

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Емельянова Анна Владимировна

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ РИСКА И ПРЕВЕНТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА
МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА
у ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

3.1.21 - педиатрия

3.1.4. - акушерство и гинекология

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор В.М. Шайтор

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор Е.А. Ульрих

Санкт-Петербург

2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Актуальность проблемы аномальных маточных кровотечений пубертатного периода на современном этапе.....	10
1.2 Половое развитие девочек и факторы, влияющие на формирование репродуктивной функции в пубертатном периоде.....	10
1.3 Маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП).....	15
1.4 Соматическая патология у девочек с МКПП и вегетативная дисфункция в период становления менструальной функции.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Объекты и дизайн исследования.....	31
2.2 Критерии включения и исключения из исследования.....	32
2.3 Методы исследования.....	34
2.4 Методы статистического анализа.....	37
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
3.1 Клиническая характеристика пациенток.....	40
3.2 Характеристика течения перинатального периода девочек исследуемых групп.....	42
3.3 Половое развитие девочек-подростков исследуемых групп.....	48
3.4 Характеристика менструального цикла у девочек-подростков исследуемых групп.....	56
3.5 Маточное кровотечение пубертатного периода.....	59
3.6 Показатели гемодинамики у девочек-подростков исследуемых групп.....	63
3.7 Осложнения маточных кровотечений пубертатного периода у девочек-подростков исследуемых групп.....	64

3.8 Результаты инструментальных и лабораторных методов исследования, функциональной пробы Штанге у девочек-подростков исследуемых групп.....	64
3.9 Характеристика соматической патологии у девочек-подростков исследуемых групп.....	77
3.10 Характеристика групп пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода.....	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	95
ВЫВОДЫ.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	124

ВВЕДЕНИЕ

Маточные кровотечения пубертатного периода – это дисфункциональные маточные кровотечения, возникающие в период становления менструальной функции, обусловленные функциональной незрелостью высших отделов регуляции репродуктивной системы. В Российской Федерации гинекологическая патология у девочек-подростков, в частности, нарушения менструального цикла, составляют 41,0% случаев в структуре общей гинекологической заболеваемости, а частота маточных кровотечений пубертатного периода (МКПП) - от 10,0% до 37,3% случаев, не имея тенденции к снижению [109, 111,117].

В отечественной и зарубежной литературе имеются сведения об этиологии и патогенезе и лечению маточных кровотечений пубертатного периода. В современных источниках недостаточно освещены сведения о роли сопутствующей соматической патологии у девочек на реализацию маточных кровотечений пубертатного периода. Учитывая, что пубертатный период является уязвимым к различным патологическим влияниям, соматическая патология рассматривается нами как негативно влияющий фактор на возникновение и течение маточных кровотечений пубертатного периода.

Известно, что в пубертатном периоде на реализацию МКПП оказывает влияние острые вирусные инфекции (ОРВИ, детские инфекции), хронический тонзиллит, заболевания щитовидной железы, психологический стресс [33, 81]. Немаловажным неблагоприятным фактором для реализации МКПП является осложненное течение беременности и родов у матерей пациенток [16, 126].

Проблема своевременной профилактики реализации маточных кровотечений пубертатного периода у девочек-подростков с отягощенным анамнезом по соматической патологии, является достаточно актуальной и требует выявления основных факторов риска, влияющих на возникновение маточных кровотечений пубертатного периода.

Данные российских и зарубежных исследователей свидетельствуют о незрелости центральных механизмов регуляции менструального цикла и органов-мишеней у девочек-подростков, страдающих маточными кровотечениями пубертатного периода [46, 136,145,146,153,180]. Возникает необходимость изучения факторов, оказывающих препятствующее влияние на своевременное развитие и функциональную зрелость желез внутренней секреции и органов-мишеней у девочек-подростков, страдающих маточными кровотечениями пубертатного периода. Холистический подход к проблеме маточных кровотечений пубертатного периода предполагает более целостностные взгляды на данную

патологию и улучшит возможности прогнозирования и проведения лечебно-диагностических мероприятий.

Степень разработанности темы исследования

Известны предрасполагающие факторы в реализации МКПП – это наличие хронической соматической патологии, нейроэндокринные нарушения, перенесенные вирусные инфекции, хронический тонзиллит, влияние стресса, осложненное течение беременности и родов у матерей пациенток [16, 100, 108, 111, 126].

В ряде исследований выявлена взаимосвязь между нарушениями менструальной функции и наличием экстрагенитальной патологии у девочек-подростков. Данные многих исследователей показывают значение нарушения циклической функции центральных механизмов регуляции менструального цикла и органов-мишеней вследствие незрелости на проявления МКПП у девочек-подростков [20, 111].

Возникает необходимость комплексного изучения причин и факторов риска возникновения МКПП у девочек-подростков с соматической патологией. На современном этапе изучения проблемы МКПП представляет интерес анализ состояния энергообеспечения центральных механизмов регуляции репродуктивной системы у девочек-подростков в периоде ее становления.

Цель исследования

Для улучшения прогнозирования и профилактики маточных кровотечений пубертатного периода определить факторы риска их возникновения и значение сопутствующей хронической соматической патологии.

Задачи исследования

- Определить клинико-анамнестические особенности девочек-подростков, страдающих маточными кровотечениями, включая акушерско-гинекологический анамнез их матерей, а также выявить лабораторные маркеры, ассоциированные с маточными кровотечениями пубертатного периода.
- Проанализировать значение перенесенной постгипоксической энцефалопатии перинatalного периода с последующим возникновением энергодефицитного состояния

головного мозга в возникновении дисфункциональных маточных кровотечений пубертатного периода у девочек-подростков с хронической соматической патологией.

- Выявить наиболее значимую хроническую соматическую патологию в реализации возникновения маточных кровотечений пубертатного периода.
- Выделить и обосновать основные критерии риска возникновения маточных кровотечений в пубертатном периоде у девочек с хронической соматической патологией и разработать соответствующие профилактические мероприятия.

Научная новизна исследования

Выделены и обоснованы основные факторы риска возникновения маточных кровотечений у девочек-подростков с разнообразной соматической патологией, включая степень физической и половой зрелости организма.

Показано значение функциональной незрелости центральных регуляторных механизмов и влияния хронического энергодефицитного состояния коры головного мозга на риск возникновения маточных кровотечений у девочек-подростков с хронической соматической патологией, перенесших постгипоксическую энцефалопатию.

Впервые разработаны и обоснованы типы вариантов основных клинико-лабораторных критериев для прогнозирования риска маточных кровотечений у девочек-подростков с хронической соматической патологией. Определены пороговые значения факторов риска возникновения маточных кровотечений у девочек пубертатного периода с хронической соматической патологией.

Установлено значение частоты сочетания различных факторов риска к частоте возникновения маточных кровотечений у девочек-подростков.

Практическое значение исследования

Разработан доступный в амбулаторно-поликлинических условиях комплекс диагностических мероприятий для определения риска возникновения маточных кровотечений пубертатного периода.

Применение разработанных комплексных критериев риска позволяет прогнозировать возникновение МКПП, своевременно проводить профилактические мероприятия, что улучшает качество жизни девочек-подростков и реализацию в будущем их репродуктивной функции.

На основании полученных результатов разработанный диагностический комплекс внедрён в практическое здравоохранение с целью предупреждения МКПП у девочек-подростков с хронической соматической патологией.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала анализ данных анамнеза течения беременности и родов матерей девочек-подростков, страдающих МКПП и сопутствующей хронической соматической патологией. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Для достижения поставленной цели и решения задач использовались клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования оценки состояния пациенток и общепринятая статистическая обработка полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Значительную роль в возникновении МКПП у девочек-подростков имеет наличие в анамнезе проявлений нарушения течения беременности и родов у матерей обследуемых: угроза прерывания беременности, тазовое предлежание плода, преэклампсия умеренной и тяжелой степени тяжести, выраженная внутриутробная гипоксия плода, оценка по шкале Апгар на 5 минуте после рождения 7 баллов (легкая асфиксия) и ниже, перинатальная постгипоксическая энцефалопатия на 1 году жизни.

2. МКПП у девочек-подростков чаще возникают при наличии комплекса неблагоприятных факторов в виде перенесенной перинатальной энцефалопатии, хронической соматической патологии и признаков снижения компенсаторных механизмов устойчивости к транзиторной гипоксии по пробе Штанге.

3. Определение основных критериев риска возникновения маточных кровотечений пубертатного периода у девочек с хронической соматической патологией, имеющих в анамнезе перинатальную постгипоксическую энцефалопатию и ее последствия, позволяет своевременно, с момента начала формирования вторичных половых признаков, прогнозировать риск маточных кровотечений на этапе диспансерного осмотра врачом-педиатром и при необходимости - направлять девочку-подростка к детскому гинекологу, эндокринологу, неврологу, гематологу.

Степень достоверности результатов

Полученные результаты исследования обработаны с помощью программной системы STATISTICA for Windows. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах проанализировано с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p \leq 0,05$. Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировался тогда, когда полученные результаты имели одинаковые значения по всему комплексу применяющихся критериев.

Апробация работы

Основные положения, предварительные и окончательные результаты диссертационного исследования представлены в докладах и обсуждены на научно-практических конференциях: 2-й научно-практической конференции с международным участием Сибири и Дальнего Востока «Актуальные вопросы внедрения инновационных технологий в практику скорой медицинской помощи» 1-2 марта 2018 года г. Новосибирск; 2-й научно-практической конференции с международным участием Центрального региона России «Актуальные вопросы внедрения инновационных технологий в практику скорой медицинской помощи» г. Тула - 28 февраля - 1 марта 2019 год; 18-м Всероссийском конгрессе с международным участием, посвященном 120-летию скорой медицинской помощи в России «Скорая медицинская помощь -2019» Санкт-Петербург, 30-31 мая 2019 год.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Лично проведено клинико-педиатрическое обследование детей (доля участия 100%), самостоятельно проводился набор материала по теме диссертации, проведен анализ медицинской документации обследуемых девочек-подростков и их матерей, выполнена систематизация и компьютерная обработка полученных результатов. Проведен

анализ и интерпретация результатов исследования, автором лично обоснованы выводы и сформулированы практические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 124 страницах машинописного текста. Оформлена в традиционном стиле и содержит введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, описание и анализ результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список и список сокращений. Работа включает в себя 81 таблицу, иллюстрирована 12 рисунками. Список литературы включает 186 источников, из них 127 отечественных и 59 зарубежных.

ГЛАВА 1

МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Актуальность проблемы маточных кровотечений пубертатного периода на современном этапе

В последние десятилетия в связи с неблагоприятными тенденциями демографической ситуации, наблюдающимися в Российской Федерации, охрана репродуктивного здоровья подростков имеет особую актуальность [9, 11, 64, 83, 95, 121]. Согласно данным А.А. Баранова, среди подростков 15-17 лет наблюдается ухудшение показателей состояния здоровья. Наибольший рост заболеваемости отмечается в виде патологии опорно-двигательного аппарата, болезни крови, нервной системы, болезни органов пищеварения, мочеполовой системы, инфекции передаваемые половым путем [10, 38].

В настоящее время, учитывая тенденции роста патологии среди подростков, выявление заболеваний органов репродуктивной системы у девочек-подростков требует особого внимания, в целях профилактики и своевременного оказания медицинской помощи, для успешной реализации в будущем их репродуктивной функции. В Российской Федерации гинекологическая патология у девочек-подростков, в частности, нарушения менструального цикла, составляют 41,0% случаев в структуре общей гинекологической заболеваемости, а частота МКПП от 10,0% до 37,3% случаев, не имея тенденции к снижению [109, 111, 117].

Функциональные нарушения репродуктивной системы формируются у девочек в пубертатном возрасте, в частности, МКПП. Для профилактики МКПП, при проведении диспансеризации девочек, вступающих в пубертатный период развития, необходимо определить основные критерии риска возникновения МКПП [111, 171].

1.2 Половое развитие девочек и факторы, влияющие на формирование репродуктивной функции в пубертатном периоде

Период полового созревания является важным этапом в формировании репродуктивного и соматического здоровья в последующей взрослой жизни. Перенесенные в постнатальном периоде соматические и инфекционные заболевания, а также отклонения от возрастной нормы показателей физического и полового развития, оказывают влияние на формирование

регулярной менструальной функции у девочек, а в будущем - реализацию репродуктивных возможностей. В связи с этим, крайне важным является своевременное развитие вторичных половых признаков у девочек-подростков, наступление менархе и регулярного менструального цикла с нормальной эндокринной регуляцией, а в будущем – возможность реализации репродуктивной функции и рождением здорового ребенка [34, 75, 139, 154].

Наиболее значимыми факторами, влияющими на репродуктивное здоровье девочек, являются отклонение от нормального течения беременности и родов у их матерей, к которым относятся тяжелые формы преэклампсии, инфекции половой системы матери (особенно перенесенные в ранние сроки беременности) и осложненное течение родов. В то же время, большое значение имеет осложненное течение внутриутробного периода, перенесенные девочкой детские инфекционные заболевания, патология эндокринной системы, вредные привычки в подростковом периоде и перенесенные в пубертатном периоде оперативные вмешательства на яичниках [14, 25].

По данным некоторых исследователей, выявлен ряд факторов, приводящих к нарушению становления репродуктивной функции у девочек в пубертатном периоде: отклонения от нормального течения беременности и родов у их матерей, нарушение их соматического здоровья, патология неонатального периода, крайние показатели массы тела при рождении, особенности питания на протяжении последующей жизни девочки, влияние вредных экзогенных факторов и т.д. [16, 62, 74, 127, 150].

Ведущее место среди гинекологических заболеваний у девочек-подростков занимают нарушения менструального цикла, являющиеся проявлением начала развивающегося патологического процесса в функционировании репродуктивной системы [36, 52, 157, 162, 170].

Известно, что у девочек с нарушением становления регулярного менструального цикла отмечалась патология перинатального периода (внутриутробная гипоксия плода, затяжное течение гипербилирубинемии в периоде новорожденности), высокий индекс массы тела при рождении, проявления соединительнотканной дисплазии, отклонения в физическом развитии (чаще с преобладанием макросомии). Можно предположить, что на формирование нарушений менструального цикла у девочек-подростков влияет перенесенное перинатальное повреждение центральной нервной системы гипоксического происхождения, играющего в последующем значение в возникновении дисфункции дизенцефально-стволовых и подкорковых структур головного мозга [14].

По данным доступной литературы известно, что одним из наиболее значимых факторов, отрицательно влияющих на формирование репродуктивного здоровья, является уровень соматической заболеваемости [66, 127]. У девочек с заболеваниями репродуктивной системы в

90,0% случаев имеются по 2-3 хронических экстрагенитальных заболеваний. Соматическая патология нередко является пусковым механизмом в развитии нарушений менструального цикла в пубертатном периоде. Повышение уровня общей заболеваемости девочек-подростков в возрасте 15–17 лет, в том числе и заболевания мочеполовой системы, может неблагоприятным образом отражаться на их репродуктивных возможностях в будущем [62].

Исследователями выявлена взаимосвязь между прогрессирующим ухудшением репродуктивного здоровья девочек-подростков, проявившимся нарушениями менструальной функции, и увеличением экстрагенитальной патологии. Рядом авторов доказано, что существует достоверная зависимость между состоянием психологического статуса, соматического и репродуктивного здоровья подростков [127, 128, 131].

Нарушение репродуктивного здоровья, проявляющегося рецидивирующими маточными кровотечениями, которые дебютировали в пубертатном периоде развития, в последующие годы жизни продолжают сохраняться у 85,0% женщин репродуктивного возраста. Около 82,0% пациенток с МКПП в анамнезе в дальнейшем страдали первичным бесплодием, в 8,0% случаев невынашиванием беременности, и лишь каждая 10-я из них имела ребенка. По-видимому, девочки, страдающие маточными кровотечениями пубертатного периода, могут считаться группой повышенного риска по возникновению эндокринного бесплодия, эндокринно-обусловленных гинекологических заболеваний, предрака и рака эндометрия [4, 77].

Пубертатный период является этапом перехода функциональных возможностей организма на более сложный уровень организации. Любые анатомо-физиологические изменения в организме девочки-подростка в этот период имеют определенную последовательность в темпах созревания рецепторного аппарата органов и систем организма [46, 66].

В пубертатном периоде на фоне гормональной перестройки происходит не только процесс созревания физиологических функций организма, но и формирование особенностей личности подростка. Особенности течения пубертатного периода при различных стрессовых ситуациях позволяют оценить адаптационные возможности организма, влияющие на формирование нейросекреции гипоталамических субстанций мозга [67, 78].

Последовательность формирования вторичных половых признаков в пубертатном периоде развития, соответствует определенным возрастным нормативам. Первым признаком начавшегося пубертатного периода у девочек является увеличение молочных желез (в среднем в возрасте 10-13 лет), затем последовательно наступает оволосение в области лобка (11-12 лет), далее следует период менархе и последним - оволосение в области подмышечных впадин (13-14 лет). По данным ряда авторов, средний возраст менархе приходится на возраст от 12 до 13-

14 лет жизни девочки, который является индикатором состояния соматического и репродуктивного здоровья девочек [74, 76, 128]. Возраст наступления менархе имеет зависимость от определенного соотношения массы подкожно-жировой и мышечной ткани, что соответствует весу девочки около 44-47 кг. Поэтому дефицит массы тела в пубертатном периоде оказывает существенное влияние на становление регулярной менструальной функции [76].

Известно, что в течение первых двух лет после наступления менархе характер менструального цикла в большинстве случаев является ановуляторным, но менструальный цикл может быть и нерегулярным, вследствие незрелости высших центральных механизмов регуляции менструальной функции. Установление стабильного цирхорального ритма секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) в пубертатном периоде приводит к усилению синтеза эстрадиола в яичниках, менструальный цикл постепенно приобретает овуляторный характер [106, 110, 111].

При оценке менструальной функции у девочек-подростков необходимо учитывать длительность и объем кровопотери в период менструации, продолжительность менструального цикла. В норме длительность менструального цикла в среднем составляет 28 дней от первого дня предыдущей менструации до первого дня следующей менструации. В литературе содержатся данные о различных вариантах нормы длительности менструального цикла, которые колеблются от 24 до 38 дней. Длительность периода менструации в норме составляет от 3 до 7 дней, при объеме физиологической кровопотери за этот период от 5 до 80 мл [109, 123, 160].

По данным литературы, менструальный цикл подразделяется, в зависимости от содержания половых гормонов, на следующие фазы: раннюю и позднюю фолликулиновую, фазу овуляции, раннюю и позднюю лютеиновую фазу. Фолликулярная фаза начинается с момента начала менструального физиологического кровотечения и длится от 9 до 23 дней, когда происходит созревание фолликулов с формированием доминантного фолликула и последующей овуляцией. Следующая, лютеиновая фаза, в норме продолжается 12-14 дней и заканчивается перед началом последующей менструации, но при условии отсутствия наступления беременности [80].

До завершения периода полового созревания, даже при установленном регулярном менструальном цикле, репродуктивная система обладает значительной лабильностью и повышенной чувствительностью к воздействию неблагоприятных как экзогенных, так и эндогенных факторов [57].

Моноаминергическая система подкорковых структур головного мозга оказывает влияние на эмоциональное состояние человека, а также на процессы вегетативной регуляции. Нарушение процессов нейроэндокринной регуляции может явиться причиной нарушения менструального цикла. Доказана рольmonoаминов и нейромедиаторов, в том числе вазоинтестинального пептида (ВИП) в генезе различных соматических, иммунных заболеваний, в том числе в реализации маточных кровотечений у девочек - подростков [27, 155, 156].

По данным литературы, для девочек с гинекологической патологией, вне зависимости от клинической картины заболевания, характерен комплекс эмоционально-личностных особенностей, характеризующийся лабильностью, включающий высокий уровень тревожности, впечатлительности, агрессии, подавленности, выраженности чувства страха и вины, а также сдержанности в проявлении этих эмоций [33].

В подростковом возрасте синдром вегетативной дисфункции в большинстве случаев встречается в виде проявлений астено-вегетативного синдрома [122]. Вероятно, социальная дезадаптация, различные нарушения в эмоциональной сфере у девочек подросткового возраста, следует рассматривать как фактор риска формирования расстройств менструального цикла и соматических нарушений [81, 118].

Патология эндокринной системы в период полового созревания может приводить к нарушениям темпов становления регулярного характера менструальной функции. Известно, что нарушения функции щитовидной железы в пубертатный период, оказывает отрицательное влияние на функционирование гипоталамо-гипофизарной системы и приводит к нарушению менструального цикла [42].

Жировая ткань является важным субстратом для гормонального гомеостаза в организме девочек пубертатного периода. Определенное соотношение содержания подкожно-жировой клетчатки к массе тела у девочек, определяет период наступления менархе и далее оказывает влияние на становление регулярной менструальной функции. У девочек с пубертатными маточными кровотечениями как при нормальной массе тела, так и при ее дефиците, нередко выявляется инсулинерезистентность, которая обычно характерна для лиц с избыточной массой тела. Выраженная инсулинерезистентность выявляется в пубертатном периоде у девочек с избыточной массой тела или ожирением [49, 70]. Как известно, лептин (гормон жировой ткани) является одним из центральных модуляторов энергетического обмена, а также посредником между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой [133, 151, 174].

Известно, что различные нарушения гормонального статуса организма отрицательно влияют на состояние оптимального кровоснабжения матки и яичников, что приводит к

патологическим изменениям в органах репродуктивной системы и нарушению их функции [32, 71].

По данным литературы, в период полового созревания девочки выделены ряд симптомов, характерных для центрального генеза нарушений менструальной функции (нарушение темпов полового развития, ожирение или недостаточность питания, артериальная гипертензия или гипотензия, изменения на коже в виде стрий и другие симптомы гипоталамической дисфункции) [15].

Роль соматической патологии в этиологии нарушения регулярности менструального цикла весьма значительна. Известно, что наличие у пациенток неврологической патологии в сочетании с нарушениями менструального цикла, сопровождается изменениями процессов нормальной гемодинамики в сосудах головного мозга [107]. Известно, что возраст менархе у девочек, страдающих эпилепсией выше, в отличие от среднего возраста у девочек, страдающих гинекологической только патологией. У девочек-подростков страдающих эпилепсией, выявляется больше гинекологических заболеваний, чем у соматически здоровых пациенток, что предполагает о возможном усугублении гормональной дисфункции при наличии сочетанной патологии. Дисфункциональные маточные кровотечения достаточно часто выявляются у девочек-подростков, имеющих сочетанную соматическую патологию [79].

Ряд исследователей отмечают взаимосвязь между повышением частоты экстрагенитальной, гинекологической патологией и избыточной массой тела [47]. В то же, время дефицит массы тела является фактором риска развития маточных кровотечений пубертатного периода. Среди девочек с дефицитом массы тела отмечается высокая встречаемость гинекологических заболеваний, нарушения и замедления темпов созревания органов репродуктивной системы, дисгармоничность физического развития [24].

1.3 Маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП)

Маточные кровотечения пубертатного периода, возникающие после наступления первой менструации (менархе), в течение последующих трех лет жизни, являются результатом функциональных нарушений репродуктивной системы и обусловлены незрелостью и несовершенством функционирования центральных механизмов регуляции менструального цикла. В пубертатном периоде имеет место повышенная чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к различным патологическим воздействиям, а также связана с

патологией эндокринной регуляции организма, вследствие нарушений системы регуляции гипоталамус-гипофиз-яичник [81, 110, 141, 147, 173, 169].

Известен ряд факторов, оказывающих влияние на физиологическое течение полового созревания у девочек, которые приводят к дебюту МКПП. Это генетическая предрасположенность, патологическое течение перинатального периода, перенесенные заболевания, наличие сопутствующей хронической соматической патологии [16]. Недостаточно изученным остается механизм влияния на возникновение МКПП перенесенной гипоксически-ишемической энцефалопатии в возрасте первого года жизни ребенка, которая по данным мировой литературы ежегодно составляет более 1 млн. случаев среди новорожденных детей [90].

Перенесенная гипоксия головного мозга приводит к развитию некроза и гибели клеток мозга, а также к дисфункции и гибели внутриклеточных структур, в частности митохондрий [86]. Энергодефицитное состояние (гипоэргоз) – это исход практически любого патологического процесса, вследствие истощения энергетических ресурсов клетки и предельной формы тканевой гипоксии [84]. По классификации гипоэргозов В.А. Илюхиной (1987), Ю.Е. Вельтищеву, В.С. Сухорукову (2012) различают: иммунопатологические, дисметаболические, органотипические, нейротипические варианты. Исследователи определили, что главной мишенью для процесса гипоксии является энергетический обмен на клеточном уровне [84].

Митохондриальная недостаточность приводит к гипоэргозу клеток и нарушениям энергообмена в различных органах и системах [41].

Часто клиническими проявлениями перинатальных повреждений гипоталамических структур (церебральная дисфункция, нарушения кровотока в вертебробазилярном бассейне, нестабильность позвоночника) и нарушений психонейро-эндокринно-иммунной регуляции, является вегетативная дисфункция, которая служит фоном для формирования возрастных отклонений в биологическом созревании, репродуктивном и соматическом здоровье ребенка [66].

Энергодефицитные состояния представлены различными клиническими проявлениями и наблюдаются чаще всего со стороны центральной и периферической нервной систем, при костно-мышечной патологии и функции сердца (кардиомиопатии и др.), расстройств органов чувств, желез внутренней и внешней секреции, системы гемостаза [14, 41, 84, 102].

При наличии различных видов энергодефицитных состояний прослеживалась достоверная взаимосвязь между степенью выраженности нарушений клеточного метаболизма и нарушением артериовенозной регуляции функционального состояния системы гемостаза [37].

Ряд авторов показал значение гипоксически-ишемического поражения глубоких структур и корковых образований головного мозга в патогенетических механизмах формирования хронического кислородзависимого энергодефицитного состояния. В практической медицине целью определения устойчивости к транзиторной гипоксии применяется функциональная пробы Штанге, позволяющая по показателям порогового апноэ (ППА) оценить функциональные возможности центральной регуляторной системы [19, 43].

При проведении пробы Штанге участвуют звенья центральной и периферической регуляции кислородзависимых систем энергообеспечения тканей и органов. Длительность ППА также зависит от реактивности хеморецепторов и интенсивности аэробного метаболизма. Илюхина В.А. с соавторами выделяют различную оценку типов кислородзависимых энергодефицитных состояний: здоровые люди, толерантные к транзиторной гипоксии - ППА от 60 до 90 секунд, быстроутомляемые с очень низкой устойчивостью к транзиторной гиперкапнии и гипоксии - ППА менее 30 секунд, быстроутомляемые лица с умеренным снижением устойчивости к транзиторной гиперкапнии и гипоксии - ППА до 55 секунд, и быстроутомляемые лица с чрезвычайно высокой устойчивостью к транзиторной гиперкапнии и гипоксии - ППА более 91-95 секунд. В зависимости от типа кислород зависимого энергодефицитного состояния наблюдаются различные варианты вегетативной регуляции организма [43].

По данным В.А. Илюхиной, проявления кислород зависимого энергодефицитного состояния косвенно подтверждается снижением биоэлектрической активности головного мозга [43].

Многие исследователи указывают на связь энергодефицитного состояния головного мозга с уровнем его биоэлектрической активности (БА) [43, 51]. При этом, часто ЭЭГ-исследование детей и подростков выявляет изменения БА на дienceфальном уровне, в виде наличия острых волн разной частоты, которая характерна как для девочек, так и для мальчиков, независимо от стадии их полового созревания. Часто такие изменения БА рассматриваются как вариант возрастной нормы [55].

Известно, что перинатальные гипоксические поражения ЦНС вызывают задержку формирования электрической активности головного мозга [39, 60].

Из литературы известно, что у большинства пациентов в возрасте 6-7 лет, с последствиями перинатального гипоксического поражения нервной системы, в анамнезе на

ЭЭГ отмечались изменения БА мозга резидуально-органического происхождения, указывающие на задержку формирования корково-подкорковых взаимоотношений и электрогенеза головного мозга. В качестве коррелятов незрелости мозговых структур считалось отсутствие или не соответствующие возрастным параметрам характеристики основного ритма (альфа-ритма) мозга, наличие медленноволновой активности, и признаки пароксизмальной активности при функциональной пробе с гипервентиляцией во время ЭЭГ-обследования [59].

При ЭЭГ-исследовании пациентов подросткового возраста с гипоталамическим (диэнцефальным) синдромом пубертатного периода у большинства выявлялись изменения функциональной активности коры головного мозга, запаздывание формирования основных физиологических биоритмов с нарушением их зонального распределения, изменения реактивности на функциональные пробы, появление пароксизмальной активности при гипоксии, нарушения представленности основного ритма, признаков ирритации диэнцефальных структур [6]. Некоторые авторы связывают становление регулярной менструальной функции у девочек-подростков с замедленным созреванием гипоталамо-гипофизарной системы, что, возможно обусловлено снижением уровня мелатонина и серотонина в ЦНС [35].

Данные некоторых исследователей показывают, что при проведении функциональных проб с гипоксией головного мозга возникает увеличение амплитуды медленноволновой дельта-активности и снижение амплитуды быстроволновой альфа-активности. При этом известно, что результат такого воздействия у подростков 13–16 лет свидетельствует о повышенной чувствительности организма к действию гипоксии и усилиению влияния подкорковых структур на электрогенез коры головного мозга [13].

По данным Орловой В.С. (2011), при проведении ЭЭГ-исследования девочкам-подросткам с МКПП, величина амплитуды альфа-ритма в диапазоне нормальных значений выявлена только у 9 пациенток ($30,0 \pm 8,4\%$), у остальных 21 человек ($70,0 \pm 8,4\%$; $p < 0,01$) была выше нормы, при этом нередко, превышая 100 мкВ и достигая в отдельных случаях 120-150 мкВ, что характерно для гиперсинхронного типа ЭЭГ. Увеличение амплитуды альфа-ритма до 120 мкВ и выше может рассматриваться, как пограничный вариант между нормой и патологией и трактоваться как пароксизмальная активность. Подобные паттерны, как правило, отмечались у пациенток с рецидивами эпизодов маточного кровотечения. При этом надо отметить, что частота альфа-ритма у всех пациенток была в пределах нормы, составив в среднем $10,1 \pm 1,1$ Гц [87].

Согласно новой номенклатуре патологического маточного кровотечения для небеременных женщин репродуктивного возраста PALM-COEIN (2011), принятой во многих европейских странах, в разработанной классификации причин предлагается использовать

термин «аномальные маточные кровотечения», подразумевающий кровотечение продолжительное по времени (более 7 дней), объему кровопотери (более 80 мл), частоте (более 4 эпизодов за 90 дней) [141, 169].

Критериями нормальной физиологической менструации у девочек-подростков являются объем кровяных выделений за период менструации от 5 до 80 мл, длительность периода от 4 до 8 дней, через каждые 21-45 дней. У девочек-подростков с периода менархе до 17 лет клинико-диагностическими признаками аномального маточного кровотечения являются кровяные выделения из половых органов, не соответствующие признакам физиологической менструации, сопровождающиеся психологическим или физическим дискомфортом; а также наличие межменструальных или посткоитальных (у сексуально активных подростков) кровяных выделений [112, 128].

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению маточных кровотечений пубертатного периода у девочек-подростков (2014), допускается возможность их проявлений и при отсутствии специфических гинекологических заболеваний или аномалий развития половых органов, наличия беременности, перенесенных абортов и родов, либо системных заболеваний крови [50].

Известно, что инфекционно-воспалительные заболевания соматической и генитальной сферы являются провоцирующими факторами маточных кровотечений пубертатного периода, среди которых выделяют острые респираторные вирусные инфекции, детские инфекции, хронический тонзиллит, воспалительные заболевания гениталий, гельминтозы, анемия, стрессовые ситуации [65, 81, 85, 115]. Это приводит к угнетению функции гипоталамо-гипофизарного системы, срыву адаптационных возможностей центрального звена регуляции репродуктивной системы, вызывая нарушение становления регулярного менструального цикла, что отрицательно влияет на процесс овуляции [113]. Необходимо учитывать, что маточные кровотечения пубертатного периода могут быть первыми клиническими проявлениями такой гинекологической патологии, как гиперплазия эндометрия, синдром поликистозных яичников [3].

По мнению исследователей, в механизме МКПП играет роль недостаточность уровня гормонов, которые участвуют в становлении регулярного менструального цикла [53].

По данным различных исследователей патология щитовидной железы у девочек-подростков с МКПП выявляется в виде различных нозологических форм. Нарушение функции щитовидной железы у девочек-подростков с МКПП может выявляться в виде гипотиреоза разной степени выраженности [111]. По данным других исследователей содержание

тиреотропного гормона свидетельствуют о сохраненной эутиреоидной функции у девочек-подростков с МКПП [99, 100]. Известны некоторые данные о диагностировании эндемического зоба, кисты щитовидной железы у девочек с МКПП [56]. Имеются данные о преобладании компенсированных форм хронического тонзиллофарингита и увеличения размеров щитовидной железы у девочек с гиперменструальным синдромом [82].

Известно, что более 95,0% случаев МКПП обусловлено ановуляцией, которая приводит к дефициту выработки прогестерона, и соответственно увеличению длительности периода повышенной секреции ЛГ и тестостерона, что является характерным для пубертатного периода девочек [48, 136, 145, 179, 185]. Это способствует замедлению темпов созревания системы регуляции менструального цикла. Соответственно, имеющаяся недостаточность процессов выработки прогестерона, ингибирующего синтез эстрогенов, приводит к избыточной их секреции, что в свою очередь, вызывает пролиферацию и гиперплазию эндометрия, потенцируя развитие маточного кровотечения [146, 180]. Отсутствие овуляции и последующей выработки прогестерона желтым телом яичника потенцирует процесс длительного влияния эстрогенов на органы-мишени, в том числе на эндометрий. Когда пролиферирующий эндометрий переполняет полость матки, на его отдельных участках возникают нарушения микроциркуляции, с последующим локальным отторжением и кровотечением. Известно, что одной спонтанной овуляции у пациенток с МКПП бывает достаточно для временной стабилизации структуры эндометрия, и более полноценного его отторжения, без возникновения патологического маточного кровотечения [129, 172].

Было выявлено, что в пубертатном периоде физиологическую незрелость регуляторных центров сопровождает нарушение обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и яичниками. При этом, секреция ФСГ, несмотря на увеличение уровня эстрогенов, не снижается, что приводит к стимуляции роста пула фолликулов. Сохранение высокого уровня секреции ФСГ способствует развитию доминантного фолликула, блокирует овуляцию и образование желтого тела, соответственно не происходит выработка прогестерона, определяющего нормальное отторжение эндометрия в период менструации [46, 153].

У девочек с МКПП при эхографическом исследовании органов малого таза прослеживается тенденция к увеличению размеров яичников и количества фолликулов, уменьшению размеров матки и достоверное увеличение толщины эндометрия, особенно во 2-ую фазу менструального цикла. Мультифолликулярные яичники у девочек с МКПП – один из признаков ановуляторных циклов, которые приводят к развитию гипоэстрогенных состояний [114]. Известно, что при МКПП с помощью ультразвуковой диагностики, удалось обнаружить

признаки высокоскоростного кровотока на фоне понижения сосудистого сопротивления и присутствие в зонах повышенной эхоплотности эндометрия, что свидетельствует об изменении структуры эндометрия [1]. Некоторые авторы показали, что у девочек, страдающих МКПП, объем матки значительно больше, чем у здоровых девочек, и он не зависит от толщины эндометрия [108, 137]. Известно, что незрелость сосудов эндометрия и снижение уровня сосудосуживающих факторов приводят к увеличению радиуса сосуда во время менструации, способствует увеличению менструальной кровопотери [143].

Известно, что МКПП возникают у девочек-подростков с отягощенным анамнезом по течению антенатального и перинатального периодов развития, чаще имеющих при рождении низкую массу тела и/или при наличии у них соматической патологии, и/или акушерско-гинекологической патологии у матери во время беременности. Показано, что именно эти факторы могут приводить к нарушению функционального взаимодействия в системе гипоталамус-гипофиз, что и может создавать предпосылки развития нарушений менструального цикла у девушек-подростков [61, 108].

Известно, что для постановки диагноза дисфункциональных маточных кровотечений необходимо исключить другие заболевания (системные и онкологические), что требует проведения дифференциальной диагностики [23, 167, 168, 175].

По данным исследователей, сосудистый эндотелий, находясь на границе между кровью и другими тканями организма, участвует в регуляции параметров гемодинамики, процессе тромборезистентности стенок кровеносных сосудов и в процессах гемостаза, в воспалении и ангиогенезе. У матерей пациенток с МКПП в анамнезе имелось осложненное течение беременности - угроза прерывания, гестоз, плацентарная недостаточность. Также выявлено, что пусковым механизмом развития акушерских осложнений (фетоплацентарная недостаточность, гестозы, синдром задержки роста плода) является синдром эндотелиальной дисфункции у беременной женщины. Эндотелиальная дисфункция во время беременности сопряжена с проявлениями гипертонической болезни матери, что сопровождается нарушением маточно-плацентарного кровообращения и может способствовать развитию внутриутробной гипоксии плода [44, 77].

Пациентки с нарушением менструального цикла по типу МКПП часто имеют отягощенный перинатальный анамнез. Выявлено, что период начала МКПП относительно менархе имеет зависимость от особенностей течения перинатального периода жизни девочки. Исследователи показали, что при дебюте МКПП в первый год начала менструальной функции, в анамнезе матерей девочек чаще выявляются гестозы и патологическое течение родов, а при

формировании МКПП у девочки на втором году менструальной функции (и позже) в анамнезе имелись сведения об осложненном течении беременности у матерей - в виде угрозы прерывания и дистресс-синдрома новорожденного [31].

Левенец С.А. (2012), при анализе проведенных исследований, посвященных изучению возраста наступления менархе отметила, что у пациенток с МКПП наблюдается более раннее менархе (до 11 лет жизни) - в 2,5 раза чаще, чем в здоровой популяции [70].

Однако, существуют несколько иные рамки дебюта менархе и возраста манифестации МКПП, что нашло отражение в работе Осиповой Г.Т. (2014), которая показала, что МКПП чаще манифестируют в возрасте 12-14 лет. Отмечено, что у 51,6% девочек МКПП дебютировали с менархе, что, вероятно, обусловлено максимальным пиком гормональной активности в сочетании с существующим хроническим психоэмоциональным стрессом, который является характерным для периода полового созревания [89].

У девочек с ремитирующим характером маточных кровотечений в анамнезе часто выявляются такие факторы риска как: осложненное течение перинатального периода, избыточная масса тела тела и ожирение в пубертатном периоде, патология щитовидной железы, синдром вегетативной дистонии, патология системы органов пищеварения [72].

Не менее важное значение в реализации МКПП имеет и роль наследственных факторов. Ряд исследователей показали значительную роль отдельных генетических факторов в реализации маточных кровотечений пубертатного периода. В частности, у девочек с МКПП, рожденных от матерей с привычным невынашиванием беременности в анамнезе или преэкламсией, выявлено наличие мутации гена MTHFR С 677Т, что является возможным генетическим фактором, предрасполагающим к развитию маточного кровотечения в пубертатном периоде [5].

Генетические факторы являются определяющими в характере течения МКПП. Научно доказано, что в рецидивирующем характере аномальных МКПП играет роль дисбаланс эндотелиальных факторов роста на фоне активации ангиогенеза в пубертатном периоде. Дисбаланс эндотелиальных факторов роста на фоне активации ангиогенеза способствует развитию и рецидивирующему характеру течения аномальных маточных кровотечений пубертатного периода. В доступной литературе описаны генетически обусловленные факторы, влияющие на задержку внутриутробного роста плода, которые способствуют проявлению эндотелиальной дисфункции у девочек с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода. Высокий уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов в половых органах девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода, в особенности

рожденных с признаками задержки роста во внутриутробном периоде, носит компенсаторный проангиогенный характер при дисфункции эндотелия. Носительство полиморфного аллеля 397С в гене ESR1 397T>С повышает риск развития аномальных маточных кровотечений пубертатного периода [18].

Ряд авторов, в своих работах описывают значимую роль факторов проангиогенеза, которая способствует формированию полноценной структуры сосудистой стенки, что является одним из компенсаторных механизмов сохранения оптимальной тканевой перфузии в эндометрии, а также играет роль в своевременной остановке физиологической менструации [40, 178].

Риск развития маточного кровотечения в пубертатном периоде ассоциируется с совокупностью параметров, определяющих здоровье подростка таких как: дисгармоничностью физического развития, когда имеется опережение в младшем и наоборот, замедление в старшем подростковом возрасте, высоким инфекционным индексом и выраженной реактивно-личностной тревожностью [65, 66].

В литературе имеются данные, указывающие выявленный на гормонозависимый вариант течения заболевания МКПП, который определяется массой тела при рождении ребенка: у девочек с низкой массой тела при рождении в будущем формируется преимущественно гипоэстрогенный тип кровотечения, а с большой массой тела (более 4 кг при рождении) — гиперэстрогенный тип МКПП [117].

В литературе обозначены наиболее часто выявляемые особенности, которые имеют связь с наличием гиперплазии эндометрия при аномальных маточных кровотечениях пубертатного периода, это дебют маточных кровотечений непосредственно с менархе, ремитирующий тип кровотечений, а также предшествующие МКПП нарушения менструального цикла по типу полименореи [125].

Известно, что аномальные маточные кровотечения у девочек-подростков имеют особенности клинического течения в зависимости от сроков возникновения относительно менархе, и предшествующих нарушений менструальной функции. У девочек с дебютом МКПП в первый год менструальной функции чаще отмечалось опережение полового развития, при дебюте МКПП на втором годах (и позже) менструальной функции в анамнезе выявлялось более раннее менархе, МКПП предшествовало нарушение менструального цикла по типу олигоменореи и замедление темпов полового развития [24, 31].

В зависимости от типа эстрогенной насыщенности организма девочки-подростка, выделяют три типа МКПП: нормоэстрогенный тип, гипоэстрогенный и гиперэстрогенный.

Клиника гиперэстрогенного кровотечения характеризовалось задержкой очередной менструации на 2 недели и более обильным кровотечением, быстро приводящим к развитию анемии у пациентки. Клиника гипоэстрогенного кровотечения характеризовалось задержкой очередной менструации на 2-3 месяца и более скучными, необильными кровянистыми выделениями из половых путей [89, 100].

Существуют данные о связи возраста дебюта МКПП в зависимости от типа эстрогенной насыщенности организма девочки. Выявлено, что манифестация нарушения менструального цикла в виде МКПП чаще происходит у 15-летних девочек на фоне гипоэстрогенного морфотипа в 36,8% случаев, а у 12-летних - на фоне гиперэстрогенного морфотипа в 21,1% случаев. Нормоэстрогенный морфотип тип характеризуется гармоничным физическим и половым развитием. Гиперэстрогенный морфотип у пациенток с МКПП характеризуется избыточной массой тела, опережением полового развития по сравнению с нормой. Гипоэстрогенный морфотип сопровождался дефицитом массы тела и астеническим телосложением, отставанием в темпах полового развития [126]. Некоторые авторы показали в своем исследовании, что ановуляция и маточные кровотечения могут быть связаны с повышенным или пониженным индексом массы тела девочки в пубертатном периоде [24, 117].

У девочек с МКПП уровень содержания гормонов ФСГ и ЛГ чаще находится в пределах нормы, но имеются нарушения их соотношения, в зависимости от течения заболевания. Известно, что в начале заболевания МКПП может наблюдаться тенденция к активации гонадотропной функции гипофиза; при рецидивирующих маточных кровотечениях выявляется тенденция к снижению гонадотропной функции гипофиза. Уровень пролактина чаще соответствует норме. По данным литературы известно, что в 15,0% случаев у пациенток с МКПП выявляется транзиторная гиперпролактинемия, которая не требует специфической терапии, тогда как уровни содержания тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона соответствуют норме [20].

Известны данные, свидетельствующие о роли простагландинов и окситоцина в патогенезе пубертатных маточных кровотечений. У большинства больных с МКПП отмечаются нарушения секреции простагландинов и окситоцина, только у трети пациенток эти показатели в крови соответствуют нормальным физиологическим значениям; уровни окситоцина и прессорного простагландина F чаще снижены, простагландина E повышенны. Выявлено, что у пациенток при пубертатных маточных кровотечениях имеется особенность в виде определенного соотношения уровня простагландинов и окситоцина с гонадотропными

гормонами и пролактином, которые свидетельствуют о значительной истощаемости резервных механизмов центральной регуляции [30].

По данным исследователей, среди экстрагенитальной патологии девочек, страдающих МКПП, наиболее часто встречается хронический тонзиллит, заболевания желудочно-кишечного тракта, почек, заболевания сердечно-сосудистой системы (синдром вегетативной дисфункции по гипотоническому и смешанному типу, пролапс митрального клапана, нарушение проводимости сердца), патология щитовидной железы, дефицит или избыток массы тела [9, 21, 56, 99, 100, 124, 184].

Известно, что у большей части пациенток с гинекологическими заболеваниями выявляются различные отклонения от нормы в типе телосложения, такие как вирильный или инфантильный тип телосложения. Для пациенток с гинекологическими заболеваниями характерны ожирение, метаболические нарушения и стрии растяжения на коже при патологии дienceфальной области [120]. По данным Купцовой С.В. (2016) у девочек с МКПП в 15,0% случаев ($p<0,01$) наблюдается избыток массы тела и в 35,0% дефицит массы ($p<0,05$) [68, 88].

При гипоталамическом синдроме пубертатного периода (ГСПП) у большинства девочек выявляются дисфункция яичников, нарушение менструальной функции по типу первичной или вторичной аменореи, дисфункциональные маточные кровотечения. У девочек, страдающих ГСПП и избыточной массой тела, выявляется гиперпролактинемия и изменение уровня содержания гонадотропинов в крови [69].

Ряд авторов установили, что у большинства пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода обнаруживаются ранние признаки нарушения углеводного обмена, а также гиперинсулинемия и инсулинерезистентность [32].

По данным исследователей, выявлена зависимость параметров системы гемостаза от уровня эстрогенной насыщенности организма, в частности в усилении коагуляционных свойств крови при гиперэстрогенных аномальных маточных кровотечениях [103].

Многими авторами подчеркивается негативная роль влияния хронических воспалительных процессов на состояние здоровья девочек в пубертатном периоде. Токсическое и иммуносупрессивное влияние микробных и вирусных агентов может привести к возникновению маточного кровотечения или к его рецидиву. Хронический тонзиллит приводит к снижению иммунных резервов организма, а острые инфекционные заболевания, сопровождающиеся интоксикацией, могут оказывать неблагоприятное воздействие, как на гипоталамические центры, так и непосредственно на яичники и рецепторный аппарат матки. Девочки-подростки, страдающие хроническим тонзиллитом, составляют группу высокого риска

по возникновению рецидивирующих маточных кровотечений. Эпидемический паротит, краснуха могут вызывать непосредственное поражение фолликулярного аппарата яичников, а при длительном влиянии приводят к истощению резервных возможностей и угнетению их функции. Вирус гриппа и гемолитический стрептококк, приводят к выраженным патологическим изменениям в яичниках и в структуре эндометрия [46, 116].

По данным Дынник В.А. (2015) в структуре соматической патологии пациенток с МКПП на первом месте среди соматической патологии, выявляются заболевания эндокринной системы (чаще диффузный нетоксический зоб) [28].

Известно, что обильные менструации могут быть обусловлены патологией свертывающей системы крови, а на реализацию МКПП оказывает влияние дисфункция тромбоцитов и дефицит факторов свертывания крови [105, 132, 158].

У пациенток с МКПП и олигоменореей выявлен системный дефицит синтеза ФНО- α , а также косвенные признаки блокирования апоптоза. Выявленный дефицит факторов апоптоза как на этапе инициации, так и в эффекторной фазе (каспаза-8), может иметь патогенетическое значение в формировании патологии репродуктивной системы в пубертатном периоде жизни, проявляющейся в виде МКПП и олигоменореи [8]. У девочек-подростков с МКПП выявлены признаки системной дисрегуляции процессов циклического ангиогенеза, приводящие к нарушению фолликулогенеза в яичниках и активации пролиферативных процессов в эндометрии [7].

Доказано влияние роли стероидных гормонов и простагландинов на интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Выявлено, что у девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями, наблюдается нарушение функционирования системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты [29].

Нарушение здоровья подростков с синдромом вегетативной дисфункции сопровождается повышением секреции гормонов адаптационно-приспособительного действия – пролактина, кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата, тиреотропного гормона, трийодтиронина, которые определяют высокий риск прогрессирования заболевания с развитием нарушений функционирования нервной, репродуктивной систем, формированием метаболического синдрома, ухудшением показателей активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижение уровня выработки провоспалительных цитокинов [93].

Известно, что при рецидивирующем характере маточных кровотечений пубертатного периода возникают выраженные структурно-функциональные изменения в эндометрии с наличием хронического интерстициального воспалительного компонента [22].

При МКПП определяются изменения реологических и коагуляционных свойств крови. При легкой и средней тяжести анемии повышается агрегационная способность эритроцитов и прочность образующихся эритроцитарных агрегатов, при этом ухудшаются реологические показатели крови. При тяжелой анемии уменьшается количество тромбоцитов и их агрегационная активность, снижается концентрация фибриногена, увеличивается время свертывания крови. Дефицит факторов коагуляции обусловлен как кровопотерей, так и развивающимся синдромом десеминированного внутрисосудистого свертывания, в результате чего кровотечение усиливается [2].

Некоторые авторы показали, что нарушение свертываемости крови может быть при менструациях, которые продолжаются более 7 дней, объем менструальных выделений - более 5 гигиенических средств в день, или требуют замены подкладных в течение ночи, наличие больших сгустков крови или продолжение кровотечения при проведении обычных методов лечения [161, 177].

Одной из частых причин МКПП может быть дисфункция тромбоцитов и нарушение свертываемости крови [134, 144, 176, 183]. Диагностическими признаками коагулопатий у девочек с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода являются: тромбоцитопения (уровень тромбоцитов ниже $150 \cdot 10^9/\text{л}$), сосудистые аномалии, тромбоцитопатии (например, тромбастения Гланцмана) или болезнь Виллебранда, дефицит факторов свертывания: I, II, VII, VIII, IX, X, XI [109, 136, 140, 152, 159, 163, 166].

Фибриноген является гуморальным фактором свертывания крови, участвует в III фазе процесса гемостаза - в формировании нерастворимого сгустка фибрина. Из литературы известно, что при содержании фибриногена, равному 4.5 г/л, повышается агрегационная способность тромбоцитов [73].

Для большинства девочек-подростков с патологией системы гемостаза в течение первого года после наступления менархе характерно возникновение обильных менструальных кровотечений. Наиболее часто выявляемой причиной маточных кровотечений у девочек-подростков является дисфункция тромбоцитов [135].

Известно, что избыток или недостаток тиреоидных гормонов нарушает баланс в системе свертывания крови и фибринолиза [119]. Гипотиреоз приводит к повышенной или пониженной агрегационной активности тромбоцитов [97].

У пациентов с многоузловым зобом и пациентов с гипотиреозом происходит снижение показателей АДФ-агрегации тромбоцитов. Снижение показателей АДФ-индуцированной агрегации находится в обратной корреляции с увеличением спонтанной агрегации. При

гипофункции щитовидной железы и узловом зобе происходит увеличение концентрации фибриногена и снижение частичного активированного тромбопластинового времени [96].

Массивное маточное кровотечение при отсутствии эффективной терапии в течение нескольких суток, осложняется развитием ДВС синдрома и последующей комы. В свою очередь, длительные и обильные менструации приводят к развитию железодефицитной анемии [58, 91, 92, 142, 181].

Обильное менструальное кровотечение, обычно связанное с ановуляцией, также ассоциируется с коагулопатией, включая болезнь Виллебранда, нарушение функции тромбоцитов и другие нарушения свертываемости крови, или другой тяжелой соматической патологией (например, печеночная недостаточность) и, реже, злокачественных новообразований [145, 148, 165, 186].

Летальные исходы при маточных кровотечениях пубертатного периода обусловлены полиорганными нарушениями в результате развития тяжелой анемии и гиповолемии, осложнениями от переливания нативной крови и ее заменителей и компонентов, развитием необратимых системных нарушений на фоне хронической железодефицитной анемии у девочек с длительными и рецидивирующими маточными кровотечениями [104, 111, 130, 182].

Данные некоторых исследователей показывают влияние гормонального фона на свертывающую систему крови и подтверждают, что при снижении содержания прогестерона в крови в 2-3 раза, изменяется активность фактора Виллебранда, что может быть одной из причин обильных маточных кровотечений [26, 149, 164, 186].

1.4 Соматическая патология у девочек с МКПП и вегетативная дисфункция в период становления менструальной функции

По данным литературы известно, что синдром вегетативной дисфункции в подростковом периоде возникает вследствие чрезмерного психоэмоционального напряжения, это приводит к истощению парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), возникает нарастание симпатической активности. Высокий тонус симпатического отдела ВНС можно расценить как проявление хронического стрессового состояния на фоне гиперэстрогенной функции яичников. При постоянном (хроническом) воздействии патогенных стрессорных факторов происходит компенсаторное усиление трофических реакций, обеспечивающих экономный расход энергии, что осуществляется благодаря повышению тонуса

парасимпатического звена. В результате, механизм нарушений вегетативной регуляции проявляется синдромом вегето-сосудистой дистонии (СВД) [54, 98, 138].

Согласно литературным данным выявлено, что характер вегетативной регуляции зависит от психосоматической конституции ребенка. В основе патогенеза нарушений вегетативной регуляции лежит перенапряжение адаптационно-компенсаторных механизмов организма, которое у интровертов сопровождается избытком ваготонического влияния, а у экстравертов – симпатикотонического влияния [12, 110].

В литературе имеются сведения, что у подростков с проявлениями соединительно-тканной дисплазии выявлена высокая распространенность соматической патологии, такой как, СВД, заболеваний органов системы пищеварения, дыхания, мочевыделения и иммунной системы [45].

По данным литературы известно о повышенной функциональной активности щитовидной железы у девочек-подростков с СВД в пре- и пубертатном периодах развития, в большей степени выраженной при активации симпатического отдела вегетативной нервной системы и артериальной гипертензии [94].

У подростков 10-17 лет с синдромом вегетативной дисфункции выявлена высокая напряженность адаптационных гомеостатических механизмов взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем [93].

Из литературы известно, что при нарушении овариально-менструального цикла гормональная регуляция репродуктивной функции опосредована активностью тонуса вегетативной нервной системы [101].

Некоторыми исследователями отмечено влияние стресса в происхождении дисфункциональных менструальных нарушений, зависимость регуляции центральной и вегетативной нервной системы от уровня женских половых гормонов, обеспечивающих физиологическое течение менструального цикла [63].

При нарушениях менструального цикла у девочек-подростков, выявлены эхокардиографические и допплерометрические изменения морфофункциональных показателей сердца, таких как - наличие малых аномалий (хорд), дилатации полостей желудочков, истончения миокарда, снижение функциональной способности миокарда левого желудочка, формирование гипокинетического типа гемодинамики с развитием диспластической кардиопатии [17].

Учитывая имеющиеся данные о функциональной незрелости центральных звеньев регуляции менструального цикла и непосредственно половых органов, можно также

предположить и о функциональной незрелости других внутренних органов. Совокупные сведения могут позволить разработать основные критерии риска реализации МКПП у ряда пациенток, с учетом физической и половой зрелости организма.

Исследования, посвященные изучению этиологии и патогенеза маточных кровотечений пубертатного периода, имеют достаточно разносторонний спектр охвата проблемы. МКПП является многофакторным заболеванием, реализующимся в периоде полового созревания. Ведущей причиной МКПП является незрелость эндокринной системы – центрального звена регуляции менструального цикла и органов-мишеней. Причины такой функциональной дисфункции обусловлены сочетанием многих факторов, продолжается поиск наиболее значимых из них, непосредственно влияющих на возникновение МКПП. Известно, что возможными причинами МКПП могут быть инфекционно-воспалительные заболевания, хроническая соматическая патология. Некоторые данные свидетельствуют о наличии отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза у матерей девочек-подростков, страдающих МКПП (патология беременности и родов). Описаны генетические факторы риска, влияющие на развитие МКПП. Сопутствующая соматическая патология в пубертатном периоде является отягощающим фактором риска, который влияет на возникновение и течение МКПП.

В последние десятилетия в мире отмечается тенденция ухудшения состояния здоровья людей и негативное влияние разнообразных факторов на развитие детей, учитывая их будущую репродуктивную функцию. Несмотря на многочисленные исследования по изучению проблемы МКПП, отсутствуют и не разработаны критерии риска маточных кровотечений у девочек-подростков с учетом ухудшения соматического здоровья, появления разнообразной хронической соматической патологии.

Проблема своевременного выявления значимых факторов реализации МКПП у девочек-подростков позволит сформировать группы риска кровотечений, своевременно провести необходимые обследования и своевременно провести мероприятия по профилактике МКПП.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнялось на кафедре акушерства и гинекологии (зав. кафедрой д.м.н., главный специалист гинеколог СПбГПМУ Рухляда Н.Н.) и кафедре поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура (зав. кафедрой, зам. главного врача по лечебной работе Клиники СПбГПМУ д.м.н., профессор Ревнова М.О.) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Настоящая работа проводилась на базе СПб ГБУЗ ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова, на отделении детской и подростковой гинекологии и педиатрических отделениях стационара с 2011 по 2019 гг.

2.1 Объекты и дизайн исследования

В проспективное сравнительное клиническое исследование вошла 151 пациентка в возрасте от 9 до 17 лет, из них 51 девочка-подросток с маточными кровотечениями пубертатного периода с сопутствующей хронической соматической патологией, 50 чел. с маточными кровотечениями пубертатного периода и 50 пациенток с хронической соматической патологией.

Все обследуемые были отобраны в исследование в соответствии с критериями включения и исключения, после получения разрешения и получения положительного заключения локального этического комитета о соответствии данной работы Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и «Правилам клинической практики Российской Федерации» (2003). Все пациентки и/или их законные представители были осведомлены об участии в исследовании и добровольно подписали информированное согласие. Протокол исследовательской работы был одобрен этическим комитетом при ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации - протокол №1/8 от 12 апреля 2011 года, протокол №2/3 от 05 февраля 2019 г.

Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от наличия маточных кровотечений и хронической соматической патологии.

Основную группу (n=51) составили пациентки с маточными кровотечениями пубертатного периода и сопутствующей хронической соматической патологией.

1-я контрольная группа (n=50) составили пациентки, имеющие маточные кровотечения пубертатного периода без хронической соматической патологии.

2-ю контрольную группу (n=50) составили пациентки, имеющие хроническую соматическую патологию, при отсутствии МКПП.

Дизайн исследования (2011-2019 г.г.)

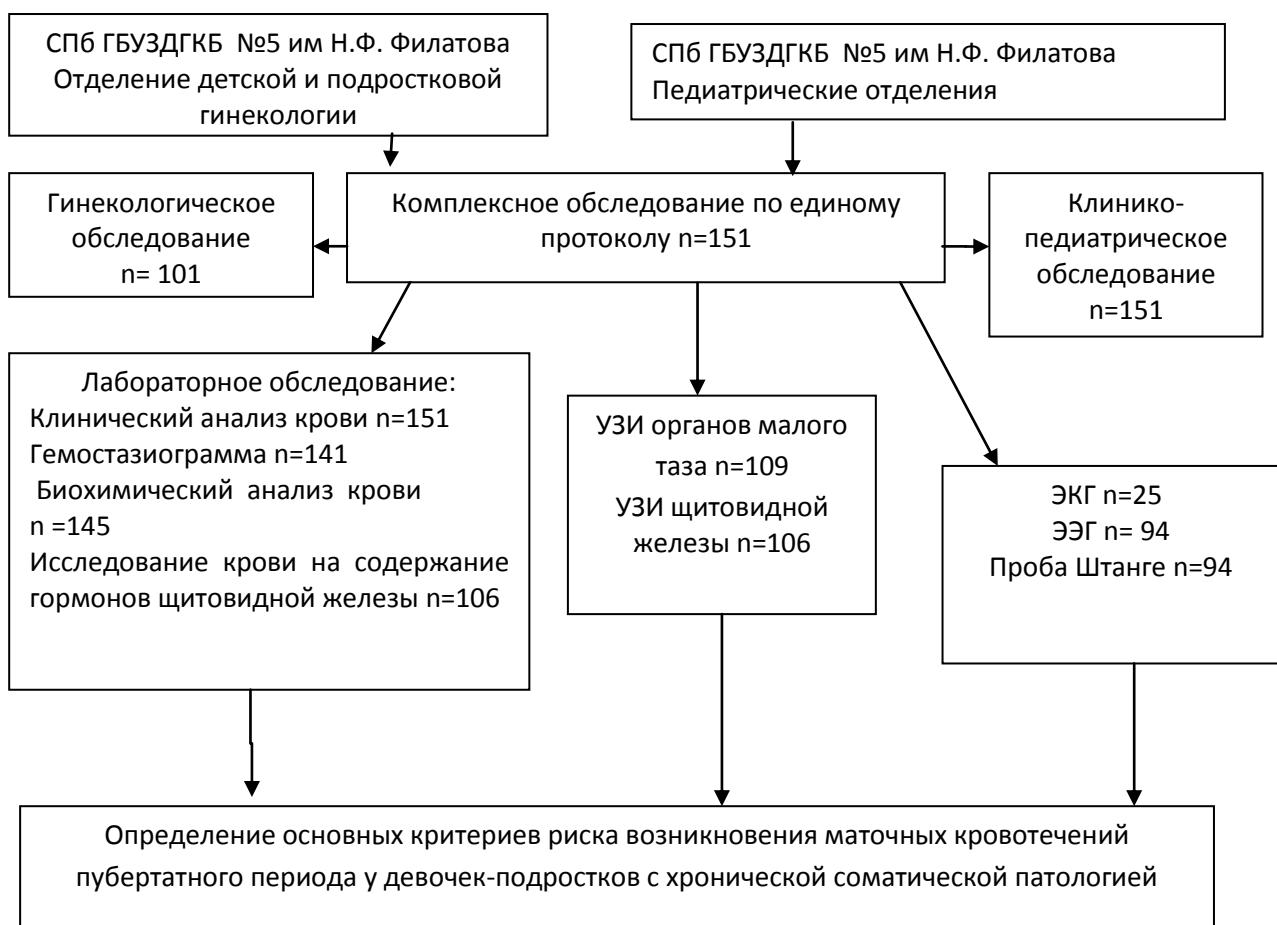


Рисунок - 1 Дизайн исследования

2.2 Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения в исследование:

- девочки в возрасте от 9 до 17 лет с периода менархе;
- наличие маточного кровотечения пубертатного периода на момент обследования;

- согласие родителей (или законного представителя) или самой девочки, если ее возраст от 15 лет и старше;

- наличие хронической соматической патологии:

- синдром вегетативной дисфункции;
- функциональные нарушения центральной нервной системы;
- патология эндокринной системы (автоиммунный тиреоидит, диффузный нетоксический зоб, ожирение, киста доли щитовидной железы, гипоплазия щитовидной железы, гипоталамический синдром пубертатного периода, гипотиреоз);
- врожденные компенсированные пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки);
- функциональные нарушения ритма сердца (синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, эктопический ритм);
- хронические заболевания органов мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, хронический цистит, агенезия почки);
- хронические заболевания органов дыхания (хронический вазомоторный ринит, хронический синусит, хронический тонзиллит, бронхиальная астма, хронический аденоидит);
- хронические заболевания органов пищеварения (хронический гастрит, хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП));
- атопический дерматит;
- заболевания крови (приобретенные анемии, тромбоцитопения, тромбоцитопатия);
- патология костно-мышечной системы и соединительной ткани (аномалия Киммерли, нестабильность шейного отдела позвоночника, сколиоз, коксит).

Критерии исключения из исследования:

- отсутствие согласия родителей (или законного представителя) или самой девочки, если ее возраст от 15 лет и старше на участие в обследовании;
- наличие беременности;
- половая жизнь;
- онкологические заболевания;
- травмы половых органов;
- острые гинекологические заболевания;
- острые инфекционные заболевания;

- хромосомные аномалии (включая хромосомы 21-й трисомии синдром, хромосомы XXY синдром, хромосомы X моносомии синдром, фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз);
- органическое поражение головного мозга;
- преждевременное половое развитие.

2.3 Методы исследования

Обследование пациенток включало клинико-лабораторные методы, инструментальные и нейрофизиологические методы, функциональную диагностику.

Клинико-педиатрическое обследование включало:

- Сбор анамнеза - выяснение жалоб, анамнез заболевания и жизни, анамнез течения беременности и родов матерей обследуемых пациенток, наличие в анамнезе у матери МКПП, семейный анамнез – данные о наследственных заболеваниях отца/матери обследуемых пациенток, склонность к носовым кровотечениям у пациенток и наличие у них хронической соматической патологии.

У всех пациенток оценивались следующие данные анамнеза: возраст менархе, длительность и регулярность менструального цикла, длительность менструаций. В группах пациенток с МКПП оценивали: длительность кровотечения на момент осмотра, объем кровяных выделений в период МКПП, время возникновения МКПП относительно предыдущей менструации.

- Гинекологическое обследование проводилась пациенткам с маточными кровотечениями пубертатного периода, проводился осмотр наружных половых органов, ректально-абдоминальное исследование внутренних половых органов, проводилась оценка характера кровяных выделений из половых органов (интенсивность объема кровопотери, наличие запаха из половых путей).

- Физикальное обследование - проведение общего осмотра согласно правилам пропедевтики, особое внимание уделялось - осмотру кожных покровов (наличие стрий), оценке физического развития (измерение роста, веса, оценка индекса массы тела) и полового развития (А.В.Мазурин, И.М.Воронцов, 1985, модификация методики по Prader,1955). Проводилось определение стадий полового развития и оценка выраженности вторичных половых признаков в баллах: развитие молочных желез, оволосение лобка, рост волос в подмышечной впадине, становление менструальной функции. Выявленные стадии каждого из вторичных половых

признаков оценивалось в баллах, затем баллы суммировалось по формуле: $Ma+P+Ax+Me$ для каждой пациентки индивидуально (таблица 1).

Таблица 1 - Балльная значимость стадий развития вторичных половых признаков у девочек (по А.В.Мазурин, И.М.Воронцов, 1985, - модификация методики по Prader,1955)

Признаки	Стадия	Оценка в баллах
• Развитие молочной железы		
Железы не выдаются над поверхностью грудной клетки	Ma0	0,0
Железы несколько выдаются: околососковый кружок вместе с соском образуют единый конус	Ma1	1,2
Железы значительно выдаются, имеют форму конуса	Ma2	2,4
Тело железы принимает окружную форму, соски приподнимаются над околососковым кружком	Ma3	3,6
Зрелая молочная железа	Ma4	4,0
• Оволосение лобка		
Отсутствие волос	Pb0	0,0
Единичные волосы	Pb1	0,3
Волосы на центральной части лобка редкие, длинные	Pb2	0,6
Волосы на всем треугольнике лобка длинные, вьющиеся, густые	Pb3	0,9
• Рост волос в подмышечной впадине		
Отсутствие волос	Ax0	0,0
Единичные волосы	Ax1	0,4
Волосы на центральном участке впадины	Ax2	0,8
Волосы длинные, вьющиеся, густые по всей впадине	Ax3	1,2
• Становление менструальной функции		
Отсутствие менструаций	Me0	0,0
1-2 менструации к моменту осмотра	Me1	2,1
Нерегулярные менструации	Me2	4,2
Регулярные менструации	Me3	6,3

Где - Ma (0-4) – стадии развития молочных желез, Pb (0-3) – стадии оволосения лобка, Ax (0-3) – стадии роста волос в подмышечной впадине, Me – стадии становления менструальной функции

Объем кровянистых выделений на момент обследования пациенток с маточными кровотечениями оценивался методом опроса о количестве используемых гигиенических средств (с учетом объема впитываемости отделяемого из половых органов) за 12 часов и

методом осмотра гигиенических средств (прокладок). При использовании пациенткой гигиенических средств (прокладок) для скучных выделений (впитываемостью 2 капли) за 12 часов, при полном или частичном пропитывании в количестве 1-2, объем кровотечения трактовался как «скучные»; при использовании прокладок для среднего объема (впитываемостью 3 капли) в количестве 3-4 за 12 часов, при полном или частичном пропитывании, объем трактовался как «умеренный»; при использовании прокладок для обильных выделений (впитываемостью 4 капли и более) или использовании каждые 2-4 часа или использовании прокладок для среднего объема более, чем 4 за 12 часов, объем трактовался как «обильный».

- Проводились лабораторные методы исследования (в основной группе на $5,84 \pm 0,45$ день маточного кровотечения, 1-ой контрольной группе на $4,9 \pm 0,41$ день маточного кровотечения), которые включали: клинический анализ крови; биохимическое исследование крови с определением содержания показателей: мочевина, аланинаминотрансфераза (АЛТ), глюкоза, общий белок, общий билирубин, креатинин; гемостазиограмма - определялись показатели: протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время, фибриноген. Проводился анализ длительности кровотечения по Дюке, время свертывания крови по Сухареву.

Определялся уровень гормонов крови, взятой утром натощак: тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин свободный, антитела к тиреопероксидазе.

Инструментальные методы исследования:

- Электрокардиография (ЭКГ) - проводилась оценка частоты сердечных сокращений, ритма и проводимости. ЭКГ проводилось в ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова на аппарате «Альтон».

- Эхографическое исследование щитовидной железы - оценивались размеры щитовидной железы в соответствии с возрастными нормами, наличие структурных изменений в ткани железы проводилось в ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова на аппарате «Medison SONOACE 8800».

- Эхографическое исследование органов малого таза - проводилось трансабдоминально, вне зависимости от дня менструального цикла, оценивались размеры матки, яичников в соответствии с возрастными нормами, наличие кистозных изменений в яичниках, толщина эндометрия проводилось в ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова на аппарате Medison SONOACE 8800.

Нейрофизиологическое исследование головного мозга:

- Электроэнцефалография (ЭЭГ) - проводилась оценка основного ритма (частота, амплитуда) в покое, функциональная проба с гипервентиляцией и зональность распределения

основного ритма. Исследование проводилось в ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова на аппарате «Medicor».

Функциональная проба с целью оценки состояния механизмов центральной регуляции кислородозависимых систем энергообеспечения организма при помощи пробы Штанге. Оценивался результат - длительность произвольного порогового апноэ (ППА) у девочек-подростков исследуемых групп, для определения состояния механизмов центральной регуляции кислородозависимых систем энергообеспечения организма. При нахождении пациентки в состоянии покоя, сидя в течение 5 минут, предлагалось сделать 3 полных вдоха и выдоха, затем сделать спокойный полный вдох и задержать дыхание до момента появления максимальной потребности вдохнуть, после которого возобновить дыхание. Длительность ППА определяла индивидуальную устойчивость к транзиторной гипоксии и гиперкапнии. Результаты оценивались как «отлично» при значении пробы более 60 секунд, «хорошо» при значении от 40 до 60 секунд, «удовлетворительно» - при значении - от 30 до 39 секунд, «неудовлетворительно» - при значении ниже 30 секунд.

2.4 Методы статистического анализа

Полученные в исследовании результаты оценки состояния девочек в пубертатном возрасте анализировались средствами программной системы STATISTICA for Windows.

Массив исходных данных по нашему исследованию состоял из более 160 показателей, полученных у 151 пациентки 3-х групп (с маточными кровотечениями и соматической патологией; только с маточными кровотечениями; только с соматической патологией).

Описательные статистики количественных показателей (возраст, индекс массы тела, вес, рост, возраст менаархе, гинекологический (менструальный) возраст, длительность менструации, длительность менструального цикла, возраст начала МКПП, срок начала МКПП относительно первого дня последней менструации, длительность настоящего МКПП, размеры щитовидной железы по УЗИ - длина, ширина, толщина, объем каждой доли, размер перешейка щитовидной железы; размер матки по УЗИ - длина, передне-задний, поперечный размер, длина шейки матки, размер яичников - передне-задний, ширина, длина, а также толщина эндометрия; уровень содержания в крови гемоглобина, эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, относительная ширина распределения эритроцитов по объему, средний объем эритроцита, тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ, сегментоядерных лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов,

моноцитов, базофилов, время кровотечения по Дюке, длительность кровотечения по Сухареву, тиреотропного гормона, тироксина свободного, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время, протромбиновое время, фибриногена; ЭКГ - частота сердечных сокращений; ЭЭГ - основной ритм, амплитуда покоя; проба Штанге - длительность произвольного порогового апноэ) рассчитывались по всему традиционному набору характеристик: $M \pm S_d$ – M среднее арифметическое, S_d – стандартная ошибка среднего; $Min \div max$ – минимальное и максимальное значение параметра; Me – медиана – это центральное значение вариационного ряда; Q – квартили: Q_1 – нижний, отделяющий $\frac{1}{4}$ часть совокупности с наименьшими значениями признака (25% значений меньше, чем нижняя квартиль) и верхний Q_3 – отделяющий $\frac{1}{4}$ часть совокупности с наибольшими значениями признака (75% значений меньше, чем верхняя квартиль).

Для качественных параметров (каесарево сечение, тазовое предлежание, угроза прерывания беременности, преэклампсия, наблюдение неврологом до возраста 1 года по поводу гипоксически-ишемической энцефалопатии, перенесенное ОРВИ до года, наследственные заболевания у отца/матери, заболевания органов дыхания, пищеварения, нервной, эндокринной, мочевыделительной, опорно-двигательной системы, кожи, свертывающей системы крови - гемостазопатии, регулярность менструации, сотрясение головного мозга, половая формула - выраженность признаков роста молочных желез, подмышечного оволосения, лобкового оволосения, объем кровотечения, кожные стрии, ЭКГ - ритм синусовый/несинусовый, диагноз клинический, анемия) определяли абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачам работы группах и подгруппах.

Сопоставление частотных характеристик (пол, УЗИ и др.) качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера.

Сравнение количественных параметров (возраст, частота сердечных сокращений и др.), в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA.

Для визуализации структуры исходных данных и полученных результатов их анализа мы использовали графические возможности системы Statistica for Windows и модуль построения диаграмм системы Microsoft Office. Для представления частотных характеристик признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы

представили в форме «Box & Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра.

Использовался статистический показатель отношение шансов (ОШ; OR) для количественного описания взаимосвязи между двумя качественными переменными. Данные для расчета вносились в таблицу 2х2 (таблица 2).

Таблица 2 - Данные расчета отношения шансов

	Основная группа	Контрольная группа	всего
Фактор риска есть	A	B	A+B
Фактор риска отсутствует	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	A+B+C+D

Для расчета отношения шансов применялась формула:

$$OR = A \cdot D / B \cdot C$$

При значении OR больше 1 - предполагаемый фактор риска является значимым.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p \leq 0,05$. Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий мы формулировали тогда, когда мы имели одинаковые по сути результаты по всему комплексу применявшимся критериев.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациенток

Пациентки с МКПП поступали в стационар в экстренном порядке по направлению бригад скорой и неотложной медицинской помощи. Все пациентки, вошедшие в исследование, находились в пубертатном периоде развития, начиная с периода менархе и имели вторичные половые признаки в различной стадии развития.

Средний возраст всех девочек-подростков, вошедших в исследование, составил $13,09 \pm 0,12$ лет, (min 9÷ max 17; mediana 13 лет (Q_{25} 12; Q_{75} 14) (таблица 3).

Таблица 3 - Распределение девочек-подростков в исследуемых группах в зависимости от возраста

Параметр	Возраст девочек-подростков (годы)		
	Основная группа, n=51	1-ая контрольная группа, n=50	2-ая контрольная группа, n=50
Среднее значение ($M \pm Sd$)	$12,98 \pm 0,22$	$13,16 \pm 0,25$	$13,14 \pm 0,17$
Min÷max	10÷17	9÷17	10÷15
Медиана (Me (LQ_1 ; LQ_3))	13 (Q_{25} 12; Q_{75} 14)	13 (Q_{25} 12; Q_{75} 14)	13 (Q_{25} 12; Q_{75} 14)

Анализ результатов физического развития обследуемых девочек-подростков при поступлении в стационар выявил, что средняя масса тела пациенток всех групп составила $52,57 \pm 0,95$ кг (таблица 4).

Таблица 4 - Масса тела девочек-подростков в исследуемых группах

Параметры статистической обработки	Масса тела девочек-подростков (кг)		
	Основная группа, n=51	1-я контрольная группа, n=50	2-я контрольная группа, n=50
Среднее значение ($M \pm Sd$)	$53,78 \pm 1,6$	$51,16 \pm 1,28$	$52,74 \pm 2,0$

Различий в массе тела девочек-подростков исследуемых групп выявлено не было ($p > 0,05$).

Пациентки, вошедшие в исследование, были распределены на группы: основная, 1-ая контрольная, 2-ая контрольная, при этом, различий по возрасту в группах выявлено не было ($p > 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5 - Распределение по возрасту пациенток исследуемых групп

Возраст	Основная группа, n=51		1-ая контрольная группа, n=50		2-ая контрольная группа, n=50	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
9 лет	0	0	1	2,0	0	0
10 лет	2	4,0	1	2,0	2	4,0
11 лет	5	9,8	7	14,0	1	2,0
12 лет	16	31,4	9	18,0	10	20,0
13 лет	12	23,5	12	24,0	17	34,0
14 лет	7	13,7	10	20,0	9	18,0
15 лет	4	7,8	5	10,0	8	16,0
16 лет	4	7,8	2	4,0	2	4,0
17 лет	1	2,0	3	6,0	1	2,0
Всего	51	100	50	100	50	100

В исследуемых группах в 27,2% случаев преобладали пациентки в возрасте 13-ти лет, наименьший возраст девочек-подростков составил 9 лет.

В основной группе преобладали девочки-подростки в возрасте 12-ти лет в 31,4% случаев, в 1-ой контрольной группе в возрасте 13-ти лет в 24,0% случаев, во 2-ой контрольной группе также преобладали девочки-подростки 13-ти лет в 34,0% случаев ($p>0,05$).

Средняя длина тела всех обследуемых пациенток составила $160,70\pm0,54$ см (таблица 6).

Таблица 6 - Сравнительная характеристика девочек подростков обследуемых групп по росту

Параметры статистической обработки	Возраст девочек-подростков, годы		
	Основная группа, n=51	1-я контрольная группа, n=50	2-я контрольная группа, n=50
Среднее значение ($M\pm Sd$)	$161,33\pm0,91$	$160,22\pm1,02$	$160,52\pm0,88$

Различий в росте девочек-подростков исследуемых групп выявлено не было ($p>0,05$).

Индекс массы тела девочек-подростков в основной группе составил $20,54\pm0,49$, в 1-й контрольной группе $19,92\pm0,43$, во 2-й контрольной группе $20,31\pm0,61$, достоверных различий между группами не было ($p>0,05$).

При оценке кожных покровов девочек-подростков исследуемых групп выявлено наличие кожных стрий на туловище и конечностях ($n=17$) с нормальным индексом массы тела. При этом, у пациенток основной и 1-ой контрольной группы присутствовали стрии только красно-фиолетового и розового цвета в 18,0% случаев ($n=9$) и 4,0% ($n=2$) соответственно, тогда как у девочек-подростков 2-ой контрольной группы отмечались стрии только белого цвета в 12,0% случаев ($n=6$), ($p\leq0,05$ достоверность различий по критерию χ^2).

У пациенток основной группы стрии в виде полос растяжения локализовались на бедрах в 55,6% случаев, на ягодицах в 33,3% случаях и на молочных железах 11,1% случаев (таблица 7).

Таблица 7 - Оценка индекса массы тела и локализации кожных стрий у девочек-подростков основной группы

№	Возраст	Стрии		
		ИМТ	Цвет	Локализация
1	12 лет	18,4	красно-фиолетовый	бедра
2	15 лет	23,4	красно-фиолетовый	бедра
3	10 лет	20,7	розовый	ягодицы
4	11 лет	20,4	розовый	молочные железы
5	12 лет	17,7	розовый	ягодицы
6	12 лет	21,3	розовый	ягодицы
7	15 лет	21,5	розовый	бедра
8	12 лет	21,0	красно-фиолетовый	бедра
9	13 лет	21,5	розовый	бедра

У пациенток основной группы с проявлениями стрий на коже ИМТ соответствовал норме. У пациенток 1-ой контрольной группы стрии розового цвета, локализовались на бедрах и ягодицах. У пациенток 2-ой контрольной группы выявлялись стрии только белого цвета (n=6), которые локализовались на области бедер, поясничной и крестцовой областях.

Таким образом, стрии на коже пациенток красно-фиолетового и розового цвета имелись только у девочек-подростков с МКПП (основная и 1-ая контрольная группа), тогда как во 2-ой контрольной группе данных проявлений на коже выявлено не было (p≤0,05).

3.2 Характеристика течения перинатального периода девочек исследуемых групп

В основной группе своевременные роды у матерей обследуемых девочек на сроке гестации от 37 до 41 недели составили 94,1% случаев (n=48), преждевременные роды на сроке 34-36 недель 5,9% случаев (n=3), что соответствует популяционному уровню.

В 1-ой контрольной группе своевременные роды составили 98,0% (n=49), преждевременные роды на сроке 36 недель составили 2,0% случаев (n=1).

Во 2-ой контрольной группе своевременные роды составили 96,0% случаев (n=48), преждевременные роды на сроке 36-37 недель составили 4,0% случаев (n=2). Достоверных различий между группами выявлено не было (p>0,05).

Осложнения течения беременности и родов у матерей обследуемых девочек-подростков выявлялись в виде анемии беременных легкой степени тяжести в 13,3% (n=20) случаев,

токсикоз с проявлениями в виде рвоты беременных (легкой степени тяжести) при сроке до 12 недель гестации в 12,6% случаев (n=19), поздняя преэклампсия умеренной и тяжелой степени тяжести в 15,9% случаев (n=24), многоводие в 7,3% (n=11), угроза прерывания беременности до 12 недель гестации в 16,6% случаев (n=25), аномалии родовой деятельности в 12,6% случаев (n=19), длительный безводный период в родах - 4,6% (n=7), тазовое предлежание плода - 6,6% (n=10), патология плаценты - в 9,3% случаев (n=14) (таблица 8).

Таблица 8 - Характеристика течения беременности и родов матерей обследуемых девочек-подростков

Признак	Основная группа, n=51		1-ая контрольная группа, n=50		2-ая контрольная группа, n=50	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Физиологическое течение родов	38	74,5	44	88,0	43	86,0
Токсикоз	9	17,7	5	10,0	5	10,0
Роды путем кесарева сечения	13	25,5	6	12,0	7	14,0
Угроза прерывания беременности	13	25,5*	3	6,0	9	18,0
Преэклампсия	11	21,6*	3	6,0	10	20,0
Анемия беременных	10	19,6	3	6,0	7	14,0
Тазовое предлежание плода	8	15,7**	1	2,0	1	2,0
Патология плаценты	8	15,7	4	8,0	2	4,0
Аномалии родовой деятельности	7	13,7	6	12,0	6	12,0
Многоводие	6	11,8	3	6,0	2	4,0
Обвитие пуповины вокруг шеи плода	4	7,8	2	4,0	5	10,0

* $p \leq 0,05$ достоверность различия основной группы по отношению к 1-ой контрольной группе по критерию χ^2 ;

** $p \leq 0,05$ достоверность различия основной группы по отношению к 1-ой контрольной группе и 2-ой контрольной группе по критерию χ^2

Аномалии родовой деятельности проявлялись в виде слабости родовой деятельности в основной группе в 71,4% случаев (n=5), в 1-ой контрольной в 83,3% случаев (n=5), во 2-ой контрольной группе в 50,0% случаев (n=3) ($p > 0,05$). Стремительные роды у матерей девочек основной группы встречались в 28,6% случаев (n=2), в 1-ой контрольной группе в 16,7% случаев (n=1), во 2-ой контрольной группе в 50,0% случаев (n=3) ($p > 0,05$).

Беременность матерей девочек основной группы достоверно чаще была отягощена проявлениями преэклампсии при сроке гестации более 34 недель в 21,6% случаев (n=11), из которых умеренная преэклампсия составила 72,7% (n=8), тяжелая 27,3% (n=3), тогда как в 1-ой контрольной группе поздняя преэклампсия умеренной степени тяжести составила 6,0% случаев (n=3) ($p \leq 0,05$).

Течение беременности матерей исследуемых пациенток осложнялось угрозой ее прерывания при сроке до 12 недель гестации, достоверно чаще отмечалось в основной группе в 25,5% случаев (n=13), тогда как в 1-й контрольной группе составляло 6,0% случаев (n=3) ($p \leq 0,05$).

Выявлена достоверно более частая встречаемость тазового предлежания плода в основной группе - в 15,7% случаев (n=8), в 1-ой контрольной в 2,0% случаев (n=1) и 2-ой контрольной группе в 2,0% случаев (n=1) ($p < 0,05$).

Данные анамнеза периода новорожденности и первого года жизни девочек-подростков выявили частые проявления затяжной физиологической желтухи, гипоксическо-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) и заболеваний верхних дыхательных путей (таблица 9).

Таблица 9 - Особенности течения периода новорожденности и первого года жизни обследуемых девочек-подростков по данным анамнеза

Признак	Основная группа, n=51		1-ая контрольная Группа, n=50		2-ая контрольная Группа, n=50	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ)	15	29,4*	8	16,0	4	8,0
Желтуха новорожденных	4	7,8	0	0	7	14,0
Обструктивный бронхит	6	11,8	2	4,0	1	2,0

* $p \leq 0,05$ по критерию χ^2 достоверность различия основной группы по отношению к 2-ой контрольной группе

ГИЭ достоверно чаще отмечалась у девочек основной группы в 29,4% случаев, в 1-ой контрольной группе данный диагноз встречался в 16,0% случаев, а у обследуемых 2-ой контрольной группы только в 8,0% случаев ($p \leq 0,05$).

Анализ результатов анамнестических данных обследуемых пациенток за период новорожденности выявил перенесенную перинатальную гипоксию в 9,9% случаев (n=15), обвитие пуповины вокруг шеи плода в 7,3% случаев (n=11). В основной группе перинатальная гипоксия встретилась в 13,7% случаев (n=7), во 1-ой контрольной в 8,0% случаев (n=4) и 2-ой контрольной группе 8,0% случаев (n=4). Обвитие пуповины вокруг шеи плода встретилась в

основной группе в 7,8% случаев (n=4), во 1-ой контрольной в 4,0% случаев (n=2), во 2-ой контрольной в 10,0% случаев (n=5). Достоверной разницы между группами по встречаемости перинатальной гипоксии и случаев обвития пуповины выявлено не было (p>0,05).

Физиологическую желтуху в периоде новорожденности из всех обследуемых девочек-подростков перенесли 7,3% респонденток (n=11). Достоверных различий между исследуемыми группами выявлено не было: в основной группе физиологическая желтуха выявлялась в 7,8% случаев (n=4), во 2-ой контрольной группе в 14,0% случаев (n=7), а во 1-ой контрольной группе проявлений физиологической желтухи в периоде новорожденности не было (p>0,05) .

ОРВИ в возрасте до одного года отмечалась у 9,9% случаев (n=15) из всех обследуемых девочек-подростков, среди которых обструктивный бронхит перенесли 5,3% обследуемых. В основной группе ОРВИ в возрасте до одного года перенесли 15,7% девочек, во 1-ой контрольной 10,0% и во 2-ой контрольной группе 4,0% респонденток (p>0,05). Обструктивный бронхит в возрасте до одного года перенесли девочки-подростки основной группы в 11,8% случаев, во 1-ой контрольной группе в 4,0%, во 2-ой контрольной группе в 2,0% случаев (p>0,05).

Средняя масса тела при рождении девочек всех обследуемых групп составляла $3220 \pm 34,17$ гр, (min 2100÷ max 4500, mediana 3000 Q₂₅ 3000; Q₇₅ 3500) (p>0,05) (таблица 10).

Таблица 10 - Масса тела девочек исследуемых групп в периоде новорожденности

Параметр статистической обработки	Масса тела девочек в периоде новорожденности (гр)		
	Основная группа, n=51	1-ая контрольная группа, n=50	2-ая контрольная группа, n=50
Среднее значение (M±Sd)	3187,65±69,07	3166,60±47,01	3308,60±58,12
Min÷max	2300÷4400	2400÷4050	2100÷4500
Медиана (Me (LQ1; LQ))	3100 (Q ₂₅ 2900; Q ₇₅ 3300)	3100 (Q ₂₅ 3000; Q ₇₅ 3300)	3300 (Q ₂₅ 3100; Q ₇₅ 3600)

Достоверных различий в массе тела при рождении девочек между группами выявлено не было (p>0,05).

Рост девочек при рождении всех исследуемых групп составил $51,20 \pm 0,16$ см (min 41÷ max 57, mediana 51 (Q₂₅50; Q₇₅ 53), достоверных различий не было (p>0,05) (таблица 11).

Таблица 11 - Рост девочек исследуемых групп в периоде новорожденности

Параметр	Рост девочек в периоде новорожденности (см)		
	Основная группа, n=51	1-ая контрольная группа, n=50	2-ая контрольная группа, n=50
Среднее значение (M±Sd)	50,78±0,33	51,24±0,27	51,58±0,24
Min÷max	41÷57	48÷55	48÷54
Медиана (Me (LQ1; LQ))	51 (Q ₂₅ 50; Q ₇₅ 52)	51 (Q ₂₅ 50; Q ₇₅ 53)	52 (Q ₂₅ 50; Q ₇₅ 53)

Достоверных различий в росте при рождении девочек между группами выявлено не было (p>0,05).

При оценке показателей физического развития девочек-подростков исследуемых групп в периоде новорожденности достоверной разницы по весу и росту между группами выявлено не было (p>0,05).

Проводился анализ оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни после рождения девочек исследуемых групп.

Оценка состояния девочек-подростков основной группы в периоде новорожденности по шкале Апгар составила 7,41, на 5 минуте 8,51 балла (таблица 12).

Таблица 12 - Оценка состояния девочек по шкале Апгар основной группы в периоде новорожденности, n=51

Шкала Апгар	Значения шкалы (баллы)			Всего, абс.ч.
	M±Sd	Min÷max	Me (LQ1; LQ)	
на 1 минуте после рождения	7,41±0,08	6÷8	7 (Q ₂₅ 7; Q ₇₅ 8)	51
на 5 минуте после рождения	8,51±0,08	7÷9	9 (Q ₂₅ 8; Q ₇₅ 9)	51

Определено, что оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни после рождения равная 7 баллов и ниже, чаще выявлялась в основной группе в 47,1% случаев, тогда как в 1-ой контрольной группе в 24,0%, во 2-ой контрольной в 30,0% случаев (p≤0,05 достоверно по χ^2 критерию).

Девочки-подростки всех исследуемых групп в 57,0% случаев имели оценку 8 баллов по шкале Апгар на 1-ой минуте жизни (таблица 13).

Таблица 13 - Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте жизни девочек-подростков исследуемых групп в периоде новорожденности

Значения шкалы Апгар на 1-ой минуте	Количество девочек-подростков					
	Основная группа, n=51		1-ая контрольная группа, n=50		2-ая контрольная группа, n=50	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
6 баллов	3	5,8	4	8	0	0
7 баллов	24	47,1*	12	24	15	30
8 баллов	24	47,1	30	60	32	64
9 баллов	0	0	4	8	3	6

* $p \leq 0,05$ по критерию χ^2 достоверность различия основной группы по отношению к 1-ой и 2-ой контрольной группе

Достоверно чаще оценку по шкале Апгар 7 баллов и менее на 1-ой и 5-ой минуте жизни после рождения имели пациентки основной группы ($p \leq 0,05$) (рисунок 2).

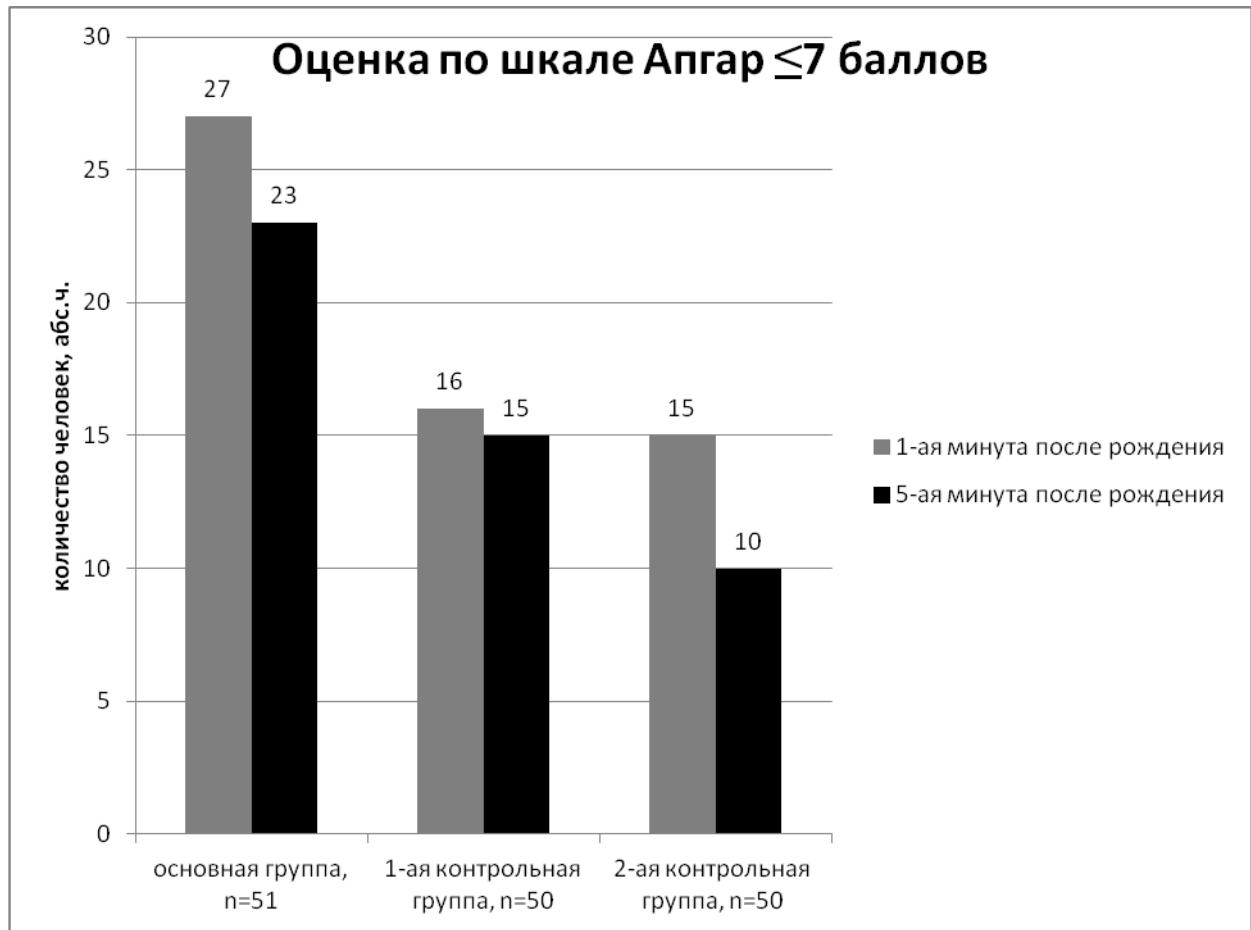


Рисунок 2 - Оценка по шкале Апгар ≤7баллов на 1-ой и 5-ой минуте жизни у девочек-подростков исследуемых групп

Определено, что достоверно чаще оценка по шкале Апгар на 5 минуте после рождения равная 7 баллов и ниже выявлялась в основной группе в 47,7% случаев ($n=23$), тогда как в 1-ой

контрольной группе в 29,6% случаев (n=15), во 2-ой контрольной в 22,7% случаев (n=10) ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2).

3.3 Половое развитие девочек-подростков исследуемых групп

Проводилась оценка полового развития девочек-подростков по модификации метода Prader A. (1955 г.), Мазурин А.В., Воронцов И.М. (1985 г.) с использованием балльной оценки выраженности вторичных половых признаков и становления менструальной функции.

Оценка развития молочной железы проводилась по степеням: Ma0 - молочные железы не выдаются над поверхностью грудной клетки (0 баллов), Ma1 - молочные железы незначительно выдаются над поверхностью грудной клетки, околососковый кружок вместе с соском образуют единый конус (1,2 балла), Ma2 – молочная железа выступает над поверхностью грудной клетки в виде конуса, околососковый кружок не пигментирован, сосок не возвышается (2,4 балла), Ma3 – тело молочной железы принимает округлую форму, сосок приподнят над околососковым кружком, ареола пигментирована (3,6 балла), Ma4 – зрелая молочная железа (4,0 балла).

Степень развития подмышечного оволосения у девочек-подростков оценивали как: Ax0 - отсутствие волос в подмышечной впадине (0 баллов), Ax1 - единичные волосы в подмышечной впадине (0,4 балла), Ax2 - волосы редкие на центральном участке подмышечной впадины (0,8 балла), Ax3 - волосы густые, длинные, вьющиеся, по всей подмышечной впадине (1,2 балла).

Степень развития лобкового оволосения у девочек-подростков оценивали как: Pb0 - отсутствие оволосения лобка (0 баллов), Pb1 - единичные волосы на лобке (0,3 балла), Pb2 - волосы на центральной части лобка редкие, длинные (0,6 баллов), Pb3 - волосы на всем треугольнике лобка длинные, вьющиеся, густые (0,9 балла).

Становление менструальной функции у девочек-подростков оценивали как: Me0 - отсутствие менструаций (0 баллов), Me1 - 1-2 менструации к моменту осмотра (2,1 балла), Me2 - нерегулярные менструации (4,2 балла), Me3 - регулярные менструации (6,3 балла).

В основной группе степень развития молочных желез у девочек-подростков соответствовала: Ma0 - не выявлено, Ma1 - 1,96% (n=1), Ma 2 – 33,33% (n=17), Ma 3 – 54,90% (n=28), Ma4 - 9,8% (n=5) случаев.

В основной группе степень развития подмышечного оволосения у девочек-подростков соответствовала: Ax 0 – 1,96% (n=1), Ax1 – 3,92% (n=2), Ax2 – 13,73% (n=7), Ax3 – 82,0% (n=41) случаев.

Степень развития лобкового оволосения у девочек-подростков основной группы соответствовала: Pb1 – 1,96% (n=1), Pb2 – 15,96% (n=8), Pb3 – 82,35% (n=42) случаев.

Становление менструальной функции у девочек-подростков основной группы соответствовало: Me0 - не выявлено, Me1- 3,9% (n=2), Me2 - 54,9% (n=28), Me3 - 41,2% (n=21).

Во 1-ой контрольной группе степень развития молочных желез у девочек-подростков соответствовала: Ma0 - не выявлено, Ma1 – не выявлено, Ma 2 – 28,0% (n=14), Ma 3 – 72,0% (n=32) случаев, Ma4 – 8,0% (n=4).

Степень развития подмышечного оволосения у девочек-подростков соответствовала: Ax 0 – не выявлено, Ax1 – 0, Ax2 – 16,0% (n=8), Ax3 – 84,0 % (n=42) случаев.

Степень развития лобкового оволосения у девочек-подростков 1-ой контрольной группы соответствовала: Pb1 – не выявлено, Pb2 – 10,0% (n=9), Pb3 – 82,0% (n=41) случаев.

Становление менструальной функции у девочек-подростков 1-ой контрольной группы соответствовало: Me0 - не выявлено, Me1 - 12,0% (n=6), Me2 - 44,0% (n=22), Me3 - 44,0% (n=22).

Во 2-ой контрольной группе степень развития молочных желез у девочек-подростков соответствовала: Ma0 - не выявлено, Ma1 – не выявлено, Ma 2 – 26,0% (n=13), Ma 3 – 74,0% (n=37) случаев, Ma4 - не выявлено. Степень развития подмышечного оволосения у девочек-подростков 2-ой контрольной группы соответствовала: Ax 0 – не выявлено, Ax1 – не выявлено, Ax2 – 24,0% (n=12), Ax3 – 76,0% (n=38) случаев. Степень развития лобкового оволосения у девочек-подростков 2-ой контрольной группы соответствовала: Pb1 – не выявлено, Pb2 – 18,0% (n=9), Pb3 – 82,0% (n=41) случаев. Становление менструальной функции у девочек-подростков 2-ой контрольной группы соответствовало: Me0 - не выявлено, Me1 - 2% (n=1), Me2 - 34,69% (n=17), Me3 - 65,31% (n=32).

Проводился расчет суммарного количества баллов по каждому из вторичных половых признаков у каждой пациентки по формуле: Ma (балл)+ Ax (балл)+Pb (балл)+Me (балл). На основании полученных результатов осуществлялся сравнительный анализ степени выраженности вторичных половых признаков у девочек-подростков в исследуемых группах.

Выявлено, что в исследуемых группах стадия развития молочных желез определяемая как Ma0 – не определялась.

У пациенток основной группы выявлялось развитие молочной железы стадии Ma1 в одном случае, в группах 1-ой и 2-ой контрольных данная стадия развития не выявлялась (рисунок 3).

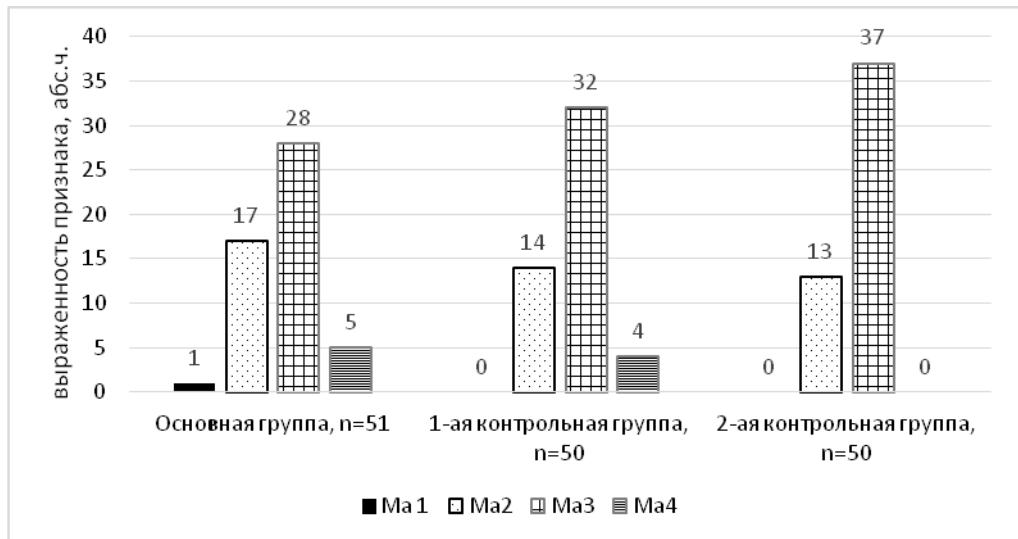


Рисунок 3 - Оценка развития молочных желез по Prader (1955), Мазурин А.В., Воронцов И.М. (1985 г) у девочек-подростков в исследуемых группах

В основной группе пациенток развитие молочных желез в стадии Ma3 встречалось в 54,9% случаев (n=28), тогда как во 2-ой контрольной группе достоверно чаще - в 74,0% случаев (n=37), что указывает на возможно более замедленные темпы развития молочных желез у девочек-подростков с МКПП, имеющих сопутствующую соматическую патологию ($p<0,05$ достоверность по χ^2 критерию).

Проводилась оценка аксиллярного оволосения у девочек-подростков исследуемых групп (рисунок 4).

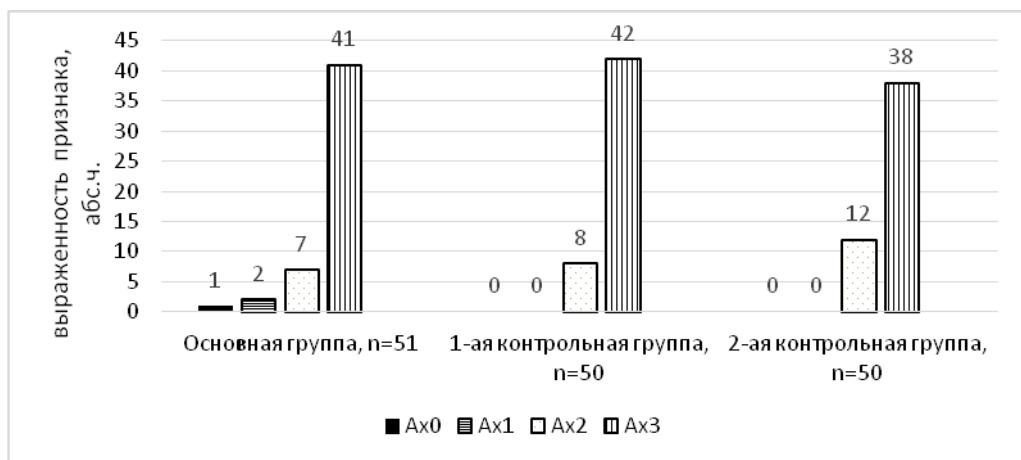


Рисунок 4 - Оценка развития аксиллярного оволосения по Prader (1955), Мазурин А.В., Воронцов И.М. (1985 г) у девочек-подростков в исследуемых группах

У девочек-подростков всех исследуемых групп стадия аксиллярного оволосения, соответствующая Ax0 была выявлена в единичном случае в основной группе. Темпы аксиллярного оволосения у всех обследуемых девочек-подростков в исследуемые возрастные периоды не имели достоверных различий между группами ($p>0,05$).

Проводилась оценка лобкового оволосения у девочек-подростков исследуемых групп (рисунок 5).

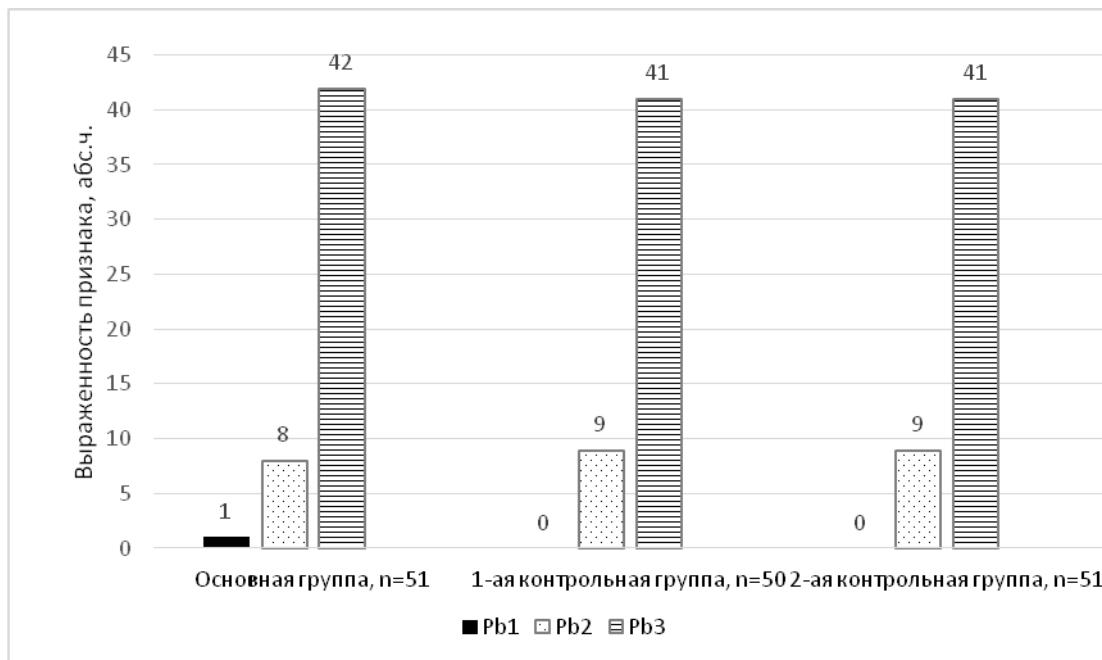


Рисунок 5 - Оценка лобкового оволосения у девочек-подростков по Prader A. (1955), Мазурин А.В., Воронцов И.М. (1985 г) у девочек-подростков в исследуемых группах

У девочек-подростков всех исследуемых групп стадия лобкового оволосения, соответствующая Pb0 не выявлялась. Темпы лобкового оволосения у всех обследуемых девочек-подростков не имели достоверных различий между исследуемыми группами ($p>0,05$).

Проанализирована выраженность вторичных половых признаков в зависимости от возраста девочек-подростков в исследуемых группах (таблица 14).

Таблица 14 - Возрастная структура выраженности стадий роста молочных желез у девочек-подростков основной группы, n=51

Возраст девочек-подростков (годы)	Стадии роста молочных желез у девочек-подростков			
	I	II	III	IV
				Абс.ч.
10	0	0	2	0
11	0	2	3	0
12	1	5	9	1
13	0	6	5	1
14	0	3	3	1
15	0	1	3	0
16	0	0	3	1
17	0	0	0	1
Всего	1	17	28	5

У девочек-подростков основной группы преобладала стадия развития молочных желез соответствующая Ma3 и составляла 54,90% (n=28) случаев.

Проводилась оценка выраженности подмышечного оволосения у девочек-подростков основной группы (таблица 15).

Таблица 15 - Возрастная структура выраженности стадий подмышечного оволосения у девочек-подростков основной группы, n=51

Возраст девочек-подростков (годы)	Стадии подмышечного оволосения у девочек-подростков			
	0	I	II	III
	Абс.ч.			
10	0	0	0	2
11	0	0	0	5
12	0	1	5	10
13	1	1	2	8
14	0	0	0	7
15	0	0	0	4
16	0	0	0	4
17	0	0	0	1
Всего	1	2	7	41

У девочек-подростков основной группы преобладала Ax3 стадия развития подмышечного оволосения в 80,39% (n=41) случаев.

Проводилась оценка выраженности лобкового оволосения у девочек-подростков основной группы (таблица 16).

Таблица 16 - Возрастная структура выраженности стадий лобкового оволосения у девочек-подростков основной группы, n=51

Возраст девочек-подростков (годы)	Стадии лобкового оволосения у девочек-подростков		
	I	II	III
	Абс.ч.		
10	0	0	2
11	0	1	4
12	0	3	13
13	1	3	8
14	0	1	6
15	0	0	4
16	0	0	4
17	0	0	1
Всего	1	8	42

У девочек-подростков основной группы преобладала стадия лобкового оволосения Pb3 в 82,4% (n=42) случаев, менее часто определялась стадия Pb1 в 1,9% случаев (n=1).

Проводилась оценка выраженности вторичных половых признаков у девочек-подростков 1-ой контрольной группы. В 1-ой контрольной группе преобладала стадия развития молочных желез Ma3 и составляла 64,0% (n=32) случаев (таблица 17).

Таблица 17 - Возрастная структура выраженности стадий роста молочных желез у девочек-подростков 1-ой контрольной группы, n=50

Возраст девочек-подростков (годы)	Стадии роста молочных желез у девочек-подростков			
	I	II	III	IV
	Абс.ч.			
9	0	0	1	0
10	0	0	1	0
11	0	5	2	0
12	0	2	7	0
13	0	2	10	0
14	0	4	4	2
15	0	0	4	1
16	0	0	2	0
17	0	1	1	1
Всего	0	14	32	4

У девочек-подростков 1-ой контрольной группы преобладала Ax3 стадия развития подмышечного оволосения в 84,0% (n=42) случаев (таблица 18).

Таблица 18 - Возрастная структура стадий выраженности подмышечного оволосения у девочек-подростков 1-ой контрольной группы, n=50

Возраст девочек-подростков (годы)	Стадии подмышечного оволосения у девочек-подростков		
	I	II	III
	Абс.ч.		
9	0	0	1
10	0	1	0
11	0	4	3
12	0	1	8
13	0	1	11
14	0	0	10
15	0	0	5
16	0	1	1
17	0	0	3
Всего	0	8	42

У девочек-подростков 1-ой контрольной группы преобладала Pb3 стадия лобкового оволосения и составляла 82,0% (n=41) случаев (таблица 19).

Таблица 19 - Возрастная структура стадии выраженности лобкового оволосения у девочек-подростков 1-ой контрольной группы, n=50

Возраст девочек-подростков (годы)	Стадии лобкового оволосения у девочек-подростков		
	I	II	III
	Абс.ч.		
9	0	0	1
10	0	0	1
11	0	3	4
12	0	2	7
13	1	2	10
14	0	1	9
15	0	1	5
16	0	0	2
17	0	0	3
Всего	0	9	41

У девочек-подростков 2-ой контрольной группы преобладала III стадия развития молочных желез в 74,0% случаев (таблица 20).

Таблица 20 - Возрастная структура стадии выраженности роста молочных желез у девочек-подростков 2-ой контрольной группы, n=50

Возраст девочек-подростков (годы)	Стадии роста молочных желез у девочек-подростков			
	I	II	III	IV
	Абс. ч.			
10	0	2	0	0
11	0	1	0	0
12	0	6	4	0
13	0	2	15	0
14	0	2	7	0
15	0	0	8	0
16	0	0	2	0
17	0	0	1	0
Всего	0	13	37	0

У девочек-подростков 2-ой контрольной группы преобладала Ax3 стадия подмышечного оволосения в 76,0% (n=38) случаев (таблица 21).

Таблица 21 - Возрастная структура стадии выраженности подмышечного оволосения у девочек-подростков 2-ой контрольной группы, n=50

Возраст девочек-подростков (годы)	Стадии подмышечного оволосения у девочек-подростков		
	I	II	III
	Абс.ч.		
10	0	2	0
11	0	1	0
12	0	8	2
13	0	1	16
14	0	1	9
15	0	1	8
16	0	0	2
17	0	0	1
Всего	0	12	38

У девочек-подростков 2-ой контрольной группы преобладала Pb3стадия лобкового оволосения в 78,0% (n=41) случаев (таблица 22).

Таблица 22 - Возрастная структура стадии выраженности лобкового оволосения у девочек-подростков 2-ой контрольной группы, n=50

Возраст девочек-подростков (годы)	Стадии лобкового оволосения у девочек-подростков		
	I	II	III
	Абс.ч.		
10	0	1	1
11	0	1	0
12	0	7	3
13	0	0	17
14	0	0	9
15	0	0	8
16	0	0	2
17	0	0	1
Всего	0	9	41

Достоверной разницы в стадиях развития подмышечного и лобкового оволосения у девочек-подростков обследуемых групп выявлено не было ($p>0,05$).

3.4 Характеристика менструального цикла у девочек-подростков исследуемых групп

Возраст менархе среди обследуемых девочек-подростков существенно не отличался и составил в основной группе $11,88 \pm 0,16$ лет, во 1-ой контрольной группе $11,98 \pm 0,18$ лет, во 2-ой контрольной группе $11,98 \pm 0,13$ лет ($p > 0,05$).

Менструальный (гинекологический) возраст с менархе не имел выраженных различий между группами, составил у девочек-подростков основной группы $1,08 \pm 0,15$ года, в 1-ой контрольной $1,34 \pm 0,16$ года, во 2-ой контрольной группе $1,07 \pm 0,13$ года. Достоверной разницы в периоде наступления менархе и гинекологическом возрасте между группами выявлено не было ($p > 0,05$)

Проводилась оценка менструальной функции у девочек-подростков исследуемых групп (таблица 23).

Таблица 23 - Оценка менструальной функции девочек-подростков всех исследуемых групп, $n=151$

Показатель	Характеристика менструальной функции у девочек-подростков		
	$M \pm Sd$	Min÷max	Me (LQ1; LQ)
Возраст менархе (годы)	$11,95 \pm 0,09$	9÷15	12(Q ₂₅ 11; Q ₇₅ 13)
Гинекологический возраст с периода менархе (годы)	$1,16 \pm 0,08$	0,1÷5	1(Q ₂₅ 0,4; Q ₇₅ 2)
Длительность физиологической менструации mim (дни)	$5,36 \pm 0,22$	2÷27	5 (Q ₂₅ 4; Q ₇₅ 6)
Длительность физиологической менструации max (дни)	$6,74 \pm 0,26$	3÷22	6 (Q ₂₅ 5; Q ₇₅ 7)
Длительность физиологической менструации M среднее (дни)	$5,93 \pm 0,18$	3÷14,5	5,5(Q ₂₅ 4,5; Q ₇₅ 7)
Длительность менструального цикла mim (дни)	$25,75 \pm 0,74$	3÷75	28(Q ₂₅ 22; Q ₇₅ 30)
Длительность менструального цикла max (дни)	$38,35 \pm 1,79$	3÷120	30(Q ₂₅ 28; Q ₇₅ 42,5)
Длительность менструального цикла M среднее (дни)	$31,88 \pm 0,99$	3÷75	29(Q ₂₅ 27; Q ₇₅ 33,75)

Все обследуемые девочки-подростки имели менструальный (гинекологический) возраст не более двух лет от периода менархе, достоверных различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Средняя продолжительность физиологической менструации у девочек-подростков исследуемых групп составила $5,93 \pm 0,18$ дней, средняя длительность менструального цикла $31,88 \pm 0,99$ дней. Менструальный возраст составил $1,16 \pm 0,08$ лет.

Возраст менархе у девочек-подростков основной группы составил $11,88 \pm 0,16$ лет. Средняя продолжительность физиологической менструации $6,01 \pm 0,28$ дней, средняя продолжительность менструального цикла $33,72 \pm 2,07$ дней (таблица 24).

Таблица 24 - Оценка менструальной функции у девочек-подростков основной группы, $n=51$

Показатель	Характеристика менструальной функции у девочек-подростков		
	$M \pm Sd$	Min÷max	Me (LQ1; LQ)
Возраст менархе (годы)	$11,88 \pm 0,16$	9÷15	12(Q ₂₅ 11; Q ₇₅ 12)
Гинекологический возраст с периода менархе (годы)	$1,08 \pm 0,15$	0,1÷5	0,9(Q ₂₅ 0,3; Q ₇₅ 1,8)
Длительность физиологической менструации m (дни)	$5,65 \pm 0,51$	2÷27	5 (Q ₂₅ 4; Q ₇₅ 7)
Длительность физиологической менструации m (дни)	$6,98 \pm 0,45$	3÷22	7 (Q ₂₅ 5; Q ₇₅ 7)
Длительность физиологической менструации M (дни)	$6,01 \pm 0,28$	3÷14,5	6(Q ₂₅ 5; Q ₇₅ 7)
Длительность менструального цикла m (дни)	$26,53 \pm 1,67$	3÷75	28(Q ₂₅ 22; Q ₇₅ 30)
Длительность менструального цикла M (дни)	$44,39 \pm 3,48$	10÷90	30(Q ₂₅ 28; Q ₇₅ 56,5)
Длительность менструального цикла M (дни)	$33,72 \pm 2,07$	8÷60	30(Q ₂₅ 25,75; Q ₇₅ 41,5)

Возраст менархе у девочек-подростков 1-ой контрольной группы составил $11,98 \pm 0,18$ лет. Средняя продолжительность физиологической менструации $6,91 \pm 0,44$ дней, средняя продолжительность менструального цикла $27,74 \pm 1,48$ дней (таблица 25).

Таблица 25 - Оценка менструальной функции девочек-подростков 1-ой контрольной группы, $n=50$

Показатель	Характеристика менструальной функции у девочек-подростков		
	$M \pm Sd$	Min÷max	Me (LQ1; LQ)
Возраст менархе (годы)	$11,98 \pm 0,18$	9÷15	12(Q ₂₅ 11; Q ₇₅ 13)
Гинекологический возраст с периода менархе (годы)	$1,34 \pm 1,16$	0,2÷5	1(Q ₂₅ 0,5; Q ₇₅ 2)
Длительность физиологической менструации m (дни)	$6,09 \pm 0,39$	3÷14	5 (Q ₂₅ 4; Q ₇₅ 7)
Длительность физиологической менструации m (дни)	$7,82 \pm 0,62$	3÷21	7 (Q ₂₅ 5; Q ₇₅ 9)
Длительность физиологической менструации M (дни)	$6,91 \pm 0,44$	3÷14	6,5(Q ₂₅ 4,5; Q ₇₅ 7,5)
Длительность менструального цикла m (дни)	$23,84 \pm 0,35$	3÷51	27,5(Q ₂₅ 20; Q ₇₅ 28,5)

Продолжение. Таблица 25 - Оценка менструальной функции девочек-подростков 1-ой контрольной группы, n=50

Показатель	Характеристика менструальной функции у девочек-подростков		
	M±Sd	Min÷max	Me (LQ1; LQ)
Длительность менструального цикла max (дни)	34,28±2,8	3÷90	30(Q ₂₅ 27;Q ₇₅ 33)
Длительность менструального цикла Mср (дни)	27,74±1,48	3÷60	29(Q ₂₅ 25;Q ₇₅ 30,5)

Возраст менархе у девочек-подростков 2-ой контрольной группы составил 11,98±0,13 лет. Средняя продолжительность физиологической менструации 4,98±0,13 дней, средняя продолжительность менструального цикла 32,98±1,52 дней (таблица 26).

Таблица 26 - Оценка менструальной функции девочек-подростков 2-ой контрольной группы, n=50

Показатель	Характеристика менструальной функции у девочек-подростков		
	M±Sd	Min÷max	Me (LQ1; LQ)
Возраст менархе (годы)	11,98±0,13	10÷14	12(Q ₂₅ 11; Q ₇₅ 13)
Гинекологический возраст с периода менархе (годы)	1,07±0,13	0,11÷4	0,9(Q ₂₅ 0,5; Q ₇₅ 2)
Длительность физиологической менструации mim (дни)	4,40±0,14	3÷7	4,5 (Q ₂₅ 4; Q ₇₅ 5)
Длительность физиологической менструации max (дни)	5,56±0,16	3÷8	6 (Q ₂₅ 5; Q ₇₅ 6)
Длительность физиологической менструации Mср (дни)	4,98±0,13	3÷7	5(Q ₂₅ 4,5; Q ₇₅ 5,5)
Длительность менструального цикла mim (дни)	26,73±0,69	14÷45	28(Q ₂₅ 25; Q ₇₅ 28)
Длительность менструального цикла max (дни)	39,18±2,95	21÷120	30(Q ₂₅ 30;Q ₇₅ 43)
Длительность менструального цикла Mср (дни)	32,98±1,52	21÷75	29,5(Q ₂₅ 28,5;Q ₇₅ 33,5)

Средняя длительность периода физиологической менструации была наибольшей среди пациенток основной группы и составила 6,01±0,27 дней, в 1-ой контрольной группе 6,91±0,44 дня, во 2-ой контрольной группе 4,98±0,13 дней. Достоверной разницы в средней длительности периода менструаций между группами выявлено не было (p>0,05).

Средняя продолжительность менструального цикла у девочек-подростков в основной группе являлась наибольшей и составила 33,72±2,07 дня, в 1-ой контрольной группе 28,74±1,48

дней, во 2-ой контрольной группе $32,98 \pm 1,52$ дней. Достоверной разницы в средней длительности менструального цикла между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

У девочек-подростков исследуемых групп выявлялись сопутствующие нарушения менструального цикла, которые составили в основной группе 57,14% случаев ($n=28$), в 1-ой контрольной группе 44,0% случаев ($n=22$), во 2-ой контрольной группе 34,69% случаев ($n=17$) (таблица 27).

Таблица 27 - Сопутствующие нарушения менструального цикла у девочек-подростков исследуемых групп

Характер НМЦ	Основная группа, $n=51$		1-ая контрольная группа, $n=50$		2-ая контрольная группа, $n=50$	
	Абс.ч.	%	Абс. ч.	%	Абс.ч.	%
Аменорея вторичная	1	3,6	2	9,1	0	0
Опсоменорея	20	71,4	15	68,2	17	100
Пройоменорея	7	25,0	5	22,7	0	0

При оценке менструальной функции девочек-подростков достоверно чаще регулярный менструальный цикл выявлялся во 2-ой контрольной группе в 65,3% случаев, чем в основной в 42,9% случаев и 1-ой контрольной группах в 50,0% случаев соответственно ($p \leq 0,05$ по критерию χ^2).

3.5 Маточное кровотечение пубертатного периода

У девочек-подростков основной группы средний возраст начала МКПП составил $12,88 \pm 0,22$ лет, во 1-ой контрольной группе $12,96 \pm 0,25$ лет ($p > 0,05$).

Дебют маточного кровотечения пубертатного периода возникал у пациенток основной и 1-ой контрольной группы в течение первых двух лет от периода менархе ($p > 0,05$).

При сравнении данных анамнеза, срок возникновения первого маточного кровотечения пубертатного периода относительно последней физиологической менструации, не имел достоверных различий между группами ($p > 0,05$) (рисунок 6).

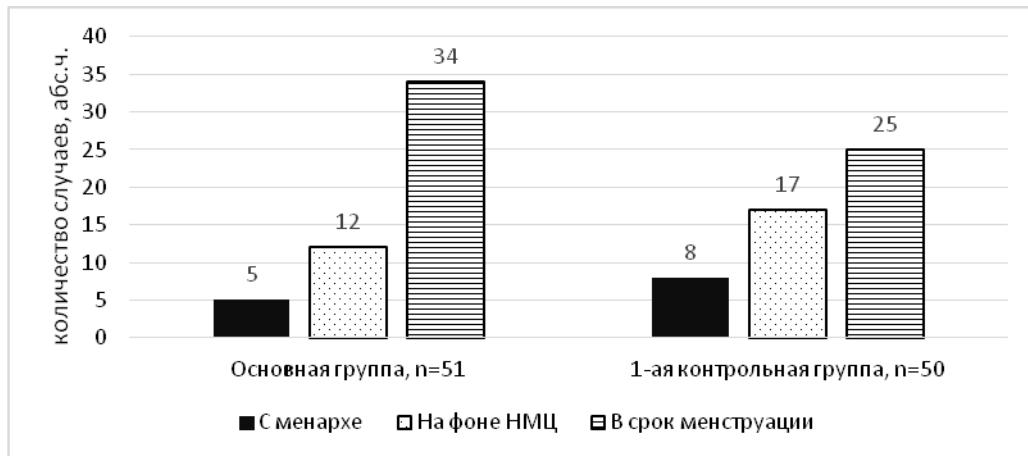


Рисунок 6 - Срок возникновения первого маточного кровотечения у пациенток основной и 1-ой контрольной групп

В основной группе первое маточное кровотечение чаще возникало после периода задержки очередной менструации в 37,3% случаев, в 1-ой контрольной группе ранее срока ожидаемой менструации в 32,0% случаев ($p>0,05$).

У всех девочек-подростков с МКПП ведущими клиническими проявлениями в период обследования явились жалобы на кровяные выделения из половых органов длительностью $14,70\pm1,32$ (min 1–max 90) mediana 12 (Q5; Q20) дней. Объем кровопотери во время МКПП оценивался субъективно. Объем кровопотери у пациенток с МКПП был различной интенсивности: скучные кровяные выделения из половых органов встречались у 23,8% респонденток, умеренные 45,5% и обильные у 30,7% девочек.

Оценивалась длительность маточного кровотечения у девочек-подростков основной и 1-ой контрольной групп до достижения гемостаза в условиях стационарного лечения (таблица 28).

Таблица 28 - Длительность маточного кровотечения у девочек-подростков основной и 1-ой контрольной групп

Длительность кровотечения, (дни)	Исследуемые группы	
	Основная группа, n=51	1-ая контрольная группа, n=50
	M±Sd	M±Sd
	14,69±1,59	14,72±2,14

Достоверной разницы в длительности МКПП между группами выявлено не было ($p>0,05$).

При анализе сроков возникновения маточного кровотечения относительно даты последней менструации достоверной разницы между группами выявлено не было (таблица 29).

Таблица 29 - Сроки возникновения маточного кровотечения относительно даты последней менструации у пациенток основной и 1-ой контрольной групп

Начало маточного кровотечения относительно последней менструации	Срок возникновения маточного кровотечения ($M \pm Sd$) (дней)	
	Основная группа, n=51	1-ая контрольная группа, n=50
Ранее ожидаемого срока	$15,90 \pm 1,7$	$15,82 \pm 1,2$
Позже ожидаемого срока	$56,63 \pm 12,1$	$76,2 \pm 16,9$

Гинекологический (менструальный) возраст на момент дебюта МКПП в исследуемых группах достоверной разницы не имел ($p>0,05$) (таблица 30).

Таблица 30 – Гинекологический (менструальный) возраст девочек-подростков основной и 1-ой контрольной групп на момент первого МКПП

Пациентки	Гинекологический (менструальный) возраст ($M \pm Sd$) (годы)
Основная группа, n=51	$1,08 \pm 0,15$
1-ая контрольная группа, n=50	$1,34 \pm 0,16$

При анализе характера объема кровяных выделений в период маточного кровотечения пубертатного периода, различий между основной и 1-ой контрольной группами выявлено не было ($p>0,05$) (рисунок 7).

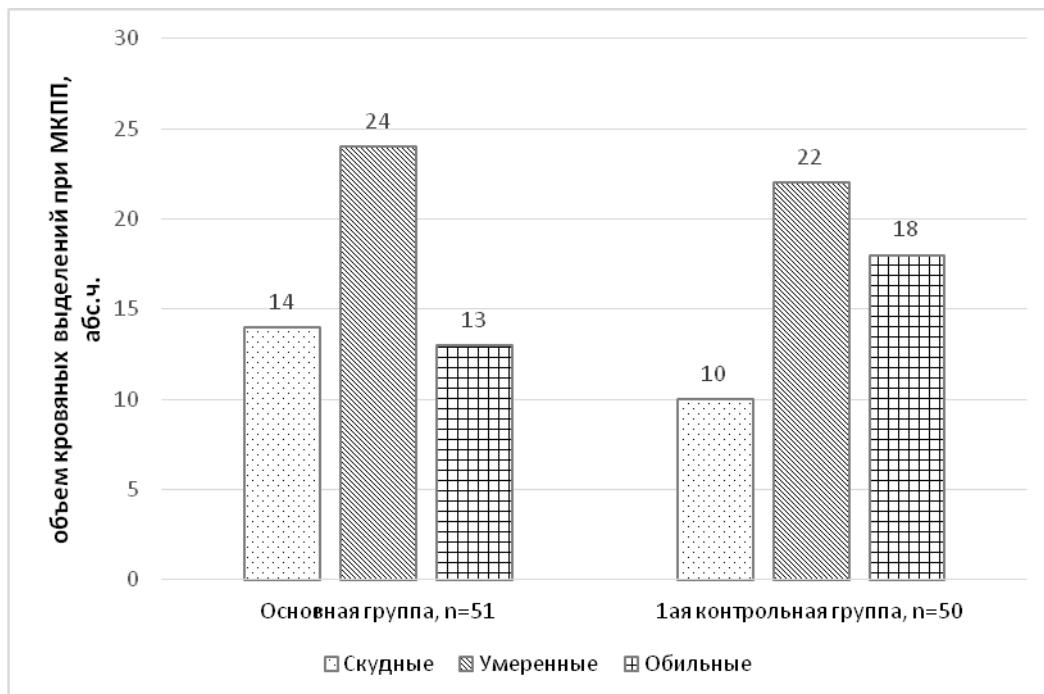


Рисунок 7 - Объем кровяных выделений из половых путей у девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода

В основной и 1-ой контрольной группах чаще встречались умеренные кровяные выделения из половых органов в 47,0% и 44,0% случаев соответственно ($p>0,05$).

Во 1-ой контрольной группе длительность менструального цикла в период наступления МКПП составила $21,04\pm5,32$ дня ($\text{min}=\text{max } 1-90$; $\text{Me } 10$ ($Q_{25}0$; $Q_{75}21$)). Достоверной разницы в длительности менструального цикла в период наступления МКПП в исследуемых группах не выявлено ($p>0,05$).

На момент поступления в стационар по течению МКПП у девочек-подростков основной группы выявлены следующие данные: МКПП на фоне регулярного менструального цикла у 39,2% ($n=20$) респонденток, МКПП с менархе – у 5,9% ($n=3$), МКПП на фоне нерегулярного менструального цикла у 54,9% ($n=28$). Рецидивирующий характер течения МКПП наблюдался у 15,7% ($n=8$) пациенток.

По течению МКПП у девочек-подростков в 1-ой контрольной группе МКПП впервые на фоне регулярного менструального цикла выявлено в 64,0% случаев ($n=32$), с менархе в 2,0% ($n=1$), МКПП на фоне нерегулярного менструального цикла у 34,0% ($n=17$) респонденток. Рецидивирующие МКПП наблюдались в 30,0% случаев ($n=15$) (рисунок 8).

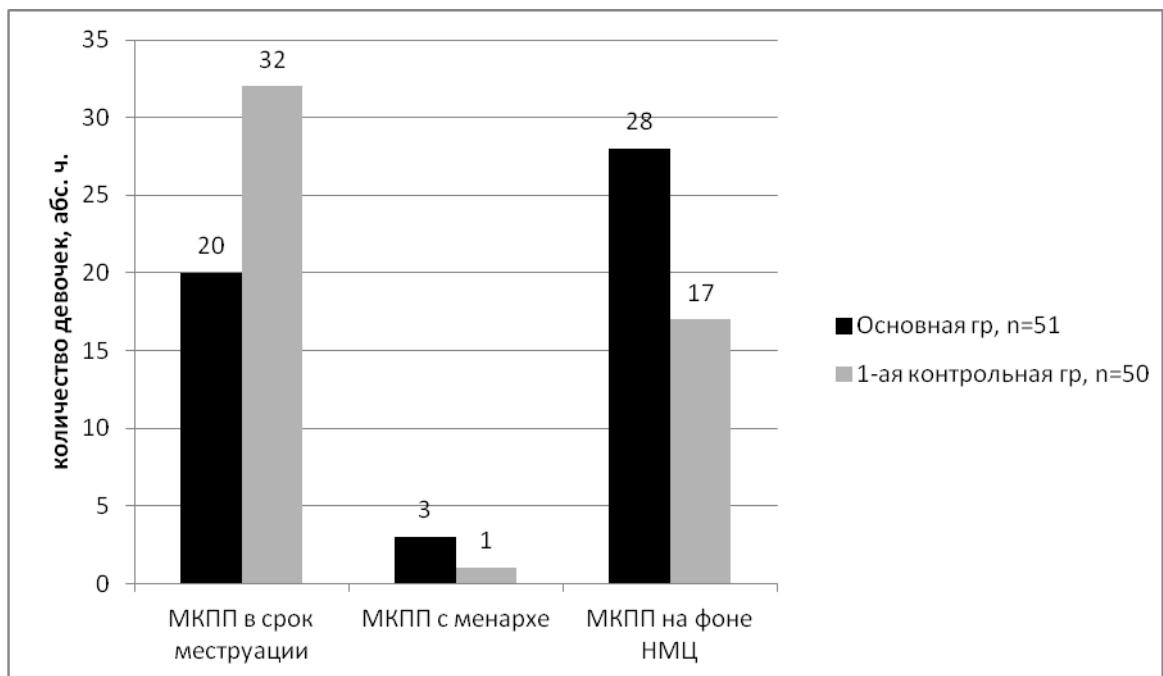


Рисунок 8 - Характер течения МКПП у девочек-подростков основной и 1-ой контрольной групп на момент обследования

Рецидивирующий характер течения МКПП наиболее чаще встречался у пациенток 1-ой контрольной группы. Достоверной разницы в характере течения МКПП у девочек-подростков между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Отягощенная наследственность по маточным кровотечениям пубертатного периода у матерей девочек-подростков исследуемых групп выявлена не была ($p>0,05$).

3.6 Показатели гемодинамики у девочек-подростков исследуемых групп

Проводилась оценка частоты пульса и уровня артериального давления у девочек-подростков исследуемых групп.

Частота пульса у всех девочек-подростков исследуемых групп составляла $M \pm Sd$ $80,95 \pm 0,71$ ударов в минуту ($min 15 \div max 130$; $Me 80$ $Q_{25}78$; $Q_{75}85$) (рисунок 9).

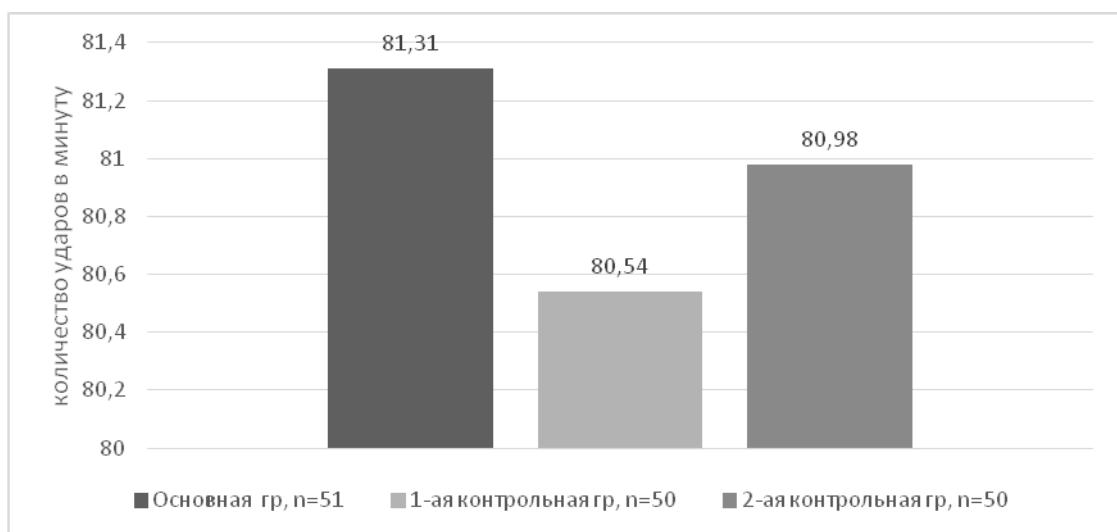


Рисунок 9 - Частота пульса у девочек-подростков исследуемых групп

Наибольшая частота пульса выявлена у девочек-подростков основной группы и составляла $81,3 \pm 0,58$ ударов в минуту, тогда как данный показатель во 1-ой и 2-ой контрольных группах составлял соответственно $80,54 \pm 1,80$ и $80,98 \pm 1,02$ ударов в минуту. Достоверной разницы в частоте пульса между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Проводился анализ уровня артериального давления у девочек-подростков исследуемых групп (таблица 31).

Таблица 31 - Уровень артериального давления у всех девочек-подростков исследуемых групп

Артериальное давление, мм. рт. ст.	$M \text{ср} \pm Sd$	min	max	Медиана ($Q_{25} \div Q_{75}$)	Всего, абс.ч.
Систолическое	$113,81 \pm 0,43$	90	120	$110 (Q_{25}110 \div Q_{75}120)$	151
Диастолическое	$73,86 \pm 0,42$	60	80	$70 (Q_{25}70 \div Q_{75}80)$	151

Наиболее низкие показатели уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления выявлены у девочек-подростков основной группы и составляли - САД $113,4 \pm 0,64$ мм. рт. ст., ДАД - $72,75 \pm 0,69$ мм. рт. ст. В 1-ой контрольной группе уровень САД соответствовал $115,20 \pm 0,86$ мм. рт. ст., ДАД $74,74 \pm 0,77$ мм. рт. ст. Во 2-ой контрольной группе уровень САД соответствовал $113,20 \pm 0,69$ мм. рт. ст., ДАД $72,60 \pm 0,74$ мм. рт. ст. Достоверной разницы в уровне систолического и диастолического артериального давления между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

3.7 Осложнения маточных кровотечений пубертатного периода у девочек-подростков исследуемых групп

Клинические проявления постгеморрагической анемии выявлялись у пациенток основной группы в 23,5% случаев ($n=12$), в 1-й контрольной группе в 44,0% случаев ($n=22$), тогда как в 2-ой контрольной группе значительно реже в 10,0% случаев ($n=5$) ($p < 0,05$) (рисунок 10).

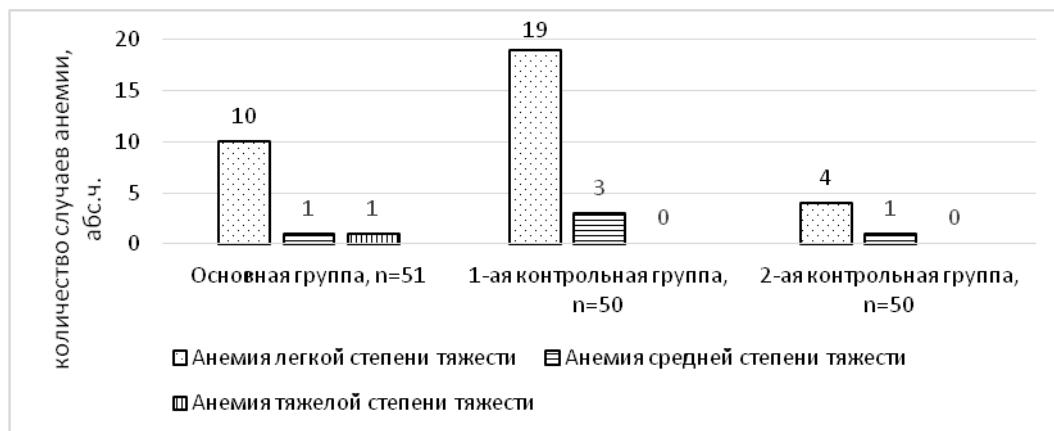


Рисунок 10 - Степени тяжести анемии у девочек-подростков исследуемых групп

Анемия легкой степени тяжелой преобладала у девочек-подростков основной группы, анемия тяжелой степени выявлялась только в данной группе пациенток, тогда как в 1-ой и 2-ой контрольной группах преобладала анемия легкой степени тяжести.

3.8 Результаты инструментальных и лабораторных методов исследования, функциональной пробы Штанге у девочек-подростков исследуемых групп

С целью оценки состояния органов малого таза у девочек-подростков проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ).

Проводился анализ результатов размеров органов малого таза у девочек-подростков исследуемых групп по данным УЗИ (таблица 32).

Таблица 32 - Размеры матки, шейки матки и эндометрия по данным УЗИ у девочек-подростков исследуемых групп

Размер	M \pm Sd (см)		
	Основная группа, n=51	1-ая контрольная группа, n=50	2-ая контрольная группа, n=50
Длина матки, мм	4,68 \pm 0,08	4,71 \pm 0,09	4,80 \pm 0,10
Передне-задний размер матки, мм	3,16 \pm 0,06	3,30 \pm 0,07	3,55 \pm 0,21
Поперечный размер матки, мм	3,76 \pm 0,10	4,16 \pm 0,11	4,16 \pm 0,11
Шейка матки, мм	2,71 \pm 0,08	3,08 \pm 0,10	3,56 \pm 0,39
Эндометрий, мм	0,91 \pm 0,04	0,99 \pm 0,04	0,70 \pm 0,09

По данным УЗИ органов малого таза размеры матки, шейки матки девочек-подростков исследуемых групп соответствовали возрастным нормам.

Наибольшая толщина эндометрия была выявлена у девочек-подростков 1-ой контрольной и основной группы, составляла 0,99 \pm 0,04 мм и 0,91 \pm 0,04 мм соответственно, а наименьшая 0,70 \pm 0,09 мм была выявлена у девочек-подростков 2-ой контрольной группы. Достоверных различий в толщине эндометрия между группами выявлено не было (p>0,05).

Достоверных различий в размерах яичников по данным УЗИ между группами выявлено не было (p>0,05) (таблица 33).

Таблица 33 - Размеры яичников по данным УЗИ у девочек-подростков исследуемых групп

Размер	M \pm Sd (см)		
	Основная группа, n=51	1-ая контрольная группа, n=50	2-ая контрольная группа, n=50
Правый яичник длина, мм	3,26 \pm 0,08	3,24 \pm 0,08	3,18 \pm 0,22
Правый яичник передне-задний размер, мм	2,17 \pm 0,07	2,22 \pm 0,07	2,66 \pm 0,27
Правый яичник ширина, мм	2,48 \pm 0,18	2,60 \pm 0,19	2,97 \pm 0,51
Левый яичник длина, мм	3,30 \pm 0,08	3,31 \pm 0,12	3,15 \pm 0,17
Левый яичник передне-задний размер, мм	2,09 \pm 0,08	2,43 \pm 0,11	2,18 \pm 0,10
Левый яичник ширина, мм	2,56 \pm 0,22	2,65 \pm 0,12	2,30 \pm 0,17

Размеры яичников у девочек-подростков исследуемых групп соответствовали возрастным нормам.

Проанализированы данные УЗИ щитовидной железы у девочек-подростков исследуемых групп (таблица 34).

Таблица 34 - Размеры и объем щитовидной железы у девочек-подростков исследуемых групп

Размер щитовидной железы	Mср±Sd (см)	
	Основная группа, n=51	1-ая контрольная группа, n=50
Правая доля, длина, см	14,13±0,39	13,64±0,24
Правая доля, ширина, см	13,59±0,29	13,96±0,26
Правая доля, толщина, см	40,99±0,57	41,64±0,60
Объем правой доли, мл	4,52±0,27	3,57±0,14
Левая доля, длина, см	13,76±0,30	13,71±0,26
Левая доля, ширина, см	12,71±0,34	12,51±0,26
Левая доля, толщина, см	35,39±1,84	40,42±1,07
Объем левой доли, мл	9,21±3,73	6,69±2,76
Объем щитовидной железы, мл	8,37±0,48	7,66±0,37
Перешеек	3,06±0,19	2,71±0,07

По результатам проведенного УЗИ девочек-подростков основной группы (n=49) размеры щитовидной железы соответствовали возрастным нормам. У девочек-подростков основной группы в 26,5 % случаев (n=13) была выявлена диффузная неоднородность структуры и гиперэхогенность щитовидной железы, в 4,1% случаев (n=2) визуализировалась киста доли щитовидной железы, гипоплазия щитовидной железы у одной респондентки.

У девочек-подростков 1-ой контрольной группы размеры и структура щитовидной железы по результатам УЗИ (n=47) соответствовали возрастным нормам. Во 2-ой контрольной группе по результатам УЗИ щитовидной железы (n=10) размеры и структура щитовидной железы соответствовали возрастным нормам

Достоверных различий в размерах долей щитовидной железы и объеме щитовидной железы, по данным УЗИ, между основной и 1-ой контрольной и 2ой контрольной группами выявлено не было (p>0,05).

Проводилось ЭКГ исследование с оценкой частоты сердечных сокращений (ЧСС), ритма и проводимости у девочек-подростков исследуемых групп (таблица 35).

Таблица 35 - Частота сердечных сокращений по результатам ЭКГ у девочек исследуемых групп

Параметры ЭКГ	Mср±Sd	min	max	Mediana (Q ₂₅ ÷Q ₇₅)
ЧСС	74,84±2,8	50	100	70 (Q ₂₅ 63÷Q ₇₅ 85)

По данным ЭКГ-исследования нарушения ритма сердца среди девочек-подростков основной группы были выявлены в 32% случаев (рисунок 11).

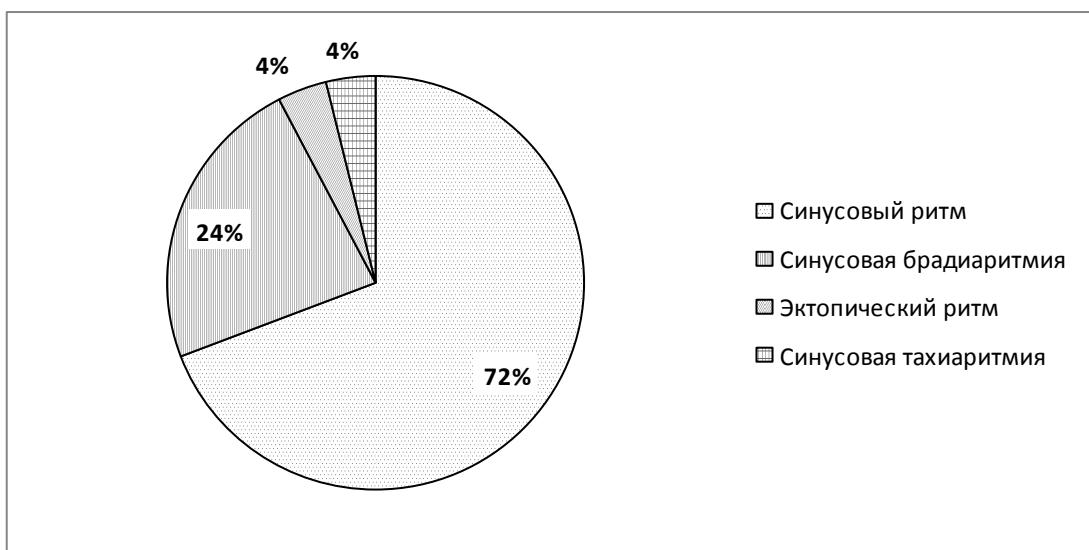


Рисунок 11 - ЭКГ-исследование по данным оценки ритма (% случаев) у девочек-подростков основной группы

При проведении ЭКГ-исследования (n=25) анализировался сердечный ритм у девочек-подростков исследуемых групп, выявлено что синусовый ритм составил 72,0% случаев (n=18), синусовая брадиаритмия 20,0% (n=5), синусовая тахикардия 4,0% (n=1), эктопический ритм (предсердный) в 4,0% случаев (n=1).

По результатам электроэнцефалографического обследования (ЭЭГ) выявлено снижение амплитуды основного ритма (α -ритм) в покое менее 50 мкВ у девочек-подростков основной и 2-й контрольных групп (рисунок 12).

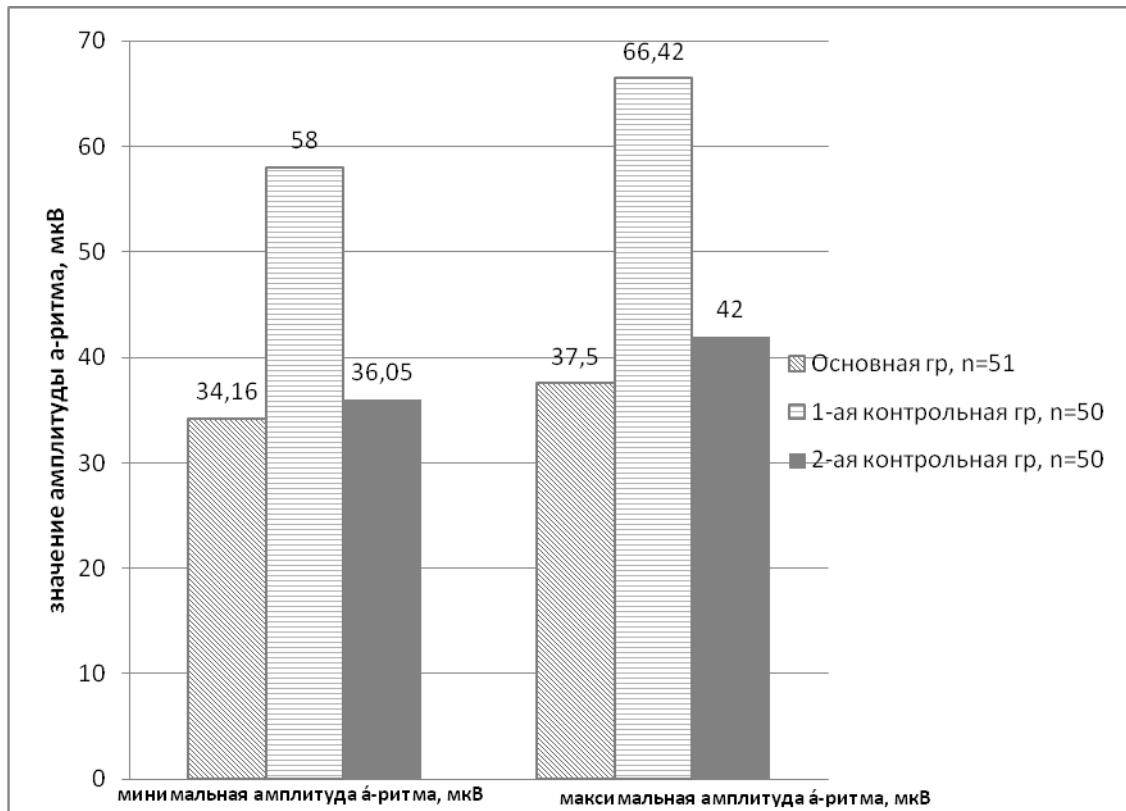


Рисунок 12 - Максимальные и минимальные отклонения амплитуды основного ритма в покое у девочек-подростков при ЭЭГ исследовании

Выявлено, что основной группе колебания амплитуды а-ритма в покое были ниже, чем в 1-ой и 2-ой контрольных группах ($p \leq 0,05$ по χ критерию).

Отмечено, что средняя минимальная амплитуда основного ритма у обследуемых составила $46,5 \pm 3,17$ мкВ, а максимальная - $56,08 \pm 4,89$ мкВ (таблица 36).

Таблица 36 - Данные ЭЭГ у всех девочек-подростков исследуемых групп

Параметры ЭЭГ	$M \text{ср} \pm Sd$ мкВ	min	max	Mediana ($Q_{25} \div Q_{75}$)
а-ритм min	$8,88 \pm 0,14$	8	11	$9 (Q_{25} 8 \div Q_{75} 9)$
а-ритм max	$10,08 \pm 0,09$	9	11,5	$10 (Q_{25} 10 \div Q_{75} 10)$
Амплитуда min	$46,5 \pm 3,17$	20	90	$45 (Q_{25} 30 \div Q_{75} 60)$
Амплитуда max	$56,08 \pm 4,89$	30	100	$50 (Q_{25} 30 \div Q_{75} 80)$

У пациенток основной группы колебания амплитуды основного а-ритма в покое были ниже, чем у пациенток всех контрольных групп и составили минимально $34,16 \pm 3,36$ мкВ, максимально $34,16 \pm 3,36$ мкВ, что косвенно предполагает функциональную незрелость коры головного мозга (таблица 37).

Таблица 37 - Данные ЭЭГ у девочек-подростков основной группы, n=51

Параметры ЭЭГ	$M \text{ср} \pm Sd \text{ мкВ}$	min	max	Mediana ($Q_{25} \div Q_{75}$)
а-ритм min	$9,0 \pm 0,30$	8	11	$9 (Q_{25}8 \div Q_{75}9)$
а-ритм max	$10,0 \pm 0,31$	9	11	$10 (Q_{25}10 \div Q_{75}10)$
Амплитуда min	$34,16 \pm 3,36^*$	20	50	$30 (Q_{25}25 \div Q_{75}45)$
Амплитуда max	$37,5 \pm 4,78^*$	35	50	$35 (Q_{25}30 \div Q_{75}45)$

* $p \leq 0,05$ – достоверность различия основной группы по отношению к 1-й контрольной группе и 2-й контрольной группе

У девочек-подростков основной группы минимальная и максимальная амплитуда основного ритма составила $34,16 \pm 3,36$ мкВ и $37,5 \pm 4,78$ мкВ, что было достоверно ниже, чем у девочек-подростков 1-ой и 2-ой контрольной группы ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

В 1-ой контрольной группе минимальная амплитуда основного ритма составила $58,0 \pm 4,67$ мкВ, максимальная амплитуда базального ритма $66,42 \pm 6,5$ мкВ (таблица 38).

Таблица 38 – Данные ЭЭГ у девочек 1-ой контрольной группы, n=50

Параметры ЭЭГ	$M \text{ср} \pm Sd \text{ мкВ}$	min	max	Mediana ($Q_{25} \div Q_{75}$)
а-ритм min	$8,75 \pm 0,20$	8	11	$8,5 (Q_{25}8 \div Q_{75}9)$
а-ритм max	$10,06 \pm 0,11$	9	11	$10 (Q_{25}10 \div Q_{75}10)$
Амплитуда min	$58,0 \pm 4,67$	20	90	$60 (Q_{25}50 \div Q_{75}70)$
Амплитуда max	$66,42 \pm 6,5$	30	100	$75 (Q_{25}40 \div Q_{75}80)$

Во 2-ой контрольной группе минимальная амплитуда основного ритма составила $36,25 \pm 3,23$ мкВ, максимальная амплитуда основного ритма $42,0 \pm 3,74$ мкВ (таблица 39).

Таблица 39 - Результат ЭЭГ у девочек 2-ой контрольной группы, n=50

Параметры ЭЭГ	$M \text{ср} \pm Sd \text{ мкВ}$	min	max	Mediana ($Q_{25} \div Q_{75}$)
а-ритм min	$9,06 \pm 0,23$	8	10,5	$9 (Q_{25}9 \div Q_{75}9)$
а-ритм max	$10,21 \pm 0,21$	10	11,5	$10 (Q_{25}10 \div Q_{75}10)$
Амплитуда min	$36,25 \pm 3,23$	20	50	$40 (Q_{25}30 \div Q_{75}40)$
Амплитуда max	$42,0 \pm 3,74$	30	50	$40 (Q_{25}40 \div Q_{75}50)$

С целью выявления чувствительности к транзиторной гипоксии головного мозга проводилась проба Штанге. Оценивался результат пробы Штанге - произвольное пороговое апноэ (ППА) у девочек-подростков основной группы (таблица 40).

Таблица 40 - Результат пробы Штанге у девочек основной группы, n=51

Параметры пробы	$M \pm Sd$	min	max	Mediana ($Q_{25} \div Q_{75}$)
время (сек)	$29,14 \pm 0,86^*$	22	34	$29 (Q_{25} 28 \div Q_{75} 31)$

* $p \leq 0,05$ – достоверность различия основной группы по отношению 2-й контрольной группе

У девочек-подростков 1-ой контрольной группы результат пробы Штанге отличался незначительно, ППА составило $29,16 \pm 0,69$ секунд (таблица 41).

Таблица 41 - Результат пробы Штанге у девочек 1-ой контрольной группы, n=50

Параметры пробы	$M \pm Sd$	min	max	Mediana ($Q_{25} \div Q_{75}$)
время (сек)	$29,16 \pm 0,69^*$	20	36	$29,5 (Q_{25} 27 \div Q_{75} 32)$

* $p \leq 0,05$ – достоверность различия 1-й контрольной группы по отношению 2-й контрольной группе

Результат пробы Штанге - произвольное пороговое апноэ (ППА) у пациенток основной и 1-ой контрольной групп составил соответственно $29,14 \pm 0,86$ секунд и $29,16 \pm 0,69$ секунд, тогда как во 2-й контрольной группе - $31,64 \pm 0,64$ секунд ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

У девочек 2-ой контрольной группы ППА составило $31,64 \pm 0,64$ секунд, что свидетельствует об умеренном снижении устойчивости к транзиторной гипоксии (таблица 42).

Таблица 42 - Результат пробы Штанге у девочек 2-ой контрольной группы, n=50

Параметры пробы	$M \pm Sd$	min	max	Mediana ($Q_{25} \div Q_{75}$)
время (сек)	$31,64 \pm 0,64$	26	44	$31 (Q_{25} 29 \div Q_{75} 33)$

По результатам проведенной пробы Штанге было определено порговое значение ППА - 27,5с, выявленное у девочек-подростков с проявлениями МКПП.

По данным результатов исследования клинического анализа крови достоверной разницы в количественном содержании форменных элементов у девочек-подростков исследуемых групп выявлено не было ($p > 0,05$). Лабораторные референсные значения нормы соответствовали следующим параметрам: гемоглобин (НВ) 122-140 г/л, эритроциты (ЕР) $4,1-5,1 \times 10^{12}/\text{л}$, среднее содержание гемоглобина в эритроците (МНС) 27-34 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МЧНС) 300-360 г/л, индекс распределения эритроцитов (RDV) 11,6-14,8%, средний объем эритроцитов (MCV) 80-96 фл, гематокрит (НТ) 31-45%, тромбоциты (TR) $150-400 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты (L) $4-9 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ, SOE) 1-12 мм/час, сегментоядерные нейтрофилы (SEGM) 50-63%, палочкоядерные нейтрофилы (PALOCH) 0,5-5%, эозинофилы (EOSINOF) 0,5-5%, лимфоциты (LIMFOC) 25-37%, моноциты (MONOCIT) <9% (таблица 43).

Таблица 43 - Клинический анализ крови девочек-подростков исследуемых групп

Показатель	Основная группа, n=51	1-ая контрольная группа, n=50	2-ая контрольная группа, n=50
	M cp± Sd		
HB, г/л	124,66±2,44	121,18±2,35	131,44±1,96
ER *10 ¹² /л	4,23±0,07	4,13±0,07	4,55±0,05
MHC, пг	29,38±0,37	35,94±7,05	28,80±0,34
MCHC, г/л	297,34±25,75	333,67±2,07	335,48±2,96
RDV, %	13,54±0,45	13,53±0,23	13,38±0,26
MCV, фл	86,89±1,78	86,56±0,82	86,27±0,85
HT, %	36,29±0,75	36,08±0,64	39,36±0,53
TR *10 ⁹ /л	257,76±10,43	280,87±9,03	262,32±10,30
L*10 ⁹ /л	8,20±0,32	8,51±0,28	8,50±0,44
SOE мм/час	8,81±0,95	10,17±0,69	11,05±1,31
SEGM, %	56,45±1,92	58,92±1,69	57,61±1,70
PALOCH, %	4,13±2,38	4,10±2,69	2,84±0,39
EOSINOF, %	2,35±0,20	3,24±0,46	3,66±0,50
LIMFOC, %	34,87±1,61	32,17±1,63	32,78±1,71
MONOCIT, %	5,51±0,52	6,00±0,47	6,28±0,34

В результате анализа значений показателей форменных элементов периферической крови, были определены отклонения от нормы их средних значений у девочек-подростков исследуемых групп. У девочек-подростков основной группы средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC) имела значение ниже нормы референсных значений, достоверной разницы между группами не было ($p>0,05$). У девочек-подростков исследуемых групп группы по среднему значению содержания палочкоядерных нейтрофилов (PALOCH) в периферической крови, достоверная разница между группами отсутствовала ($p>0,05$). У девочек-подростков исследуемых групп по среднему уровню СОЭ (SOE), достоверной разницы между группами не было ($p>0,05$).

У девочек-подростков 2-ой контрольной группы выявлены более высокие показатели содержания уровня гемоглобина и эритроцитов периферической крови, чем у пациенток основной и 1-ой контрольной групп ($p>0,05$). В анализе крови пациенток основной и 1-ой контрольной групп определялись наиболее низкие показателей уровня гемоглобина, эритроцитов, средней концентрации гемоглобина в эритроците, более низкий показатель гематокрита, чем во 2-ой контрольной группе ($p>0,05$).

Уровень тромбоцитов был более низким у девочек-подростков основной группы, чем у пациенток 1-ой и 2-ой контрольных групп исследования ($p>0,05$). В основной и 1-ой контрольной группах наиболее низкие уровни показателей содержания в крови лейкоцитов, СОЭ, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов, достоверной разницы между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Девочки-подростки основной и 1-й контрольной группы на момент обследования имели клинические проявления в виде маточного кровотечения. С целью оценки гемостаза проанализированы показатели длительности кровотечения по Дюке (норма 2-4 мин.) и времени свертываемости крови по Сухареву 1 и Сухареву 2 (норма 3- 7 мин.) у девочек-подростков в исследуемых группах (таблица 44).

Таблица 44 - Показатели времени свертываемости крови и длительности кровотечения у девочек-подростков исследуемых групп

Показатели	M (ср.) \pm Sd минуты	Min	Max	Mediana ($Q_{25}\div Q_{75}$)
Длительность кровотечения по Дюке	$1,75\pm0,05$	1	3	2 ($Q_{25}1,3\div Q_{75}2$)
Время свертываемости крови по Сухареву 1	$2,89\pm0,05$	1,4	4,3	3 ($Q_{25}2,4\div Q_{75}3,3$)
Время свертываемости крови по Сухареву 2	$3,57\pm0,06$	2,1	5	$3,4$ ($Q_{25}3,2\div Q_{75}4$)

Время кровотечения по Дюке у девочек-подростков основной группы составляло $1,59\pm0,06$ мин, что являлось ниже уровня минимального значения нормы показателя, время свертываемости крови по Сухареву 1 и Сухареву 2 не имело отклонений от нормы (таблица 45).

Таблица 45 - Показатели времени свертываемости крови и длительности кровотечения у девочек-подростков основной группы, $n=51$

Показатели	M (ср.) \pm Sd минуты	Min	Max	Mediana ($Q_{25}\div Q_{75}$)
Длительность кровотечения по Дюке	$1,59\pm0,06$	1	2,3	$1,45$ ($Q_{25}1,3\div Q_{75}2$)
Время свертываемости крови по Сухареву 1	$2,85\pm0,09$	1,4	4	3 ($Q_{25}2,3\div Q_{75}3,3$)
Время свертываемости крови по Сухареву 2	$3,48\pm0,10$	2,1	4,5	$3,4$ ($Q_{25}3,1\div Q_{75}4$)

Время кровотечения по Дюке у девочек-подростков 1-ой контрольной группы составляло $1,80\pm0,07$ мин, что являлось ниже уровня минимального значения нормы

показателя, время свертываемости крови по Сухареву 1 и Сухареву 2 не имело отклонений от нормы (таблица 46).

Таблица 46 - Показатели времени свертываемости крови и длительности кровотечения у девочек-подростков 1-ой контрольной группы, n=50

Показатели	M (ср.) \pm Sd минуты	Min	Max	Mediana (Q ₂₅ \div Q ₇₅)
Длительность кровотечения по Дюке	1,80 \pm 0,07	1	2,3	2 (Q ₂₅ 1,3 \div Q ₇₅ 2)
Время свертываемости крови по Сухареву 1	2,89 \pm 0,08	2	4,3	3 (Q ₂₅ 2,4 \div Q ₇₅ 3,3)
Время свертываемости крови по Сухареву 2	3,65 \pm 0,09	3	5	3,37 (Q ₂₅ 3,2 \div Q ₇₅ 4)

Время кровотечения по Дюке у девочек-подростков основной и 1-ой контрольной группы составляло 1,59 мин. и 1,80 мин. соответственно, что являлось ниже уровня минимального значения нормы показателя.

Анализ времени свертываемости крови по Сухареву 1 и Сухареву 2 у девочек-подростков 2-ой контрольной группы отклонения от нормальных значений не выявил (таблица 47).

Таблица 47 - Показатели времени свертываемости и длительности кровотечения у девочек-подростков 2-ой контрольной группы, n=50

Показатели	M (ср.) \pm Sd минуты	Min	Max	Mediana (Q ₂₅ \div Q ₇₅)
Длительность кровотечения по Дюке	2,18 \pm 0,06	1	3	2 (Q ₂₅ 1,45 \div Q ₇₅ 3)
Время свертываемости крови по Сухареву 1	3,07 \pm 0,14	2	3,3	3 (Q ₂₅ 3 \div Q ₇₅ 3,3)
Время свертываемости крови по Сухареву 2	3,71 \pm 0,17	3	4,3	3,45 (Q ₂₅ 3,3 \div Q ₇₅ 4,3)

Анализ показателя длительности времени кровотечения по Дюке выявил, что у девочек-подростков исследуемых групп имело место отклонение от нормы в виде его укорочения.

Наименьшие значения показателя времени длительности кровотечения по Дюке и времени свертываемости крови по Сухареву 1 и Сухареву 2 выявлено у девочек-подростков основной группы ($p>0,05$).

При анализе длительности времени кровотечения по Дюке и свертываемости крови по Сухареву 1, Сухареву 2, достоверной разницы между исследуемыми группами выявлено не было ($p>0,05$).

Результаты анализа крови на гормоны щитовидной железы и антител, при лабораторных значениях нормы ТТГ 0,7-3,4 мкМЕ/мл, тироксина свободного 0,68-1,05 нг/дл, антител к тиреопероксидазе 0,0-9,0 мкМЕ/мл выявили отклонения от показателей нормы у девочек-подростков основной группы (таблица 48).

Таблица 48 - Результаты анализа крови на гормоны щитовидной железы у девочек-подростков основной группы, $n=51$

Показатель	Основная группа, $n=51$	1-ая контрольная группа, $n=50$	2-ая контрольная группа, $n=50$
		$M (cp) \pm Sd$	
ТТГ, мкМЕ/мл	$2,07 \pm 0,21$	$1,77 \pm 0,17$	$1,82 \pm 0,2$
Тироксин, нг/дл	$0,86 \pm 0,02$	$0,89 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,1$
Антитела к тиреопероксидазе, мкМЕ/мл	$35,63 \pm 13,56$	$0,55 \pm 0,27$	$2,65 \pm 0,12$

У девочек-подростков основной группы выявлялись более высокие средние значения уровня антител к тиреопероксидазе ($n=5$), превышающие нормальные значения, тогда как у пациенток 1-ой контрольной и 2-ой контрольной групп отклонений от нормы в содержании гормонов и антител в периферической выявлено не было ($p>0,05$).

Проведен анализ показателей биохимического исследования крови у девочек-подростков исследуемых групп, при норме значений содержания лабораторных показателей: мочевина 1,7-8,3 мкмоль/л, АЛТ 5-40 мкмоль/л, глюкоза 3,3-5,5 ммоль/л, общий белок 65-85 г/л, общий билирубин 3,4-27,7 мкмоль/л (таблица 49).

Таблица 49 - Биохимический анализ крови всех девочек-подростков исследуемых групп

Показатель	$M (cp) \pm Sd$	Min	Max	Медиана ($Q_{25} \div Q_{75}$)
Мочевина, мкмоль/л	$3,72 \pm 0,12$	1,5	6,7	$3,8 (Q_{25} 2,9 \div Q_{75} 4,2)$
АЛТ, мкмоль/л	$13,32 \pm 0,38$	5,1	38,8	$12,35 (Q_{25} 10,5 \div Q_{75} 14,7)$
Глюкоза крови, ммоль/л	$5,00 \pm 0,05$	3,4	7,36	$5 (Q_{25} 4,6 \div Q_{75} 5,3)$
Общий белок, г/л	$71,59 \pm 0,41$	46,6	83,1	$71,3 (Q_{25} 68,7 \div Q_{75} 75)$
Билирубин, мкмоль/л	$14,65 \pm 0,77$	3,1	47,2	$12,9 (Q_{25} 9 \div Q_{75} 18,5)$
Креатинин, мкмоль/л	$64,32 \pm 1,2$	47,4	88	$63,2 (Q_{25} 57 \div Q_{75} 70,8)$

В биохимическом анализе крови всех девочек-подростков исследуемых групп отклонение средних значений показателей от нормы выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 50).

Таблица 50 - Биохимический анализ крови девочек-подростков исследуемых групп

Показатель	Основная группа, n=51	1ая контрольная группа, n=50	2-ая контрольная группа, n=50
	M (cp)± Sd		
Мочевина, мкмоль/л	3,59±0,26	3,60±0,14	3,83±0,20
АЛТ, мкмоль/л	13,66±0,75	12,26±0,56	14,04±0,66
Глюкоза крови, ммоль/л	5,04±0,07	4,89±0,08	5,09±0,10
Общий белок, г/л	70,87±0,72	71,05±0,73	72,99±0,65
Билирубин,мкмоль/л	17,97±1,48	13,70±1,03	10,75±1,07
Креатинин,мкмоль/л	65,26±3,59	64,67±2,6	63,95±1,59

Достоверной разницы по значению содержанию уровня билирубина венозной крови между группами выявлено не было ($p>0,05$). Содержание общего белка в крови у пациенток основной группы было сравнительно низким, чем у девочек-подростков 1-ой и 2-ой контрольных групп ($p>0,05$).

Проведен сравнительный анализ показателей системы гемостаза у девочек-подростков исследуемых групп при лабораторных значениях нормы: ПТИ 70-130%, МНО <1,25, АПТВ 25-35 сек, протромбиновое время 14-21 сек, фибриноген 2-4 г/л (таблица 51).

Таблица 51 - Показатели системы гемостаза всех девочек-подростков всех исследуемых групп

Показатели	M (cp)± Sd	Min	Max	Median (Q ₂₅ -Q ₇₅)
Протромбиновый индекс, %	84,87±1,16	57	131	83,6 (Q ₂₅ 75,1-Q ₇₅ 92,5)
МНО	1,14±0,01	0,89	1,5	1,14 (Q ₂₅ 1,06-Q ₇₅ 1,23)
АПТВ, сек	32,42±0,34	19	49,5	32 (Q ₂₅ 30-Q ₇₅ 34,2)
Протромбиновое время, сек	18,37±1,67	11,2	163	16,55 (Q ₂₅ 15,45-Q ₇₅ 17,55)
Фибриноген, г/л	3,73±0,07	1,8	7,7	3,6 (Q ₂₅ 3,1-Q ₇₅ 4,1)

У девочек-подростков всех исследуемых групп средние значения показателей свертывающей системы крови не имели отклонений от нормы лабораторных показателей.

У девочек-подростков основной группы средние лабораторные показатели системы гемостаза не имели отклонений от нормы. Девочки-подростки основной группы на момент обследования имели клинические проявления в виде проявления маточных кровотечений (таблица 52).

Таблица 52 - Показатели системы гемостаза у девочек-подростков основной группы, n=51

Показатели	M (cp)± Sd	Min	Max	Medianа (Q ₂₅ ÷Q ₇₅)
ПТИ, %	84,32±2,24	57	131	80,75 (Q ₂₅ 72,2÷Q ₇₅ 96)
МНО	1,13±0,01	0,89	1,4	1,12 (Q ₂₅ 1,04÷Q ₇₅ 1,21)
АПТ, сек	32,29±0,57	20,4	43	32 (Q ₂₅ 30÷Q ₇₅ 33,7)
Протромбиновое время, сек	17,49±0,37	13,4	24,4	17 (Q ₂₅ 16÷Q ₇₅ 18,4)
Фибриноген, г/л	3,84±0,15	2,1	7,7	3,6 (Q ₂₅ 3,3÷Q ₇₅ 4,2)

Однако, у девочек-подростков основной группы было выявлено, что в 29,8% случаев (n=14) уровень фибриногена превышал референсные значения нормы, содержание уровня ПТИ ниже минимального значения нормы составляло 16,7% случаев (n=8). В основной группе пациенток отклонений от нормы содержания остальных показателей свертывающей системы крови от референсных значений нормы выявлено не было.

У девочек-подростков 1-ой контрольной группы средние показатели коагулограммы не имели отклонений от референсных значений нормы (таблица 53).

Таблица 53 - Показатели системы гемостаза девочек-подростков 1-ой контрольной группы, n=50

Показатели	M (cp)± Sd	Min	Max	Medianа (Q ₂₅ ÷Q ₇₅)
ПТИ, %	82,11±1,84	61,2	120	81 (Q ₂₅ 73,4÷Q ₇₅ 87,1)
МНО	1,17±0,01	0,92	1,5	1,18 (Q ₂₅ 1,07÷Q ₇₅ 1,27)
АПТВ, сек	32,80±0,64	24,3	49,5	32 (Q ₂₅ 29,9÷Q ₇₅ 35,4)
Протромбиновое время, сек	22,77±5,6	15,2	16,3	16,9 (Q ₂₅ 16,4÷Q ₇₅ 17,9)
Фибриноген, г/л	3,81±0,12	2,4	6	3,6 (Q ₂₅ 3,2÷Q ₇₅ 4,3)

У девочек-подростков 1-ой контрольной группы было выявлено, что в 31,9% случаев (n=15) уровень фибриногена превышал референсные значения минимального уровня нормы, уровень ПТИ ниже референсных значений нормы выявлен в 13,3% случаев (n=6). Отклонений остальных лабораторных показателей свертывающей системы крови от референсных значений нормы в основной группе выявлено не было.

У девочек-подростков 2-ой контрольной группы средние показатели значений свертывающей системы крови коагулограммы соответствовали норме (таблица 54).

Таблица 54 - Показатели системы гемостаза девочек-подростков 2-ой контрольной группы, n=50

Показатели	M (cp)± Sd	Min	Max	Medianа (Q ₂₅ ÷Q ₇₅)
ПТИ, %	88,37±1,82	71,5	129,3	89,7 (Q ₂₅ 79÷Q ₇₅ 95,8)
МНО	1,13±0,01	0,94	1,35	1,12 (Q ₂₅ 1,09÷Q ₇₅ 1,2)
АПТВ, сек	32,16±0,58	19	39,9	32 (Q ₂₅ 30÷Q ₇₅ 34,8)
Протромбиновое Время, сек	15,01±0,41	11,2	20	15,3 (Q ₂₅ 13,95÷Q ₇₅ 16,2)
Фибриноген, г/л	3,54±0,12	1,8	6	3,55 (Q ₂₅ 3÷Q ₇₅ 4)

У девочек-подростков 2-ой контрольной группы было выявлено, что в 22,7% случаев (n=10) уровень фибриногена (норма 2-4 г/л) превышал референсные значения нормы, уровень ПТИ ниже референсных значений нормы выявлено не было.

3.9 Характеристика соматической патологии у девочек-подростков исследуемых групп

Анализ структуры предъявляемых жалоб на состояние здоровья девочек-подростков с МКПП, при поступлении в стационар, выявил схожую картину в основной и 1-ой контрольной исследуемой группах, достоверных различий по жалобам между группами выявлено не было (p>0,05) (таблица 55).

Таблица 55 - Жалобы девочек-подростков при поступлении в стационар с проявлениями МКПП

Жалобы при поступлении в стационар	Основная группа, n=51		1-ая контрольная группа, n=50	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Маточное кровотечение	29	56,8	29	58,5
Маточное кровотечение, слабость, головокружение	11	21,6	10	20,7
Маточное кровотечение, головокружение	7	13,7	10	20,0
Маточное кровотечение, головная боль	3	5,9	0	0
Маточное кровотечение, обморок	1	2,0	1	2,0

Наиболее частыми жалобами при поступлении в стационар девочек-подростков с клиническими проявлениями МКПП явились указание пациенток на наличие только маточного кровотечения, реже на сочетание маточного кровотечения в совокупности со слабостью и

головокружением.

При анализе отягощенного анамнеза по наследственной соматической патологии у обследуемых девочек-подростков, достоверных различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Наиболее часто отмечался отягощенный анамнез наследственных заболеваний среди пациенток в основной исследуемой группе по заболеваниям эндокринной системы в 13,7% случаев, заболеваниям отоларингологического профиля в 6,0% случаев, органов пищеварения в 6,0% случаев.

При анализе хронической соматической патологии у пациенток основной исследуемой группы выявлено преобладание патологии сердечно-сосудистой системы 28,4% случаев ($n=27$), системы органов дыхания в 17,9% ($n=17$), эндокринной системы 15,8% случаев ($n=15$). При анализе нозологических форм среди всей соматической патологии в основной группе наиболее часто выявлялся СВД в 14,7% случаев ($n=14$) (таблица 56).

Таблица 56 - Нозологические формы соматической патологии у девочек-подростков исследуемых групп

Нозологическая форма	Основная группа, n=51		2-ая контрольная группа, n=50		Всего	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
СВД	14	14,7%	4	4,3 %	18	9,6%
Цефалгический синдром	6	6,3%	3	3,2%	9	4,8%
Менингомиелоцеле	1	1,1%	0	0	1	0,5%
Эпилепсия	1	1,1%	1	1,1%	2	1,1%
Синдром вертебро-базиллярной артериальной системы	0	0	3	3,2%	3	1,6%
Аритмии	7	7,3%	6	6,5%	13	7,0%
Врожденные пороки сердца	2	2,1%	1	1,1%	3	1,6%
Функциональный систолический шум сердца	4	4,2%	1	1,1%	5	2,7%
Гемостазопатии	3	3,1%	0	0	3	1,6%
Хр. ринит	7	7,4%	5	5,4%	12	6,4%
Хр. синусит	1	1,1%	0	0	1	0,5%
Бронхиальная астма	4	4,2%	4	4,3%	8	4,3%
Хр. тонзиллит	5	5,2%	11	12,0%	16	8,6%
Хр. аденоидит	0	0	5	5,4%	5	2,7%
Хр. гастрит, гастродуоденит	9	9,5%	17	18,5%	26	13,9%
Дискинезия желчевыводящих путей	4	4,2%	3	3,2%	7	3,7%
Хр. пиелонефрит,	3	4,2%	6	9,8%	9	4,8%

Продолжение. Таблица 56 - Нозологические формы соматической патологии у девочек-подростков исследуемых групп

Нозологическая форма	Основная группа, n=51		2-ая контрольная группа, n=50		Всего	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Хр. цистит	1	1,1%	3	3,2%	4	2,1%
Агенезия почки	1	1,1%	0	0	1	0,5%
Атопический дерматит	3	3,1%	3	3,2%	6	3,2%
Автоиммунный тиреоидит	5	5,2%	0	0	5	2,7%
Гипотиреоз	0	0	4	4,3%	4	2,1%
Синдром гипоталамической дисфункции	2	2,1%	2	2,2%	4	2,1%
Диффузный нетоксический зоб	2	2,1%	0	0	2	1,1%
Ожирение	3	3,1%	2	2,2%	5	2,7%
Киста доли щитовидной железы	2	2,1%	0	0	2	1,1%
Гипоплазия доли щитовидной железы	1	1,1%	0	0	1	0,5%
Нестабильность шейного отдела позвоночника	3	3,1%	5	5,4%	8	4,3%
Артропатии	1	1,1%	0	0	1	0,5%
Врожденный порок развития костно-мышечной системы	0	0	3	3,2%	3	1,6%
Всего, абс.ч.	95	100%	92	100%	187	100%

В основной группе наиболее часто выявлялся СВД в 14,7% случаев (n=14), тогда как во 2-ой контрольной группе заболевание встречалось в 4,3% случаев (n=4) ($p \leq 0,05$).

Выявленная хроническая соматическая патология у девочек-подростков исследуемых групп была представлена в соответствии с системами органов организма (таблица 57).

Таблица 57 - Хроническая соматическая патология у девочек-подростков исследуемых групп

Патология органов системы	Основная группа, n=51		2-ая контрольная группа, n=50	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Нервная	8	8,4	7	7,6
Дыхания	17	17,9	25	27,2
Пищеварения	13	13,7	20	21,7
Эндокринная *	15	15,8	8	8,7
Сердечно-сосудистая*	27	28,4	12	13,0
Опорно-двигательная	4	4,2	8	8,7
Мочевыделительная	5	5,2	9	9,8

Продолжение. Таблица 57 - Хроническая соматическая патология у девочек-подростков исследуемых групп

Патология системы органов	Основная группа, n=51		2-ая контрольная группа, n=50	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Кожа	3	3,2	3	3,3
Свертывающая система крови*	3	3,2	0	0
Всего, абс.ч.	95	100	92	100

* $p \leq 0,05$ достоверность различий между основной и 2-й контрольной группой

У девочек-подростков всех исследуемых групп наиболее частой среди всей хронической соматической патологии выявились заболевания системы органов дыхания в 22,5% случаев (n=42).

Среди хронической соматической исследуемых основной группы преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы в 28,4% случае (n=27), среди которых ведущее место занимал СВД (таблица 58).

Таблица 58 - Патология сердечно-сосудистой системы у девочек-подростков исследуемых групп

Диагноз	Основная группа (n=51)		2-ая контрольная группа (n=50)		Всего	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
СВД G90.9	14	51,9	4	26,7	18	46,2
Аритмии R00	7	25,9	6	50,0	13	33,3
Врожденные пороки развития Q21	2	7,4	1	8,3	3	7,7
Малые аномалии развития сердца I34	4	14,8	1	8,3	5	12,8
Всего, абс.ч.	27		12		39	100

У всех пациенток с СВД была выявлена лабильность показателей артериального давления в динамике, у части больных наблюдались обморочные состояния, в анамнезе присутствовали периодические жалобы на ощущения нехватки воздуха на вдохе, периодические боли в области сердца, при отсутствии органической патологии. СВД по ваготоническому типу выявлялась у девочек-подростков исследуемых в 61,1% случаев (n=11). В основной группе СВД по ваготоническому типу встречалась в 64,3% случаев (n=9), по симпатикотоническому типу в 35,7% случаев (n=5), во 2-ой контрольной группе СВД по ваготоническому типу выявлен в 50,0% случаев (n=2), по симпатикотоническому типу в 50,0% случаев (n=2). Кризовое течение СВД выявлялось в основной группе в 27,6% (n=4), во 2-ой контрольной группе в 25,0% случаев (n=1).

Среди девочек-подростков основной группы выявлялись следующие виды нарушения ритма сердца: синусовая тахикардия (n=1), синусовая брадикардия (n=5), эктопический (предсердный ритм) (n=1). Среди девочек-подростков 2-ой контрольной группы имели в анамнезе аритмии: синусовая брадикардия (n=1), синусовая тахикардия (n=1) и синусовая аритмия (n=4).

Среди врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы у девочек-подростков основной группы все случаи были представлены – дефектом межжелудочковой перегородки без проявлений недостаточности кровообращения.

Среди девочек-подростков 2-ой контрольной группы пороки развития сердца был представлен дефектом межпредсердной перегородки, также без признаков проявлений недостаточности кровообращения.

Малые аномалии сердца были представлены: пролапсом митрального клапана без признаков недостаточности кровообращения, дополнительной хордой с локализацией в левом желудочке.

При анализе патологии нервной системы у девочек-подростков исследуемых групп выявлено преобладание цефалгического синдрома в 60,0% случаев (таблица 59).

Таблица 59 - Патология нервной системы у девочек-подростков исследуемых групп

Диагноз	Основная группа, n=51		2-ая контрольная группа, n=50		Всего	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Цефалгический синдром R51	6	75,0	3	42,9	9	60,0
Эпилепсия G40	1	12,5	1	14,2	2	13,3
Менингомиелоцеле (спинальное) Q05	1	12,5	0	0	1	6,7
Синдром вертебробазилярной артериальной системы G45	0	0	3	42,9	3	20,0
Всего, абс.ч.	8		7		15	100

Патология нервной системы выявлялась у пациенток основной группы в 8,4% случаев, среди пациенток 2-ой контрольной группы выявлялась только в 7,6% случаев ($p>0,05$). Наиболее частой патологией нервной системы у девочек-подростков основной группы являлся цефалгический синдром в 75,0% случаев.

Патология системы органов дыхания выявлена в 22,5% случаев среди всей соматической патологии у девочек-подростков исследуемых групп, наиболее частой из которой явился хронический тонзиллофарингит в 38,0% случаев (таблица 60).

Таблица 60 - Патология дыхательной системы у девочек-подростков исследуемых групп

Диагноз	Основная группа, n=51		2-ая контрольная группа, n=50		Всего	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Хронический тонзиллит J35.0	5	29,4	11	44,0	16	38,0
Хронический ринит J31.0	7	41,2	5	20,0	12	28,6
Бронхиальная астма J45.9	4	23,5	4	16,0	8	19,0
Хронический аденоидит J35.9	0	0	5	20,0	5	12,0
Хронический синусит J32.9	1	5,9	0	0	1	2,4
Всего, абс.ч.	17		25		42	100

Наиболее частой патологией системы органов дыхания у девочек-подростков основной группы являлись: хронический вазомоторный ринит в 41,2% случаев и хронический тонзиллит в 29,4% случаев. У девочек-подростков 2-ой контрольной группы преобладал хронический тонзиллит в 44,0% случаев, хронический ринит и хронический аденоидит по в 20,0% случаев соответственно ($p>0,05$).

Патология системы органов пищеварения составила среди всей соматической патологии у девочек-подростков 17,6 % случаев, наиболее частой из которых в 51,5% случаев явился хронический гастродуоденит (таблица 61).

Таблица 61 - Патология системы органов пищеварения у девочек-подростков исследуемых групп

Диагноз	Основная группа, n=51		2-ая контрольная группа, n=50		Всего	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Хронический гастродуоденит K29.9	4	30,7	13	65,0	17	51,5
Хронический гастрит K29.5	5	38,6	4	20,0	9	27,3
ДЖВП K83.9	4	30,7	3	15,0	7	21,2
Всего, абс.ч.	13		20		33	100

У девочек-подростков основной группы среди патологии системы органов пищеварения преобладал хронический гастрит в 38,6% случаев, во 2-ой контрольной группе преобладал хронический гастродуоденит в 51,5% случаев ($p>0,05$).

Среди патологии опорно-двигательной системы у девочек-подростков исследуемых групп в 58,3% случаев выявлялась нестабильность шейного отдела позвоночника (таблица 62).

Таблица 62 - Патология системы органов опорно-двигательного аппарата у девочек-подростков исследуемых групп

Диагноз	Основная группа, n=51		2-ая контрольная группа, n=50		Всего	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Нестабильность шейного отдела позвоночника M53	3	75,0	5	62,5	8	66,7
Артропатии (коксит) M13	1	25,0	0	0	1	8,3
Врожденный порок развития позвоночника (аномалия Киммерли) Q76.4	0	0	3	37,5	3	25,0
Всего, абс.ч.	4		8		12	100

При анализе патологии опорно-двигательной системы у девочек-подростков основной группы выявлено преобладание нестабильность шейного отдела позвоночника в 75,0% случаев. Артропатия была представлена кокситом в 25,0% случаев. Врожденные пороки развития позвоночника представлены в 2-х случаях аномалией Киммерли и в одном случае – врожденным кифосколиозом ($p>0,05$).

Патология мочевыделительной системы у девочек-подростков исследуемых групп составила 7,5% случаев среди всей соматической патологии, наиболее частой из которой являлся хронический пиелонефрит (таблица 63).

Таблица 63 - Патология мочевыводящей системы у девочек-подростков исследуемых групп

Диагноз	Основная группа, n=51		2-ая контрольная группа, n=50		Всего	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс.ч	%
Хронический пиелонефрит N18	3	60	6	66,7	9	69,2
Хронический цистит N30	1	20	3	33,3	4	23,1
Аномалия развития почек Q60	1	20	0	0	1	7,7
Всего, абс.ч.	5		9		14	100

При анализе патологии мочевыделительной системы у девочек-подростков основной группы преобладал хронический пиелонефрит в 60,0% случаев, во 2-ой контрольной группе данная патология составляла 66,7% случаев ($p>0,05$). Врожденная аномалия развития почек у девочки-подростка основной группы была представлена агенезией правой почки.

Среди патологии эндокринной системы у девочек-подростков исследуемых групп преобладает ожирение в 21,7% и аутоиммунный тиреоидит в 21,7% случаев (таблица 64).

Таблица 64 - Патология эндокринной системы у девочек-подростков исследуемых групп

Диагноз	Основная группа, n=51		2-ая контрольная группа, n=50		Всего	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Ожирение E66.0	3	20,0	2	25	5	21,7
Автоиммунный тиреоидит E06.3	5	33,3	0	0	5	21,7
Гипоталамический синдром E23.3	2	13,3	2	25	4	17,4
Диффузный нетоксический зоб E04.0	2	13,3	0	0	2	8,7
Гипотиреоз E03.9	0	0	4	50	4	17,4
Киста доли щитовидной железы E07	2	13,3	0	0	2	8,7
Гипоплазия щитовидной железы E07	1	6,7	0	0	1	4,3
Всего, абс.ч.	15		8		23	100

Наиболее частой в структуре эндокринной патологии у девочек-подростков основной группы выявлялся аутоиммунный тиреоидит в 33,3% случаев, тогда как во 2-ой контрольной группе аутоиммунный тиреоидит выявлялся реже в 21,7% случаев ($p>0,05$).

Заболевания кожи у девочек-подростков исследуемых групп представлены атопическим дерматитом в основной группе ($n=3$), во 2-ой контрольной ($n=3$) ($p>0,05$).

Заболевания крови выявлены у девочек-подростков только в основной группе в виде тромбоцитопении в количестве ($n=2$) и в одном случае тромбоцитопатией, во 2-ой контрольной группе патологии свертывающей системы крови выявлено не было ($p\leq0,05$ по критерию χ^2).

Сотрясение головного мозга достоверно чаще перенесли девочки-подростки основной группы в 15,7% случаев, по сравнению с девочками 1-ой контрольной группы в 2,0% случаев соответственно ($p\leq0,05$).

Склонность к носовым кровотечениям и повышенную кровоточивость отмечали в анамнезе 5,9% девочек-подростков основной группы и 6,0% пациенток 1-ой контрольной группы, среди девочек-подростков 2-ой контрольной группы данные проявления в анамнезе отсутствуют. Достоверной разницы по склонности к носовым кровотечениям и повышенной кровоточивости между группами выявлено не было ($p>0,05$).

3.10 Характеристика групп пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода

Для анализа влияния проявлений маточного кровотечения на степень физического и

полового развития, формирования системы гемостаза все девочки-подростки с маточными кровотечениями пубертатного периода составили объединенную основную группу (n=101). У пациенток данной группы средняя масса тела составила $52,48 \pm 1,03$ кг (Q₄₆; Q₅₆), средний рост - $160,78 \pm 0,68$ см, среднее значение индекса массы тела составляло $20,23 \pm 0,33$.

Средний возраст девочек-подростков объединенной основной группы n=101 составил $13,06 \pm 0,16$ лет, (min 9÷ max 17; mediana 13 лет (Q₂₅ 12; Q₇₅ 14).

Анализ результатов физического и полового развития обследуемых на момент осмотра при поступлении в стационар выявил, что достоверных статистических различий в группах обследованных детей выявлено не было (p >0,05).

Средний рост девочек-подростков объединенной основной группы составил $160,78 \pm 0,68$ см (min 142÷max176; mediana 161 (Q₂₅ 157;Q₇₅ 165), тогда как средний средняя длина тела пациенток 2-ой контрольной группы $160,52 \pm 0,88$ см (min 147÷max173; mediana 161 (Q₂₅ 156;Q₇₅ 167) (таблица 65).

Таблица 65 - Показатели физического развития девочек-подростков объединенной основной и 2-ой контрольной групп

Показатель физического развития	Объединенная основная группа, n=101	2-ая контрольная группа, n=50
	$M \pm Sd$	$M \pm Sd$
Вес (кг)	$52,48 \pm 1,03$	$52,74 \pm 2,0$
Рост (см)	$160,78 \pm 0,68$	$160,52 \pm 0,88$
Индекс массы тела	$20,23 \pm 0,33$	$20,30 \pm 0,61$

Среднее значение индекса массы тела девочек-подростков выявила его $20,23 \pm 0,33$ (min 14,67÷ max 32,98, mediana 19,53 (Q₂₅18,35; Q₇₅21,40).

Достоверных различий между группами при анализе течения беременности и родов матерей пациенток выявлено не было (p >0,05).

Угроза прерывания беременности до 12 недель гестации у матерей девочек-подростков объединенной основной группы составила 64,0%, во 2-ой контрольной группе 36,0% случаев, достоверной разницы между группами выявлено не было (p>0,05).

Анемия беременных у матерей девочек-подростков объединенной основной группы составила 65,0%, во 2-ой контрольной группе в 35,0% случаев достоверной разницы между группами выявлено не было (p>0,05).

Токсикоз первой до 12 недель гестации в виде рвоты беременных у матерей девочек-

подростков составил в объединенной основной группе 73,68%, во 2-ой контрольной группе 26,32% случаев, достоверной разницы между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Преэклампсия средней и тяжелой степени тяжести при сроке гестации от 34 недель и более у матерей девочек-подростков встречалась в объединенной основной группе в 58,33%, в 2-ой контрольной группе в 41,67% случаев, достоверной разницы между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Аномалии родовой деятельности у матерей девочек-подростков в 2-ой контрольной группе составили 31,58%, в объединенной основной группе - 68,42% случаев (у матерей девочек-подростков объединенной основной группы в 50% случаев быстрые и стремительные роды и в 50% случаев слабость родовой деятельности).

Длительный безводный период у матерей девочек-подростков объединенной основной группы составил $n=5$, во 2-ой контрольной группе $n=2$ случаев.

Тазовое предлежание плода у матерей девочек-подростков в объединенной основной группе составило $n=9$, во 2-ой контрольной группе $n=1$ случаев.

Перинатальная гипоксия плода в 2-ой контрольной группе составила 26,7%, в объединенной основной группе 73,3% случаев, достоверной разницы между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Обвитие пуповины вокруг шеи плода составило в объединенной основной группе 54,5%, в 2-ой контрольной группе 45,5% случаев достоверной разницы между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Желтуху в периоде новорожденности перенесли 36,4% девочек-подростков объединенной основной группы и 63,6% пациенток 2-ой контрольной группы, достоверной разницы между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Период новорожденности в группе пациенток объединенной основной группы протекал с признаками гипоксии, что явно отразилось на оценке по шкале Апгар (таблица 66).

Таблица 66 - Показатели состояния пациенток объединенной основной и 2-ой контрольной групп в периоде новорожденности

Показатели шкалы Апгар	Объединенная основная группа, $n=101$ $M \pm Sd$ (баллы)	2-ая контрольная группа, $n=50$ $M \pm Sd$ (баллы)
Апгар на 1 минуте жизни	$7,54 \pm 0,06$	$7,76 \pm 0,07$
Апгар на 5 минуте жизни	$8,60 \pm 0,05$	$8,84 \pm 0,06$

Пациентки объединенной основной группы достоверно чаще имели более низкие значения оценки по шкале Апгар на 5 минуте $8,60 \pm 0,05$ мин ($min\ 7 \div max\ 10$, $mediana\ 9$ ($Q_{25}8$;

$Q_{75}9$), чем у пациенток 2-ой контрольной группы с оценкой по шкале Апгар на 5 минуте $8,84 \pm 0,06$ мин (min 8÷ max 10, mediana 9 ($Q_{25}9$; $Q_{75}9$) ($p < 0,05$), (таблица 67).

Таблица 67 - Оценка по шкале Апгар на 5 минуте после рождения девочек объединенной основной и 2-ой контрольной групп в периоде новорожденности

Показатель	Исследуемые группы			
	Объединенная основная группа, n=101		2-ая контрольная группа, n=50	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте: 8 баллов и более	63	61,17%	40	38,83%
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте: 7 баллов и менее	38*	79,17%	10	20,83%

* $p \leq 0,05$ достоверность различий основной объединенной группы по отношению ко 2-ой контрольной группе по χ^2 критерию

У девочек ООГ в периоде новорожденности оценка по шкале Апгар на 5 минуте после рождения была 7 баллов и менее в 79,17% случаев, а во 2-й контрольной группе значительно меньше – всего в 20,83% случаев ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

Достоверных различий в массе тела девочек в периоде новорожденности между группами выявлено не было ($p > 0,05$) (таблица 68).

Таблица 68 - Масса тела девочек исследуемых объединенной основной и 2-ой контрольной групп в периоде новорожденности

Параметр	Масса тела девочек в периоде новорожденности $M \pm Sd$ (гр)	
	Объединенная основная группа, n=101	2-ая контрольная группа, n=50
$M \pm Sd$	$3177,22 \pm 41,73$	$3308,60 \pm 58,12$
Min÷max	2300÷4400	2100÷4500
Me (LQ1; LQ)	3100 ($Q_{25}2900$; $Q_{75}3300$)	3300 ($Q_{25}3100$; $Q_{75}3600$)

Достоверных различий в росте при рождении девочек, между группами выявлено не было ($p > 0,05$) (таблица 69).

Таблица 69 - Рост девочек исследуемых объединенной основной и 2-ой контрольной групп в периоде новорожденности

Параметр	Рост девочек в периоде новорожденности $M \pm Sd$ (см)	
	Объединенная основная группа, n=101	2-ая контрольная группа, n=50
$M \pm Sd$	$51,00 \pm 0,21$	$51,58 \pm 0,24$
Min÷max	41÷57	48÷54
Me (LQ1; LQ)	51($Q_{25}50$; $Q_{75}52$)	52($Q_{25}50$; $Q_{75}53$)

Средняя длительности физиологической менструации у девочек-подростков от 6,5 дней и более достоверно чаще выявлялась у пациенток объединенной основной группы - в 86,2% случаев, тогда как у девочек-подростков 2-ой контрольной группы всего в 13,8% случаев ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

Обработка результатов исследования показала, что средняя длительность физиологической менструации у девочек объединенной основной группы составила $6,45 \pm 0,26$ дней (таблица 70).

Таблица 70 - Оценка длительности менструации девочек, страдающих маточными кровотечениями пубертатного периода

Продолжительность менструации (дни)	Оценка длительности менструации у девочек-подростков объединенной основной группы, $n=101$		
	$M \pm Sd$	Min÷max	Me (Q1; Q3)
Длительность физиологической менструации, mim	$5,86 \pm 0,32$	2÷27	5 (Q ₂₅ 4; Q ₇₅ 7)
Длительность физиологической менструации, max	$7,39 \pm 0,38$	3÷22	7 (Q ₂₅ 5; Q ₇₅ 8)
Средняя длительность физиологической менструации, M sp	$6,45 \pm 0,26$	3÷14,5	6,5(Q ₂₅ 5; Q ₇₅ 7,5)

Средний балл оценки выраженности вторичных половых признаков у девочек-подростков страдающих МКПП соответствовал: Ma (Mammae) $-3,23 \pm 0,06$ балла, Axillaris (Ax) - $1,11 \pm 0,02$ балла, Pubis (Pb) - $0,85 \pm 0,01$ балла, Menarhis (Me) - $4,9 \pm 0,13$ балла (таблица 71).

Таблица 71 - Оценка полового развития всех девочек-подростков исследуемых групп

Показатель	Балл полового развития		
	$M \pm Sd$	Min÷max	Me (LQ1; LQ)
Молочные железы (Ma)	$3,25 \pm 0,04$	1,2÷4	3,6 (Q ₂₅ 2,4; Q ₇₅ 3,6)
Подмышечное оволосение (Ax)	$1,10 \pm 0,01$	0÷1,2	1,2 (Q ₂₅ 1,2; Q ₇₅ 1,2)
Лобковое оволосение (Pb)	$0,86 \pm 0,01$	0,3÷1,2	0,9 (Q ₂₅ 0,9; Q ₇₅ 0,9)
Менструальная функция (Me)	$5,11 \pm 0,10$	2,1÷6,3	4,2 (Q ₂₅ 4,2; Q ₇₅ 6,3)

Проводилась оценка полового развития выраженности вторичных половых признаков девочек-подростков объединенной основной группы по суммарной оценке баллов (таблица 72).

Таблица 72 - Оценка полового развития девочек-подростков объединенной основной группы, n=51

Показатель	Балл полового развития		
	M±Sd	Min÷max	Me (LQ1; LQ)
Молочные железы (Ma)	3,23±0,06	1,2÷4	3,6 (Q ₂₅ 2,4; Q ₇₅ 3,6)
Подмышечное оволосение (Ax)	1,11±0,02	0÷1,2	1,2 (Q ₂₅ 1,2; Q ₇₅ 1,2)
Лобковое оволосение (Pb)	0,85±0,01	0,3÷1,2	0,9 (Q ₂₅ 0,9; Q ₇₅ 0,9)
Менструальная функция (Me)	4,9±0,13	2,1÷6,3	4,2 (Q ₂₅ 4,2; Q ₇₅ 6,3)

Проводилась оценка полового развития выраженности вторичных половых признаков девочек-подростков 2-ой контрольной группы по суммарной оценке баллов (таблица 73).

Таблица 73 - Оценка полового развития девочек-подростков 2-ой контрольной группы, n=50

Показатель	Балл полового развития		
	M±Sd	Min÷max	Me (LQ1; LQ)
Молочные железы (Ma)	3,29±0,07	2,4÷3,6	3,6 (Q ₂₅ 2,4; Q ₇₅ 3,6)
Подмышечное оволосение (Ax)	1,09±0,02	0,8÷1,2	1,2 (Q ₂₅ 0,9; Q ₇₅ 1,2)
Лобковое оволосение (Pb)	0,86±0,02	0,6÷1,2	0,9 (Q ₂₅ 0,9; Q ₇₅ 0,9)
Менструальная функция (Me)	5,50±0,15	2,1÷6,3	6,3 (Q ₂₅ 4,2; Q ₇₅ 6,3)

Средний балл оценки выраженности вторичных половых признаков у девочек-подростков с соматической патологией, не страдающих МКПП соответствовал: Ma (Mammae) - 3,29±0,07 балла, Axillaris (Ax) - 1,09±0,02 балла, Pubis (Pb) - 0,86±0,02 балла, Menarhis (Me) - 5,50±0,15 балла.

Девочки-подростки, страдающие маточными кровотечениями пубертатного периода, имеют более низкий балл оценки менструальной функции, по сравнению с девочками-подростками, не страдающими маточными кровотечениями пубертатного периода. Определено более низкое значение балла оценки менструальной функции $\leq 5,25$ у девочек-подростков объединенной основной группы в 76,3% случаев, по сравнению с аналогичным показателем у девочек-подростков 2-ой контрольной группы, в которой низкое значение балла оценки составило 23,7% случаев ($p\leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

Определены пороговые значения балла оценки менструальной функции у девочек-подростков: при значении балла $\leq 5,25$ возможность возникновения МКПП повышается в 2,45 раза.

Проведен сравнительный анализ суммарной оценки баллов полового развития у девочек-подростков 2-ой контрольной и объединенной основной групп (таблица 74).

Таблица 74 - Суммарная оценка баллов полового развития девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода

Параметр	Суммарный балл полового развития девочек-подростков		
	Объединенная основная группа, n=51	2-ая контрольная группа, n=50	Все группы
M±Sd	10,12±0,16	10,74±0,19	10,32±0,12
Min÷max	5,9÷12,4	5,9÷12	5,9÷12,4
Me (LQ1; LQ)	9,9 (Q ₂₅ 8,75; Q ₇₅ 12)	10,8 (Q ₂₅ 9,0; Q ₇₅ 12)	10(Q ₂₅ 9,9; Q ₇₅ 12)

Возраст наступления МКПП в ООГ соответствовал 12,9±0,17 годам (min 9÷ max 17, mediana 13 (Q₂₅12; Q₇₅14). Длительность менструального цикла на момент начала МКПП в ООГ составил 22,82±3,9 дней (min 0÷ max 210, mediana 12 (Q₂₅0; Q₇₅21).

Длительность маточного кровотечения на момент поступления в стационар в ООГ соответствовал 14,70±1,32 дням (min 1÷ max 90, mediana 12 (Q₂₅5; Q₇₅20).

По объему кровяных выделений из половых органов во время МКПП ООГ выявлены следующие характеристики: скучные n=24, умеренные n=46, обильные n=31.

У девочек-подростков объединенной основной группы чаще выявлены стрии на коже, имеющие розовый или красно-фиолетовый цвет в 100% случаев, тогда как у девочек-подростков 2-ой контрольной группы пациенток стрий на коже были бесцветные (p≤0,05 достоверно по χ₂ критерию). При наличии стрий на коже красно-фиолетового или розового цвета у девочек-подростков вероятность возникновения МКПП возрастает в 12,97 раз.

Отягощенной наследственности по соматической патологии у обследуемых девочек-подростков достоверных различий между группами выявлено не было (p>0,05).

У матерей девочек-подростков объединенной основной группы преобладала патология эндокринной системы, ЛОР-органов и органов мочевыводящей системы, при этом отягощенная наследственность по МКПП выявлена не была.

Значение показателя времени длительности кровотечения по Дюке менее 2,38 мин. чаще выявлялась в группе девочек-подростков ООГ – в 93,67% случаев, чем у девочек-подростков 2-ой контрольной группы, у которых данный показатель составлял 6,33% случаев (p≤0,05 достоверно по χ₂ критерию) .

При значении показателя времени длительности кровотечения по Дюке менее 2,38 мин. возможность возникновения маточного кровотечения возрастает в 121,90 раз. В ООГ на момент достижения остановки маточного кровотечения времени длительности кровотечения по Дюке составляла 3-4 минуты (n=10).

По результатам ЭЭГ-исследования выявлено, что наиболее низкие значения амплитуды основного ритма менее 50мкВ встречалось только у девочек-подростков с МКПП из ООГ(n=8), тогда как у пациенток из 2-ой контрольной группы исследования значения амплитуды были значительно выше ($p\leq 0,05$ достоверно по χ_2 критерию). Частота а-ритма в ООГ соответствовала $9,45\pm 0,6$ Гц, во 2-ой контрольной группе $9,63\pm 0,8$ Гц ($p>0,05$).

У девочек-подростков ООГ на ЭЭГ выявлялись признаки пароксизмальной активности в ответ на функциональную пробу с гипервентиляцией в 88,9% случаев (n=16), тогда как у пациенток 2-ой контрольной группы пароксизмальная активность выявлялась только в 11,1 % случаев (n=2) ($p\leq 0,05$ достоверно по χ_2 критерию).

У девочек-подростков с МКПП из ООГ на ЭЭГ выявлялось сглаженность зональных различий доминирования основного ритма, с преобладанием в лобной, височной, теменной областях в 46,7% случаев (n=14), во 2-ой контрольной группе в 30% случаев (n=3) ($p\leq 0,05$ достоверно по χ_2 критерию).

Анализ результатов наблюдения неврологом обследуемых девочек ООГ в возрасте до одного года жизни выявил проявления (ГИЭ) в 85,2% случаев (n=23), тогда как девочки контрольной группы, не страдающие проявлениями МКПП, наблюдались неврологом лишь в 14,8% случаев ($p\leq 0,05$ достоверно по χ_2 критерию). Показано, что наличие ГИЭ в анамнезе у пациенток объединенной основной группы повышает риск возникновения МКПП в 3,39 раза по сравнению с обследуемыми контрольной группы (таблица 75).

Таблица 75 - Гипоксически-ишемическая энцефалопатия в возрасте до одного года у девочек-подростков исследуемых групп

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия в возрасте до 1-го года	Основная объединенная группа n=101		2-ая контрольная группа n=50	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Наблюдались	23*	85,19%	4	14,81%
Не наблюдались	78	62,90%	46	37,10%

* $p\leq 0,05$ достоверное различие между основной объединенной группой и 2-ой контрольной группой по χ_2 критерию

Средняя длительности менструации у девочек пубертатного периода от 6,5 дней и более достоверно чаще выявлялась у пациенток ООГ - в 86,21% случаев, тогда как у девочек 2-ой контрольной группы всего в 13,79% случаев ($p\leq 0,05$ достоверно по χ_2 критерию) (таблица 76).

Таблица 76 - Длительность периода физиологической менструации у девочек-подростков исследуемых групп

Длительность менструации (дни)	Основная объединенная группа, n=101	2-ая контрольная группа, n=50
	6,45±0,26*	4,98±0,13

* $p\leq 0,05$ достоверное различие между основной объединенной группой и 2-ой контрольной группой по χ^2 критерию

Анализ суммарных минимальных показателей балльной оценки вторичных половых признаков у девочек ООГ в 85,29% случаев составил $\leq 9,75$ баллов, тогда как среди девочек 2-ой контрольной группы данное значение обнаружено только у 14,71% пациенток ($p\leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию) (таблица 77).

Таблица 77 - Суммарная оценка выраженности вторичных половых признаков в баллах у девочек-подростков исследуемых групп

Суммарный балл полового развития	Основная объединенная группа, n=101		2ая контрольная группа, n=50	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
$\leq 9,75$	29*	85,29%	5	14,71%
$>9,75$	71	61,21%	45	38,79%

* $p\leq 0,05$ достоверное различие между основной объединенной группой и 2-ой контрольной группой по χ^2 критерию

Определено пороговое значение суммарной оценки полового развития девочек равное $\leq 9,75$ баллов при которой вероятность МКПП повышается в 3,67 раза ($p\leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

При оценке коагуляционного звена гемостаза выявлено, что уровень значения ПТИ $\leq 71,25\%$ был выявлен только у девочек объединенной основной группы (таблица 78).

Таблица 78 - Уровень протромбинового индекса у девочек исследуемых групп

Уровень ПТИ, %	Основная объединенная группа, n=101		2ая контрольная группа, n=50	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
ПТИ $>71,25$	74	63,25%	43	36,75%
ПТИ $\leq 71,25$	19*	100%	0	0

* $p\leq 0,05$ достоверное различие между основной объединенной группой и 2-ой контрольной группой по χ^2 критерию, $p=0,041$

Определено пороговое значение уровня ПТИ $\leq 71,25\%$, при котором вероятность наступления МКПП повышается в 22,77 раз.

У девочек-подростков объединенной основной группы уровень фибриногена более 4,45 г/л выявлялся в 90,91% случаев, тогда как у девочек-подростков 2-ой контрольной группы всего в 9,09% случаев ($p\leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию) (таблица 79).

Таблица 79 - Уровень фибриногена у пациенток исследуемых групп

Уровень фибриногена, г/л	Основная объединенная группа, n=101		2ая контрольная группа, n=50	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
<4,45	74	63,79%	42	36,21%
≥4,45	20*	90,91%	2	9,09%

* $p\leq 0,05$ достоверное различие между основной объединенной группой и 2-ой контрольной группой по χ^2 критерию, $p=,012$

В ООГ на момент достижения полного гемостаза маточного кровотечения уровень фибриногена не выходил за рамки референсных значений 2-4 г/л (n=10).

Значение ППА при проведении пробы Штанге в ООГ составило $29,5\pm 3,58$ с., тогда как во 2-й контрольной группе $31,6\pm 3,66$ с. ($p\leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

Определено пороговое значение результата произвольного порогового апноэ при проведении пробы Штанге у девочек-подростков обследуемых групп. Значение ППА $<27,5$ с. определяет возможность повышения риска возникновения МКПП в 6,5 раз ($p\leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

Выявленные основные факторы риска, имеющие пороговые значения для развития МКПП (количественные), были объединены в комплексные основные критерии:

- оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте жизни 7 баллов и менее;
- длительность менструации до возникновения МКПП от 6,5 дней и более;
- уровень протромбинового индекса равный $\leq 71,25\%$;
- минимальная суммарная балльная оценка вторичных половых признаков равная $\leq 9,75$.

Уровень риска возникновения МКПП у девочек-подростков был сопоставим с количеством выявленных основных факторов риска. Отсутствие факторов риска возникновения МКПП соответствует значению «0» (таблица 80).

Таблица 80 - Уровень риска МКПП в зависимости от выявленных основных факторов у обследуемых девочек различных групп (статистическая обработка методом построения классификационных деревьев)

Риск МКПП от количества факторов	Риск МКПП у пациенток объединенной основной группы (%) (n=101)		Риск МКПП у пациенток 2 контрольной группы (%) (n=50)		Частота риска МКПП у пациенток объединенной основной группы по сравнению со 2-й контрольной
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Отсутствие риска МКПП (0 факторов)	10	29,41%	24	70,59%	0
Легкий (настораживающий) (1 фактор)	30	68,18%	14	31,84%	в 5,14 раз
Средний (2 фактора)	23	85,19%	4	14,81%	в 13,8 раз
Высокий (3-4 фактора)	22	95,65%	1	4,35%	в 52,8 раз

Частота возникновения МКПП у девочек-подростков значительно увеличивается при выявлении у одной пациентки 3-х и более основных факторов риска.

Дополнительные факторы (критерии) риска – перенесенная ГИЭ на первом году жизни и наличие цветовых стрий на коже в пубертатном периоде.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность проблемы МКПП определяется высокой частотой в структуре гинекологических заболеваний в подростковом периоде, составляя от 10,0 до 37,3% случаев, не имея тенденции к снижению частоты встречаемости, и имея наклонность к рецидивирующему и затяжному характеру течения заболевания. По данным Крупко-Большовой Ю.А., в 1988 году частота дисфункциональных маточных кровотечений в пубертатном периоде составляла от 2,5 до 10,0% случаев, что свидетельствует о росте заболеваемости МКПП за последние 33 года.

Маточное кровотечение, являющееся ургентным жизнеугрожающим состоянием, требовало экстренной госпитализации девочек-подростков в стационар. Поэтому, пациентки исследуемых групп, с проявлениями МКПП, находясь в стационаре, имели приоритет по проведению лечебных мероприятий, направленных на поддержание витальных функций и осуществления гемостаза, чем по проведению обследований.

Поскольку МКПП дебютируют в пубертатном периоде развития девочки, учитывая высокую частоту встречаемости хронической соматической патологии, возникает необходимость изучения влияния соматической патологии на риск возникновения МКПП.

С целью выявления роли влияния хронической соматической патологии на возникновение МКПП, было проведено комплексное изучение имеющихся данных клиническо-анамнестического, лабораторного и инструментального методов обследования девочек-подростков с проявлениями МКПП.

На основании анализа результатов проведенного комплексного анализа данных обследования пациенток с МКПП выявлено, что проявление МКПП у девочек-подростков с хронической соматической патологией не имело достоверной зависимости от антропометрических данных в периоде новорожденности и пубертатном периоде развития, что не соответствует данным исследователей, показавших значение большой массы тела при рождении (4000-4800 гр) на реализацию МКПП в подростковом возрасте [117]. Роль дефицита или избытка массы тела в пубертатном периоде на риск возникновения МКПП у девочек-подростков с хронической соматической патологией в проведенном исследовании также не была достоверной, что противоречит данным некоторых авторов [24, 126].

На основании сравнительного анализа результатов проведенного исследования можно резюмировать, что риск возникновения МКПП у девочек-подростков с хронической соматической патологией достоверно чаще повышается в случае перенесенной гипоксии в перинатальном периоде развития девочки ($p \leq 0,05$). Это подтверждается анамнестическими

сведениями об осложненном течении беременности у матерей пациенток, страдающих МКПП, включая тазовое предлежание плода и преэклампсию. Как известно, преэклампсия, являясь патологическим состоянием беременности, приводящим к хроническому нарушению маточно-плацентарного кровотока, способствует возникновению у плода внутриутробной гипоксии. Полученный результат подтверждает мнение многих исследователей о значении перенесенной преэклампсии матерями в этиологии маточных кровотечений у девочек пубертатного периода [44, 77, 25]. Возможно, при тазовом предлежании плода имеются особенности кровоснабжения головного мозга в периоде внутриутробного развития девочки, что находит отражение в виде реализации МКПП в пубертатном периоде развития девочки.

Проявления гипоксически-ишемической энцефалопатии в возрасте до одного года у девочек с проявлениями МКПП и сопутствующей хронической соматической патологией, также свидетельствуют о косвенном влиянии перенесенной гипоксии в перинатальном периоде на риск возникновения МКПП, по нашим данным ($p \leq 0,05$).

На основании полученных данных, можно предположить, что гипоксия в перинатальном периоде развития девочки является одним из основных факторов реализации МКПП в пубертатном периоде развития у девочек с хронической соматической патологией. Для оценки предполагаемой возможности, было проведено исследование с использованием функциональной пробы Штанге на устойчивость к транзиторной гипоксии мозга у девочек-подростков с МКПП.

Анализ полученных результатов исследования с проведенной пробой Штанге показал, что в пубертатном периоде развития у пациенток с МКПП и хронической соматической патологией выявляется низкая устойчивость к транзиторной гипоксии, это подтверждается низким пороговым значением произвольного порогового апноэ пробы Штанге 27,5 сек. ($p \leq 0,05$). Эти данные позволяют подтвердить предположение о роли кислородзависимого энергодефицитного состояния коры головного мозга в возникновении МКПП у девочек-подростков с хронической соматической патологией [19, 43].

При анализе функционального состояния головного мозга по данным ЭЭГ-исследования выявлены достоверно более низкие значения амплитуды основного ритма коры в покое (ниже 50 мкВ, ($p < 0,05$)), сглаженность зональных различий, появление пароксизмальной активности при проведении функциональных проб у пациенток с МКПП с хронической соматической патологией, что косвенно предполагает возможность функциональной незрелости коры головного мозга и центральных структур регуляции, что находит подтверждение у ряда исследователей [39, 59, 60].

В пубертатном периоде у пациенток с МКПП отмечались изменения БА на дienceфальном уровне по данным ЭЭГ, клинические проявления СВД и наличие кожных стрий, что косвенно доказывает незрелость центральных механизмов системы регуляции. Наличие полос растяжения на коже в пубертатном периоде развития имело значение для риска возникновения МКПП с хронической соматической патологией в случаях имеющегося их розового или красно-фиолетового оттенка, тогда как сама локализация стрий достоверного значения не имела. Показано, что наличие стрий на коже в пубертатном периоде развития не было связано с ожирением, в большей части пациентки с кожными стриями страдали СВД с вегетативными кризами, имели малые аномалии развития сердца в виде пролапса митрального клапана, что косвенно свидетельствует о возможном наличии у пациенток системного поражения соединительной ткани.

В анамнезе девочек-подростков с МКПП и хронической соматической патологией достоверно чаще выявлялась закрытая черепно-мозговая травма в виде сотрясения головного мозга, преимущественно в препубертатном периоде развития.

У девочек-подростков с МКПП и соматической патологией достоверно чаще выявлялась патология эндокринной системы и патология системы органов кровообращения ($p \leq 0,05$).

Патология системы кровообращения была представлена преимущественно синдромом СВД и не жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца. Данная патология свидетельствует о возможном проявлении нарушения центральных механизмов регуляции, в следствии энергодефицитного состояния мозга. Известно, что при СВД нарушается регуляция тонуса сосудов, в том числе и микроциркуляторного русла, имеющего значение в осуществлении первой фазы свертывания крови. Для пациенток с МКПП и хронической соматической патологией было отмечено характерное нарушение ритма сердца по типу брадикардии, что возможно отражает преимущественное влияние парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы.

Пациентки с МКПП и хронической соматической патологией достоверно чаще страдали патологией щитовидной железы в виде аутоиммунного тиреоидита, диффузного нетоксического зоба и структурных аномалий – в виде кисты доли щитовидной железы и гипоплазии щитовидной железы ($p \leq 0,05$). Можно предположить, что нарушение регуляции обменных процессов за счет патологии щитовидной железы, усугубляет или наоборот является причиной дефицита гормонального влияния на соматический статус.

Таким образом, можно предположить, что на возникновение МКПП у девочек-подростков с хронической соматической патологией оказывает влияние кислородзависимый

энергодефицит центральных структур регуляции, а наличие хронической соматической патологии отражает системные нарушения, вследствие наличия энергодефицитного состояния.

У девочек-подростков страдающих МКПП, не имеющих в анамнезе хронической соматической патологии, признаков кислородзависимого энергодефицитного состояния коры головного мозга выявлено не было выявлено. Соматическую патологию у девочек-подростков с МКПП можно рассматривать, как отягощающий фактор в реализации МКПП. Отмечается значение гипоксии в формировании кислород зависимого энергодефицитного состояния коры головного мозга с последующей реализацией МКПП у девочек-подростков с хронической соматической патологией.

Проводился анализ раннего анамнеза у всех девочек-подростков с МКПП и девочек-подростков с соматической патологией. Низкие значения оценки по шкале Апгар на 5 минуте жизни у девочек с МКПП в анамнезе указывают на замедление процессов восстановления витальных функций к 5 минуте жизни, что также подтверждает предположение о влиянии гипоксии в этиологии МКПП.

При оценке выраженности половых признаков у девочек-подростков с МКПП, выявлены более низкие значения суммарной балльной оценки, чем у девочек с соматической патологией, что предполагает возможную недостаточность влияния гормонального фона на развитие вторичных половых признаков или функциональную незрелость рецепторного аппарата органов-мишеней. Низкое значение суммарного балла оценки выраженности вторичных половых признаков у девочек с МКПП связано с замедлением темпов становления регулярности менструальной функции, замедлением темпов стадийного развития молочных желез, чем у девочек с соматической патологией. Данные проявления в пубертатном периоде могут свидетельствовать о нарушении гуморальной регуляции и являться признаком возможного нарушения эндокринной регуляции.

Достоверной разницы в периоде наступления МКПП относительно менархе в группе девочек-подростков с МКПП хронической соматической патологией выявлено не было, все обследуемые девочки-подростки имели менструации не более двух лет от периода менархе ($p>0,05$).

Длительность менструального цикла в группе пациенток с МКПП и хронической соматической патологией была выше, чем в контрольных группах, что возможно, косвенно указывает на более низкую чувствительность тканей матки, яичников к гормональному воздействию центральной системы регуляции.

Возраст начала МКПП у девочек-подростков с соматической патологией достоверно не отличался такового у девочек-подростков с МКПП без соматической патологии в анамнезе.

Известно, что система гемостаза у девочек-подростков с МКПП имеет особенности, учитывая повышение уровня фибриногена выше референсных значений нормы, для возможной активации агрегационной способности тромбоцитов в процессе гемостаза [73]. Анализ результатов исследования времени свертываемости крови по Дюке у пациенток с МКПП выявил особенность первичного (сосудисто-тромбоцитарного) звена гемостаза в виде укорочения времени свертывания крови менее 2-х минут, что предположительно свидетельствует о повышенной спастической способности капилляров микроциркуляторного русла.

Повышение уровня фибриногена выше референсных значений 4 г/л в крови пациенток с МКПП возможно обусловлено стрессорной реакцией организма на кровопотерю, в совокупности с незрелостью высших центральных механизмов регуляции гемостаза, и связано с необходимостью к стимуляции спонтанной агрегации тромбоцитов для начала формирования сгустка крови. Выявленные низкие значения протромбинового индекса у девочек-подростков с МКПП указывают на возможность тенденции к замедлению процесса активации тромбопластина, а также недостаточности витамин-К зависимых факторов.

У пациенток с МКПП в анамнезе имелись указания на длительный период физиологической менструации, до начала маточных кровотечений, длительностью от 6,5 дней и более, что возможно обусловлено снижением агрегационной способности тромбоцитов. Этот факт необходимо учитывать при диспансеризации девочек-подростков, и рассматривать как индикатор возможных нарушений в системе гемостаза, что может привести в будущем к возникновению МКПП.

Таким образом, маточные кровотечения пубертатного периода являются междисциплинарной проблемой, включая педиатрию, детскую гинекологию, скорую медицинскую помощь, неврологию, гематологию. Данные современных исследователей и наши результаты исследования позволяют предположить ведущее значение кислородзависимого энергодефицитного состояния коры головного мозга в риске возникновения МКПП у девочек-подростков с хронической соматической патологией, при этом энергодефицитное состояние можно рассматривать как системное проявление [43].

Возможно, в перспективе изучения проблемы МКПП, используя мультидисциплинарный подход, на основании полученных результатов дальнейших исследований, можно будет разработать схему превентивной терапии у девочек, вступающих в пубертатный период развития, имеющих основные факторы риска возникновения МКПП, или патогенетически обусловленного лечения у девочек-подростков с реализовавшимся МКПП.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что маточные кровотечения у девочек пубертатного периода обусловлены наличием в анамнезе - оценки по шкале Апгар 5 минуте жизни после рождения 7 баллов и ниже, гипоксическо-ишемической энцефалопатии в возрасте до одного года, наличием кожных цветовых стрий в пубертатном периоде, выраженности вторичных половых признаков с оценкой суммарного балла $\leq 9,75$ (по шкале Воронцова И.М. и др.) и продолжительности менструации до дебюта МКПП от $5,86 \pm 3,16$ дней до $7,39 \pm 3,68$ дней, снижение показателя ПТИ $\leq 71,25\%$, (риск МКПП выше в 22 раза, $p\leq 0,05$).

2. Доказано, что перенесенная постгипоксическая энцефалопатии перинатального периода и ее последствия подтвержденные низкими показателями пробы пробы Штанге, по оценке произвольного порогового апноэ 27,5 секунд и менее определяют увеличение риска возникновения МКПП в 6,5 раз ($p\leq 0,05$).

3. Установлено, что возникновение МКПП у девочек-подростков достоверно чаще встречается при наличии хронической соматической патологии: аутоиммунного тиреоидита, ожирения, гипоталамического синдрома периода полового созревания, диффузного нетоксического зоба, кисты доли щитовидной железы, гипоплазии щитовидной железы, патологии свертывающей системы крови - тромбоцитопении и тромбоцитопатии, синдрома вегетативной дистонии ($p\leq 0,05$).

4. Критериями риска МКПП у девочек с соматической хронической патологией является совокупность различных факторов. Сочетание 3-х и более факторов риска (максимально 6-ти), ассоциированных с вероятностью кровотечений у девочек с соматической хронической патологией – определяет «высокий риск» МКПП (увеличение в 52,8 раза), 2-х факторов - «средний уровень» риска (увеличение в 13,8 раз, $p<0,05$) и наличие только одного из достоверных факторов риска определяется как «легкий - настораживающий» уровень (увеличение в 5,14 раза).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Маточные кровотечения пубертатного периода являются одной из причин экстренной госпитализации пациенток в стационар. Частота маточных кровотечений пубертатного периода (МКПП) – составляют от 10,0% до 37,3% случаев. Обильные МКПП приводят к развитию нарушения системной гемодинамики и могут стать причиной летального исхода.

Известно, что в реализации МКПП играют роль различные факторы, такие как: хроническая соматическая патология, незрелость центральных механизмов регуляции менструального цикла, влияние стресса и патологическое течение беременности и родов у матерей девочек.

С целью изучения роли соматической патологии на возникновение МКПП у девочек-подростков, были поставлены и решены задачи, позволяющие определить основные факторы риска. В исследование вошли девочки-подростки с периода менархе с проявлениями МКПП и наличием хронической соматической патологии (n=51); девочки-подростки с МКПП не имеющие в анамнезе соматической патологии (n=50); девочки-подростки, не страдающие МКПП, но имеющие хроническую соматическую патологию (n=50).

Пациентки были сопоставимы по возрасту, росту, массе тела. Хроническая соматическая патология у девочек-подростков с МКПП рассматривалась как фактор, отягощающий течение МКПП. Проводился сравнительный анализ различных факторов с целью выявления основных, оказывающих влияние на возникновение МКПП у девочек-подростков с хронической соматической патологией.

У девочек-подростков с МКПП и наличием хронической соматической патологии выявлено, что наиболее частыми сопутствующими состояниями были такие как: СВД, патология щитовидной железы и патология системы гемостаза.

Для выявления основных факторов риска реализации МКПП использовались данные начиная с периода внутриутробного развития обследуемых девочек. Проведен анализ течения беременности, родов матерей девочек, особенности течения неонатального периода, перенесенные заболевания у девочек, начиная с момента рождения. Выявлено, что фактор наследственности по МКПП в реализации МКПП по первой линии родства у девочек, достоверной роли не имел. Для реализации МКПП имел значение отягощенный акушерский анамнез у матерей девочек – угроза прерывания беременности, преэклампсия умерененной и тяжелой степени, тазовое предлежание плода. Выявлена роль гипоксии в первые минуты жизни девочек, страдающих МКПП, проявляющаяся значением по шкале Апгар 7 баллов и менее на 5 минуте жизни.

Перинатальная энцефалопатия на первом году жизни с последующим исходом в виде задержки психо-речевого развития, синдрома вегетативной дисфункции, низкой амплитудой основного ритма на ЭЭГ. Показано, что у девочек-подростков с МКПП имеются косвенные признаки энергодефицитного состояния коры головного мозга.

Для определения устойчивости к транзиторной гипоксии была использована проба Штанге, указывающая на низкую устойчивость, при пороговом значении $>27,5$ с. На основании полученных данных, учитывая классификацию энергодефицитных состояний В.А. Илюхиной (2015), был сделан вывод о возможной роли кислородзависимого энергодефицитного состояния коры головного мозга у девочек с МКПП.

Анализировался возраст менархе, гинекологический возраст девочек-подростков, страдающих МКПП. Достоверной разницы в данных параметрах по отношению к девочкам-подросткам не страдающим МКПП выявлено не было.

При оценке выраженности вторичных половых признаков у девочек-подростков исследуемых групп была использована шкала балльной оценки, для более четкого определения достоверной разницы в темпах развития. Среди пациенток с МКПП значения суммарного балла оценки вторичных половых признаков соответствовали $\leq 9,75$, что имело более низкие значения по сравнению с девочками-подростками, не страдающими МКПП, за счет нерегулярного менструального цикла и снижением темпов роста молочных желез ($p\leq 0,05$).

Показано, что у девочек-подростков с МКПП в анамнезе период физиологической менструации был более длительным от 6,5 дней и более, чем у пациенток, не страдающих МКПП ($p\leq 0,05$). На данное проявление следует обращать внимание врачам первичного звена для направления пациенток к гематологу. Также выявлено, что наиболее частым выявляемым фактором, связанным с МКПП, является пороговое значение ПТИ $\leq 71,25\%$, при нормальном уровне тромбоцитов в крови ($p\leq 0,05$).

У девочек-подростков с МКПП выявлено наличие кожных стрий красно-фиолетового и розового цвета при нормальном индексе массы тела, косвенно указывает на синдром дисплазии соединительной ткани, при наличии близко расположенных сосудов к поверхности кожи.

Результатом работы явились выявленные комплексные критерии МКПП и была показана частота риска их возникновения в зависимости от количества имеющихся факторов у одной пациентки. В комплексные критерии риска МКПП вошли основные факторы риска:

- оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни 7 баллов и ниже;
- длительность менструации до возникновения МКПП от 6,5 дней и более;
- уровень протромбинового индекса равный $\leq 71,25\%$ по данным гемостазиограммы;

- минимальная суммарная балльная оценка вторичных половых признаков.

Представлены 4 зоны риска возникновения МКПП: легкий риск при наличии одного фактора, средний риск при наличии 2-х факторов, высокий риск при наличии от 3 до 4 факторов.

Исходя из вышесказанного можно резюмировать, что наиболее часто маточные кровотечения реализуются в пубертатном периоде у девочек, имеющих отягощенный анамнез внутриутробного развития, в дальнейшем с проявлениями гипоксически-ишемической энцефалопатии в возрасте до одного года ($p\leq 0,05$), особенностями системы гемостаза, патологии эндокринной системы и синдрома вегетативной дисфункции в период полового созревания, признаками функциональной незрелости коры головного мозга, косвенно опосредованными кислородзависимым энергодефицитным состоянием.

Превентивная диагностика МКПП у девочек, вступающих в пубертатный период развития должна осуществляться с привлечением педиатра, невролога, эндокринолога и гематолога.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Девочки пубертатного возраста, имеющие в анамнезе внутриутробную гипоксию и ишемически-гипоксическую энцефалопатию на первом году жизни, наблюдающиеся по поводу хронической соматической патологии, включая эндокринную и патологию свертывающей системы крови, синдром вегетативной дистонии относятся к группе риска по возникновению МКПП. Рекомендовано первентивное выявление риска МКПП у данной группы девочек-подростков путем диспансерного наблюдения узкими специалистами: детским гинекологом, гематологом, эндокринологом и неврологом, начиная с препубертатного периода и периода появления менархе.
2. Все девочки, имеющие выявленные факторы риска возникновения МКПП, при наступлении пубертатного периода должны проходить комплексное обследование, включающее: оценку физического и полового развития, лабораторные данные гемостаза (уровень протромбинового индекса, фибриногена) и содержания гормонов щитовидной железы, ЭЭГ-исследование с функциональной оценкой биоэлектрической активности мозга, пробу Штанге на транзиторную гипоксию.
3. С учетом полученных клинико-лабораторных данных должен быть выработан индивидуальный план профилактических мероприятий риска возникновения МКПП у девочек, начиная с препубертатного периода, имеющих хроническую соматическую патологию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДФ - аденоzinдинифосфат
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АПТВ - активированное парциальное тромбопластиновое время
- БА - биоэлектрическая активность
- ВНС - вегетативная нервная система
- ВПР - врожденный порок развития
- ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
- ГСПП - гипоталамический синдром пубертатного периода
- ГИЭ - гипоксически-ишемическая энцефалопатия
- Гц - герц
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДЖВП - дискинезия желчевыводящих путей
- ИМТ - индекс массы тела
- ЛГ - лютеинизирующий гормон
- ЛОР - ларингооторинология
- мкВ - микровольт
- мм - миллиметр
- МКПП - маточные кровотечения пубертатного периода
- мл - миллилитр
- МНО - международное нормализованное отношение
- НМЦ - нарушение менструального цикла
- ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция
- ОШ - отношение шансов
- ППА - произвольное пороговое апноэ
- ПТИ - протромбиновый индекс
- САД - систолическое артериальное давление
- СВД - синдром вегетативной дистонии
- СОЭ - скорость оседания эритроцитов
- ТТГ - тиреотропный гормон
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ФНО - фактор некроза опухолей

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ЦНС - центральная нервная система

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭЭГ - электроэнцефалограмма

ЭКГ - электрокардиограмма

мкМЕ/мл = 1 мЕ/л

Список литературы

1. Абрамян, Р. А. Доплерография в диагностике ювенильных маточных кровотечений / Р. А. Абрамян, Н. Р. Саркисян, Р. Р. Абрамян // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2013. - Т. 50. - № 3. - С. 9.
2. Адамян, Л.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы) / Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, И.Е. Колтунова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22. - №6. - С. 89 – 97.
3. Адамян, Л.В. Современные методы лечения маточных кровотечений пубертатного периода в ургентной гинекологии (обзор литературы) / Л.В. Адамян, Е.А. Богданова, Т.М. Глыбина [и др.] // Проблемы репродукции. - 2012. - № 1. - С. 38-41.
4. Адамян, Л.В. Этиология, патогенез и клиника маточных кровотечений пубертатного периода (обзор литературы) / Л.В. Адамян, Е.А. Богданова, Е.В. Сибирская [и др.] // Проблемы репродукции. - 2011. - № 5. - С. 33 -37.
5. Адамян, Л.В. Кровотечения пубертатного периода и мутации в системе гемостаза / Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Арсланян К.Н., Логинова О.Н. // «Х Юбилейный международный конгресс по репродуктивной медицине». - М., 2016. – С. 275-276.
6. Андреева, И.Н. Влияние физических методов лечения на состояние биоэлектрической активности головного мозга больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода / И.Н. Андреева, О.В. Точилина, И.В. Акишина // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2013. - 19 (2). – С. 18-19.
7. Андреева, В.А. Роль факторов роста в патогенезе маточных кровотечений пубертатного периода / В.А. Андреева, А.А. Машталова, В.А. Линде // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2011. – N3. – С. 81-85.
8. Андреева, В. О. Роль факторов апоптоза в патогенезе олигоменореи и маточных кровотечений пубертатного периода / В. О. Андреева, А. А. Машталова // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2011. – Сер. 11. - Вып. 4. - С. 69–80.
9. Асланян, И.Э. Санаторно-рекреационный потенциал местных здравниц Краснодарского края по оказанию помощи пациенткам с маточными кровотечениями пубертатного периода / И. Э. Асланян, В. А. Крутова, А. М. Чулкова // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. – Вып. № 5 (140). - С. 28-34.

10. Баранов, А.А. Состояние здоровья и проблемы здоровья подростков России / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Альбицкий [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2014. - №6. - С.10-14.
11. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов // Педиатрия. – 2012. - №3. – С. 9-14.
12. Бобошко, И.Е. Особенности клинических проявлений вегетативной дистонии у девушек 15-17 лет разных конституциональных типов / И.Е. Бобошко, Л.А. Жданова // Вестник Ивановской Медицинской Академии. – 2011. - Т. 16. — Специальный выпуск. - С. 56-57.
13. Борукаева, И.Х. Влияние кратковременной гипоксии на биоэлектрическую активность головного мозга детей, подростков и юношей / И.Х. Борукаева, З.Х. Абазова, В.К. Кумыков // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-3. – С. 466-471.
14. Брин, И. Л. Факторы нервно-психического дизонтогенеза девочек-подростков с расстройствами менструального цикла / Брин И. Л., Дунайкин М. Л., Долженко И. С. // I Научно-практическая конференция с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек». Сборник тезисов. - М., 2013. – С. 40 – 42.
15. Булганина, О.В. Оптимизация лечения нарушений менструальной функции центрального генеза у девочек пубертатного возраста: дис ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Булганина Олеся Валентиновна. - Новосибирск, 2013. - 18 с.
16. Булганина, О.В. Основные факторы риска нарушений менструальной функции гипоталамического генеза у девочек-подростков / О.В. Булганина, Е.Е. Григорьева // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. - №5. – С. 377-383.
17. Введенская Т. С. Состояние сердечно-сосудистой системы у девушек с дисплазией соединительной ткани сердца на фоне расстройства менструальной функции / Т.С. Введенская // Перинатология и педиатрия. - 2011. - № 3. - С. 42-44.
18. Волкова, Е.В. Молекулярно-генетические механизмы регуляции гормонального гомеостаза и функции эндотелия при аномальных маточных кровотечениях пубертатного периода: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.01 / Екатерина Вадимовна Волкова. – Челябинск, 2016. – 23 с.
19. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). – 226 с.

20. Гоготадзе, И.Н. Ведение пациенток с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода в амбулаторных условиях (опыт ГКДЦ «Ювента») / И.Н. Гоготадзе, П.Н. Кротин, Т.Ю. Кожуховская // Педиатр. - 2015. - Т.6. - № 1. - С. 54-61.
21. Гузей, И.А. Соматическое и репродуктивное здоровье девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода / И. А. Гузей // Медицинская панорама: научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины. - 2015. - № 6. - С. 10-13.
22. Дебольская, А. И. Оптимизация алгоритма ведения девочек-подростков с рецидивирующими маточными кровотечениями / А.И. Дебольская // АГ-ИНФО. – 2013. - №2. – С. 36-43.
23. Делягин, В.М. Дисфункциональные маточные кровотечения у подростков (взаимодействие педиатра, гинеколога и гематолога) / В.М. Делягин, А. Уразбагамбетов, О.Ю. Изотова // Consilium Medicum. - 2013. – Т.15. - № 6. - с. 27-28.
24. Денисова, Т.Г. Этиология и патогенез нарушений репродуктивной системы у женщин с дефицитом массы тела (обзор литературы) / Т.Г. Денисова, Э.А. Мноян, Э.Н. Васильева [и др.] // Здравоохранение Чувашии. - 2014. - № 1. - С. 46-52.
25. Дзьомбак, В.Б. Характеристика течения пубертатного периода у девочек-подростков Прикарпатского региона и основные факторы снижения репродуктивного потенциала / Дзьомбак В.Б., Макарчук О.М. // Health of woman. – 2017. - 6 (122). - С. 93-96.
26. Дмитриев, В. В. Нарушения свертывания крови как причина ювенильных маточных кровотечений у девочек-подростков 12-18 лет / В. В. Дмитриев, Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей // Онкогематология. – 2014. – Вып. № 1. - С. 47-51.
27. Дудникова, Э.В. Роль симптоадреналовой системы в патогенезе кислотозависимых заболеваний у детей / Э.В. Дудникова, Е.В. Нестерова // Лечение и профилактика. - 2011. - № 1. - С. 26-30.
28. Дынник, В.А. Динамика физического, полового развития и сопутствующей экстрагенитальной патологии у больных с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода за последние 30 лет / В.А. Дынник / Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. - 2015. – Т.10. - № 2. - С. 472-474.
29. Дынник, В. А. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при аномальных маточных кровотечениях пубертатного периода / В. А. Дынник, Д. А. Кашкалда // Health of woman. – 2015. - №1(97). - С. 160–164.
30. Дынник, А.А. Характер взаимоотношений системы простагландинов, окситоцина и тропных гормонов при пубертатных маточных кровотечениях / А.А. Дынник // I Научно-

практическая конференция с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек». Сборник тезисов. - М., 2013 – С. 64-65.

31. Дынник, В. А Характеристика клинического течения аномальных маточных кровотечений пубертатного периода в зависимости от дебюта заболевания / В.А. Дынник // Перинатология и Педиатрия. – 2015. - №2 (62). - С. 81-85.

32. Дынник, В.А. О состоянии углеводного обмена у больных с аномальными маточными кровотечениями в периоде пубертата / В.А. Дынник, А.А. Дынник // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. - №3. – С. 18-19.

33. Еганян, Ш.А. Эмоционально-личностные особенности девочек-подростков с расстройствами гинекологической сферы: автореферат дис. ... канд. психол. наук: 19.00.04 / Еганян Шушаник Арамовна - Санкт-Петербург, 2011. - 22 с.

34. Егорова, А.Т. Репродуктивное поведение и здоровье студенток КрасГМУ / А.Т. Егорова, Э.Д. Шапранова, Д.А. Майсеенко [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. - №1. - С. 67–70.

35. Ефименко, Н.Ф. Нейроэндокринный аспекты становления менструальной функции у девочек-подростков / Н.Ф. Ефименко, В.Н. Плотникова, Г.И. Резниченко // Репродуктивная эндокринология. – 2011. - №2. - С. 86-87.

36. Жуковец, И.В. Особенности формирования репродуктивной системы у девочек с дисфункцией гипоталамуса / И.В. Жуковец, Т. С. Быстрицкая // Доктор.Ру. –2012. - №1 (69). - С. 52-55.

37. Заболотских, И.Б. Артерио-венозная разница параметров гемостаза у реанимационных больных с различными типами энергодефицита / И. Б. Заболотских, С. В. Синьков, Д. С. Величко [и др.] // Общая реаниматология. - 2013. - Т.9. - N4. - С. 23-29.

38. Здравоохранение в России: статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики (Росстат); редкол.: А. Е. Суринов (пред.) [и др.] - 2019. - 170 с.

39. Зенков, Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. - М.: МЕДпрессинформ, 2011. - 368 с.

40. Зильбер, М.Ю. Состояние рецепторного аппарата эндометрия при острой плацентарной недостаточности в анамнезе / М.Ю. Зильбер, О.С. Гребнева, С.В. Цыганенко // Мать и дитя. Материалы X Всероссийского научного форума. - М. 2013. – С. 69-70.

41. Иванова, И.И. Клинические проявления нарушений клеточного энергообмена при соматических заболеваниях у детей / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, А.А. Ильина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – 63(2). – С. 27-33.

42. Иванова, К.Н. Становление репродуктивной системы девочек-подростков в йоддефицитном регионе: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Иванова Карина Ниловна. - Уфа, 2015. - 22 с.
43. Илюхина, В.А. Перинатальный энергодефицит в снижении уровня здоровья с нарушениями нервно-психического и речевого развития / В.А. Илюхина. – СПб.: Информ-Навигатор, 2015. – 176 с.
44. Каде, А.Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия / Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А. [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 611-617.
45. Калаева, Г.Ю. Клинико-функциональные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков / Г.Ю. Калаева, А.Х. Зайцева, О.И. Хохлова [и др.] // Педиатрия. – 2012. – Т.91. - №2. – С. 135 – 139.
46. Калашникова, И.В. Патогенетически значимые факторы аномальных маточных кровотечений в пубертатном периоде / И.В. Калашникова, В.С. Орлова, О.К. Аджей // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2011. - Вып. 15. – N 16 (111). - С. 5-12.
47. Карабалис, Л.Ю. Влияние массы тела на состояние соматического и репродуктивного здоровья подростков // Л.Ю. Карабалис, А. В. Бурлуцкая, Д. В. Сутовская [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – Т.14. - N3. - С. 51-57.
48. Кароунцос, В. Аномальное маточное кровотечение в пубертатном периоде. Обследование, тактика ведения и лечение - современное положение дел / В. Кароунцос, П. Цимарис, Е. Делегеороглу // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2019. - Т. 15. - № 3. - С. 53-62.
49. Кашкада, Д.А. Влияние выраженности инсулинерезистентности на уровень лептина и половых гормонов в крови девочек-подростков с гипоменструальным синдромом / Д.А. Кашкада, С.А. Левенец, Т.А. Начетова [и др.] // Репродуктивная эндокринология. - 2012. - №5 (7). - С. 72 – 75.
50. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. - 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1024 с.
51. Кожушко, Н.Ю. Информативные признаки электроэнцефалограммы у детей с нарушениями психического развития перинатального генеза / Н.Ю. Кожушко // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2014. - Т.19. - N4. - С. 36-40.
52. Коколина, В.Ф. Детская и подростковая гинекология. - М.: Медпрактика-М, 2012. - 640 с.

53. Коколина, В.Ф. Маточные кровотечения пубертатного периода: Пособие для врачей. - М.: Адаман, 2012. – 46с.
54. Колодяжная, Е.Г. К вопросу о этиопатогенезе развития репродуктивных нарушений на фоне хронического пиелонефрита у девочек-подростков (обзор литературы) / Е.Г. Колодяжная, Ю.Ю. Чеботарева, Г.М. Летифов // Медицинский Вестник Юга России. - 2014. - №3. - С. 43-46.
55. Комкова, Ю.Н. Электрическая активность головного мозга у детей и подростков на разных стадиях полового созревания в состоянии покоя / Ю.Н. Комкова // Альманах «Новые исследования». - М.: Институт возрастной физиологии. - 2018. - № 1(54). - С. 4-25.
56. Корбут, И.А. Особенности аномальных маточных кровотечений пубертатного периода в Гомельской области / И.А. Корбут, У.С. Гармаза // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. - N1 (59). - С. 40-45.
57. Кореневский, А.В. Нарушение гипоталамической регуляции репродуктивных циклов при воздействии неблагоприятных экологических факторов: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.03.01; 03.01.04 / Кореневский Андрей Валентинович. – СПб., 2015. – 47 с.
58. Косанова, А.К. Ферротерапия анемического синдрома при маточных кровотечениях / А.К. Косанова, А.М. Аубакирова, А.С. Тажидинова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2014. – Вып. № 4. - С. 152-154.
59. Косенкова, Т.В. Особенности электрофизиологической активности головного мозга у детей дошкольного и юношеского возраста с наличием мозга у детей дошкольного и юношеского возраста с наличием перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы в анамнезе // Т.В. Косенкова, Е.А. Федорова, М.С. Гомбалевская [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – 15 (2). – С. 64-71.
60. Косенкова, Т.В. Особенности поведенческой регуляции у юношей, перенёсших перинатальное гипоксическое поражение ЦНС / Т.В. Косенкова, Щелкова О.Ю., Овчинников Б.В. [и др.] // Вестник СГМА. - 2015. - Т.14. - №3. - С. 67-73.
61. Кох, Л.И. Факторы риска формирования репродуктивного здоровья у девочек-подростков / Л.И. Кох, Г.А. Бурцева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. – Вып. №1. - С. 41-44.
62. Кузгебекова, А. Б. Репродуктивное здоровье девочек-подростков / А.Б. Кузгебекова, Б.Ж. Култанов, А.С. Кусаинова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – Вып. № 7. - С.15-16.
63. Кузнецова, В.И. Нарушения менструального цикла и их гормональная коррекция в контексте стрессозависимых психовегетативных расстройств / В.И. Кузнецова // Медицинский совет. – 2014. – №4. – С. 2-6.

64. Кузнецова, И.В. Девочка-подросток как пациент. Эндокринная гинекология физиологического пубертата: оптимальный минимум коррекции / И.В.Кузнецова. — Информационный бюллетень. Редакция журнала StatusPraesens. - 2014. - 20 с.
65. Кузубова, Е.В. Психоэмоциональный статус подростков, страдающих дисфункциональными маточными кровотечениями / Е.В. Кузубова, Д.В. Михнева, Г.В. Самодарова [и др.] // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2014. – Вып. 2. – С. 10-11.
66. Куликов, А.М. Биопсихосоциальный подход в охране репродуктивного здоровья подростков [Электронный ресурс] / А.М. Куликов, П.Н. Кротин // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2012. – N 5 (16). – Режим доступа <http://medpsy.ru>.
67. Куликов, А.М. Участие педиатра в охране репродуктивного здоровья детей и подростков / Куликов А.М., Кротин П.Н., Панова О.В. // Фарматека. - 2011. - № 6. - С.8-13.
68. Купцова, С.В. Нарушение менструальной функции у девочек-подростков / С.В. Купцова, Е.И. Науменко, Я.А. Леснова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. - №3. - С. 36-37.
69. Лабыгина, А.В. Клинические и гормональные характеристики девочек-подростков о гипоталамическим синдромом пубертатного периода / А.В. Лабыгина, Л.Ф. Шолохов, Л.В. Сутурина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук . - 2011. - №5. - С. 80-83.
70. Левенец, С.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков / С.А. Левенец, В.А. Дынник, Т.А. Начетова. – Х.: Точка, 2012. – 196 с.
71. Левенец, С.А. Прогностическая значимость нарушений кровоснабжения матки и яичников в возникновении вторичной аменореи у девочек-подростков / С. А. Левенец, Т. А. Начетова, Т. С. Введенская // Украинский медицинский журнал. - 2012. - № 5. - С. 135-137.
72. Левенец, С.А. Ремиттирующие пубертатные маточные кровотечения / С.А. Левенец // Гинекология, акушерство, репродуктология. – 2014. - №2 (14). – С. 28-29.
73. Левин, Г.Я. Влияние фибрин-мономера на спонтанную агрегацию тромбоцитов / Г.Я. Левин, М.Н. Егорихина, И.А. Тараненко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. - №3. – С. 39.
74. Лиманова, О.А. Эффективность циклической микронутриентной терапии при нарушениях менструальной функции и становлении менархе / О.А. Лиманова, Л.Э. Федотова [и др.] // Гинекология. - 2012. - № 4. - С.72-79.

75. Лощенко, М.А Репродуктивное здоровье подростков с хронической почечной патологией / М.А. Лощенко, Р.В. Учакина, В.К. Козлов // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - №1. - С. 81-83.
76. Луценко, Л.А. Преждевременное половое развитие у девочек: возможности лабораторной диагностики / Л. А. Луценко // Международный эндокринологический журнал. - 2015. - № 6. - С. 53-56.
77. Лысяк, Д.С. Роль плацентарных факторов ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности у беременных женщин с маточным кровотечением пубертатного периода / Д.С. Лысяк, Н.Н. Штель, Т.С. Быстрицкая [и др.] // Бюллетень. – 2013. – Вып. 49. – С. 92 – 96.
78. Маисеенко, Д.А. Гинекологическая заболеваемость девочек-подростков, находящихся на лечении в детских соматических отделениях при многопрофильной больнице / Д.А. Маисеенко, Е.П. Царюк, Ю.Е. Семенова // Российский медицинский журнал. – 2015. - №20. – С. 1217.
79. Мачаева, И.М. Репродуктивное здоровье девушек-подростков с эпилепсией: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Мачаева Индира Магомедовна. - Москва, 2015. - 132 с.
80. Мейгал, А.Ю. Кардиоинтервалограмма женщины в течение менструального цикла в разные сезоны года / А.Ю. Мейгал, Н.В.Воронова, Л.Е. Елаева [и др.] // Сборник научных трудов II Российского симпозиума с международным участием. – Петрозаводск, 2013. – С. 229 – 237.
81. Мирзахметова, Д.Д. Анализ факторов риска развития ювенильных маточных кровотечений и эффективность лечения / Д.Д. Мирзахметова, Э.М. Шакаралиева, Р.Б. Абдикаримова [и др.] // M – 2015. Medicine. - №4. - С. 38-42.
82. Можейко, Л.Ф. Клиническая эффективность препарата «дисменорм» в комплексной терапии нарушений менструального цикла у подростков / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей // Здравоохранение. – 2015. - № 2. - С. 62-64.
83. Намазова-Баранова, Л.С. Проблемы здоровья подростков в Российской Федерации [Электронный ресурс] / Л.С. Намазова - Баранова, А.А. Баранов, Е.В. Антонова [и др.] // Альманах Института коррекционной педагогики. - 2017. - Альманах N31. – Режим доступа: <https://alldef.ru/tu/articles/almanac-no-31/difficulties-of-development-of-communication-in-children-first-years-of-life-with-disabilities>.
84. Николаев, С.Б. Фармакологическая коррекция иммунометаболических нарушений в условиях гипоксии (экспериментально-клиническое исследование): автореферат дис. ... докт. мед. наук: 14.03.06, 14.01.17 / Сергей Борисович Николаев. – Курск, 2011. – 47 с.

85. Новикова, А. А. Клинико-этиологическая характеристика аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков / А. А. Новикова // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2018. – № 1 (78). – С. 108–113.
86. Нужный, Е.П. Прогрессирующие экстрапирамидные нарушения при постгипоксической энцефалопатии / Е.П. Нужный, Е.С. Жирова, Е.Ю. Федотова [и др.] // Нервные болезни. - 2019. - N 4. - C.32-38.
87. Орлова, В. С. Биоэлектрическая активность головного мозга на фоне маточного кровотечения в подростковом возрасте / В. С. Орлова, И. В. Калашникова // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. - 2011. – Вып. 15. - №6 (111). - С. 44-49.
88. Орлова, Ю. А. Оценка физического развития девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями в пубертатном периоде / Ю.А. Орлова, О.В. Чечулина // Сборники конференций НИЦ Социосфера. – 2012. – Вып. № 18. - С. 118-120.
89. Осипова, Г.Т. Оптимизация подходов к лечению маточных кровотечений пубертатного периода в ургентной гинекологии: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Осипова Гузель Тагировна - Москва, 2014. - 24 с.
90. Пальчик, А.Б. Неврология недоношенных детей // А.Б.Пальчик, Л.А.Федорова, А.Е. Понтишин. – 4-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпрессинформ, 2014. – 376 с.
91. Подзолкова, Н.М., Глазкова О. Л. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. — 3-е изд., исправ. и доп. Гэотар-Медиа. - 2014. – 736 с.
92. Радзинский, В.Е. Железный щит репродуктивного здоровья. Терапевтические стратегии при железодефицитной анемии. Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Т.А. Добрецова. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 32 с.
93. Ракицкая, Е.В. Клинико-патогенетические особенности состояния здоровья подростков с синдромом вегетативной дисфункции: автореферат дис... докт. мед. наук: 14.01.08 / Ракицкая Елена Викторовна. - Хабаровск, 2014. - 48 с.
94. Ракицкая, Е.В. Функциональная активность гипофизарно-тиреоидной системы подростков с различными вариантами синдрома вегетативной дисфункции / Ракицкая Е.В., Р.В. Учакина, В.К. Козлов // Терапевт. - 2013. - №4. - С.7-16.
95. Рахматулина, М.Р. Инфекции, передаваемые половым путем, и их влияние на репродуктивное здоровье детей и подростков / М.Р. Рахматулина, А.А. Шашкова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. - №4. – С. 30 -37.
96. Ральченко, И.В. Особенности гемостаза при нарушениях функции щитовидной железы / И.В. Ральченко, М.В. Чепис, О.П. Тюшнякова [и др.] [Электронный ресурс] //

Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29540>.

97. Ральченко, И.В. Спонтанная агрегация тромбоцитов и влияние на нее иммуноцитокинов и гормонов при патологии щитовидной железы // И.В. Ральченко, Рудзевич Е.В., Ральченко Е.С. [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2019. - Т. 22. - № 1. - С. 13-16.
98. Родионова, Е.Ю. Клинико-психофизиологические особенности вегетативной дисфункции у девушек с альгодисменореей / Е.Ю. Родионова, Л.С. Чутко // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Медико-биологические науки». – 2016. - № 2. - С. 31-36.
99. Сашкина, А.Е. Некоторые аспекты патогенеза и патогенетического лечения маточных кровотечений пубертатного периода / А.Е. Сашкина, Е.В. Сибирская, Г.В. Порядин // Лечебное дело. – 2017. - № 2. - С. 63-65.
100. Сибирская, Е.В. Аномальное маточное кровотечение пубертатного периода — состояние гормонального фона / Е.В. Сибирская, Л.В. Адамян, С.П. Язык [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. - № 13(4). - С.136-139.
101. Симонова, Т.О. Вегетативные, гормональные и психоэмоциональные особенности женщин с нарушениями овариально-менструального цикла : автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.03.01 / Симонова Татьяна Олеговна. - Курган, 2016. - 24 с.
102. Синьков, С.В. Характеристика гемостаза с позиции энергодефицитных состояний / С. В. Синьков, С. А. Шапошников, Д. С. Величко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. - №3 (132). - С. 143-148.
103. Соловьев, В.Г. Влияние эстрогенов и прогестагенов на биохимический компонент гемостаза, тромбоциты, непрерывное внутрисосудистое свертывание крови и толерантность к тромбину: коррекция их эффектов антиоксидантами / В. Г. Соловьев, А. Ш. Бышевский, И. А. Карпова // Биомедицинская химия. - 2012. - Т. 58. - № 4. - С. 429-437.
104. Сухих, Г.Т. Кровесберегающие технологии у гинекологических больных. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян, В.Н. Серов [и др.] - М. – 2015. – 15 с.
105. Табакман, Ю.Ю. Аномальные маточные кровотечения (АМК) – современные возможности оптимизации тактики лечения / Ю.Ю. Табакман, А.Г. Солопова, А.Х. Биштави [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – №1. – С. 123-128.
106. Тумилович, Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. — 4-е изд., перераб. — М.: Практическая медицина, 2015. — 208 с.

107. Тучкина, М.Ю. Лечение девочек-подростков с неврологическими нарушениями на фоне гинекологической патологии / М.Ю. Тучкина // Международный неврологический журнал. - 2015. - №4(74). - С. 138.
108. Тучкина, И.А Неотложная помощь при пубертатных маточных кровотечениях, осложненных постгеморрагической анемией на фоне экстрагенитальной патологии / И.А Тучкина, Ж.О. Гиленко // Вестник КАЗ НМУ. – 2014. - №4. - С. 26-29.
109. Уварова, Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аномальных маточных кровотечений пубертатного периода: методические указания / Е.В. Уварова, В.О. Андреева, Н.В. Артымук [и др.] - М., 2014. - 30 с.
110. Уварова, Е. В. Показания и особенности использования гестагена дидрогестерона в пубертантном периоде / Е. В. Уварова, Ю.П. Григоренко, И.А. Сальникова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. - №2. - С.48-58.
111. Уварова, Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. - № 1. - С.64-91
112. Уварова, Е.В. Ингибиторы фибринолиза в терапии аномального маточного кровотечения пубертатного периода / Е. В. Уварова, И. А. Сальникова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2015. - N 3. - С. 26-40.
113. Фильгус, Т.А. Ювенильные кровотечения в современной популяции детей и подростков / Т.А. Фильгус, А.Ю. Рудзевич, И.И. Кукарская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. - № 6. - ч. 5. - С. 887-890.
114. Харьковская, М.Н. Особенности эхографических параметров внутренних половых органов у девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода, проживающих в условиях высоких широт / М.Н. Харьковская, Л.Д. Белоцерковцева, Ю.И. Майер // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2013. - Т. 92. - №1. - С. 139 -142.
- 115.Хашенко, Е.П. Выраженность депрессивных симптомов у девочек подросткового возраста с расстройствами менструаций / Е.П. Хашенко, А.В. Баранова // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. – 2017. - № 1(70). - С. 56-69.
116. Хождаева, А.С. Оптимизация лечения девочек-подростков с маточными кровотечениями / А.С. Ходжаева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2016. – №3. - С. 56 – 57.
117. Хурасева, А. Б. Лечебно-профилактические мероприятия у девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода / А.Б. Хурасева // Доктор.Ру. - 2013. - № 1(79). - С. 15-21.

118. Хурасева, А.Б. Дифференцированный подход к профилактике рецидивов маточных кровотечений пубертатного периода / А.Б. Хурасева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. - №2. – С. 46-54.
119. Чепис, М.В. Различия агрегационной активности тромбоцитов в зависимости от патологии щитовидной железы / М.В. Чепис, Русакова О.А., И.Я. Герберт [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. - 2016. - №. 2. - С.71-73.
- 120.Чернышов, В.В. Аномальные маточные кровотечения, обусловленные нарушением овуляции в пубертатном периоде / В.В. Чернышов, А.Е. Сидоров, Ф.В. Орлов // Медицинская сестра. - 2019. - № 21(1). - С. 10-12.
121. Чечулина, О.В. Влияние соматической патологии на репродуктивное здоровье девочек-подростков // О.В. Чечулина, Л.Р. Давлятина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2020. – Т.16. - N1. – С. 116-127.
122. Чутко, Л.С. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков / Л.С. Чутко, Т.Л. Корнишина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - №1. - С. 43 – 49.
123. Шестакова, И.Г. Нарушения менструального цикла в молодом возрасте: новые цели – проверенные средства. Профилактические и лечебные возможности эстроген-гестагенных средств с дроспиреноном. Свежий взгляд на известные данные: информационный бюллетень / И.Г. Шестакова, Х.Ю. Симоновская; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016. – 16 с.
124. Шогирадзе, Л.Д. Кишечный микробиоценоз у девочек с аномальными маточными кровотечениями / Л.Д. Шогирадзе, А.А. Суворова // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. - №1. – С. 57-61.
125. 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. 468-470.
- 126.Яхонтова, М.А. Этапная реабилитация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при маточных кровотечениях пубертатного периода: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Яхонтова Мария Александровна. - Волгоград, 2012.- 144 с.
127. Ящук, А.Г. Особенности формирования репродуктивной системы девочек-подростков с йоддефицитным стоянием / А.Г. Ящук, К.Н. Иванова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2014. - № 6. - С. 50-58.

128. ACOG Committee Opinion № 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign // Journal Obstetrics and Gynecology. - 2015. - 126(6). – P. 143-146.
129. ACOG Practice Bulletin №136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction // Journal Obstetrics and Gynecology. - 2013. - Vol. 122. - P. 176-185.
130. ACOG Committee Opinion № 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in non –pregnant reproductive – aged women // Journal Obstetrics and Gynecology. - 2013. - №121 (4). – P. 891-896.
131. Akgül, S. Premenstrual disorder and the adolescent: clinical case report, literature review, and diagnostic and therapeutic challenges / S. Akgül, N. Kanbur // Internatioional Journal Adolescent Medicine and Health. - 2015. – Vol. 27 (4). - P. 363-368.
132. Alaqlzam, T.S. Treatment Modalities in Adolescents Who Present with Heavy Menstrual Bleeding / T.S. Alaqlzam, A.C. Stanley, P.M. Simpson [et al.] // Journal Pediatric and Adolescent Gynecology. - 2018. - №31(5). - P.451-458.
133. Almahariq, M. Cyclic AMP sensor EPAC proteins and energy homeostasis / M. Almahariq, X. Mei Cheng // Journal Trends Endocrinology and Metabolism. - 2014. - №25. – P. 60-71.
134. Amesse, L.S. Clinical and laboratory characteristics of adolescents with platelet function disorders and heavy menstrual bleeding / L.S. Amesse, T. Pfaff-Amesse, W.T. Gunning [et al.] // Experimental Hematology & Oncology. - 2013. – vol. 2 (1):3 – P. 2-3.
135. Amesse, L.S. Platelet Function Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding: Clinical Presentations, Laboratory Testing and Treatment Options / L.S. Amesse, J.A. French, T. Pfaff-Amesse // Journal Blood Disorders Transfusion. – 2013. - № 5. – P. 186.
136. Başaran, H.O. Dysfunctional uterine bleeding in adolescent girls and evaluation of their response to treatment / H.O. Başaran, S. Akgül, Kanbur N. Oksüz [et al.] // Turkish Journal Pediattics. - 2013. - 55(2). – P. 186-189.
137. Bumbuliene, Z. Abnormal uterine bleeding in adolescents: ultrasound evaluation of uterine volume / Z . Bumbuliene, D. Sragyte, J. Klimasenko [et al.] // Journal Gynecological Endocrinology. – 2018. - № 27. – P. 1-4.
138. Burkhardt, B.E.U. Exercise Performance in Adolescents with Autonomic Dysfunction / B.E.U. Burkhardt, P.R. Fischer, C.K. Brands [et al.] // Journal Pediatric. - 2011. - Vol. 158. - № 1. - P. 15-19.
139. Charania, J.S. Disorder of sexual development in menstrual dysfunction / J.S. Charania, V.V. Salaskar // Journal Obstetrics and Gynaecology of India. – 2014. -Vol. 63. - N3. – P.190–193.

140. Committee on Adolescent Health Care; Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No.580: von Willebrand disease in women // Journal Obstetrics and Gynecology. - 2013. - Vol.122. - P. 1368–1373.
141. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women // Journal Obstetrics and Gynecology. – 2012. – vol. 120(1). – P. 197–206.
142. Cooke, A.G. Iron Deficiency Anemia in Adolescents Presenting with Heavy Menstrual Bleeding / Cooke A.G., McCavit T.L., Buchanan G.R. [et al.] // Journal Pediatric Adolescent Gynecology. - 2017. - №30 (2). – P. 247-250.
143. Critchley, H.O.D. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation / H.O.D. Critchley, J.A. Maybin, G.M. Armstrong et al. // Journal Physiological Reviews. – 2020. – 100(3). - P. 1149 –1179.
144. Davila, J. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescent Girls / J. Davila, E.M. Alderman // Journal Pediatric Annals. - 2020. – vol. 49. - N4. – P.163-169.
145. Deligeoroglou, E. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders / E. Deligeoroglou, V. Karountzos // Journal Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2018. - №48. – P. 51-61.
146. Deligeoroglou, E. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology / E. Deligeoroglou, V. Karountzos, G. Creatsas // Journal Gynecological Endocrinology. – 2013. - 29(1). - P.74–78.
147. Deligeoroglou, E.K. Dysfunctional uterine bleeding as an early sign of polycystic ovary syndrome during adolescence / Deligeoroglou E.K., Creatsas G.K. // Journal Minerva Ginecologica. - 2015. - 67(4). - P. 375-381.
148. Díaz, R. Hemostatic abnormalities in young females with heavy menstrual bleeding / R. Díaz, J.E. Dietrich, D. Jr. Mahoney [et al.] // Journal Pediatric and Adolescent Gynecology. – 2014. - №27. – P. 324–329.
149. Dickerson, K.E. Abnormal Uterine Bleeding in Young Women with Blood Disorders / K.E. Dickerson, N.M. Menon, A. Zia // Journal Pediatric Clinics of North America. – 2018. - № 65(3). – P. 543-560.
150. DiVall, Sara A. The influence of endocrine disruptors on growth and development of children / Sara A. DiVall // Journal Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. – 2013. - №20(1). – P. 50-55.
151. Donato, J. Jr. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction / J. Jr. Donato, R.M. Cravo, R. Frazao [et al.] // Journal Neuroendocrinology. - 2011. - №93 (1). – P. 9-18.

152. Dowlut-McElroy, T. Menstrual patterns and treatment of heavy menstrual bleeding in adolescents with bleeding disorders / T. Dowlut-McElroy, K.B. Williams, S.L. Carpenter [et al.] // Journal Pediatric and Adolescent Gynecology. - 2015. - №28. - P. 499–501.
153. Elmaoğulları, S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents / S. Elmaoğulları, Z. Aycan // Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. – 2018. - №10 (3). – P. 191-197.
154. Finer, L.B., Trends in ages at key reproductive transitions in the United States, 1951–2010 / L.B. Finer, J.M. Philbin // Journal Womens Health Issues. - 2014. - 24(3). – P. 271–279.
155. Fourman, L.T. Neuroendocrine causes of amenorrhea - an update / L.T. Fourman R.K. Fazeli // Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2015. - Vol. 100(3). – P. 812-824.
156. Fruzzetti, F. Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women / F. Fruzzetti, A. M. Campagna, D. Perini [et al.] // Journal Fertility and Sterility. – 2015. – Vol. 104(1). – P. 196–199.
157. Glueck, C.J. Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26 years later / C.J. Glueck, J.A. Morrison, P. Wang [et al.] // Journal Metabolism. - 2013. - № 62 (11). - P. 1597 –1606.
158. Haley, K.M. A Cross-Sectional Study of Women and Girls with Congenital Bleeding Disorders: The American Thrombosis and Hemostasis Network Cohort / K.M. Haley, R.F. Sidonio, S. Abraham [et al.] // Journal Womens Health. - 2020. - 29(5). - P. 670-676.
159. Haley, K.M. Platelet Disorders / K.M. Haley // Journal Pediatrics in Review. - 2020. - N41 (5). – P. 224-235.
160. Handbook of sports medicine and science: the female athlete / Eds. M.L. Mountjoy. – Hoboken, New Jersey: John Wiley and Sons, Inc, 2015. – P. 133.
161. Harroche, A. Ménométrorragies de l'adolescente et de la jeune femme ayant un trouble héréditaire de l'hémostase / A. Harroche, S. Meunier, C. Falaise [et al.] // Journal La Revue du praticien. - 2019. - № 69(4). - P. 417–422.
162. Jacobs, A.M. Oligomenorrhea in the Adolescent / A.M. Jacobs // Journal The Female Patient. – 2012. – Vol. 37, No 1. - P. 19-24.
163. James, A. Evaluation and management of acute menorrhagia In womenwith and without underlying bleeding disorders : consensus from international expert pane / A. James, P. Kouides, R. Abdul-Kadir [et al.] // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. – 2011. - №158(2). – P. 124-134.
164. Karaman, K. Evaluation of the Hemostatic Disorders in Adolescent Girls with Menorrhagia: Experiences from a Tertiary Referral Hospital / K. Karaman, N. Ceylan, E. Karaman [et al.] // Indian Journal Hematology and Blood Transfusion. – 2016. - №32 (3). – P. 356-361.

165. Mills, H.L. Platelet function defects in adolescents with heavy menstrual bleeding / H.L. Mills, M.S. Abdel-Baki, J. Teruya [et al.] // Journal Haemophilia. - 2014. - №20. – P.249–254.
166. Moon, L.M. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents / L.M. Moon, G. Perez-Milicua, J.E. // Journal Dietrich Current Opinion Obstetrics and Gynecology. - 2017. - №29 (5). – P. 328-336.
167. Motta, T. Differential diagnosis and management of abnormal uterine bleeding in adolescence / T. Motta, A.S. Laganà, L.A. Rosa et al. // Minerva Ginecologica. - 2017 Dec. - №69 (6). – P. 618-630.
168. Motta, T. Good Practice in Pediatric and Adolescent Gynecology / T. Motta, A.S. Laganà, S.G. Vitale // Springer International Publishing AG. – 2018. – P. 259.
169. 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.D. Critchley, M.S. Brode [et al.] // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2011. –Vol.113. – P. 3-13.
170. Olowokere, A. E. Menstrual disorders: The implications on health and academic activities of female undergraduates in a federal university in Nigeria / A. E. Olowokere, M. O. Oginni, A. O. Olajubu [et al.] // Journal of Nursing Education and Practice. – 2014. - Vol. 4. - N5. – P. 126–135.
171. Powers, J. M. Hematologic Considerations and Management of Adolescent Girls with Heavy Menstrual Bleeding and Anemia in US Children's Hospitals / J. M. Powers, J.R. Stanek, L. Srivaths [et al.] // Journal Pediatric and Adolescent Gynecology. - 2018.- N31(5). – P. 446-450.
172. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. Obstetrics and Gynecology. - 2013. - №122 (1). – P. 176 -185.
173. Laddad, M. Study of Adolescent Abnormal Uterine Bleeding (AUB) and its Outcome-In Tertiary centre K.I.M.S. Karad / M. Laddad, Kshirsagar Nitin, Patil Sanjaykumar [et al.] // Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences. - 2015. - Vol. 4(69). – P. 12043-12051.
174. Quennell, J. H. Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice / J.H. Quennell, C.S. Howell, J. Roa [et al.] // Journal Endocrinology. – 2011. - №152(4). – P.1541-1550.
175. Robillard, D.T. Extramedullary Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia Presenting as Abnormal Uterine Bleeding: A Case Report / D.T. Robillard, M.A. Kutny, J.H. Chewning [et al.] // Journal Pediatric and Adolescent Gynecology. - 2017 Jun. - № 30(3). – P. 431-434.
176. Seravalli, V. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding / V. Seravalli, S. Linari, E. Peruzzi, M. Dei / Journal Pediatric and Adolescent Gynecology. – 2013. - №26. – P. 285–289.

177. Sezgin, Evin M Ergenlerin Kanama Diyatezi Açısından Değerlendirilmesi / Evin M Sezgin, B Baytan, Meral A // The Journal of Guncel Pediatrics. - 2018. - 16(2). P. - 160-169.
178. Shvhare, S. Endometrial vascular development in heavy menstrual bleeding: altered spatio-temporal expression of endothelial cell markers and extracellular matrix components / Shvhare S. Biswas, J.N. Bulmer, B.A. Innes [et al.] // Journal Human reproduction (Oxford, England). – 2018. - 33(3). - P. 399-410.
179. Skřenková, J. Postmenarcheal irregularities in menstrual cycle in adolescent girls. Pomenarcheální nepravidelnosti menstruace u dospívajících dívek /J. Skřenková // Journal Casopis lekaru českých. - 2018. - №157(7). - P. 343–349.
180. Talib, H.J. Excessive uterine bleeding / H.J. Talib, S.M. Coupey // Journal Adolescent Medicine: state of the art reviews . – 2012. - № 23(1). - P. 53–72.
181. Toxqui, L. A simple and feasible questionnaire to estimate menstrual blood loss: relationship with hematological and gynecological parameters in young women / L. Toxqui, A.M. Perez Granados, R. Blanco Rojo [et al.] // Journal BMC Womens Health. – 2014. – P. 71.
182. Udayashree, V. Adolescent abnormal uterine bleeding (aub) in a tertiary referral hospital: a retrospective study / V. Udayashree, N. Kulkarni, D. Bhat // Indian journal of applied research. - 2018. – №8. – P. 18-21.
183. Vo, K.T. Menstrual bleeding patterns and prevalence of bleeding disorders in a multidisciplinary adolescent haematology clinic / K. T. Vo, L. Grooms, J. Klima [et al.] // Journal Haemophilia. – 2013. – №19. – P. 71–75.
184. Weyand, A.C. Incidence of Thyroid Disease in Adolescent Females Presenting with Heavy Menstrual Bleeding / A.C.Weyand, E.H. Quint, G.L. Freed // Journal of Pediatrics. - 2019. - vol. 212. - P. 232-234.
185. Yaşa, C. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents / C. Yaşa, F. Ugurlucan // Journal of clinical research in pediatric endocrinology.- 2020. – Vol. 12. - P.1-6.
186. Zia, A. Challenges of diagnosing and managing the adolescent with heavy menstrual bleeding / A. Zia, M. Rajpurkar // Journal Thrombosis research. – 2016. - №143. – P. 91-100.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица – 81 Факторы риска возникновения МКПП у девочек-подростков

Фактор риска МКПП	Наличие фактора	баллы
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни 7-8 баллов	да	1
	нет	0
Стрии на коже красно-фиолетового и розового цвета в пубертатном периоде	да	1
	нет	0
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия в возрасте до 1-го года жизни	да	1
	нет	0
Протромбиновый индекс $\leq 71,25\%$	да	1
	нет	0
Длительность менструации $\geq 6,5$ дней	да	1
	нет	0
Суммарный балл полового развития $\leq 9,75$	да	1
	нет	0

С целью прогнозирования риска возникновения маточных кровотечений пубертатного периода у девочек-подростков проводится выявление факторов риска и суммарная оценка баллов для каждой пациентки. Интерпретация результатов проводится исходя из суммы баллов:

- 1 балл – «настораживающий» уровень риска возникновения МКПП
- 2 балла – «высокий» уровень риска возникновения МКПП
- 3-4 балла – «очень высокий» уровень риска возникновения МКПП

