

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ ПАЦИЕНТОК С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

© Анастасия Дмитриевна Зернюк^{1, 2}, Анна Валерьевна Миронова¹,
Светлана Алексеевна Леонтьева^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова. 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134

Контактная информация: Анастасия Дмитриевна Зернюк — к.м.н., доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО; врач — акушер-гинеколог гинекологического отделения № 5.
E-mail: Zernyuk@rambler.ru

Поступила: 21.07.2022

Одобрена: 17.10.2022

Принята к печати: 07.11.2022

РЕЗЮМЕ. Аномальные маточные кровотечения у девочек-подростков в последние годы отличаются заметной тенденцией к затяжному течению с частыми рецидивами. Важными условиями для получения хорошего клинического эффекта являются: тщательный отбор пациентов, динамическая оценка эффективности проводимой терапии, своевременная коррекция схемы лечения. **Цель исследования:** выявить основные причины неэффективности проводимого негормонального гемостаза и факторы, способствующие повышению дозы препарата для гормонального гемостаза; обосновать принципы персонализированного подхода к ведению несовершеннолетних пациенток с аномальными маточными кровотечениями. **Материалы и методы.** На базе гинекологического отделения № 5 Детской городской клинической больницы № 5 имени Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга в 2019–2021 годах методом случайной выборки проведен анализ 330 историй болезни пациенток в возрасте 9–18 лет с диагнозом «аномальное маточное кровотечение». Произведена выкопировка данных жалоб и анамнеза заболевания; гинекологического, соматического и перинатального анамнезов; общего и специализированного осмотров; клинико-лабораторно-инструментального обследования; проводимой терапии и ее эффективности. **Заключение.** Независимо от типа аномального маточного кровотечения, при выборе конкретной лекарственной терапии важное значение имеет персонализированный подход к каждой пациентке. Решение о проведении того или иного вида гемостаза должно основываться на тяжести кровотечения, состоянии пациентки, необходимости контрацепции, наличии гинекологической и экстрагенитальной патологии и пр. Удовлетворенность лечением и его продолжение будет зависеть не только от его эффективности, но и переносимости побочных эффектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аномальные маточные кровотечения; несовершеннолетние.

PERSONALIZED APPROACH TO THE MANAGEMENT OF UNDERAGE PATIENTS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING

© Anastasiya D. Zernyuk^{1, 2}, Anna V. Mironova¹, Svetlana A. Leontieva^{1, 2}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str. 2. Saint-Petersburg, Russia, 194100

² Children's City Clinical Hospital № 5 named after N.F. Filatova. Bucharestskaya str., 134. Saint-Petersburg, Russia, 192289

Contact information: Anastasiya D. Zernyuk — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of AF and FVE; doctor — obstetrician-gynecologist of the gynecological department No. 5. E-mail: Zernyuk@rambler.ru

Received: 21.07.2022

Revised: 17.10.2022

Accepted: 07.11.2022

ABSTRACT. Abnormal uterine bleeding in adolescent girls in recent years has a clear tendency to a protracted course with frequent relapses. Important conditions for obtaining a good clinical effect are: careful selection of patients, dynamic assessment of the effectiveness of therapy, timely correction of the treatment regimen. **The purpose of the study:** to identify the main causes of non-hormonal hemostasis inefficiency and factors contributing to the increase in the dose of the drug for hormonal hemostasis; substantiate the principles of a personalized approach to the management of juvenile patients with abnormal uterine bleeding. **Materials and methods.** On the basis of the gynecological department № 5 of the Children's City Clinical Hospital № 5 named after N.F. Filatov, St. Petersburg in 2019–2021, random sampling was used to analyze 330 case histories of patients aged 9–18 years with a diagnosis of Abnormal uterine bleeding. A copy of these complaints and anamnesis of the disease was made; gynecological, somatic and perinatal history; general and specialized examinations; clinical-laboratory-instrumental examination; therapy and its effectiveness. **Conclusion.** Regardless of the type of abnormal uterine bleeding, when choosing a specific drug therapy, a personalized approach to each patient is important. The decision to conduct one or another type of hemostasis should be based on the severity of bleeding, the patient's condition, the need for contraception, the presence of gynecological and extragenital pathology, etc. Satisfaction with treatment and its continuation will depend not only on its effectiveness, but also on the tolerance of side effects.

KEY WORDS: abnormal uterine bleeding; underage.

Трудности ведения больных с аномальными маточными кровотечениями (АМК) в пубертатном периоде обусловлены психологическими и физиологическими особенностями детского организма в периоде полового созревания, а также увеличением частоты гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, при которых аномальные маточные кровотечения у подростков являются одним из клинических проявлений. В последние годы отмечается отчетливая тенденция к затяжному течению с частыми рецидивами [2, 3, 6–14, 19, 22–24].

Основной причиной сложностей, возникающих при наблюдении пациенток с аномальными маточными кровотечениями, является разница в тактике ведения пациенток с данной патологией. При анализе анамнеза пациенток, поступающих с аномальными маточными кровотечениями в гинекологическое отделение СПб ГБУЗ ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова наиболее частыми ошибками амбулаторного этапа являются:

- использование устаревших схем терапии аномальных маточных кровотечений с применением малоэффективных лекарственных препаратов (этамзилат, викасол, аскорутин, глюконат кальция, настойка водного перца);
- осторожность при назначении транексамовой кислоты, «боязнь» использования высоких доз данного препарата;
- назначение амбулаторно (в некоторых случаях без показаний) высокодозного гормо-

нального гемостаза при отсутствии динамического наблюдения за пациенткой, быстрое снижение дозы препарата и отказ от терапии в связи с развитием побочных эффектов (чаще диспептических);

- необоснованное назначение дидрогестерона (при умеренных и обильных кровянистых выделениях, отсутствие данных за достаточную пролиферацию эндометрия);
- недооценка анамнеза и состояния пациентки, позднее принятие решения в пользу госпитализации пациентки.

Лечение больных с аномальными маточными кровотечениями можно разделить на три этапа [6–8, 10, 12, 13, 16].

Первый этап — гемостатическая терапия в период кровотечения.

Решение о проведении того или иного вида гемостаза должно основываться не только на тяжести кровотечения и состоянии пациентки, но и на противопоказаниях, необходимости контрацепции, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии.

Согласно Клиническим рекомендациям ведения пациенток с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода [5, 10, 15], к препаратам первого выбора относятся антифибринолитики [10, 12, 15, 17, 27]. Для негормонального гемостаза используются также нестероидные противовоспалительные препараты, антигеморрагические средства и утеротоники

в достаточных терапевтических дозах [2, 4, 7, 10, 12, 13, 15, 17, 20, 21, 26]. При этом существует ряд состояний, при которых терапия начинается с назначения гормонального гемостаза (А) [1, 2, 10–13, 19–25, 28]: рецидив аномального маточного кровотечения; осложненные формы АМК (на фоне анемии или бактериального эндометрита); отсутствие эффекта от проводимой негормональной гемостатической терапии в течение 7 дней; признаки гиперпластических изменений эндометрия, функциональных кист или мультифолликулярной трансформации яичников, выявленные при ультразвуковом сканировании.

Препаратами выбора для проведения гормонального гемостаза являются комбинированные эстроген-гестагенные препараты — низкодозированные монофазные комбинированные гормональные контрацептивы с прогестагенами с антипролиферативным эффектом.

Существуют различные схемы применения комбинированных контрацептивов в гемостатических целях [10, 12, 25, 28], при которых используется от 1 до 4 таблеток в сутки.

В ряде случаев выбор схемы гормонального гемостаза становится «камнем преткновения» для специалистов, оказывающих помощь несовершеннолетним, особенно на амбулаторном этапе. Часто именно высокодозный гемостаз (когда в сутки пациентка получает более одной среднесуточной дозы препарата) является основной причиной развития побочных эффектов (в основном диспептических) и, как результат, отказ от использования данного препарата на последующих этапах коррекции аномальных маточных кровотечений.

Второй этап — профилактика рецидива аномального маточного кровотечения в ближайшие 3–6 месяцев (то есть в период восстановления), где выбор медикаментозной терапии зависит от гемостаза, который был использован на первом этапе.

Третий этап — этиопатогенетическая коррекция развития аномального маточного кровотечения (нормализация функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, коррекция психоэмоциональной дисфункции, пролиферативных процессов, компенсация экстрагенитальной патологии и пр.), что является показанием для диспансерного наблюдения всех пациенток, перенесших аномальное маточное кровотечение.

Большинство девочек-подростков благоприятно реагируют на медикаментозную терапию. Особого внимания заслуживают пациентки, у которых имеются рецидивы аномального маточного кровотечения, носящие видимый дисфункциональный характер. Причина рецидивов у них, с одной стороны, связана с нарушением этапности ведения, с другой, отсутствием вери-

фикации основной причины кровотечения на предыдущих этапах обследования (табл. 1).

Несмотря на то что аномальные маточные кровотечения являются темой, часто освещаемой в литературе, тем не менее данная проблема вызывает трудности как на этапе диагностики, так и при остановке кровотечения и дальнейшем ведении пациенток.

В условиях ухудшения соматического здоровья детей и подростков, усиления лоббирования интересов фармацевтических компаний необходимо особое внимание уделять сдерживанию полипрагмазии и персонализированному подходу к ведению каждого пациента.

Эффективная терапия аномальных маточных кровотечений, профилактика рецидивирования, восстановления нормального менструального цикла, а также коррекция состояния, лежащего в основе развития аномального маточного кровотечения, чрезвычайно актуальны в свете дальнейшего прогнозирования детородной функции и являются важной задачей в работе лечащего врача девочек-подростков.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить основные причины неэффективности проводимого негормонального гемостаза и факторы, способствующие повышению дозы препарата для гормонального гемостаза; обосновать принципы персонифицированного подхода к ведению несовершеннолетних пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценка эффективности различных видов терапии аномальных маточных кровотечений у несовершеннолетних.
2. Выяснение причин неэффективности негормонального гемостаза.
3. Оценка факторов, приводящих к назначению высокодозного гормонального гемостаза.
4. Поиск оптимального алгоритма ведения пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе гинекологического отделения № 5 Детской городской клинической больницы № 5 имени Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга в 2019–2021 годах методом случайной выборки проведен анализ 330 историй болезни пациенток в возрасте 9–18 лет с диагнозом «аномальное маточное кровотечение». Произведена выкопировка

Таблица 1

Дифференциальная диагностика при аномальных маточных кровотечениях

Table 1

Differential diagnosis for abnormal uterine bleeding

Диагноз	Обоснование дифференциальной диагностики	Исследования	Критерии исключения диагноза
Аномальные маточные кровотечения (АМК) пубертатного периода	АМК в первые три года менструальной функции	- Гемостазиограмма. - УЗИ органов малого таза (ОМТ)	Наличие анатомических изменений в половой системе, обусловленных органическими заболеваниями или аномалиями развития, а также системных заболеваний
Первичные дефекты в системе гемостаза	АМК с менархе	Гемостазиограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время и индекс, активированное время рекальцификации) и оценка времени кровотечения	Отсутствие тромбоцитопении и удлинения времени кровотечения, протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени
Органические заболевания половой системы (лейомиома, аденомиоз, полипы, гормонопродуцирующие опухоли яичников)	- Изменение характеристик менструального цикла (более обильные, более длительные менструации). - Появление болевого синдрома. - Наличие органической патологии	- УЗИ ОМТ. - Гистероскопия. - МРТ ОМТ. - Диагностическая лапароскопия	Отсутствие органической патологии
Воспалительные заболевания женских половых органов	- Изменение характеристик менструального цикла (укорочение менструального цикла, симптом метроррагии). - Появление болевого синдрома. - Признаки общей интоксикации (общее недомогание, повышение температуры). - Наличие сексуальных контактов	- Анализ крови развернутый. - СРБ. - Молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов. - УЗИ ОМТ	Отсутствие <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i>
Травматические повреждения половой системы (в том числе наличие инородного тела)	- Указание на возможное травматическое повреждение половых органов. - Объективные данные за травматическое повреждение половых органов / наличие инородного тела	Гинекологический осмотр (в том числе вагиноскопия)	Отсутствие объективных данных за травматическое повреждение половых органов / наличия инородного тела
Осложнения беременности	Наличие сексуальных контактов в анамнезе	- Уровень хорионического гонадотропина в крови. - УЗИ ОМТ	Отсутствие признаков беременности
Ановуляторные кровотечения, обусловленные системной патологией	- Наличие экстрагенитальной патологии в анамнезе. - Изменения показателей клинико-лабораторных методов обследования	- Анализ крови развернутый. - Биохимический анализ крови. - Гемостазиограмма. - Анализ мочи. - Исследование уровней пролактина, тиреотропного гормона, свободного T_4 крови	Отсутствие изменений показателей клинико-лабораторных методов обследования, характерных для той или иной экстрагенитальной патологии

данных жалоб и анамнеза заболевания; гинекологического, соматического и перинатального анамнезов; общего и специализированного ос-

мотров; клинико-лабораторно-инструментального обследования; проводимой терапии и ее эффективности.

Все случаи были разделены на четыре группы (табл. 2).

В первую группу включены 63 пациентки, для лечения которых использовался только негормональный гемостаз (группа НГ): транексам, дицинон, окситоцин.

Во вторую — 127 пациенток, у которых неэффективность проводимого негормонального гемостаза привела к дальнейшему назначению эстроген-гестагенных препаратов (группа НГ-ГГ).

В третью — 72 пациентки, которым по совокупности факторов изначально назначен гормональный гемостаз и для достижения эффекта потребовалось не более 1 таблетки препарата в сутки (группа ГГ). С этой целью использовался комбинированный эстроген-гестагенный контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 125 мкг левоноргестрела.

В четвертую — 68 пациенток, коррекция состояния которых потребовала высокодозного гормонального гемостаза (более одной таблетки в сутки) (группа ГГ+).

Персонифицированный подход к выбору дозы гормонального гемостаза, заложенный в работах профессора, д.м.н. Юрия Александровича Гуркина, где он говорил об индивидуальном подходе к каждой пациентке, используется на нашем отделении со времен основания [7]. При легкой и средней степени тяжести течения аномального маточного кровотечения эффект от проводимой терапии оценивается в течение 2–3 суток, и только при его отсутствии изначальная среднесуточная доза 1 таблетка повышается на 1 таблетку каждые 1–2 суток до полной остановки кровянистых выделений («сухой» промежуток не менее 2 суток) с последующим уменьшением дозы на 30% каждые 2 дня до 1 таблетки в сутки. При АМК тяжелой степени используются две схемы [12]:

- по 1 таблетке каждые 4 часа до полной остановки кровотечения (максимально 4–5 таблеток), далее по 1 таблетке каж-

дые 6 часов, затем следует постепенно уменьшать дозу; каждые 8 часов — в течение 3 дней; каждые 12 часов — в течение 2 дней, и затем 1 раз в день до конца упаковки (не менее 21 дня);

- 1 таблетка 3 раза в сутки в течение 7 дней и далее по нисходящей схеме каждые 2–3 дня на 30% до 1 таблетки в сутки (не менее 21 дня).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Овуляторная дисфункция, в основе которой лежит незрелость гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, и особенности пубертатного периода являются наиболее частой причиной развития аномальных маточных кровотечений у несовершеннолетних [2, 6–8, 10–13, 15, 16, 21], которые возникают в первые три года менструальной функции, при этом отсутствуют анатомические изменения в половой системе, обусловленные наличием органических заболеваний или аномалий развития, а также системные заболевания [6–8, 10, 12, 13, 15].

В соответствии с основной причиной, вызвавшей кровотечение, для формирования диагноза у несовершеннолетних используется классификационная система PALM (полип, аденомиоз, лейомиома, малигнизация, гиперплазия), COEIN (коагулопатия, овуляторная дисфункция, эндометриальная, ятрогенная и еще не классифицированная, так как редко встречается или четко не определена).

На основании оценки жалоб, анамнеза, клинико-лабораторно-инструментального обследования пациенткам были установлены следующие диагнозы (табл. 3).

1. У большинства пациенток (38,9–66,7%) диагноз «аномальное маточное кровотечение пубертатного периода (АМК ПП)», так как анализируемая дисфункция наблюдалась в первые три года от менархе.

Таблица 2
Антропометрические данные пациенток, включенных в группы исследования

Table 2

Anthropometric data of patients included in the study groups

Всего	НГ	НГ-ГГ	ГГ	ГГ+
n=330	n=63	n=127	n=72	n=68
Возраст	13,4±3,8 (10–17 лет)	13,7±4,6 (9–17 лет)	14,6±4,1 (9–17 лет)	13,4±4,1 (9–17 лет)
Рост	159,1±12,8 (137–170 см)	162,7±15,5 (147–178 см)	165±17,5 (147–182 см)	162,7±10 (152–174 см)
Вес	56,3±26,3 (42–92 кг)	53,5±54,1 (38–131,6 кг)	57,8±58,1 (36–140 кг)	54,1±28,2 (39–90 кг)

2. Аномальные маточные кровотечения. Овуляторная дисфункция (АМК-О) наблюдалась у 2,8–12,7% девочек.

3. Рецидивирующие аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде (РАМК ПП) наблюдались гораздо чаще (4,8–22,2%), чем у пациенток с менструальным возрастом более трех лет (2,8–12,7%) (РАМК).

4. Особая группа — аномальные маточные кровотечения с менархе (АМК с менархе), отмечены у 2,8–11,8%.

Тот факт, что период пубертата, то есть период налаживания гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений, рецепторной активации и формирования обратной связи, достаточно сложен для организма, особенно если ранее (в перинатальный период, период раннего детства) его существование протекало в условиях недостаточной стабильности гомеостаза: высокий инфекционный индекс, экстрагенитальная патология, белково-калорийная / нутритивная недостаточность, еще раз подтвержден проведенным исследованием. Поскольку аномальные маточные кровотечения пубертатного периода в первичном своем проявлении, как и рецидивирующие аномальные маточные кровотечения пубертатного периода, — это диагнозы, которые встречаются в рассматриваемый промежуток жизни женщины гораздо чаще.

В этот же период выделяется особая группа — аномальные маточные кровотечения с менархе, относящиеся к аномальным маточным кровотечениям неуточненным, которые требуют обстоятельного подхода и тщательного обследования с целью исключения менометроррагии на фоне, прежде всего, врожденной и проявившейся в данный период жизни коагулопатии, а также другой экстрагенитальной патологии.

Одним из главных проявлений декомпенсации состояния пациенток с аномальными ма-

точными кровотечениями, приводящим к десоциализации — нарушению работоспособности, снижению мыслительных процессов и физической активности — является развитие постгеморрагической анемии, которая наблюдалась в 32,1% (n=106) случаев. При этом необходимо отметить, что уровень гемоглобина напрямую коррелировал с видом используемой терапии: чем чаще и сложнее регистрировалась анемия, тем более сложный вид терапии требовался для остановки кровотечения (в I группе постгеморрагическая анемия I степени наблюдалась только у 9,5%, во II группе — 19,7%, в то время как в III и IV группе — у 50% (p<0,05) и 57,4% (p<0,05) соответственно, при этом анемия средней и тяжелой степени в этих группах наблюдались значительно чаще в III группе — 27,8 и 5,6%, и в IV группе — 30,8 и 20,5% соответственно).

Необходимо отметить, что наличие хронической железодефицитной анемии, несомненно, утяжеляло состояния пациенток. Анамнестически данная патология наблюдалась у 7,9% пациенток (n=26), что составило 32,5% (p<0,05) пациенток с аномальными маточными кровотечениями, осложненными постгеморрагической анемией.

Именно наличие клинических и лабораторных проявлений анемии является основным показанием для назначения гормонального гемостаза как при первом контакте с пациенткой, так и при принятии решения о переводе пациентки с негормонального гемостаза на гормональный. И несомненна роль хронической анемии в дальнейшем течении аномального маточного кровотечения, с одной стороны, и необходимости применения более высокодозного гемостаза — с другой: в IV группе постгеморрагическая анемия отмечается у 45,6% (n=31) (p<0,05), при этом у 38,7% (n=12) этих пациенток АМК

Таблица 3

Структура диагнозов, установленных несовершеннолетним с АМК

Table 3

The structure of diagnoses established in minors with abnormal uterine bleeding

Всего	НГ	НГ-ГГ	ГГ	ГГ+
n=330	n=63	n=127	n=72	n=68
АМК ПП	66,7% (n=42) p<0,05	60,6% (n=77) p<0,05	38,9% (n=28)	61,8% (n=42) p<0,05
РАМК ПП	4,8% (n=3)	11,02% (n=14)	22,2% (n=16) p<0,05	7,4% (n=5)
АМК-О	4,8% (n=3)	14,96% (n=19)	30,6% (n=22) p<0,05	16,2% (n=11)
РАМК	12,7% (n=8)	3,1% (n=4)	5,6% (n=4)	2,9% (n=2)
АМК с менархе	11,1% (n=7)	10,2% (n=13)	2,8% (n=2)	11,8% (n=8)

протекало на фоне хронической железодефицитной анемии. Этот факт необходимо учитывать всем специалистам, работающим с девочками-подростками — важно своевременно дообследовать и корректировать даже минимальные проявления снижения показателей красной крови.

Согласно имеющимся регламентирующим документам, все пациентки с длительностью кровотечения более 14 дней, а также при рецидиве или при наличии скомпрометированного преморбидного фона, получали антибиотико-профилактику. При этом признаки течения эндометрита (требующие антибиотикотерапии) как результат активации условно-патогенной флоры были отмечены в 2,8–3,9% случаев в I, II и III группах наблюдения. В группе пациенток, подвергшихся терапии высокими дозами гормонального гемостаза, ни клинических, ни лабораторных проявлений эндометрита отмечено не было, что, вероятно, в ряде случаев связано с быстротой развития процесса — декомпенсации состояния на фоне кровотечения, потребовавшего срочного реагирования и назначения более высоких доз препаратов.

Несмотря на то что время очередной менструации является наиболее частым периодом развития аномального маточного кровотечения, именно нерегулярный менструальный цикл явился главной причиной развития АМК у 28,6–35,3% пациенток и неуспеха выбранного вида гемостаза, что требует особой работы с пациентками и их родителями, объяснения необходимости своевременного обращения к врачу — акушеру-гинекологу детского возраста для обследования и проведения своевременной коррекции менструального цикла.

Факт несвоевременного обращения за медицинской помощью даже в случае наличия кровотечения подтвержден и в нашем исследовании, так как на догоспитальном этапе к врачу обратились только 3,2–23,5% пациенток в различных группах. Необходимо также заметить, что только 25,4–51,4% пациенток когда-либо посещали врача — акушера-гинеколога детского возраста.

Кроме того, часто на амбулаторном этапе использовались устаревшие схемы лечения и недостаточные дозы или курсы используемых препаратов как негормонального (3,2–14,7%), так и гормонального гемостаза (0,8–4,7%), явившись причиной неэффективности проводимой на амбулаторном этапе терапии. Часто именно настороженное отношение к препаратам, используемым при гормональном гемостазе, не только со стороны пациенток и их

родителей, но и некоторых коллег, не дает возможности в полной мере своевременно использовать все преимущества комбинированных эстроген-гестагенных препаратов — быстро, эффективно и долговременно.

Средний возраст менархе у пациенток с аномальными маточными кровотечениями $12,1 \pm 2,9$ года. У 33,8–42,9% пациенток отмечен нормопонирующий менструальный цикл. Длительность менструального кровотечения 6,5–7,5 дней, в основном с удовлетворительными характеристиками (табл. 4).

При этом в группе пациенток, у которых использовался высокодозный гормональный гемостаз, чаще наблюдалась полименорея (менструации более 8 дней) (26,5%), а также неустановившийся менструальный цикл (26,5% пациенток IV группы) ($p < 0,05$).

Менструальный возраст в среднем составил 1,3–2,1 года, что еще раз подтверждает более частое развитие аномальных маточных кровотечений в период становления овуляторных циклов, то есть в пубертатный период, которые в нашем исследовании составили 63,9–82,5% ($p < 0,05$). При этом менструальный возраст до 6 месяцев наиболее сложен в выборе вида гемостаза, так как в этот период, с одной стороны, в равной доле показали свою эффективность как негормональный, так и гормональный гемостаз, с другой — у 38,8% потребовалось использование высокодозного гемостаза.

Перенесенное ранее аномальное маточное кровотечение является одним из отягощающих факторов в развитии АМК в будущем. И этот факт подтвержден и в нашем исследовании, так как от 9,5 до 31,9% пациенток ранее уже имели АМК, из которых 26–50% перенесли его в ближайшие 6 месяцев, то есть в момент исследования наблюдался факт рецидивирующего аномального маточного кровотечения. И несмотря на то что большинству пациенток гормональный гемостаз был назначен своевременно, тем не менее у половины из них потребовалось повышение среднесуточной дозы.

Органической основой развития дисфункциональных аномальных маточных кровотечений, в том числе и в пубертатном периоде, является развитие функциональных кист и, как следствие, пролиферативных процессов в матке — миоматозные узлы, гиперплазия и полипы эндометрия. При этом, учитывая возрастные особенности, именно функциональные состояния у несовершеннолетних встречаются гораздо чаще. Так, функциональные кисты в нашем исследовании отмечены в 3,2–15,3% случаев, а гиперплазия эндометрия выявлена у 1,6–17,6%

Таблица 4

Особенности менструальной функции пациенток с АМК

Table 4

Features of the menstrual function of patients with abnormal uterine bleeding

Всего	НГ	НГ–ГГ	ГГ	ГГ+
n = 330	n = 63	n = 127	n = 72	n = 68
Menarche	12,1 ± 2,7 (9–14 лет)	12,0 ± 3,0 (9–15 лет)	12,3 ± 2,9 (9–15 лет)	12,0 ± 2,9 (9–14 лет)
Менструальный возраст	1,3 ± 2,7 (0–6 лет)	1,8 ± 2,6 (0–6 лет)	2,1 ± 3,6 (0–6 лет)	1,6 ± 3,1 (0–5 лет)
до трех лет	82,5% (52) p < 0,05	81,9% (104) p < 0,05	63,9% (46) p < 0,05	80,9% (55) p < 0,05
в том числе до 6 месяцев	34,5% (19)	31,7% (33)	17,4% (8)	38,8% (19)
в том числе с менархе	11,1% (7)	10,2% (13)	2,8% (2)	11,8% (8)
Длительность menses	6,5 ± 5,9 дн. (2–18,5 дн.)	6,8 ± 7,9 дн. (2,5–17 дн.)	7,1 ± 7,8 дн. (3,5–18,5 дн.)	7,5 ± 8,8 дн. (2,5–18,5 дн.)
полименорея	19,04% (12)	24,4% (31)	26,4% (19)	26,5% (18)
Длительность м.ц.				
нормопонирующий	42,9% (27)	36,2% (46)	36,1% (26)	33,8% (23)
антепонирующий	7,9% (5)	6,3% (8)	8,3% (6)	7,4% (5)
постпонирующий	3,2% (2)	3,1% (4)	2,8% (2)	4,4% (3)
нерегулярный м.ц. (21–28–36–45)	19,04% (12)	20,5% (26)	20,8% (15)	26,5% (18)
олигоменорея	9,5% (6)	9,4% (12)	15,3% (11)	8,8% (6)
Особенности				
болезненные	9,5% (6)	10,2% (13)	18,1% (13)	2,9% (2)
обильные	4,8% (3)	4,7% (6)	5,6% (4)	8,8% (6)
скудные		1,6% (2)	1,4% (1)	

пациенток, явившись одной из причин перехода с негормонального вида гемостаза на гормональный (у 9,4% пациенток II группы), а у 17,6% пациенток IV группы — перехода на высокодозный гормональный гемостаз.

Тот факт, что только двум пациенткам (2,9%) IV группы, потребовалось хирургическое вмешательство с целью остановки кровотечения, ставит под сомнение необходимость широкого внедрения данного вида коррекции без наличия объективных данных.

Несмотря на то что нами отмечен достаточно высокий уровень экстрагенитальной патологии у пациенток, участвующих в исследовании (41,7–50,8%), наше исследование показало, что само по себе наличие указанной патологии не влияет как на выбор вида гемостаза, так и на дозу препаратов (при выборе гормонального гемостаза).

Особое значение имеет терапия, которую пациентки получают с целью коррекции основного заболевания. Причиной АМК чаще всего становятся не только нарушения менструального цикла, но и гепатобилиарные нарушения

как следствие приема некоторых препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, антиконвульсантов, некоторых антибиотиков и пр.) [14, 28]. Например, в нашем исследовании наблюдались две пациентки по окончании антибактериальной терапии по поводу тубинфицирования.

Гипоталамический синдром периода полового созревания (ГСППС) отмечен у 11,1% пациенток (n=7) I группы, 4,7% пациенток (n=6) II группы, 13,9% (n=10) III группы и 8,8% (n=6) IV группы. Проблема ГСППС достаточно сложна. В большинстве случаев состояние транзиторное. И, несмотря на множество публикаций, практически — это «брошенные» пациентки. Поскольку, надеясь на транзиторность, они не получают динамического контроля и становятся объектом наблюдения только после формирования у них либо метаболического синдрома, либо гипертонической болезни, либо при наличии менструальных дисфункций, в частности аномальных маточных кровотечений. Здесь следует напомнить о необходимости диспансерного наблюдения данных пациентов с момента

постановки диагноза с целью комплексного обследования разносторонней коррекции и возможной профилактики формирования органической патологии.

По своим весоростовым показателям большинство пациенток соответствовали возрастным нормам. При этом мы считаем, что недостаток массы тела явился одной из причин неэффективности проводимого негормонального гемостаза, данный факт отмечен у 17,3% пациенток II группы (n=22). И, возможно, эта же причина лежит в основе необходимости использования высокодозного гемостаза, так как белково-калорийная недостаточность наблюдается у 14,7% пациенток IV группы (n=10).

По стадии полового развития в основном пациентки соответствовали стадии согласно возрасту (92,9–98,5%) (табл. 5). Несоответствие отмечено только у 6,3% (n=4) пациенток из I группы, 7,1% (n=9) — из II группы, 2,8% (n=2) — из III группы, 1,5% (n=1) — из IV группы, но эти отклонения если и легли в основу факторов развития аномального маточного кровотечения пубертатного периода, но никак не повлияли на вид и эффективность проводимой гемостатической терапии.

Все пациентки, вошедшие в исследование, находились на первом этапе коррекции аномальных маточных кровотечений, то есть получали один из видов гемостатической терапии.

У пациенток, вошедших в I группу, лечебный эффект достигнут назначением негормонального гемостаза по общепринятой в отделении схеме, а также антибактериальной терапии при признаках эндометрита или длительности кровотечения более 14 дней [10, 12, 15, 17, 26, 27]. С целью гемостаза они получали транексам (по 500 мг 4 раза в сутки), дицинон (внутривенно и внутримышечно по 2,0–4,0 мл 4–6 раз в сутки [4]), окситоцин (внутривенно и внутримышечно по 1,0 мл 2 раза в сутки).

Пациенткам из III группы по совокупности факторов изначально был назначен гормональный гемостаз, и лечебный эффект достигнут назначением средней суточной дозы действующего вещества — 30 мкг этинилэстрадиола и 125 мкг левоноргестрела, то есть одной таблетки, в состав которой входит 30 мкг этинилэстрадиола и 125 мкг левоноргестрела. Антибактериальная и антианемическая терапия использовались по соответствующим показаниям.

Согласно цели исследования, наибольший интерес для анализа представляли пациентки из II и IV групп (табл. 5).

Пациенткам из II группы при поступлении назначался негормональный гемостаз, который

Персонализированный выбор дозы препарата для гормонального гемостаза

Таблица 5

Table 5

Personalized choice of drug dose for hormonal hemostasis

Всего n = 330	НГ n = 63	НГ–ГГ n = 127	ГГ n = 72	ГГ + n = 68
КГК		119 (93,7%)	72 (100%)	
с 1-х суток			72 (100%)	
с 2-х суток		8 (6,3%)		
с 3-х суток		24 (18,9%)		
с 4-х суток		24 (18,9%)		
с 5-х суток		60 (47,2%) p < 0,05		
с 6-х суток		1 (0,8%)		
с 7-х суток		1 (0,8%)		
с 8-х суток		1 (0,8%)		
Гестагены		8 (6,3%)		
Подбор дозы высокодозного гормонального гемостаза				
ГГ +		n = 22 (17,3%)		n = 68
с 1-х суток			72 (100%)	27 (39,7%)
с 2-х суток		4 (3,1%)		16 (23,5%)
с 3-х суток		5 (3,9%)		13 (19,1%)
с 4-х суток		5 (3,9%)		5 (7,4%)
с 5-х суток		7 (5,5%)		5 (7,4%)
с 6-х суток				
с 7-х суток				2 (2,9%)
с 8-х суток		1 (0,8%)		
1 таблетка в сутки			72 (100%)	
2 таблетки в сутки		20 (15,7%)		47 (69,1%)
2,5 таблетки в сутки		2 (1,6%)		5 (7,4%)
3 таблетки в сутки		2 (1,6%)		11 (16,2%)
4 таблетки в сутки				4 (5,9%)
5 таблеток в сутки				1 (1,5%)

в различные сроки и по различным причинам был изменен на гормональный гемостаз: 119 пациенткам (93,7%) с целью окончательного гемостаза был назначен эстроген-гестагенный препарат, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 125 мкг левоноргестрела, 8 пациенткам (6,3%) — дидрогестерон.

Чаще всего решение о переводе на гормональный гемостаз принималось на 5-е сутки наблюдения — 50,4% ($n=64$) ($p<0,05$). В основном это было связано с периодом принятия решения об эффективности проводимого негормонального гемостаза, согласно Алгоритму ведения пациенток с АМК, принятого на отделении. Необходимость изменения вида гемостаза также возникла у 22,04% пациенток ($n=28$) на 4-е сутки госпитализации, у 18,9% ($n=24$) — на 3-и сутки, у 6,3% ($n=8$) — на 2-е сутки и по 0,8% (по $n=1$) на 6-е, или 7-е, или 8-е сутки.

Основной причиной изменения вида гемостаза у 81,1% пациенток ($n=103$) ($p<0,05$) было сохранение кровянистых выделений на фоне проводимой терапии (на 5–8-е сутки). У остальных пациенток начало гормонального гемостаза было связано с появлением показаний после проведения клинко-лабораторно-инструментального обследования, а именно: при выявлении постгеморрагической анемии у 11,8% пациенток ($n=15$) решение принималось на 2-е сутки; при выявлении гиперплазии эндометрия (3,9% ($n=5$)) и эконегативных структур в яичниках (функциональные кисты, мультифолликулярная трансформация яичников) (3,1% случаев ($n=4$)) — решение принималось на 2–4-е сутки.

Необходимо отметить, что из 127 пациенток данной группы 22 пациенткам (17,3%) понадобился высокодозный гемостаз (2–3 таблетки в сутки), решение о котором у 3,1% пациенток ($n=4$) принималось на 2-е сутки, у 3,9% (по $n=5$) — на 3-и или 4-е сутки, у 5,5% ($n=7$) — на 5-е сутки, а у одной пациентки (0,8%) доза в 2 таблетки была назначена на 8-е сутки. Возможно, одной из причин явилось именно несвоевременное принятие решения в пользу эстроген-гестагенных препаратов.

Для достижения лечебного эффекта у пациенток IV группы использовался высокодозный гемостаз — более 1 таблетки, содержащей 30 мкг этинилэстрадиола и 125 мкг левоноргестрела. Всего в этой группе наблюдалось 68 пациенток. Разница в количестве необходимого препарата отражает действующий на отделении персонализированный подход к выбору терапии.

Чаще всего в этой группе использовались 2 таблетки эстроген-гестагенного препарата — 69,1% ($n=47$). 2,5 таблетки понадобились 7,4% ($n=5$) пациенткам; 3 таблетки — 16,2% ($n=11$); 4 таблетки — 5,9% ($n=4$); 5 таблеток — 1,5% ($n=1$).

При этом только у 39,7% пациенток ($n=27$) решение в пользу высокодозного гемостаза при-

нималось в первые сутки, что связано с состоянием, показателями красной крови и объемом кровянистых выделений, то есть у пациенток с тяжелой формой аномального маточного кровотечения. У остальных пациенток на дозу препарата повлияло отсутствие эффекта от проводимой терапии, и окончательная доза препарата (то есть доза, приведшая к окончательной остановке кровотечения) была достигнута у 23,5% ($n=16$) пациенток на вторые сутки, у 19,1% ($n=13$) — на третьи, у 7,4% ($n=5$) — на четвертые, еще у 7,4% ($n=5$) — на пятые и у 2,9% ($n=2$) — на седьмые сутки.

Итак, из 330 пациенток гормональному гемостазу подверглись 267 девочек (80,9%) ($p<0,05$). Из них высокодозный гемостаз понадобился только трети пациенток (90–33,7%).

На основании всего вышесказанного можно сделать следующие выводы.

Оценка эффективности различных видов терапии аномальных маточных кровотечений у несовершеннолетних выявила следующие закономерности:

- аномальные маточные кровотечения, наблюдаемые на первом году становления менструальной функции или в дни очередной менструации, при отсутствии показаний к гормональному гемостазу (постгеморрагическая анемия, эндометрит, гиперплазия эндометрия, кистозные включения яичников), в большинстве случаев требуют только негормонального гемостаза;
- аномальные маточные кровотечения у несовершеннолетних, возникшие на фоне острых респираторных заболеваний, либо у пациенток с высоким инфекционным индексом, хорошо корректируются негормональным гемостазом на фоне антибактериальной терапии;
- несмотря на то что согласно Клиническим рекомендациям, препаратами первого выбора являются антифибринолитики, решение в пользу негормонального гемостаза должно приниматься только после исключения показаний к гормональному гемостазу;
- основным фактором, который, с одной стороны, является причиной перевода пациентки с негормонального гемостаза на гормональный, а с другой — способствует приращению более высоких доз гормонального гемостаза, является постгеморрагическая анемия; в основе развития постгеморрагической анемии лежит не только сам факт аномального маточного кровотечения, но и хроническая железодефицитная анемия, неоткорректированная своевременно;

- нарушения менструального цикла (имевшие место ранее олигоменорея или нерегулярные менструации неуточненные, или менструальная дисфункция, зафиксированная впервые) расширяют показания к назначению гормонального гемостаза;
- существует несколько периодов принятия решения об использовании гормонального гемостаза;
- при обращении пациентки за медицинской помощью — после оценки данных анамнеза: длительность, обильность кровянистых выделений, связь аномального маточного кровотечения с менструальным циклом (в период ожидаемой менструации, раньше или на фоне задержки), перенесенные ранее аномальные маточные кровотечения; при отсутствии эффекта от проводимой ранее терапии; при наличии клинических признаков анемии или переносимого бактериального эндометрита;
- при получении результатов клинко-лабораторно-инструментального обследования: лабораторные данные анемии — постгеморрагической, хронической гипохромной (независимо от степени), или гипокоагуляции; ультразвуковые признаки гиперпластических изменений эндометрия, наличие в яичниках жидкостных включений диаметром более 1,5 см или выраженных мультифолликулярных изменений;
- при неэффективности проводимого негормонального гемостаза в течение 5–7 суток;
- следует отметить, что независимо от типа аномального маточного кровотечения при назначении гормонального гемостаза важное значение имеет индивидуальный / персонифицированный / персонализированный подход к пациентке, то есть подбор / титрование дозы препарата каждой конкретной пациентке; недопустимо использование высокодозного гемостаза у каждой пациентки, «слепое» следование принятому в учреждении Протоколу ведения пациенток с АМК;
- в результате проведенного анализа выделены дополнительные показания для выбора гормонального гемостаза:
- дефицит массы тела;
- сексуальная активность;
- аномальное маточное кровотечение на фоне менструальной дисфункции (олигоменорея, полименорея и пр.) ранее или впервые зафиксированной;

• наличие персистенции фолликулов, выявленной при ультразвуковом исследовании. Среди причин неэффективности негормонального гемостаза выделены:

- основная причина неэффективности негормонального гемостаза — недооценка показаний для гормонального гемостаза на одном из этапов;
- недостаток массы тела является одной из причин неэффективности проводимого негормонального гемостаза, а также фактором, способствующим назначению высокодозного гормонального гемостаза;
- чем длительнее период кровянистых выделений из половых путей ввиду позднего обращения за медицинской помощью, тем вероятнее неэффективность проводимого негормонального гемостаза, с одной стороны, и повышение дозы гормонального гемостаза, с другой.

Оценивая факторы, приводящие к назначению высокодозного гормонального гемостаза, выяснено:

- объем кровянистых выделений не является единственным и абсолютным показанием для назначения гормонального гемостаза, тем более для выбора высокодозного;
- один из факторов перехода на высокодозный гормональный гемостаз — несвоевременное назначение гормонального гемостаза;
- причинами неэффективности проводимого гормонального гемостаза, требующего повышения дозы препарата, является наблюдаемая ранее полименорея (которую, согласно последним представлениям, следует относить к хроническим аномальным маточным кровотечениям).

В условиях отсутствия своевременного лечения, а также дальнейшего диспансерного наблюдения за пациентками, перенесшими аномальные маточные кровотечения в первые годы становления менструальной функции, отмечается отчетливая тенденция к затяжному течению аномальных маточных кровотечений у несовершеннолетних с частыми рецидивами. Оптимизации данной работы поможет Алгоритм ведения несовершеннолетних пациенток с аномальными маточными кровотечениями, разработанный на основании проведенного анализа, который будет представлен в следующей работе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимо от типа аномального маточного кровотечения, при выборе конкретной лекар-

ственной терапии важное значение имеет персонифицированный подход к каждой пациентке. Решение о проведении того или иного вида гемостаза должно основываться не только на тяжести кровотечения, состоянии пациентки, но и на противопоказаниях к используемым препаратам, а также на необходимости контрацепции, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии. Удовлетворенность лечением и его продолжение будет зависеть не только от его эффективности, но и переносимости побочных эффектов.

Большинство девочек-подростков благоприятно реагируют на медикаментозную терапию, и в течение первого года у них устанавливаются регулярные умеренные менструации.

Пациентки, у которых аномальное маточное кровотечение явилось результатом воспалительных процессов или органической патологии половой системы и получающие этиопатогенетическое лечение, крайне редко имеют рецидивы.

Прогноз при аномальных маточных кровотечениях, связанных с патологией системы гемостаза или при системных хронических заболеваниях, зависит от степени компенсации имеющихся нарушений, необходимости специфической этиопатогенетической коррекции и вспомогательной терапии с учетом имеющихся нарушений менструального цикла.

Осложненные и рецидивирующие формы аномальных маточных кровотечений наиболее эффективно корректируются с помощью комбинированных гормональных препаратов, которые в дальнейшем регулируют цикл, влияя на основные этапы этиопатогенеза [2, 12, 13, 18–21, 25, 28].

Еще раз необходимо отметить, что особого внимания заслуживают пациентки, у которых рецидивы аномальных маточных кровотечений носят видимый дисфункциональный характер, и требуют тщательности соблюдения этапности ведения: остановка кровотечения, профилактика рецидивов, этиопатогенетическая коррекция.

Всем специалистам, работающим с девочками-подростками, необходимо своевременно дообследовать и далее проводить полноценную коррекцию (использование полноценных доз препаратов и сроков терапии) даже малых отклонений от нормы показателей красной крови, не говоря уже о динамическом / диспансерном наблюдении пациенток с хроническими формами анемий.

Только использование современных препаратов и схем лечения в достаточных дозах как негормонального, так и гормонального гемо-

стаза, строгое соблюдение показаний к выбору всех видов гемостаза, уверенность лечащего врача в возможности использования и эффективности проводимой терапии повысит приверженность лечению и вероятность его успеха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничкова И.В., Батракова И.В., Гембицкая Т.Е. и др. Подростковая медицина. СПб.: Питер; 2006.
2. Аномальные маточные кровотечения у женщин в пременопаузе. Клиническое практическое руководство Международной федерации гинекологов и акушеров, Общества акушеров и гинекологов Канады, 2013. Репродуктивная эндокринология. 2013;5(13). ISSN 2309-4117.
3. Васильев А.Г., Морозова К.В., Брус Т.В. и др. Патологические особенности массивных кровотечений в гинекологической и акушерской практике. Russian Biomedical Research. 2021; 6(4): 23–36.
4. Видадь. Лекарственные препараты в России. Справочник. М.: АстраФарм-Сервис; 2004.
5. Гинекология. Национальное руководство. Под редакцией В.И. Кулакова, Т.Г. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
6. Гоготадзе И.Н., Кротин П.Н., Кожуховская Т.Ю., Богатырёва Е.М. Ведение пациенток с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода в амбулаторных условиях (опыт ГКДЦ «Ювента»). Педиатр. 2015;VI (1): 54–62.
7. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей. М.: МИА; 2009: 268–301.
8. Гуркин Ю.А., Рухляда Н.Н. Гинекология детского и подросткового возраста. Руководство для врачей. М.: МИА; 2019.
9. Гуркин Ю.А., Суслопаров Л.А., Островская Е.А. Основы ювенильного акушерства. СПб.: Фолиант; 2001.
10. Диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений пубертатного периода. Клинические рекомендации. Под редакцией профессора Серова В.Н. и профессора Уваровой Е.В. 2014.
11. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Филатова Л.А., Нариманова М.Р. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2020; 1: 55–60.
12. Зернюк А.Д., Миронова А.В., Гоготадзе И.Н. и др. Аномальные маточные кровотечения у несовершеннолетних. Учебно-методическое пособие. СПб.: СПбГПМУ; 2021.
13. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология. М.: Медпрактика-М; 2006: 174–228.
14. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. М.: Триада-Х; 2004.

15. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Аномальные маточные кровотечения. 2021.
16. Миронова А.В., Баласанян В.Г. Способ оценки и прогнозирования становления менструальной функции у девочек-подростков. Педиатр. 2017; 8(2): 56–61. DOI: 10.17816/PED8256-61.
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1274н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при маточных кровотечениях пубертатного периода» (зарегистрирован в Минюсте РФ 13.02.2013 № 27057).
18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 года № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”» (зарегистрирован в Минюсте РФ 12.11.2020 № 60869).
19. Татарчук Т.Ф., Булаченко О.В., Бодрягова О.И. Клинико-патогенетические варианты, диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. Ліки України. 2008; 4: 102–9.
20. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018; 1: 64–91.
21. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение. Гинекология. 2018; 20(4): 4–8.
22. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in girls and adolescents: Using the menstrual cycle as a vital sign. Obstet Gynecol. 2015; 126: 143–6.
23. Naamid F., Sass A.E., Dietrich J.E. Heavy menstrual bleeding in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017; 30: 335–40.
24. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) guideline. Published: 14 March 2018.
25. Hickey M., Higham J.M., Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 9: CD001895.
26. Lethaby A., Duckitt K., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1: CD000400.
27. Lukes A.S., Moore K.A., Muse K.N. et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2010; 116(4): 865–75.
28. Robert J. Hoffman, Vincent J. WangFleisher & Ludwig's 5-Minute Pediatric Emergency Medicine Consult. 2nd Edition. 2019. ISBN/ISSN 978149639454.
2. Anomal'nyye matochnyye krvotecheniya u zhenshchin v premenopauze [Abnormal uterine bleeding in premenopausal women]. Klinicheskoye prakticheskoye rukovodstvo Mezhdunarodnoy federatsii ginekologov i akusherov, Obshchestva akusherov i ginekologov Kanady, 2013. Reproductivnaya endokrinologiya. 2013;5(13). ISSN 2309-4117. (in Russian).
3. Vasil'yev A.G., Morozova K.V., Brus T.V. i dr. Patofiziologicheskie osobennosti massivnykh krvotechenij v ginekologicheskoy i akusherskoj praktike [Pathophysiological features of massive bleeding in gynecological and obstetric practice]. Russian Biomedical Research. 2021; 6(4): 23–36. (in Russian).
4. Vidal'. Lekarstvennyye preparaty v Rossii [Medicines in Russia]. Spravochnik. Moskva: AstraFarm-Service Publ.; 2004. (in Russian).
5. Ginekologiya [Gynecology]. Natsional'noye rukovodstvo. Pod redaktsiyey V.I. Kulakova, T.G. Sukhikh, V.N. Serova, V.Ye. Radzinskogo, I.B. Manukhina. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2019. (in Russian).
6. Gogotadze I.N., Krotin P.N., Kozhukhovskaya T.Yu., Bogatyrova Ye.M. Vedeniye patsiyentok s anomal'nymi matochnymi krvotecheniyami pubertatnogo perioda v ambulatornykh usloviyakh (opyt GK DTS «Yuventa») [Management of patients with abnormal uterine bleeding during puberty on an outpatient basis (experience of the GKDC “Yuventa”).] Pediatr. 2015; VI (1): 54–62. (in Russian).
7. Gurkin Yu.A. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya [Pediatric and adolescent gynecology]. Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva: MIA Publ.. 2009; 268–301. (in Russian).
8. Gurkin Yu.A., Rukhlyada N.N. Ginekologiya detskogo i podrostkovogo vozrasta [Gynecology of childhood and adolescence]. Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva: MIA Publ.; 2019. (in Russian).
9. Gurkin Yu.A., Susloparov L.A., Ostrovskaya E.A. Osnovy yuvenil'nogo akusherstva [Fundamentals of juvenile obstetrics]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ., 2001. (in Russian).
10. Diagnostika i lecheniye anomal'nykh matochnykh krvotechenij pubertatnogo perioda [Diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding during puberty]. Klinicheskiye rekomendatsii. Pod redaktsiyey professora Serova V.N. i professora Uvarovoy Ye.V. 2014. (in Russian).
11. Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V., Filatova L.A., Narimanova M.R. Anomal'nyye matochnyye krvotecheniya: algoritmy vedeniya, metody terapii [Abnormal uterine bleeding: management algorithms, methods of therapy. breast cancer]. RMZH. Mat' i ditya. 2020; 1: 55–60. (in Russian).
12. Zernyuk A.D., Mironova A.V., Gogotadze I.N. i dr. Anomal'nyye matochnyye krvotecheniya u nesovershennoletnikh [Abnormal uterine bleeding in minors]. Uchebno-metodicheskoye posobiye. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2021. (in Russian).

REFERENCES

1. Anichkova I.V., Batrakova I.V., Gembickaya T.E. i dr. Podrostkovaya medicina [Adolescent medicine]. Sankt-Peterburg: Piter Publ., 2006. (in Russian).

13. Kokolina V.F. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya [Pediatric and adolescent gynecology]. Moskva: Medpraktika-M Publ.; 2006: 174–228. (in Russian).
14. Kulakov V.I., Uvarova Ye.V. Standartnyye printsipy obsledovaniya i lecheniya detey i podrostkov s ginekologicheskimi zabolevaniyami i narusheniyami polovogo razvitiya [Standard principles for the examination and treatment of children and adolescents with gynecological diseases and disorders of sexual development]. Moskva: Triada-X Publ.; 2004. (in Russian).
15. Klinicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Anomal'nyye matochnyye krvotечения [Abnormal uterine bleeding]. 2021. (in Russian).
16. Mironova A.V., Balasanyan V.G. Sposob otsenki i prognozirovaniya stanovleniya menstrual'noy funktsii u devochek-podrostkov [A method for assessing and predicting the formation of menstrual function in adolescent girls]. *Pediatr.* 2017; 8(2): 56–61. DOI: 10.17816/PED8256-61. (in Russian).
17. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 20 dekabrya 2012 g. № 1274n «Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi nesovershennoletnim pri matochnykh krvotечeniyakh pubertatnogo perioda» (zaregistrirovan v Minyuste RF 13.02.2013 № 27057). (in Russian).
18. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 20 oktyabrya 2020 goda № 1130n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilu “akusherstvo i ginekologiya”» (zaregistrirovan v Minyuste RF 12.11.2020 № 60869). (in Russian).
19. Tatarchuk T.F., Bulavenko O.V., Bodryagova O.I. Kliniko-patogeneticheskiye varianty, diagnostika i lecheniye disfunktsional'nykh matochnykh krvotечeniy u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Clinical and pathogenetic variants, diagnosis and treatment of dysfunctional uterine bleeding in women of reproductive age]. *Liki Ukraїni Publ.* 2008; 4: 102–9. (in Russian).
20. Uvarova Ye.V. Anomal'nyye matochnyye krvotечения pubertatnogo perioda [Abnormal uterine bleeding during puberty]. *Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov.* 2018; 1: 64–91. (in Russian).
21. Chernukha G.Ye., Il'ina L.M., Ivanov I.A. Anomal'nyye matochnyye krvotечения: stavim diagnoz i vybirayem lecheniye [Abnormal uterine bleeding: making a diagnosis and choosing a treatment]. *Ginekologiya.* 2018; 20(4): 4–8. (in Russian).
22. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in girls and adolescents: Using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol.* 2015; 126: 143–6.
23. Haamid F., Sass A.E., Dietrich J.E. Heavy menstrual bleeding in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017; 30: 335–40.
24. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) guideline. Published: 14 March 2018.
25. Hickey M., Higham J.M., Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9: CD001895.
26. Lethaby A., Duckitt K., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1: CD000400.
27. Lukes A.S., Moore K.A., Muse K.N. et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(4): 865–75.
28. Robert J. Hoffman, Vincent J. WangFleisher & Ludwig's 5-Minute Pediatric Emergency Medicine Consult. 2nd Edition. 2019. ISBN/ISSN 9781496394545.