|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

**Российское общество акушеров – гинекологов**

**Межрегиональная общественная организация**

**«Объединение детских и подростковых гинекологов»**

**ФГБУ «Научный̆ Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава РФ**

**Диагностика и лечение**

**аномальных маточных кровотечений**

**пубертатного периода**

**клинические рекомендации**

**2014**

**Резюме**

##### Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода (АМК ПП) — патологические кровотечения, обусловленные функциональными или структурными изменениями эндо-и миометрия у девочек-подростков с возраста менархе до 17 лет включительно. Трудности ведения больных с АМК ПП обусловлены психологическими и физиологическими особенностями детского организма в периоде полового созревания, увеличением частоты гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, при которых АМК у подростков является одним из клинических проявлений.

В клинических рекомендациях представлены современные данные об этиологии, патогенезе, классификации, стандартах диагностики, о методах, рекомендуемых современных отечественными и международными экспертами для остановки кровотечения, о лекарственных препаратах и методах, способствующих регуляции менструаций и профилактики рецидивов АМК ПП, направленных на восстановления адекватного возрасту формирования репродуктивной системы в целях сохранения способности к деторождению в будущем.

**Ключевые слова**

Девочки-подростки, пубертатный период, аномальные маточные кровотечения, диагностика, гормональная терапия, восстановительное лечение, профилактика рецидивов

**Цель**

Повысить эффективность диагностики и лечения АМК ПП и разработать рекомендации по тактике ведения девочек-подростков с АМК ПП врачами акушерами гинекологами, в том числе гинекологами детей и подростков. Следование предлагаемым рекомендациям будет способствовать улучшению ведения подростков с этим гинекологическим заболеванием.

**Результаты**

В представленных клинических рекомендациях изложены современные экспертные сведения об основных принципах ведения подростков с АМК ПП, имеющиеся на момент его опубликования, при получении новых доказательных данных будут внесены соответствующие изменения. Представленную в документе информацию не следует рассматривать как абсолютную необходимость исключительного следования указанным методам лечения, но она позволяет врачу в клинической̆ работе опираться на лучший̆ мировой̆ и отечественный опыт.

Клинические рекомендации предназначены для врачей̆ акушеров - гинекологов, в том числе детского и подросткового возраста, онкологов, врачей̆ семейной̆ медицины, преподавателей̆ медицинских вузов.

**Коллектив авторов**

Уварова Е.В., Андреева В.О., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Буралкина Н.А., Веселова Н.М., Виноградова М.А., Долгушина В.Ф., Коваль И.П., Коколина В.Ф., Кохреидзе Н.А., Кротин П.Н., Кутушева Г.Ф., Мардоян М.А., Мингалева Н.В., Пивень Л.А., Сальникова И.А., Сибирская Е.В., Сутурина Л.В., Ткаченко Л.В., Ульрих Е.А., Федорова Т.А., Халимова Д.Р.

Рецензенты:

Богданова Елена Александровна – д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова.

Кузнецова Ирина Всеволодовна - доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра женского здоровья Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Клинические рекомендации обсуждены и одобрены для утверждения на специальном заседании Российского общества акушеров-гинекологов 27 июня 2014 года на VII региональном форуме «Мать и дитя» в г. Геленджике, Краснодарский край.

**Оглавление**

Ведение ................................................................................................... 5 Критерии доказательности исследований…………………………… 6 Терминология и классификация .......................................................... 10 Эпидемиология, этиология и патогенез............................................... 12 Клиническая картина............................................................................. 16 Диагностика причин АМК............................ ....................................... 17 Дифференцированный диагноз……………………………………….22 Лечение подростков с АМК ……………………………………….... 26 Профилактика и реабилитация больных .......................................... 35 Прогноз ................................................................................................. 36 Список рекомендуемой̆ литературы ................................................... 36

**Введение**

##### Проблема аномальных маточных кровотечений пубертатного периода (АМК ПП) по-прежнему остается актуальной в связи с достаточно высокой их частотой в структуре гинекологических заболеваний (от 10% до 37,3%) и отчетливой тенденцией к затяжному течению с частыми рецидивами у подростков. Свыше 50% всех обращений девочек-подростков к гинекологу составляют маточные кровотечения пубертатного периода. Почти 95% всех влагалищных кровотечений пубертатного периода обусловлены АМК ПП А1. Наиболее часто аномальные маточные кровотечения возникают у девочек-подростков в течение первых трех лет после менархе А2.

##### Аномальные вагинальные кровотечения являются распространенной причиной для беспокойства среди подростков и их семей, вследствие их непредсказуемости. АМК ПП рассматривается одним из главных поставщиков услуг здравоохранения, в том числе для оказания скорой и неотложной помощи. АМК ПП негативно влияют на будущую репродуктивную способность больных с рецидивами АМК ПП. Наиболее тяжелыми осложнениями АМК ПП являются: синдром острой кровопотери, который, однако, редко приводит к летальным исходам у соматически здоровых девочек, а так же анемический синдром, выраженность которого определяется интенсивностью АМК ПП и его длительностью. Летальность у девочек-подростков с АМК ПП чаще всего обусловлена острыми полиорганными нарушениями в результате тяжелой анемии и гиповолемии, осложнениями переливания нативной крови и ее компонентов, развитием необратимых системных нарушений на фоне хронической железодефицитной анемии у девочек с длительными и рецидивирующими маточными кровотечениями.

До настоящего времени многие акушеры-гинекологи, оказывающие помощь девочкам, не уделяют должного внимания расстройствам менструаций в первые два года после менархе. Причина подобного отношения в распространенном заблуждении, что нерегулярные менструации и маточные кровотечения у подростков являются естественной особенностью периода полового созревания. В конкретном случае можно выделить какую-либо причину возникновения маточных кровотечений пубертатного периода. Однако следует признать, что природа этих заболеваний чаще всего обусловлена комплексом причин. Полиэтиологичность и многообразие форм АМК в пубертатном возрасте нередко приводят к запаздыванию лечебных мероприятий, либо усложняют лечение из-за необходимости изменения терапевтических подходов. Чаще всего это выражается несвоевременной или неадекватной оценкой эндокринных нарушений или структурных мальформаций и опухолевых образований в эндометрии, сосудистой сети, миометрии. Не менее важно подчеркнуть отсутствие должного внимания к психоэмоциональным нарушениям в клинике маточных кровотечений в период полового созревания.

Предлагаемые в настоящее время способы гемостаза, а также последующие терапевтические приемы нормализации менструального цикла заключаются, в основном, в назначении гормональных препаратов. Однако эффективность данного подхода нередко снижается из-за плохой переносимости пациентками гормонотерапии вследствие сопутствующей патологии. Нередко кратковременный эффект лечения гормональными препаратами довольно быстро сменяется рецидивом основного заболевания, либо ведет к обострению сопутствующей патологии. Следовательно, проблему эффективности гормональной терапии больных с АМК ПП нельзя считать в полной мере решенной. Очевидна необходимость более четкого обоснования терапевтической тактики и профилактических мероприятий при АМК ПП у девочек-подростков.

**Критерии доказательности исследований**

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:** консенсус экспертов и оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой. Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций позволяет практикующему врачу ориентироваться в огромном количестве экспериментальных и клинических данных. Категорий доказательности исследования может быть несколько (от 3 до 5–7). Их обозначают латинскими цифрами и чем меньше цифра, тем большую достоверность имеют результаты данного исследования. В представленных рекомендациях учтены мнения, основанные на I-III уровнях доказательств (таблица 1).

Таблица 1

**Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций**

|  |  |
| --- | --- |
| **Уровни доказательств** | **Описание** |
| I++ | Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок |
| I+ | Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок |
| I- | Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок |
| II++ | Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| II+ | Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| II- | исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной |
| III | Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев |
| IV | Мнение экспертов |

**Методы, использованные для анализа доказательств:** Обзоры опубликованных мета-анализов и систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств:**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использовалась рейтинговая схема оценки силы рекомендаций для, чтобы убедиться в ее валидности (таблица 2). Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблица 2

**Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций**

|  |  |
| --- | --- |
| **Сила** | **Описание** |
| **А** | По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как I++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как I+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов |
| **В** | группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как II++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как I++ или I+ |
| **С** | группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как II+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как II++ |
| **D** | Доказательства уровня III или IV или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как II+ |

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs):** Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидизации рекомендаций:** внешняя экспертная оценка, внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидизации рекомендаций:** настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых акушеров-гинекологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики. Предварительная версия была так же направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов. Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка:** предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте Минздрава России, для того, чтобы любые специалисты, компетентные в проблеме АМК ПП имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций. Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа:** для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

**Основные рекомендации:** сила рекомендаций (А-D), уровни доказательств (I++, I+, I-, II++, II+, II-, III, IV) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

**Терминология и классификация**

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода (АМК ПП) — кровотечения из матки, не соответствующие параметрам нормальной регулярной менструации (5-80 мл/4-8 суток/каждые 21-45 дней), вызывающие физический и психический дискомфорт у девочек-подростков с возраста менархе до 17 лет включительно.

**Аббревиатура**: АМК ПП. Термин ювенильные маточные кровотечения (ЮМК) в настоящее время не употребляется.

**МКБ–10:** N92.2Избыточные менструации в пубертатном периоде (excessive menstruation at puberty), в том числе чрезмерное кровотечение, ассоциированное с установлением менструаций(excessive bleeding associated with onset of menstrual periods); пубертатная меноррагия (pubertal menorrhagia); пубертатные кровотечения (puberty bleeding).

**Понятие регулярности менструаций у современных подростков**

* Регулярными считаются менструации, возникающие в пределах 2-20 дней от ожидаемого срока.
* C менархе до возраста 17 лет включительно продолжительность нормативного межменструального периода может колебаться от 21 до 45 дней, длительность менструации – от 4 до 8 дней и менструальная кровопотеря – от 5 до 80 мл.
* Многие подростки имеют нерегулярные менструации в течение 2-3 лет с менархе, но без кровотечений, что требует выяснения причин отклонений гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений А46,50.

**Классификация АМК ПП**

Официально принятой международной классификации маточных кровотечений пубертатного периода не существует.

До 2009 года при определении типа маточного кровотечения у девочек-подростков учитывались клинические особенности маточных кровотечений, обозначаемые как полименоррея, метроррагия и менометроррагия А28.

Меноррагией (гиперменорреей) обозначали маточное кровотечение у больных с сохраненным ритмом менструаций, у которых продолжительность кровяных выделений превысила > 7 дней и кровопотеря - > 80 мл, имеется незначительное количество сгустков крови в обильных кровяных выделениях, отмечено появления гиповолемических расстройств в менструальные дни и наличие железодефицитной анемии средней и тяжелой степени выраженности.

Полименорреей – маточные кровотечения, возникающие на фоне регулярного укороченного менструального цикла (<21 дня).

Метроррагией и менометроррагией – маточные кровотечения, не имеющие ритма, часто возникающие после периодов олигоменореи и характеризующиеся периодическим усилением кровотечения на фоне скудных или умеренных кровяных выделений А4.

В 2009 году члены международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) утвердили термин «аномальные маточные кровотечения» (АМК), подразумевающий любое МК, не отвечающее возрастным параметрам нормальной менструации А36. Практическая целесообразность термина обеспечила принятие его к использованию экспертами ВОЗ, Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), Национального института здоровья США (NIH), Американского колледжа акушеров-гинекологов (ACOG), Королевского колледжа акушеров-гинекологов Великобритании (RCOG), Европейского колледжа акушеров-гинекологов (ECOG), Новозеландского колледжа акушеров-гинекологов (RANZCOG).

Следует отметить, что к АМК относятся кровотечения из тела и шейки матки, но не из влагалища и вульвы.

В соответствии с классификацией при определении клинического варианта аномального маточного кровотечения у девочек-подростков, по аналогии с женщинами репродуктивного возраста, учитываются клинические особенности и причина его возникновения.

**Острое АМК** **в пубертатном периоде** представляет собой эпизод обильного (интенсивного) кровотечения, требующее срочного вмешательства с целью предотвращения дальнейшей кровопотери. Острое AМК может возникнуть на фоне давно существующего хронического АМК или возникнуть остро и никогда не встречаться ранее К острому АМК следует относить тяжелое менструальное кровотечение (heavy menstrual bleeding, HMB), подразумевающее более обильную по объему и/или длительности менструацию. При этом выраженность анемии не является обязательным критерием тяжелого МК. Основным компонентом тяжелого МК является выраженный физический и эмоциональный дискомфорт пациентки А53.

**К хроническому АМК** **ПП** относят аномальное по объему, регулярности и/или частоте маточное кровотечение, которое наблюдается в течение большинства дней в последние 6 месяцев. В эту категорию АМК причисляются нерегулярные (irregular menstrual bleeding) и длительные менструальные кровотечения (prolonged menstrual bleeding). Хроническое АМК, как правило, не требует незамедлительного врачебного вмешательства.

**Межменструальное маточное кровотечение** (**ММК ПП**) возникает между четко предсказуемыми сроками циклического менструального кровотечения. По мнению международных экспертов FIGO, это определение должно заменить ранее употреблявшийся термин «метроррагия», от которого наряду с рядом других терминов рекомендовано отказаться А42.

### Этиология:

С учетом этиологии АМК ПП следует распределять по следующим 5 категориям А43,44,49:

**Обусловленные патологией матки:**

* связанные с беременностью (самопроизвольное и медикаментозное прерывание беременности, плацентарный полип, остатки плодного яйца, врастание плаценты, трофобластическая болезнь, нарушенная эктопическая беременность);
* заболевания шейки матки (эндометриоз шейки, цервицит, полип эндоцервикса, рак шейки матки и другие новообразования шейки матки, лейомиома матки с шеечным расположением узла);
* заболевания тела матки (лейо-, ангио-, фибромиома матки, полип эндометрия, аденомиоз, узловая форма эндометриоза матки, гиперпластические процессы эндометрия и рак эндометрия, саркома тела матки, генитальный туберкулез, артерио-венозная аномалия матки);
* дисфункция эндометрия, в том числе овуляторные кровотечения, кровотечения на фоне хронического эндометрита, кровотечения при повышенном уровне секреции эндометрием вазоконстрикторов (ПГ-F2-α и эндотелина-1) и факторов тканевого тромбообразования, либо при пониженной секреции эндометрием вазодилятаторов (ПГ-I2 и ПГ-E2) и активаторов плазминогена. Кровотечение поддерживается повышенным образованием простагландинов в длительно пролиферирующем эндометрии. Продолжительность и обильность кровотечений может быть обусловлены недостаточной вазоконстрикцией сосудов, вторичными нарушениями в свертывающей системе крови, нарушениями процессов регенерации эндометрия; неполноценной десквамацией морфологически измененного эндометрияА34.

**Не связанные с патологией матки:**

* заболевания придатков матки (кровотечения после резекции или удаления яичника, на фоне редукции или персистенции фолликулярной кисты яичника или кисты желтого тела, на фоне развития гормонально активной опухоли яичника, на фоне воспалительных процессов в придатках матки);
* на фоне гемофилических заболеваний и нарушений системы гемостаза А37.

**Ановуляторные кровотечения:**

* основной причиной АМК ПП является нарушения формирования репродуктивной системы в сроки близкие к менархе (до 3 лет). У девочек-подростков с маточными кровотечениями имеется дефект отрицательной обратной связи яичников и гипоталамо-гипофизарной области ЦНС В47,48. Характерное для периода полового созревания увеличение уровня эстрогенов не приводит у подобных девочек к уменьшению секреции ФСГ, что, в свою очередь, вызывает стимуляцию роста и развития сразу многих фолликулов. Сохранение более высокой, чем в норме, секреции ФСГ при дискоординированной разноамплитудной секреции ЛГ является фактором, тормозящим выбор и развитие доминантного фолликула из множества одновременно созревающих полостных фолликулов. Отсутствие овуляции и последующей выработки прогестерона желтым телом создает состояние хронического влияния эстрогенов на органы мишени, в том числе на эндометрий. Когда пролиферирующий эндометрий переполняет полость матки, на отдельных участках возникают нарушения трофики, с последующим локальным отторжением и кровотечением. В тоже время у подобных больных даже одной случайной овуляции бывает достаточно для временной стабилизации эндометрия и более полноценного его отторжения без кровотечения В5,41.
* причиной АМК ПП являются проблемы, связанные с овуляторной дисфункцией на фоне избыточной массы тела и ожирении, дефицита или резкого изменения массы тела.
* ановуляторные маточные кровотечения случаются у девочек-подростков, находящихся в остром или хроническом стрессе, у профессиональных спортсменок, чаще у атлетов.
* АМК ПП часто сопровождают прогрессивное течение заболеваний щитовидной железы, печени, почечной недостаточности, врожденной дисфункции коры надпочечников, гиперпролактинемии, синдрома и болезни Кушинга, заболеваний нервной системы и др.) А49.

**Кровотечения, обусловленные ятрогенными факторами:**

* кровотечение из зоны биопсии шейки матки,
* на фоне применения препаратов, содержащих эстрогены и прогестины, в том числе в составе КОК и заместительной гормональной терапии, тетостерона, модуляторов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, глюкокортикоидов, НПВС, антикоагулянтов и антиагрегантов, антипсихотиков и других системных или локальных агентов,
* кровотечения, возникшие в результате аборта или других хирургических вмешательств,
* кровотечения на фоне внутриматочных контрацептивных средств у сексуально активных подростков А41,42.

**Не классифицированные кровотечения:**

* вследствие артерио-венозных мальфораций
* на фоне гипертрофии миометрия
* ассоциированные с определенными системными и хромосомными заболеваниями
* прочие А36

В соответствии с основной причиной, вызвавшей кровотечение, эксперты рабочей группы ФИГО предложили использовать классификационную систему PALM - COEIN.

К группе PALM относятся АМК, вызванные структурными объективными причинами, которые могут быть оценены с помощью методов визуализации и/или гистопатологии: **P**olyp (полип), **A**denomyosis (аденомиоз), **L**eiomyoma (лейомиома), **M**alignancy (малигнизация) и hyperplasia (гиперплазия).

В группу COEIN предложено относить АМК, причины которых, не поддаются объективизации (не структурные): **C**oagulopathy (коагулопатия), **O**vulatory dysfunction (овуляторная дисфункция), **E**ndometrial (эндометриальная), **I**atrogenic (ятрогенная), и **N**ot yet classified (еще не классифицированная, так как редко встречается или четко не определена).

Базовая классификационная система отражает только наличие (1) или отсутствие (0) конкретной причины, что облегчает и оптимизирует выбор дальнейшей тактики ведения больных. При использовании указанной классификации рабочий диагноз может быть представлен соответствующей аббревиатурой. Например, у больной с аномальным маточным кровотечением на фоне ановуляции и эндометрита - АМК ПП P0A0L0M0 – C0O1E1I0N0 или в коротком варианте – АМК ПП O1E1.

Девочки-подростки с AМК могут иметь 0, 1 или множественные факторы, вносящие непосредственный вклад в развитие АМК. С другой стороны, может быть выявлена указанная в системе патология, которая у конкретной больной не явилась причиной АМК. Следовательно, обследование девушек с AМК должно быть всесторонним и тщательным в зависимости от клинической ситуации и доступных ресурсов. При постановке клинического диагноза следует использовать общепринятые международные нозологические классификации ВОЗ или FIGO.

**Диагностика:**

Диагноз МК ПП является сугубо клиническим и устанавливается на основании жалоб и анамнестических данных пациента, клинико-функционального обследования.

Диагностические процедуры используют для уточнения источника (маточное или не маточное), генеза (органическое или дисфункциональное) и характера кровотечения.

При оценке жалоб больных с АМК ПП уточняют интенсивность и длительность кровяных выделений из половых путей, наличие болей внизу живота, в том числе в дни кровотечения, ранних симптомов беременности, сопутствующих проявлений анемии и других жалоб С39.

**Критериями маточного кровотечения являются:**

• Продолжительность постоянных кровяных выделений из влагалища больше 7 дней, а также кратковременные (меньше 2 дней) повторяющиеся кровяные выделения на фоне укорочения (менее 21 дня) или удлинения (более 45 дней) менструального цикла А6,

• кровопотеря более 80 мл или субъективно более выраженная по сравнению с обычными менструациями А6,

• наличие межменструальных или посткоитальных (у сексуально активных подростков) кровяных выделений А6.

**Клиническими критериями выраженности кровотечения по шкале Мэнсфилда-Водэ-Йоргенсена являются:**

* Скудное (мажущее) - одна или две капли или мазок крови на прокладке или верхушке тампона (для сексуально-активных подростков – в менструальной чаше);
* Очень легкое – слабое пропитывание гигиенического средства со впитываемостью "light"/"normal", смена которого через положенные по аннотации гигиенического средства каждые 6 часов гарантирует от протекания, притом, что можно менять его по желанию и чаще;
* Легкое кровотечение – неполное пропитывание гигиенического средства со впитываемостью "light"/"normal", смена которого через положенные по аннотации гигиенического средства каждые 6 часов также гарантирует от протекания, притом, что можно менять его по желанию и чаще;
* Умеренное – требуется обязательная смена полностью пропитанного гигиенического средства "normal» каждые 3-4 часа;
* Обильное – необходима смена полностью пропитанного гигиенического средства высокой впитывающей способности каждые 3-4 часа;
  + Интенсивное (тяжелое) - вынужденная смена гигиенического супер-впитывающего средства каждые 2 и менее часа. В38.

**Оценка объема кровопотери по индексу Альговера (отношение пульса к величине систолического АД)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Объем кровопотери** | **Индекс Альговера** |
| Умеренное менструальное кровотечение | ≈ 0,5 |
| 1 – 1,2 л (20 % ОЦК) | ≈ 1 |
| 1,5 – 2 л (30 – 40 % ОЦК) | ≈ 1,5 |
| более 2,5 л (50 % ОЦК) | ≈ 2 |

**Алгоритм начального обследования девочек с АМК ПП** А**57:**

**Анамнестическое обследование:**

Уточнение наличие указаний на наличие у родственниц 1-2 степени родства патологии системы гемостаза, аутоиммунных, эндокринных и злокачественных заболеваний, выяснение перенесенных и сопутствующих системных и эндокринных заболеваний, репродуктивного анамнеза у сексуально активных подростов, вида и продолжительности медикаментозного и немедикаментозного лечения, пищевых приверженностей, вида увлечений и профессиональных занятий. Выявление факторов риска и проявлений девиантного поведения, стрессорных факторов В32,43,44.

**Физикальное обследование:**

Сопоставление степени физического и полового созревания по Таннеру с возрастными нормативами, осмотр состояния кожных покровов (петехии, экхимозы, полосы растяжения, угревые высыпания, гирсутизм, ИМТ, индекса талия-бедра В46.

**Оценка особенностей становления и характера менструаций (меноциклограммы).**

Уточнение возраста менархе, так как АМК ПП, обусловленные дефектами системы гемостаза чаще всего имеют девочки с ранним (до 10 лет) менархе, тогда как ановуляторные АМК ПП чаще возникают у девочек и с поздним (15 лет и позже) менархе В3,50.

**Уточнение психологических особенностей пациентки:**

• Особенностью клинико-психологического портрета девочек с АМК, возникшем на гипоэстрогенном фоне является хрупкое телосложение, значительное отставание уровня полового развития от сверстниц при высокой готовности к стрессовым реакциям на фоне стремления превосходить окружающих во всем (перфекционизм).

• При АМК у девочек с нормальным эстрогенным фоном имеется гармоничное физическое и половое развитие при выраженной склонности к тревожно-депрессивным психическим расстройствам.

• При АМК, которое развилось на гиперэстрогенном фоне, выявляется дисгармоничное ускорение развития молочных желез и внутренних половых органов в сочетании с физической акселерацией при замедленном психосоматическом развитии С32.

**Лабораторные диагностика и дополнительные методы обследования:**

Общий анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, гематокрита показан всем больным с АМК ПП В5. По данным гемограммы слабым следует считать маточное кровотечение при гемоглобине > 120 г/л; умеренным – при гемоглобине, равным 100 - 120 г/л и при стабильных показателях гемодинамики, средне-обильным - при гемоглобине, равным 80 - 100 г/л и при стабильных показателях гемодинамики; обильным – при гемоглобине < 70 г/л или нестабильных показателях гемодинамики. Может быть выявлено уменьшение MCV, MCH (микроцитоз).

* Определение в сыворотке крови больной с АМК β - субъединицы ХГ, особенно у сексуально-активных девочек-подростков или при подозрении на изнасилование.
* Оценка времени кровотечения, характеризующего функцию тромбоцитов и состояние капилляров (по Дуке в норме 2-4 мин.).
* Гемостазиограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время и индекс, активированное время рекальцификации) и оценка времени кровотечения позволят исключить грубую патологию свертывающей системы крови C6.

Таблица 1

Диагностические признаки коагулопатий у девушек с АМК ПП А12

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тест | Аномальный результат | Предположительный диагноз |
| Количество тромбоцитов | Снижение ниже 150 тыс/мкл | Тромбоцитопения |
| Время кровотечения | Более 9 минут | Сосудистые аномалии, тромбоцитопатии (тромбастения Гланцмана) или болезнь Виллебранда |
| Протромбиновое время | Удлинение более 17 секунд | Дефицит факторов свертывания: фибриногена, II, VII, X |
| Активированное частичное тромбопластиновое время | Удлинение более 34 секунд | Дефицит факторов свертывания: фактора Виллебранда, II, V, VIII, IX, X, XI, фибриногена |

• Микроскопия мазка (окраска по Граму) и ПЦР-диагностика в реальном времени пристеночного микробиоценоза у всех больных с АМК, хламидиоза, гонореи, вируса простого герпеса, папилломы человека, цитомегаловирусов, мико- уреаплазмоза в соскобе со стенок влагалища и из цервикального канала у сексуально активных девочек-подростков.

• Оценка уровня гормонов крови рассматривается малоинформативным при выяснении причины АМК ПП, но имеет практическое значение при проведении обследования девочек-подростков после остановки кровотечения по показаниям: для уточнения функции щитовидной железы (ТТГ, свободного тироксина и по показаниям антител к тиреопероксидазе) С6, для исключения синдрома поликистозных яичников, метаболического синдрома и неклассической врожденной дисфункции коры надпочечников (эстрадиола, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, андростендиола, 17-гидроксипрогестерона, суточного ритма кортизола, антимюллерова гормона, ЛГ, ФСГ,), гиперпролактинемии (пролактина), ановуляторного характера маточного кровотечения (прогестерона в сыворотке крови за 7 дней до ожидаемой менструации).

• Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, креатинин, общий и прямой билирубин, мочевина).

* Для исключения воспалительных изменений исследуется уровень С-реактивного белка.
* Определение содержания в сыворотке крови ферритина и трансферрина необходимо для диагностики железодефицитной анемии у больных с АМК ПП. Сывороточный ферритин – это гликопротеин, который вне воспалительного процесса отражает запасы железа в организме (являясь неспецифическим маркером воспаления, ферритин повышается в ответ на воспалительный процесс вне зависимости от истинных показателей феррокинетики). Но это первый и основной показатель, который снижается при недостатке железа. Кроме того, значение его не меняется в случае приема препарата железа накануне исследования (в отличие от железа сыворотки), поэтому именно ферритин является основным тестом для выявления железодефицита. Начальный этап формирования дефицита железа – истощение его запасов в организме, измеряемого уровнем сывороточного ферритина. Снижение ферритина менее 15 мг/дл является четким подтверждением железодефицита. При уровне ферритина ниже 30 мг/дл можно говорить об истощении необходимых запасов железа в организме и необходимости назначения препаратов железа в случае наличия факторов риска развития анемии. Необходимо помнить о ложно-нормальных (либо повышенных) значениях ферритина, которые могут регистрироваться при наличии воспалительного процесса. Железо и общая железосвязывающая способность сыворотки являются ненадежными индикаторами обеспечения организма железом в связи с влиянием употребления железа, суточными колебаниями значений. Дополнительным маркером дефицита железа может служить повышение уровня трансферрина.

**Таблица 2**

**Основные дифференциально-диагностические признаки железодефицитной анемии (ЖДА) и анемии хронических заболеваний (АХЗ)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Основные признаки** | **ЖДА** | **АХЗ** |
| Сывороточное железо | снижено | норматив или снижено |
| Насыщение трансферрина железом | снижено | норматив или снижено |
| ОЖСС | повышена | норматив или снижено |
| Сывороточный ферритин | снижен | повышен |
| Количество ретикулоцитов на 5-8 сутки фоне применения препаратов железа | повышено | не изменено |

**Инструментальные методы исследования:**

Вагиноскопия и данные осмотра позволяет исключить наличие инородного тела во влагалище, кондилом, красного плоского лишая, новообразования влагалища и шейки матки. Оценивают состояние слизистой влагалища и эстрогенную насыщенность вульвы, стенок влагалища и шейки матки А29:

• избыточная эстрогенная насыщенность половых органов проявляется хорошим тургором кожи вульвы, выраженной складчатостью слизистой влагалища, утолщением края гимена, цилиндрической формой шейки матки, покрытой многослойным плоским эпителием, выраженным симптомом зрачка, наличием обильных прожилок слизи в кровяных выделениях из цервикального канала;

• недостаток эстрогенной насыщенности половых органов проявляется сниженным тургором и истончением кожи вульвы, бледностью слабо складчатой слизистой оболочки влагалища, утончением края гименального кольца, наличием зоны эктопии на влагалищной части субконической или конической шейки матки, кровяных выделений без примеси слизи;

• полноценная эстрогенная насыщенность обеспечивает отсутствие отклонений формы и окраски вульвы и слизистой оболочки влагалища, размеров шейки матки и состояния эпителия цервикального канала от возрастных нормативов.

Эхография органов малого таза позволяет уточнить размеры матки и эндометрия для исключения беременности, порока матки (двурогая, седловидная матка), патологии тела матки и эндометрия (аденомиоза, миомы матки, полипов или гиперплазии, аденоматоза и рака эндометрия, эндометрита, внутриматочных сращений), оценить размеры, структуру и объем яичников, исключить функциональные кисты и объемные образования в придатках матки А9. Предпочтение отдается трансректальному исследованию после проведения предварительной беседы с разъяснением последовательности действий в ходе исследования. Необходимо получение согласия девочки в возрасте 15 лет и старше или законного представителя девочки в возрасте до 15 лет на трансректальное УЗ-исследование. Рекомендуется выполнение комплекного УЗИ органов малого таза с допплерометрией сосудов на 3–5-й день спонтанного или индуцированного препаратом, содержащим дидрогестерон (при задержке очередной менструации более 45 дней) менструального цикла (синхронно с гормональным обследованием).

Магнитно-резонансная томография применяется в целях уточнения наличия порока развития матки, локализации лейомиомы матки, локализации и распространенности генитального эндометриоза, как причин АМК, обусловленного органическими изменениями матки.

**Алгоритм инструментального обследования больных с АМК ПП** В63**:** \* - АМК: - L, - A, - M, - P, - O, - I, - N соответственно классификации PALM-COEIN

### Показания к консультации других специалистов:

###### Консультация эндокринологом С12 при подозрении на патологию щитовидной железы (клинические симптомы гипо- или гипертиреоза, диффузное увеличение или узловые образования щитовидной железы при пальпации)

###### Консультация гематологом С12 при дебюте АМК ПП с менархе, указаниях на частые носовые кровотечения, возникновение петехий и гематом, повышенную кровоточивость при порезах, ранениях и оперативных манипуляциях, выявлении удлинения времени кровотечения;

###### Консультация фтизиатром при АМК ПП на фоне длительного стойкого субфебрилитета, ациклическом характере кровотечений, нередко сопровождающимся болевым синдромом, отсутствии патогенного инфекционного агента в отделяемом урогенитального тракта, относительном или абсолютном лимфоцитозе в общем анализе крови, положительными результатами туберкулиновой пробы.

###### Консультация терапевтом при АМК ПП на фоне хронических системных заболеваний, в том числе заболеваний почек, печени, легких, сердечно-сосудистой системы и пр.

Дифференциальный диагноз

Основной целью дифференциальной диагностики маточных кровотечений пубертатного периода являются уточнение основных факторов, провоцирующих развитие АМК ПП. Дифференциальный диагноз следует проводить со следующими состояниями и заболеваниями:

**Осложнения беременности у сексуально активных подростков**

Жалобы и данные анамнеза, позволяющие исключить прерывающуюся беременность или кровотечение после состоявшегося аборта, в том числе у девочек-подростков, отрицающих сексуальные контакты, уточняются в первую очередь. Кровотечение возникает чаще после непродолжительной задержки свыше 42 дней, реже при укорочении менструального цикла менее 21 дня или в сроки близкие к ожидаемой менструации. В анамнезе, как правило, имеются указания на половые контакты в предыдущем менструальном цикле. Больные отмечают жалобы на нагрубание молочных желез, тошноту. Кровяные выделения, как правило, обильные со сгустками, с кусочками тканей, нередко, болезненные. Имеются положительные тесты на беременность (определение β-субъединицы ХГ в сыворотке крови больной) C11,51.

**Дефекты свертывающей системы крови**

В целях исключения дефектов свертывающей системы выясняются данные семейного анамнеза (склонность к кровотечениям у родителей) и анамнеза жизни (носовые кровотечения, удлиненное время кровотечения при хирургических манипуляциях, частое и беспричинное возникновение петехий и гематом). Маточное кровотечение, возникшее на фоне болезней системы гемостаза, как правило, возникает и циклически повторяется с менархе. Данные осмотра (бледность кожных покровов, кровоподтеки, петехии, желтизна окраски ладоней и верхнего неба, гирсутизм, стрии, угри, витилиго, множественные родимые пятна и пр.) и лабораторных методов исследования (гемостазиограмма, общий анализ крови, тромбоэластограмма, определение основных факторов свертывания) позволяют подтвердить наличие патологии системы гемостаза.

Начальный скрининг на основную патологию гемостаза проводится у больных с АМК ПП при выявлении любого из следующих признаков: чрезмерная менструальная кровопотеря с менархе, указание на продолжительное кровотечение в результате ранения и во время любого хирургического вмешательства и медицинских процедур. Поиск патологии системы гемостаза должен проводиться и у больных, имеющих два и более из следующих симптомов: появление синяков от ушибов 1–2 раза в месяц, носовое кровотечение 1–2 раза в месяц, частая кровоточивость десен, неблагоприятный семейный анамнез по нарушению гемостаза А37.

При положительном результате начального скрининга необходимо дальнейшее тестирование и консультация у гематолога. Тесты включают определение фактора Виллебрандта, ко-фактора ристоцетина и др. При снижении ристоцетин-кофакторной активности менее 40% диагноз болезни Виллебранда подтверждается, далее при более детальном обследовании в специализированном гематологическом центре уточняется тип болезни Виллебранда, т.к. от типа заболевания зависит выбор терапевтических мероприятий. При нормальных значений ристоцетин-кофакторной активности, ведущую роль приобретает значение концентрации фактора VIII (при ее снижении есть вероятность 2 типа болезни Виллебранда). Пациентка с положительным результатом скрининга должна быть отнесена к категории АМК ПП C1. Важно отметить, что к этой категории должны быть отнесены также пациентки, получающие антикоагулянтную терапию.

**Полипы шейки и тела матки**

Маточные кровотечения, как правило, ациклические с короткими светлыми промежутками, выделения умеренные, нередко с тяжами слизи. При эхографическом исследовании нередко определяется образование участков уплотнения в структуре эндометрия. Полип эндометрия на 4-6 день менструального цикла имеет четкие контуры, овоидную форму, и нередко, в его ножке возможна визуализация сосуда. Диагноз подтверждается данными гистероскопии и последующего гистологического исследования удаленного образования эндометрия А10.

**Узловая, очаговая, диффузная форма эндометриоза матки**

Маточное кровотечение пубертатного периода на фоне аденомиоза характеризуется выраженной дисменореей, как правило, с менархе, длительными мажущими кровяными выделениями с характерным коричневым оттенком до и после менструации. Диагноз подтверждается данными эхографии в 1-ю и 2-ю фазы менструального цикла и гистероскопии (у больных с выраженным болевым синдромом и при отсутствии эффекта медикаментозной терапии) А7.

**Воспалительные заболевания органов малого таза**

Как правило, маточное кровотечение имеет ациклический и рецидивирующий характер, возникает после переохлаждения, незащищенных, особенно случайных или неразборчивых половых контактов у сексуально активных подростков. Общеизвестным фактором риска является новая половая связь в течение предшествующих началу заболевания 90 дней А66,67. АМК ПП на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза возможно у девочек, никогда не имевших половых контактов. Отмечаются боли внизу живота, дизурия, оральная гипертермия, обильные патологические бели вне менструации, приобретающие резкий неприятный запах на фоне кровотечения. При ректоабдоминальном исследовании пальпируется увеличенная в размерах размягченная матка, определяется пастозность тканей в области придатков матки, исследование, как правило, болезненное. Данные бактериологического исследования (микроскопия мазков с окраской по Граму, ПЦР диагностика в реальном времени соскоба со слизистой оболочки влагалища и цервикального канала на наличие ИППП, бактериологический посев из цервикального канала) способствуют уточнению диагноза В14.

**Травма стенки влагалища или инородное тело во влагалище**

Требуется исключение кровотечения из нижних половых путей (вульвы и влагалища) в сочетании с кровотечением из матки у девочек, подвергшихся сексуальному насилию, из рваных ран, полученных в результате травматизма, повреждений, возникших в результате аборта или другого хирургического вмешательства. Возможны случаи сознательного самоповреждения стенок влагалища и шейки матки, имитирующие маточные кровотечения у девочек-подростков с психосоматическими расстройствами по типу патомимии. Для диагностики необходимо обязательное выяснение анамнестических данных, уточнение психического статуса и выполнение вагиноскопии В15.

**Синдром поликистозных яичников**

При АМК ПП у девочек с синдромом поликистозных яичников наряду с жалобами на задержки менструаций, избыточный рост волос, простые угри на лице, груди, плечах, спине, ягодицах и бедрах имеются указания на расстройство менструации по типу олигоменореи или вторичной аменореи, увеличенные в объеме яичники (более 10 куб. см) с мелкими жидкостными включениями диаметром 3-6 мм в количестве более 12 в одном планарном срезе В12,13.

**Гормон-продуцирующие опухоли яичников**

АМК ПП может явиться первым симптомом эстрогенпродуцирующих опухолей или опухолевидных образований яичников. Уточнение диагноза возможно после ультразвукового и МР-исследования половых органов с определением объема и структуры яичников, определения уровня эстрогенов в венозной крови и онкомаркеров (СА-125, HE4) В13.

**Нарушение функции щитовидной железы**

АМК ПП возникают, как правило, у больных с субклиническим или клиническим гипотиреозом. Больные с АМК ПП на фоне гипотиреоза имеют жалобы на зябкость, отечность, увеличение массы тела, снижение памяти, сонливость, депрессию. При гипотиреозе пальпация и ультразвуковое исследование с определением объема и структурных особенностей щитовидной железы позволяют выявить ее увеличение, а осмотр больных – наличие сухой субэктеричной кожи, пастозности тканей, одутловатости лица, глоссомегалию, брадикардию, увеличение времени релаксации глубоких сухожильных рефлексов. Уточнить функциональное состояние щитовидной железы позволяет определение содержания ТТГ, свободного тироксина и по показаниям антител к тиреопероксидазе в венозной крови В6.

**Гиперпролактинемия**

Для исключения функциональной или опухолевой гиперпролактинемии, как причины АМК ПП, после остановки кровотечения показано определение содержания пролактина в венозной крови, рентгенография костей черепа с прицельным изучением размеров и конфигурации турецкого седла или МРТ головного мозга. Проведение пробного лечения допаминомиметиками или растительными блокаторами допаминовых рецепторов у больных с АМК ПП, возникших вследствие гиперпролактинемии, способствует восстановлению ритма и характера менструаций в течение 4 месяцев С16.

ЛЕЧЕНИЕ АМК ПП

Показания к госпитализации:

• острое (интенсивное, тяжелое) аномальное маточное кровотечение, не уменьшающееся по объему на фоне симптоматической или гормональной медикаментозной терапией;

• угрожаемое жизни снижение гемоглобина (ниже 70-80 г/л) и гематокрита (ниже 20%), нестабильная гемодинамика;

• необходимость хирургического лечения и гемотрансфузии.

Показания к проведению реанимационных мероприятий в палате интенсивной терапии:

* геморрагический шок
* АМК на фоне гемофилического заболевания или нарушения

**Немедикаментозное лечение**

Отсутствуют доказательные данные, подтверждающие целесообразность немедикаментозной терапии больных с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода кроме ситуаций, требующих хирургического вмешательства.

**Хирургическое лечение**

Выскабливание полости матки у подростков применяется редко А10. Показаниями к хирургическому лечению являются:

• острое (интенсивное, тяжелое) маточное кровотечение, не останавливающееся на фоне медикаментозной терапии;

• наличие клинических и ультразвуковых признаков полипов эндометрия и/или цервикального канала.

Выбор в пользу хирургического лечения должен основываться на следующих факторах:

* стабильность клинического состояния
* тяжесть кровотечения
* наличие противопоказаний для медикаментозного лечения или отсутствие «ответа» на нее. Противопоказания включают существенные структурные нарушения в полости матки.

С 2012 года в России для дифференцированной диагностики причины АМК у девочек-подростков с успехом начала применяться офисная гистероскопия в стационарных условиях С40.

Хирургическое вмешательство требует обязательного гистероскопического контроля, поэтому должно осуществляться в стационаре, в котором работают специалисты и имеется соответствующая медицинская аппаратура и возможности оказания интенсивной и реанимационной помощи.

Выявление при обследовании девочек-подростков с АМК объемного образования в области придатков матки (эндометриоидной, дермоидной, фолликулярной кисты или кисты желтого тела яичника, персистирующей более 3-х месяцев) является показанием для хирургического лечения предпочтительно лапароскопическим доступом после остановки кровотечения.

**Медикаментозное лечение**

Общими целями медикаментозного лечения аномальных маточных кровотечений пубертатного периода являются А17,18,63:

• остановка кровотечения во избежание острого геморрагического синдрома;

• антианемическая терапия;

• коррекция психического статуса;

• стабилизация и коррекция менструального цикла и состояния эндометрия А7.

При поступлении пациентки с тяжелым АМК ПП часто возникают трудности с оценкой объема кровопотери до поступления. Обычной практикой является выяснение длительности кровотечения и количества использованных средств для сбора истекающей крови с учетом их впитывающей способности. В процессе динамического наблюдения за пациенткой с тяжелым маточным кровотечением полезно использовать гравиметрический способ прямой оценки кровопотери (сравнение веса сухого и промоченного впитывающего материала).

Необходимо в первую очередь оценить клинические признаки компенсированного геморрагического шока как осложнения АМК ПП:

* со стороны ЦНС – возбуждение
* тахикардия (более 150% к норме покоя)
* похолодание конечностей
* удлинение времени капиллярного наполнения
* слабый периферический пульс по сравнению с центральным пульсом
* АД в пределах нормы покоя (в связи с чем эта стадия носит также название прешок)
* шоковый индекс (Альговера = ЧСС/АД сист.) увеличен, что отражает относительную гипотензию
* индекс циркуляции (rate-pressure product = ЧСС х АД сист.) увеличен (эта стадия шока – гиперциркуляторная)
* олигурия (диурез снижен более, чем на 50%).

Цифры снижения систолического АД на ранних этапах декомпенсированного шока (шока в стадии децентрализации) составляют < 90 мм Hg для детей старше 10 лет В68.

Обнаружение описанного симптомокомплекса служит показанием к помещению больной с маточным кровотечением в реанимационное отделение.

Показанием к переливанию переносчиков газов крови (эритроцитарной массы) при острой анемии вследствие массивной кровопотери является потеря 25 - 30% объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70 - 80 г/л и гематокрита ниже 25% и возникновением циркуляторных нарушений В69. Переливание одной единицы эритроцитной массы (т.е. около 200 мл) повышает, как правило, уровень гемоглобина примерно на 10 г/л и уровень гематокрита на 3% (при отсутствии продолжающегося активного кровотечения. Для детей старшего возраста трансфузия эритроцитсодержащих компонентов показано при уровне гемоглобина менее 70 г/л, но при остром выраженном кровотечении показания к гемотрансфузии могут быть поставлены уже при уровне гемоглобина 100 г/л, поскольку в первые часы острая кровопотеря обычно не сопровождается падением концентрации гемоглобина. При хронической анемии трансфузия (переливание) донорской крови или эритроцитсодержащих компонентов назначаются только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии В70.

В процессе лечения пациенток с МК ПП нередко возникают показания к проведению инфузионно-трансфузионной терапии. При определении объема и скорости введения солевых инфузионных средств и растворов глюкозы следует исходить из того, что физиологическая потребность в жидкости у детей 10 лет составляет 70 – 85 мл/кг, в возрасте 14 лет и старше – 50 – 60 мл/кг. Потребность в воде в соответствии с физиологическими потерями расчитывается по формуле Валлачи: 100 — (3× возраст в годах) = мл/кг/сутки. В режиме нормогидратации (в большинстве случаев проводимом для регидратации) объем жидкости, вводимой внутривенно за 1 час, для детей старше 10 лет составляет 5 мл/кг/час.

В целях остановки АМК ПП препаратами первого выбора являются ингибиторы перехода плазминогена в плазмин (транексамовой кислоты, аминометилбензойной и аминокапроновой кислоты).

Интенсивность кровотечения снижается за счет уменьшения фибринолитической активности плазмы крови. Транексамовая кислота назначается перорально в дозе 1 грамм в течение первого часа терапии, затем по 500 мг - 1,5 грамма 3 раза в сутки до полной остановки кровотечения. Возможно внутривенное введение по 10 мг/кг (не более 600 мг) препарата в течение 1-го часа, затем капельное введение по 500 мг каждые 6-8 часов. Суммарная суточная доза не должна превышать 6 граммов. При больших дозах увеличивается опасность развития синдрома внутрисосудистого свертывания, а при одновременном применении эстрогенов возникает высокая вероятность тромбоэмболических осложнений. Возможно использование препарата в дозировке 1 грамм 4 раза в сутки с 1-го по 4-й день менструации, что уменьшает объем кровопотери на 50% А20,54,60.

Существуют доказательные данные о низкой эффективности (46%) этамзилата натрия в рекомендуемых дозах для остановки интенсивных маточных кровотечений.

Достоверно доказано, что существенное уменьшение кровопотери у больных с хроническими и острыми аномальными маточными кровотечениями наблюдается при применении нестероидных противовоспалительных препаратов, монофазных комбинированных оральных контрацептивов и даназола А38,41, 42,57, .

Нестероидные противовоспалительные препараты (мефенамовая кислота, ибупрофен, диклофенак, индометацин, нимесулид и др.) за счет подавления активности циклооксигеназы типа 1 и 2, регулируют метаболизм арахидоновой кислоты, снижают продукцию простагландинов и тромбоксанов в эндометрии, уменьшая объем кровопотери во время менструации на 30-38%.

Ибупрофен назначается по 400 мг каждые 4-6 часов (суточная доза 1200-3200 мг) в течение 3-5 дней. Для мефенамовой кислоты стартовая доза составляет 500 мг, затем назначается по 250 мг 4 раза в день.

Нимесулид назначается по 50 мг 4 раза в день (суточная доза 200 мг) до остановки кровотечения.

Однако увеличение суточной дозировки может вызвать нежелательное увеличение протромбинового времени и повышение в сыворотке крови содержания лития.

Эффективность НПВП сопоставима с эффективностью аминокапроновой кислоты и комбинированных оральных контрацептивов А32,52,59.

В целях повышения эффективности НПВП оправдано и целесообразно добавление с 4-5 дня от начала лечения тренексамовой кислоты или гормональных препаратов. Исключение составляют больные с гиперпролактинемией, структурными аномалиями половых органов и патологией щитовидной железы.

Даназол у девочек с АМК ПП использовать не рекомендуется из-за выраженных побочных реакций (тошнота, огрубение голоса, выпадение и повышение сальности волос, появление угревой сыпи и гирсутизма) А21,22,57.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие и эстроген и прогестаген высокоэффективны для лечения АМК, обусловленных ановуляцией. У подростков в возрасте до 18 лет низкодозированные КОК являются главным методом лечения А35,53,56.

Пероральные низкодозированные контрацептивы с прогестагенами (левоноргестрел 150 кг, дезогестрел 150 мкг, гестоден 75 мкг, хлормадинон 3000 мкг, диеногест 200 мкг) являются наиболее часто используемыми препаратами у больных с острыми и хроническими ановуляторными маточными кровотечениями. Этинилэстрадиол в составе КОК обеспечивает гемостатический эффект, а прогестагены – стабилизацию стромы и базального слоя эндометрия. Для остановки кровотечения используются только монофазные КОК А22.

Существует множество схем применения КОК в гемостатических целях у больных с маточными кровотечениями. До недавнего времени основной схемой гормонального гемостаза, представленной в большинстве международных руководств, было применение КОК в следующей последовательности: 1 таблетка 4 раза в день 4 дня, затем 1 таблетка 3 раза в день 3 дня, затем 1 таблетка 2 раза в день, затем 1 таблетка в день до конца второй упаковки препарата. Применение КОК в указанном режиме сопряжено с рядом серьезных побочных эффектов - повышение АД, тромбофлебиты, тошнота и рвота, аллергия. Кроме того, возникают сложности подбора подходящей антианемической терапии.

В последние годы монофазные КОК, содержащие 30-35 мкг ЭЭ, рекомендуют назначать по схеме 1 таблетка 3 раза в сутки в течение 7 дней А41,42,49,52,57. В целях повышения эффективности гемостатической терапии оправдано и целесообразно сочетанное применение НПВП и гормональной терапии А35.

Доказана высокая эффективность применения низкодозированных монофазных КОК по ½ таблетки через каждые 4 часа до наступления полного гемостаза С24,25,31,63. Основанием этому явились данные о том, что максимальная концентрация КОК в крови достигается через 3-4 часа после перорального приема препарата, и существенно уменьшается в последующие 2-3 часа. Суммарная гемостатическая доза этинилэстрадиола (ЭЭ), при этом, колеблется от 60 до 90 мкг. В последующие дни проводится снижение суточной дозы КОК по ½ таблетки в день (патент РФ № 2327462 от 27.06.2008) С31. При уменьшении суточной дозы до 1 таблетки, целесообразно продолжить прием препарата с учетом уровня гемоглобина.

Как правило, продолжительность первого цикла приема КОК не должна быть меньше 21 дня, считая с первого дня от начала гормонального гемостаза.

При необходимости ускоренной остановки угрожающего жизни больной кровотечения предлагается использовать коньюгированные эстрогены, вводимые внутривенно в дозе 25 мг каждые 4-6 часов в течение 24 часов до полной остановки кровотечения. В России инъекционная форма конъюгированных эстрогенов не зарегистрирована. Возможно использование таблетированной формы эстрадиола (17бета-эстрадиол, эстрадиола валерат) по 2 мг 3 раза в сутки. После остановки кровотечения назначаются прогестагены А17,18,20,25,49.

Существуют доказательные данные о низкой эффективности применения малых доз прогестерона на фоне интенсивного маточного кровотечения и во 2-ю фазу менструального цикла при меноррагиях А49,52.

В то же время, имеются публикации об эффективности применения высоких суточных доз прогестерона (медроксипрогестерона ацетата по 30 мг, микронизированного прогестерона по 300-600 мг или дидрогестерона по 30 мг) в течение 7 дней у девушек с хроническим ановуляторным АМК ПП (таблица 2) А61.

У сексуально активных подростков в целях гемостаза возможно использование ЛНГ-ВМС. Благодаря высокой эффективности терапию ЛНГ-ВМС можно применять у пациенток всех возрастных групп А58.

Таблица 2.

Эмпирическая терапия маточных кровотечений А7

|  |  |
| --- | --- |
| Лекарственные средства | **Особенности применения, эффективность** |
| Этамзилат натрия | Эффективен в 46% случаев А |
| Ингибиторы перехода плазминогена в плазмин (транексамовая кислота, аминокапроновая кислота) | Эффективны при острых и тяжелых маточных кровотечениях А |
| Нестероидные противовоспалительные препараты | Эффективны при овуляторных и при острых гиперэстрогенных кровотечениях, не связанных с коагулопатиями А |
| Даназол | Эффективен, но препарат выбора из-за выраженных побочных эффектов А |
| Низкодозированные монофазные комбинированные пероральные контрацептивы (30 мкг этинилэстрадиола+левоноргестрел, дезогестрел или гестоден) | Эффективны для коррекции менструального цикла при ановуляторных маточных кровотечениях А |
| Эстрогены конъюгированные, 17β-эстрадиол, эстрадиола валерат | Эффективны для коррекции менструального цикла при ановуляторных и гипоэстрогенных маточных кровотечениях А |
| Прогестагены:  - медроксипрогестерон ацетат,  - микронизированный прогестерон,  - дидрогестерон | Не эффективны при назначении малыми дозами во 2-ю фазу менструального цикла и при интенсивном кровотечении А  Эффективны при 21 дневной схеме приема А  При интенсивных кровотечениях эффективны МПА в дозе 30 мг/сут, НЭА - 15мг/сут, микронизированный прогестерон - 300-600 мг/сут, дидрогестерон - 20-30 мг/сут не менее 3 недель С |

Некробиотические процессы в эндометрии в процессе его несинхронного отторжения при АМК, расширение цервикального канала во время длительного кровотечения, отсутствие слизистой пробки цервикального канала приводят к нарушению естественных биологических барьеров генитального тракта и как следствие, увеличению риска вторичного инфицирования эндометрия. Присоединившийся эндометрит может быть причиной неэффективности консервативной терапии МК ПП. По этой причине показанием для антибактериальной терапии у больных с АМК ПП являются острое кровотечение в течение 2 недель и более, хроническое кровотечение, рецидив кровотечения.

Выбор антибактериальной терапии носит эмпирический характер с учетом полимикробного характера воспаления и участия в нем анаэробной микрофлоры и не требует микробиологического исследования неспецифической микробной флоры влагалища и цервикального канала, так как нет доказательств совпадения микрофлоры цервикального канала и полости матки при воспалительном процессе В71,72,73,74

Рекомендовано назначать антибиотики широкого спектра действия: цефалоспорины 3 поколения в сочетании с метронидазолом, или монотерапию бета-лактамными антибиотиками в течение 7 - 10 дней В75. Рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется за исключением пациентов со специфическими факторами риска А76.

Продолжение кровотечения на фоне гормонального гемостаза является показанием для гистероскопии для уточнения состояния полости матки и эндометрия.

Всем больным с АМК ПП показано назначение препаратов железа для предотвращения и профилактики развития железодефицитной анемии.

Основными направлениями профилактики железодефицитной анемии у детей и подростков являются:

* Обеспечение полноценного питания, содержащего достаточное количество витаминов и микроэлементов
* Своевременная диагностика наследственных и хронических заболеваний, способствующих развитию железодефицитной анемии (заболевания желудочно-кишечного тракта - коррекция недостаточного поступления экзогенного железа, наследственные геморрагические заболевания - коррекция избыточных потерь железа).

Терапия железодефицитных состояний предусматривает решение двух задач:

* устранение причины дефицита железа;
* восстановление запасов железа в организме.

Устранение причины дефицита железа подразумевает обеспечение адекватного поступления железа в организм (полноценное питание, содержащее продукты как животного, так и растительного происхождения, коррекция патологии ЖКТ при ее наличии), а при наличии избыточных потерь железа (кровопотери) - устранение их причин).

При развитии железодефицитной анемии возместить дефицит железа без лекарственных железосодержащих препаратов невозможно. В настоящее время все препараты железа разделяют на две группы:

**•** ионные железосодержащие препараты (солевые соединения железа);

**•** неионные соединения, к которым относятся препараты, представленные гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа

Выбору препарата для коррекции дефицита железа в педиатрии придается особое значение, поскольку длительность лечения может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев, при этом важна не только эффективность, но и отсутствие побочных эффектов и осложнений, а также наличие удобных лекарственных форм для различных возрастов. Терапия при подтверждении железодефицита зависит от степени выраженности анемии и наличия сопутствующих изменений.

При анемии легкой степени (гемоглобин более 110 г/л, более 100 г/л у детей до 5 лет) показана терапия пероральными препаратами железа. Железа (III) гидроксид-полимальтозный комплекс назначается в суточной дозе 5 мг/кг массы тела в течение 2 месяцев (Захарова И.Н, Мачнева Е.Б. Лечение и профилактика железодефицитных состояний у детей. РМЖ, 2013 №5). Длительность терапии при большей выраженности анемии может достигать 5 месяцев. В случае применения солевых препаратов железа доза составляет 45-60 мг железа в день для детей старше 3 лет, до 120 мг в день для подростков (В.М.Чернов, И.С.Тарасова Современные представления о железодефицитной анемии у детей и возможностях ее коррекции. Фарматека. 2014, №1, с.10-13). Цель терапии - не только нормализация уровня гемоглобина, но и восстановление запасов железа в организме (нормализация ферритина), иначе неизбежен рецидив анемии.

Основные группы современных препаратов железа для лечения и профилактики железодефицитных состояний:

* Препараты двухвалентного железа (пероральные формы)

Сульфат железа (II)

Актиферрин, Гемофер пролонгатум, Тардиферон, Ферро-Фольгамма

Хлорид железа (II)

Гемофер

Глюконат железа (II)

Тотема, Ферронал

Железа фумарат (II)

Ферронат

* Препараты трехвалентного железа

Железо (III) – гидроксид-полимальтозный комплекс

Мальтофер

Феррум Лек (пероральные лекарственные формы)

Железо (III) – гидроксид-полиизомальтозный комплекс

Мальтофер

Феррум Лек (раствор для внутримышечного введения)

Железо (III) – гидроксид-сахарозный комплекс (с 3-х лет)

Венофер

Ликферр100 (раствор для внутривенного введения)

Железа карбоксимальтозат (III) (после 14 лет)

Феринжект

При неэффективности терапии пероральными препаратами железа, большей выраженности анемии (гемоглобин менее 90-100 г/л с выраженными клиническими проявлениями анемического синдрома) или плохой переносимости пероральных препаратов необходима терапия препаратами железа парентерально. Применение препаратов железа для в/в введения более эффективно в отношении увеличения уровня гемоглобина по сравнению с пероральными формами (А - 1b). Практическая польза, удобство для пациентов и снижение затрат, обусловленное необходимостью однократного введения, указывают на преимущество карбоксимальтозата железа перед ранее применяемым сахаратом железа (III). (Lyseng-Williamson K.A., Keating G.M. Ferric caroboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. Drugs. 2009; 69: 739–756).

Доза препаратов для в/в введения рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа в организме по формуле:

Общий дефицит железа (мг) = масса тела (кг) × [нормальный уровень Hb - уровень Hb больного] (г/л) × 0.24\* + депонированное железо (мг).

Для больных массой тела менее 35 кг: нормальный уровень Hb=130 г/л, количество депонированного железа = 15 мг/кг массы тела.

Для больных массой тела более 35 кг: нормальный уровень Hb=150 г/л, количество депонированного железа = 500 мг.

Продолжительность инфузии составляет приблизительно 30 мин с использованием внутривенного доступа (следует помнить, что высокая скорость инфузии связана с риском гипотензивной реакции). В зависимости от исходных значений уровня гемоглобина внутривенное введение повторяют 1-3 раза в неделю, до повышения уровня гемоглобина >105 г/л. Затем пациента можно перевести на прием пероральных препаратов железа для поддерживающей терапии.

Критерием правильного подбора и адекватности ферритерапии при железодефицитных анемиях является наличие ретикулоцитарного криза, т.е. 3-х и более кратное повышение количества ретикулоцитов на 7- 10 день приема железосодержащего препарата. Антианемическая терапия назначается на период не менее 1-3 месяцев. С осторожностью следует применять соли железа у пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта.

В целях коррекции психического статуса следует учитывать психологический портрет девочки-подростка с различным типом АМК ПП С34. Из медицинских процедур и мероприятий применяются:

• Соблюдение принципов деонтологии

• Рациональное консультирование в условиях доброжелательной и доверительной обстановки

• Создание лечебно-охранительного режима

• Седативная и психотропная терапия с учетом уровня тревожности и особенностей психического статуса

• Регуляция ритма менструаций

После достижения контроля над кровотечением необходим переход к длительной поддерживающей терапии. Продолжительность гормональной терапии зависит от выраженности исходной железодефицитной анемии и скорости восстановления уровня гемоглобина.

При выборе способа регуляции ритма менструаций у девочек-подростков после остановки маточного кровотечения следует учитывать уровень эстрогенных влияний.

При гиперэстрогенном фоне АМК ПП эффективно применение низкодозированных монофазных КОК с этинилэстрадиолом по стандартной схеме приема (21 дневные курсы с 7-дневными перерывами между ними) или монофазных КОК с эстрадиола валератом по непрерывной схеме в течение 3-6 циклов. У всех больных, принимавших препарат по описанным схемам, отмечена хорошая переносимость при отсутствии побочных эффектов. Патогенетически не оправдано применение КОК короткими курсами (по 10 дней во 2 фазу модулируемого цикла или в 21дневном режиме до 3 месяцев). В ряде случаев, особенно у больных, имеющих выраженные побочные реакции, непереносимость или противопоказания к применению эстрогенов возможно назначение только прогестерон содержащих препаратов: дидрогестерона по 20 мг в сутки во 2 фазу (в случаях с НЛФ) или по 10 мг в сутки с 5 по 25 день менструального цикла (в случаях овуляторных АМК), а также микронизированного прогестерона в суточной дозе 200 мг или медроксипрогестерона в суточной дозе 20 мг 12 дней в месяц в течение 3 циклов В13.

С целью регуляции ритма менструации у больных с АМК на гипоэстрогенным фоне возможно назначение эстрадиола (по 2 мг/сут) в форме таблеток для перорального применения или геля для накожного нанесения в постоянном режиме в течение 3-6 месяцев с обязательным добавлением препаратов, содержащих прогестерон, в течение 12-14 дней во вторую фазу модулированного цикла. Оправдано и назначение КОК в течение 3-6 циклов, но следует учесть, что у половины больных после отмены возникли нарушения ритма менструаций по типу олигоменореи. Применение прогестагенов в качестве монотерапии у подростков с гипоэстрогенным фоном мало эффективно и у 1/3 больных наблюдается рецидив кровотечения в течение 6-12 месяцев после отмены лечения.

Образование и обучение девочек с АМК ПП

Следует обеспечить девочке покой, при обильном и тяжелом кровотечении - постельный режим. Следует разъяснить пациентке и ее ближайшим родственникам необходимость обязательного гинекологического осмотра и вагиноскопии, произведенных врачом акушером-гинекологом, а при обильном (тяжелом) кровотечении - госпитализации в гинекологическое отделение стационара в первые дни возникновения АМК ПП. Следует информировать больную и ее ближайших родственников о возможных осложнениях и последствиях пассивного отношения к АМК ПП. Целесообразно проведение бесед с девочкой, разъясняющих причины возникновения кровотечения, снимающих чувство страха и не уверенности в течении заболевания. С учетом возраста необходимо разъяснить пациентке суть заболевания и обучить правильному использованию гигиенических средств менструальных дней и выполнению врачебных назначений.

Профилактика и реабилитация

Отсутствуют доказательные данные о профилактике аномальных маточных кровотечений пубертатного периода. В целях предупреждения развития АМК ПП целесообразно выделение групп девочек-подростков, имеющих признаки гемофилических нарушений, риск развития и прогрессирования генитального эндометриоза, а также длительного сохранения ановуляторных менструальных циклов А3. В числе последних девочки, менструации у которых появились в возрасте после 13 лет, подростки, имеющие воспалительные заболевания органов малого таза, нарушения питания (нервная или психогенная анорексия и булимия резкое снижение массы тела), находящиеся либо пережившие сильный психический стресс, профессионально занимающиеся спортом в течение первых лет с менархе. Девочки, сохраняющие избыточную массу тела и имеющие рецидивы АМК ПП в возрасте 15-17 лет включительно, должны быть включены в группу риска по развитию рака эндометрия.

**Диспансерное наблюдение**

Пациентки с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода нуждаются в постоянном динамическом наблюдении 1 раз в месяц до стабилизации менструального цикла, затем возможно ограничить частоту контрольного обследования до 1 раз в 3-6 месяцев. Проведение эхографии органов малого таза должно осуществляться не реже 1 раза в 6-12 месяцев. Все больные должны быть обучены правилам ведения менструального календаря и оценке интенсивности кровотечения, что позволит оценить эффективность проводимой терапии.

Больные должны быть информированы о целесообразности коррекции и поддержании оптимальной массы тела (как при дефиците, так и при избыточной массе тела), нормализации режима труда и отдыха.

**Прогноз:**

Большинство девочек-подростков благоприятно реагируют на медикаментозное лечение, и в течение первого года у них устанавливаются регулярные умеренные менструации. Девочки с АМК ПП на фоне терапии, направленной на устранение воспалительных процессов, торможение формирования синдрома поликистозных яичников или прогрессирование эндометриоза в течение первых 3-5 лет после менархе, крайне редко имеют рецидивы маточных кровотечений. Прогноз при АМК ПП, связанных с патологией системы гемостаза или при системных хронических заболеваниях, зависит от степени компенсации имеющихся нарушений.

### Список литературы:

1. Deligeoroglou E, Tsimaris P, Deliveliotou A, Christopoulos P, Creatsas G Menstrual disorders during adolescence. Pediatr Endocrinol Rev. 2006;3 Suppl 1:150

###### Caufriez A: Menstrual disorders in adolescence: Pathophysiology and treatment. Horm Res 36:156, 1991

###### Hill NCW, Oppenheimer LW, Morton KE: The aetiology of vaginal bleeding in children: A 20-year review. Br J Obstet Gynaecol 96:467-470, 1989

1. Speroff, L., & Fritz, M. A. (2005). Dysfunctional uterine bleeding. Clinical gynecologic endocrinology and infertility (7th ed., pp. 547–571). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins

###### T. Bravender, S. Jean Emans Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. In: Adolescent Gynecology, Part I - Common Disorders. Pediatric Clinics of North America, V. 46 - N.3 - 1999

###### Chuong CJ, Brenner PF: Management of abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 175(3 Pt. 2):787-792, 1996

###### Brenner PF: Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 175:766-769, 1996

1. Shwayder, JM. Pathophysiology of abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol Clin North Am 2000; 27:219

###### Schwarzler P, Concin H, Bosch H, et al: An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. Ultrasound Obstet Gynecol 11:337, 1998

###### Radivojevic K: The value of curettage in the assessment of abnormal uterine bleeding. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 50:619-622, 1990

###### Kaufmann RB, Spitz AM, Strauss LT, et al: The decline in US teen pregnancy rates, 1990-1995. Pediatrics 102:1141, 1998

###### Falcone T, Desjardins C, Bourque J, et al: Dysfunctional uterine bleeding in adolescents. J Reprod Med 39:761, 1994

###### Minjarez D.A., Bradshov K.D. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. Obstet and Gyn Clinics v 27- N 1, p. 63-78, 2000

###### Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RD, et al: Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the Pediatric Research in Office Settings network. Pediatrics 99:505-512, 1997

###### Wittich AC, Murray JE: Intravaginal foreign body of long duration: A case report. Am J Obstet Gynecol 169:211, 1993

###### Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 331:904, 1994

1. Emans, S. J. (2005). Dysfunctional uterine bleeding. In S. J. Emans, M. R. Laufer, & D. P. Goldstein (Eds.), Pediatric and adolescent gynecology (5th ed., pp. 270–286). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Strickland JL, Wall JW. Abnormal uterine bleeding in adolescents. Obstet Gynecol Clin North Am 30:321-35, 2003

###### Bayer SR, DeCherney AH. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. JAMA 1993;269:1823-8

###### Duflos-Cohade C, Amandruz M, Thibaud E: Pubertal metrorrhagia. J Pediatr Adolesc Gynecol 9:16, 1996

###### Bonduelle M, Walker JJ, Calder AA: A comparative study of danazol and norethisterone in dysfunctional uterine bleeding presenting as menorrhagia. Postgrad Med J 67:833, 1991

###### Chimbira TH, Anderson ABM, Naish D, et al: Reduction of menstrual blood loss by danazol in unexplained menorrhagia: Lack of effect of placebo. Br J Obstet Gynaecol 87:1152, 1980

###### Iyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK

1. Е.В.Уварова, Н.М.Веселова, И.П. Мешкова, И.А.Сальникова К вопросу о стандартах диагностики и терапии при маточных кровотечениях пубертатного периода. Русский медицинский журнал т.13 № 1 (225), 48-52, 2005

###### DeVore GR, Owens O, Kase N: Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding: A double-blind randomized control study. Obstet Gynecol 59:285, 1982

1. Albers JR, Hull SK, Wesley RM. [Abnormal uterine bleeding](javascript:goWeb('http://www.aafp.org/afp/20040415/1915.html');). Am. Fam. Physician 69:1915-26, 1931-2, 2004

###### Richlin S.S., Rock J.A. Abnormal Uterine Bleeding In: Pediatric and Adolescent Gynecology - – 2 th ed. – Copywriting: Lippincott Williams & Wilkins, 207-25, 2000

###### Smith Y., Quint E., Hertzberg R. Menorrhagia in adolescents requiring hospitalization J. Pegiatr Adolesc Gynec.; 11:13-15, 1998

###### Bulun S.E., Adashi E.Y. Differential Diagnosis and Menagement of Anovulatory Uterine Bleeding.The Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis In: Williams Textbook of Endocrinology – 10 th ed. – Copywriting by Elsevier Science, 638-42, 2003

1. Е.В.Уварова, Н.М.Веселова Способ лечения маточных кровотечений пубертатного периода – патент РФ № 2327462 от 27.06.2008
2. Е.В.Уварова, Н.М.Веселова, И.М.Лободина Способ остановки маточных кровотечений в пубертатном периоде – патент РФ 2339392 от 27.11.2008
3. Е.В.Уварова, Н.М.Веселова, И.А.Сальникова. И.М. Лободина. Принципы междисциплинарного решения проблемы маточных кровотечений пубертатного периода // Вопросы современно педиатрии, 2007, том 5, №1, С76-79
4. Г.Е.Чернуха Дисфункциональные маточные кровотечения. Консилиум медикум, 2002, том 04, №8
5. Н.М.Веселова Особенности дифференцированного применения гормонального и негормонального метода лечения у девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного возраста. Биологическая медицина, 2007, том 13,№2, С.35-42
6. Herndon EJ, Zieman M. [New contraceptive options](javascript:goWeb('http://www.aafp.org/afp/20040215/853.html');). Am.Fam. Physician 69:853-60, 2004
7. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS.; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age Intern J Gynecol Obstet 113 (2011) 3–13
8. Kouides PA, et al.. Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. Fertil Steril 2005;84(5):1345–51
9. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion. ["Menstruation in Girls and Adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign"](http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Committee_Opinions/Committee_on_Adolescent_Health_Care/Menstruation_in_Girls_and_Adolescents_-_Using_the_Menstrual_Cycle_as_a_Vital_Sign). ACOG. Retrieved 2013-02-02
10. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения Ж. Репродуктивное здоровье детей и подростков, 2013,№3, 73-88
11. Uvarova EV, Kruglyak DA, Batyrova ZK, Kiseleva IA, Latypova NH, Kumikova Z.H Experience of office vaginoscopy and hysteroscopy in adolescents with abnormal uterine bleeding . 17 FIGIJ World Congress in Pediatric and Adolescent Gynecology March 15-17,2013 Hong Kong China, 56-57
12. ACOG Practice Bulletin No. 136: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction. Obstet Gynecol. 2013;122:176-185
13. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion № 557. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2013;121:891-6
14. Laura J. Benjamins Practice Guidelines: Evaluation and Management of Abnormal Vaginal Bleeding in Adolescents J Pediatr Health Care. 2009;23(3):189-193
15. Gray, S. H., & Emans, S. J. (2007). Abnormal vaginal bleeding in adolescents. Pediatrics in Review, 28, 175-182
16. Brown, D. L. (2005). Congenital bleeding disorders. Current Problems in Pediatric & Adolescent Health Care, 35, 38-62
17. Carswell, J. M., & Stafford, D. E. J. (2008). Normal physical growth and development. In L. S. Neinstein, C. N. Gordon, D. K. Katzman, D. S. Rosen, & E. R. Woods (Eds.), Adolescent health care: A practical guide (5th ed.) (pp. 3-26) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
18. Claessens, E. A., & Cowell, C. A. (1981). Dysfunctional uterine bleeding in the adolescent. Pediatric Clinics of North America, 28, 369-378
19. Lavin, C. (1996). Dysfunctional uterine bleeding in adolescents. Current Opinion in Pediatrics, 8, 328-332
20. Mitan, L. A. P., & Slap, G. B. (2008). Dysfunctional uterine bleeding. In L. S. Neinstein, C. N. Gordon, D. K. Katzman, D. S. Rosen, & E. R. Woods (Eds.), Adolescent health care:Apractical guide (5th ed.) (pp. 687-690). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
21. Vihko, R., & Apter, D. Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycles: Impact of early menarche. Journal of Steroid Biochemistry, 20, 1984, 231-236
22. Wu, T., Mendola, P., & Buck, G. M. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: The third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. Pediatrics, 110, 2002, 752-757
23. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB, et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;158:124–34
24. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health, National Institute of Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline. London: RCOG Press; 2007
25. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2010;116:865–75
26. Goodman A. Abnormal genital tract bleeding. Clin Cornerstone 2000;3:25-35
27. Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006;108:924–9
28. Munro MG. Abnormal uterine bleeding. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010
29. Shabaan M.M., Zakherah M.S. et al. Levonorgestrel-reliasing intrauterine system compared to low dose combained oral contraceptive pill for idiopatic menorrhagia: a randomized clinical trial. Contraception 2011; 83; 48-54
30. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD000400
31. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2010;116(4):865–875
32. Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. Cochrane Database Syst Rev. 2012;9:CD001895
33. James A, Nazzaro A. Bleeding disorders: impact on reproduction. Contemporary OB/GYN. 2012;57(7):32–39
34. Клинические рекомендации «Акушерство и гинекология» 4е издание, исправленное и дополненное под редакцией акад. РАМН Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих «Гэотар Медиа», Москва, 2014, 678-703
35. Приказ МЗ РФ № 572н от 12 ноября 2012 года «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключение использования вспомогательных репродуктивных технологий»)
36. Приказ МЗ РФ № 1426н от 24 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при маточных кровотечениях пубертатного периода» (зарегистрирован в Минюсте от 13 февраля 2013 года, регистрационный номер 27057)
37. Jonathan Ross, Philippe Judlin European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. 2012
38. Gradison M. Pelvic Inflammatory Disease. Am Fam Physician. 2012;85(8):791-796
39. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Базисная и расширенная реанимация у детей. Изд-во «Сотис». — 2007. — 160 с
40. Приказ Минздрава РФ от 25.11.2002 N 363 "Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 20.12.2002 N 4062)
41. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 2 апреля 2013 г. N 183н г. Москва "Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов"
42. Кира Е.Ф. Микрофлора влагалища и воспалительные заболевания органов малого таза. В кн.: Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012: 306-319
43. Дебольская А.И. Оптимизация алгоритма ведения девочек-подростков с рецидивирующими маточными кровотечениями Автореф. дис…канд. мед.наук. М., 2009. 24 с
44. Cicinelli E., De Zieger D., Nicoletti R.N., Colafiglio G., Saliani N., Resta L. et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopy. Fertile Steril. 2008; 89(3): 677-684
45. Lurie S., Asaala H., Harari O.S., Golan A., Sadan O. Uterine cervical non-gonococcal and non-chlamydial bacterial flora and its antibiotic sensitivity in women with pelvic inflammatory disease: did it vary over 20 years? Isr. Мed. Assoc. J. 2010; 12 (12): 747-750]
46. Гинекология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г.М. Савельевой. Г.Т. Сухих, Кулакова, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 193-204
47. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: российские национальные рекомендации/ под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. М., 2012; с. 96. <http://sia-r.ru/assets/files/AMS%20Guidelines%20final.pdf>