P. 7–33.
122. 131. Cymbaluk A. Leptin levels in serum depending on Body Mass Index in patients with endometrial hyperplasia and cancer / A. Cymbaluk, A. Chudechka-Glaz, I. Rzepka-Gorska // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – Vol.136. – P. 74–77 .
123. 132. Dinnik VO Catamnesis of patients with puberty uterine bleeding with taking into account the use of non-hormonal and hormonal therapy / V.O.Dinnik // Health of the child. - 2014. - № 2. - P. 31-34.
124. 133. Greenacre M. Subset Correspondence Analysis. Visualizing relationshipa among a selected set of response categories from a questionnaire survey / M. Greenacre // Sociological netids & research. – 2016. – Vol.35, № 2. – P. 193–218.
125. 134. Fraser A. Cohort profile: the Avon longitudinal study of parents and children: Alspac mothers cohort. / Fraser A., Macdonald-Wallis C, Tilling K, Boyd A, Golding J, Davey Smith G, Henderson J, Macleod J, Molloy L, Ness A, Ring S, Nelson S and Lawlor DA // *International Journal of Epidemiology - 2011. – № 42. – Р. 97–110.*
126. 135. Frick K.D. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment / K.D. Frick, M.A. Clark, D.M. Steinwachs // Womens Health Issues. – 2009. – № 19. – Р. 70–78.
127. 136. Hemalatha A.N. Endometrial aspiration cytology in dysfunctional uterine bleeding / A.N. Hemalatha, M.R. Pai, C.V. Raghuvler // Journal of Pathhhology Microbiology. 2006. – Vol. 49, № 2. – P. 214–217.
128. 137. Halide Özge Başaran. Dysfunctional uterine bleeding in adolescent girls and evaluation of their response to treatment / Halide Özge Başaran, Sinem Akgül, Nuray ÖksüzKanbur, Fatma Gümrük, Mualla Çetin, Orhan Derman// Turkish Journal of Pediatrics. - 2013; 55: 186-189.
129. 138. Novikova A.A. Evaluation of the psychoemotional status of pregnant women with miscarriage pregnancy / A.A.Novikova // Book of abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and students, devoted to the 90TH anniversary of doctor of science in pharmacy, professor Dmitri Pavlovych Salo/ Actual Question of Development of new drugs/Pedagogy and рsychology – 2013. - Kharkiv.
130. 139. Novikova A. Pregnancy and intrauterine infection in adolescents /A. Novikova, L.Vygovskaya, Y.Blagoveshchensky, S.Kopytko, S.Pokrishko, I.Merenkova I, N.Rogachova // The 18th World Congress of Gynecological Endocrinology. - 2018. - Florence, Italy.
131. 140. Novikova A. Gynecological disorders on the background of stress during puberty / A.Novikova, I.Tuchkina, M.Tuchkina, N.Romanova, N.Pylypenko // The 18th World Congress of Gynecological Endocrinology. - 2018. - Florence, Italy.
132. 141. Novikova Anastasia. Сlinical and etiologic characteristics of abnormal uterine bleedings in adolescent girls / A. Novikova // International scientific interdisciplinary congress (ISIC-IX). - Kharkiv – 2016. – P. 192-193.
133. 142. Novikova Anastasia. The State of gynecological health of adolescents with psychological stress after living in the war zone / A. Novikova // International scientific interdisciplinary congress (ISIC-X). - Kharkiv – 2017. - P. 173.
134. 143. James A.H. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders / А.Н. James // Haemophilia. – 2005. – № 11(4). – Р. 295–307.
135. 144. Khan R. Clinco-Pathological Patterns in Women with Dysfunctional Uterine Bleeding / R. Khan, R.K. Sherwani, S. Rana // Iran J Pathol. – 2016. – № 1. – Р. 20–26.
136. 145. Livingstone M. Mechanisms of abnormal uterine bleeding / M. Livingstone, I.S. Fraser // Human Reprod. Update. – 2002. – Vol. 8 – P. 60–67.
137. 146. Marjoribanks J. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding / J. Marjoribanks, A. Lethabi, C. Farquhar // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. –Vol. 2. – P. 3855.
138. 147. Maruno T. The role of the sexual steroids in regulation of proliferation and apoptosis / Т. Maruno // The XVII World Congress of Obstetrics and Gynecology: abstr. –Lima, 2013. – P. 18–21.
139. 148. Munro M.G. 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 // J. Gynaecol Obstet. – 2011. – № 113. – Р. 3–13.
140. 149. Robert Y. Meno-metrorrhagia imaging / Y. Robert, M. Bazot // J. Radiol. – 2008. – Vol. 89 – P. 115–133.
141. 150. Salamonsen L.A. Tissue injury and repair in the female human reproductive tract / L.A. Salamonsen // Reproduction. – 2013. – № 125. – Р. 301–311.
142. 151. Grover SR. Gynaecology problems in puberty / Sonia R. Grover // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism – 2019. – 33(3):101286
143. 152. Sowter M.C. New surgical treatments for menorrhagia / М.С. Sowter // Lancet. – 2013. – № 361. – Р. 1456–1458.
144. 153. Saaty, T.L. The Analytic Hierarchy Process. – New York: McGraw-Hill International. 1980.
145. 154. Sultan C, Disorders of puberty. / Sultan C, Gaspari S, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*  – 2017. – № 48 (62). – Р. 62–89.
146. 155. Steiner R.A. Abnormal menstrual bleeding / R.A. Steiner, D. Fink // Schweiz Rundsch Med Prax. – 2018. – № 91 (46). – Р. 1967–1974.
147. 156. Sweet M G. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women / M.G. Sweet, T.A. Schmidt–Dalton, P.M. Weiss // Am Fam Physician. – 2012. – № 1. – Р. 35–43.
148. 157. Telner D.E. Approach to diagnosis and management of abnormal uterine bleeding / D.E. Telner // Can. Fam. Physician. – 2017. – Vol. 53. – P. 58–64.
149. 158. Tuchkina I.A. Clinical and hormonal characteristics and therapy of girls with endometrial hyperplasia on the background of anemia / I.A. Tuchkina, J.O. Gilenko, N.V. Kalashnik, L.A.Vygovskaya // International Medical Journal – 2014. – № 3 (49). – P. 87–91.
150. 159. Tuchkina I.A. Correction of neurological disorders in girls with gynecological pathology / I.A. Tuchkina, M.Yu. Tuchkina // Medicines of Ukraine – 2010. – № 10 (146). – P. 103–106.
151. 160. Tuchkina I. A. Features of uterine blood flow in adolescents with abnormal uterine bleeding of puberty / Tuchkina Irina, Vygovskaya Lyudmila, Novikova Anastasia // Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2019. - Volume 4, Number 54. – Р. 21 – 24.
152. 161. Tuchkina I. A. Treatment of adolescent girls with abnormal uterine bleeding taking into account psychoemotional and vegetative status / I. A. Tuchkina, M. Yu.Tuchkina, A.A.Novikova // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. - №9(5). – P.575-582.
153. 162. World Health Organization. Making decisions about contraceptive introduction : A guide for conducting assessment to broaden contraceptive choice and improve quality of care. – Geneva, 2004. – 138 p.
154. 163. Wilkinson J.P. Management of abnormal uterine bleeding in adolescents / J.P. Wilkinson, R.A. Kadir // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2010. – № 23. – Р. 22–30.
155. 164. Wismuller A. Cluster Analysis of Biomedical Image Time–Series / A. Wismuller, O. Lange, D.R. Dersch // IJCV. – 2002. – Vol. 46, № 2. – P. 103–128.
156. 165. Yücel G, Kendirci M, Gül Ü. Menstrual Characteristics and Related Problems in 9- to 18-Year-Old Turkish School Girls. J PediatrAdolesc Gynecol. 2018 Aug;31(4):350-5. doi: 10.1016/j.jpag.2018.03.002 PMID: 29550626.
157. 166. Yen S.S. Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clin. Management / S.S.Yen, R.B. Jaffe (Eds.) // Saunders, Philadelphia, 2009. – 561 p.
158. 167. Yang L, Cao Z, Yu B, Chai C. An in vivo mouse model of primary dysmenorrhea. Exp Anim. 2015;64(3):295-303. doi: 10.1538/expanim.14-0111
159. 168. Zhao M. The Reduction in Circulating Melatonin Level May Contribute to the Pathogenesis of Ovarian Cancer: A Retrospective Study / M. Zhao, J. Wan, K. Zeng // J Cancer. – 2016. – № 7. – Р. 831–836.
160. 169. Zanetta G. Role of puncture and aspiration in expectant management of simple ovarian cysts: a randomised study / G.Zanetta, A. Lissoni, V.Torri, [et al.] // BMJ. 1996; 313(7065): 1110-3.