

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.14-005-007-053.6

**ГУЗЕЙ**  
**Ирина Анатольевна**

**ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА  
РЕЦИДИВИРУЮЩИХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ  
У ПОДРОСТКОВ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2017

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Можейко Людмила Федоровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Пересада Ольга Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Солнцева Анжелика Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Защита состоится 13 декабря 2017 года в 14<sup>00</sup> на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovnet@bsmu.by, тел. 277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» ноября 2017 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



О. Н. Волкова

## ВВЕДЕНИЕ

Охрана репродуктивного здоровья детей и подростков является одной из актуальных проблем современной медицины в Республике Беларусь, что обусловлено неблагоприятной медико-демографической ситуацией и ухудшением здоровья женщин фертильного возраста. Она стала междисциплинарной и обусловила важное направление государственной политики ввиду высокой социальной значимости, поскольку подростки обеспечивают репродуктивный, интеллектуальный, экономический, социальный и культурный резерв общества [Л.Ф. Можейко, 2017; Н.А. Буралкина, Е.В. Уварова, 2010; Н.П. Жукова, 2008].

В структуре гинекологических заболеваний подростков ведущее место занимают аномальные маточные кровотечения (41–63%) с отчетливой тенденцией к затяжному течению и частому рецидивированию [М.Г. Аскерова, 2003; И.В. Дашкова, 2004]. Наиболее часто аномальные маточные кровотечения (АМК) возникают в течение 3 лет после менархе, нередко осложняясь синдромом острой кровопотери и анемическим синдромом, что негативно влияет на качество жизни и репродуктивную функцию [Ю.А. Гуркин, 2005].

В последние годы особая роль отводится вопросам совершенствования диагностики АМК, поскольку врачу трудно определить, в результате чего возникло маточное кровотечение и что первично: гормональные нарушения или нарушения в системе гемостаза. Согласно исследованиям, аномальные маточные кровотечения могут быть первым, а нередко единственным клиническим проявлением врожденных или приобретенных дефектов в системе гемостаза. Основные причины, обуславливающие нарушения в системе свертывания крови при маточных кровотечениях у девочек, вызваны нарушениями функции тромбоцитов, особенно нарушениями в системе фактора Виллебранда [А.Д. Макацария, 2000; Claire S. Philipp, 2000]. В то же время отсутствует однозначное мнение исследователей о том, каким образом эти нарушения способствуют АМК и как часто они протекают бессимптомно с минимальными лабораторными отклонениями. При этом очевидно, что врачи часто их недооценивают при выяснении анамнеза, клиническом обследовании, что негативно сказывается на выборе обоснованного терапевтического воздействия [Л.Ф. Можейко и соавт., 2017].

В настоящее время обследование и лечение подростков с АМК представляет определенные сложности ввиду отсутствия стандартизированных диагностических критериев, что нередко приводит к необоснованному хирургическому лечению, развитию осложнений, усугублению репродуктивных нарушений и соматических проблем.

Разработка и внедрение в медицинскую практику комплексной программы диагностики, основанной на прогностических критериях первичных и рецидивирующих АМК, дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий при АМК, обусловленных в том числе наследственными нарушениями в системе гемостаза, является приоритетным направлением в науке и практике, что способствует сохранению репродуктивного потенциала и национальной демографической безопасности.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами**

Работа выполнялась в соответствии с темами научных исследований кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»: «Совершенствование органосохраняющих хирургических вмешательств в акушерстве и гинекологии. Прегравидарная подготовка групп риска, профилактика осложнений гестации, реабилитация родильниц», утвержденной Государственным центром регистрации НИР и ОКР на 2008–2012 гг., № ГР 2008357; «Прогнозирование осложнений беременности и родов в группах риска, усовершенствование методов профилактики, диагностики и лечения акушерско-гинекологической патологии, внедрение в практику инновационных хирургических технологий, направленных на реализацию программы национальной демографической безопасности Республики Беларусь» на 2013–2017 гг., № ГР 20130813; а также в рамках отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы укрепления здоровья женщин и детей, направленные на решение демографических проблем в государстве» («Здоровье женщины и ребенка – благополучие семьи и государства») по теме: «Выявить основные типы нарушений гемостаза как причины маточных кровотечений у девушек в возрасте 12–18 лет, разработать протокол лабораторной диагностики и лечения с обоснованием принципов гемостатической терапии для остановки маточных кровотечений» на 2010–2012 гг., № ГР 20100792.

Тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований – охране здоровья матери и ребенка.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики рецидивирующих маточных кровотечений у подростков на основе комплексной оценки анамнестических данных, показателей

гормонального статуса, системы гемостаза, результатов сонографического исследования.

#### **Задачи исследования**

1. Проанализировать анамнестические, медико-социальные и клинические особенности течения аномальных маточных кровотечений в подростковом возрасте.

2. Изучить особенности гормонального статуса в группе подростков с аномальными маточными кровотечениями в сравнении с группой девочек с нормальной менструальной функцией.

3. Исследовать состояние системы гемостаза у подростков с аномальными маточными кровотечениями и выявить факторы риска возникновения рецидивирующих аномальных маточных кровотечений.

4. Разработать и внедрить в медицинскую практику комплексную программу диагностики аномальных маточных кровотечений у подростков с учетом прогностических критериев и факторов риска рецидивирования аномальных маточных кровотечений.

5. Разработать дифференцированную схему лечебно-профилактической помощи подросткам с аномальными маточными кровотечениями на основании клинико-патогенетических особенностей патологии с оценкой клинической и экономической эффективности, включая снижение частоты рецидивов.

**Объект** исследования: 161 пациентка 11–17 лет с аномальными маточными кровотечениями, 60 соматически здоровых подростков с нормальной менструальной функцией 11–17 лет.

**Предмет** исследования: показатели венозной крови, характеризующие гормональный статус, гемостаз, медико-социальные аспекты здоровья, результаты сонографических исследований органов малого таза.

#### **Научная новизна**

Выявлены факторы, ассоциированные с высоким риском возникновения рецидивов аномальных маточных кровотечений: раннее менархе (ранее 12 лет), обильные и продолжительные менструации, хронический стресс, хронический тонзиллит, частые острые респираторные заболевания. Разработан калькулятор оценки вероятности риска развития рецидивов аномальных маточных кровотечений. Доказана связь уровня прогестерона на 19–21-й день менструального цикла (МЦ)  $\leq 1,10$  нмоль/мл в 11–14 лет и  $\leq 6,70$  нмоль/мл в 15–17 лет и показателей системы гемостаза: скорость аденозиндифосфата (АДФ) – индуцированной агрегации тромбоцитов  $\leq 11\%$ /мин, уровень антигена фактора Виллебранда (ФВ)  $\leq 48\%$  в сыворотке крови с рецидивирующими аномальными маточными кровотечениями.

Доказана перспективность лечения рецидивирующих аномальных маточных кровотечений у подростков путем однократного введения

концентрата ФВ в комплексе с фактором свертывания крови VIII при отсутствии эффекта от гемостатической и гормональной терапии.

Разработана и внедрена в практику комплексная программа диагностики и лечебно-профилактической помощи девочкам с аномальными маточными кровотечениями, что способствует снижению частоты рецидивов с 32% до 7%, нормализации менструальной функции и сохранению репродуктивного здоровья.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Соматическая патология у девочек с АМК встречается в 3–5 чаще по сравнению со здоровыми сверстницами, что является одной из причин нарушений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. На основании клинико-anamnestических данных – раннее менархе (ранее 12 лет) ( $p=0,001$ ), обильные (более 80 мл) и продолжительные (более 8 дней) менструации ( $p=0,001$ ), хронический стресс ( $p=0,001$ ), хронический тонзиллит ( $p<0,001$ ), частые острые респираторные инфекции (ОРИ) ( $p<0,001$ ) – можно с высокой точностью прогнозировать развитие рецидивов аномальных маточных кровотечений, что позволяет формировать группы риска с целью своевременной коррекции.

2. Рецидивирование аномальных маточных кровотечений определяется как характером гормональных взаимоотношений в системе «гипоталамус–гипофиз–яичники», так и изменениями в системе гемостаза. Высокой прогностической значимостью обладает триада факторов: уровень прогестерона  $\leq 1,10$  нмоль/мл в 11–14 лет (Se 92,3%, Sp 91,7%),  $\leq 6,70$  нмоль/мл (Se 100%, Sp 80,8%) – в 15–17 лет на 19–21-й день МЦ; скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов  $\leq 11\%$ /мин (Se 80%, Sp 100%), уровень антигена фактора Виллебранда  $\leq 48\%$  (Se 83%, Sp 80%), что определяет необходимость исследований не только гормональных показателей, но и показателей системы гемостаза.

3. Разработанная и внедренная в медицинскую практику комплексная программа диагностики и лечебно-профилактической помощи девочкам с аномальными маточными кровотечениями способствует снижению частоты рецидивов аномальных маточных кровотечений с 32% до 7%, нормализации менструальной функции (92%), сохранению репродуктивного здоровья в целом.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Автором диссертации разработана первичная учетная документация, проведен патентно-информационный поиск, изучена отечественная и зарубежная литература по теме диссертации. Отбор пациентов для исследования, клиническое наблюдение за пациентами сформированных групп, забор биологического материала, подготовка проб для лабораторных исследований, выполнение сонографического исследования осуществлялись

автором лично (вклад 90%). Проведение лабораторных исследований выполнено лично автором с участием сотрудников научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет», клинко-диагностической лаборатории ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Соискателем лично выполнен анализ амбулаторных карт (форма № 025/у) и историй болезни (форма № 003/у-07), обобщение и интерпретация полученных результатов, формирование компьютерной базы данных, статистическая обработка результатов исследования, оформление работы (вклад 90%). Научный руководитель оказывал помощь в выборе темы диссертации, разработке стратегии и методологии исследований, постановке целей и задач, обобщении и трактовке полученных результатов.

По материалам диссертации опубликованы статьи в рецензируемых научно-практических журналах, сборниках научных трудов, тезисы в материалах конференций, в которых отражены особенности гормонального статуса, показателей системы гемостаза, соматического и психологического статуса, результаты сонографических исследований органов малого таза, прогнозирования рецидивов аномальных маточных кровотечений (вклад соискателя 85%).

#### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Основные научные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научной конференции, посвященной 90-летию УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2011); Республиканской конференции с международным участием «Современные медицинские технологии в решении вопросов демографической безопасности» (Минск, 2011); VII съезде гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» (Минск, 2012); IX съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2012); научной сессии УО «БГМУ» (Минск, 2013, 2014, 2015, 2017); VI Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2013); I Национальном междисциплинарном конгрессе по детской и подростковой гинекологии (Минск, 2013); I Научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек» (Москва, 2013); V межрегиональном совещании НОДГО «Достижения и перспективы детской гематологии-онкологии» (Москва, 2014); Республиканской конференции с международным участием «Современные медицинские технологии в решении вопросов демографической безопасности»

(Минск, 2014, 2016); городской конференции «Репродуктивное здоровье девочек. Актуальные вопросы» (Минск, 2015).

Разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Диагностика и оказание лечебно-профилактической помощи девочкам-подросткам с ювенильными маточными кровотечениями, обусловленными патологией в системе гемостаза» № 135-1012 от 20.12.2012. Предложенная программа диагностики и этапной дифференцированной лечебно-профилактической помощи девочкам с аномальными маточными кровотечениями внедрена в учреждения здравоохранения и учебный процесс высших медицинских учреждений образования Республики Беларусь, что подтверждено пятью актами о внедрении.

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 23 научные работы, в том числе 10 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь объемом 4,2 авт. листа (169 965 печатных знаков), 12 работ в научных сборниках и сборниках материалов конференций и тезисов докладов (2,8 авт. листа), инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Без соавторов опубликовано 3 научные работы объемом 1,5 авторских листа.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах компьютерного текста. Работа состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, основной части, включающей 4 главы собственных исследований, заключения, библиографического списка, содержащего список использованных источников и список публикаций соискателя, приложения. В диссертации представлено 17 рисунков, 37 таблиц и 9 формул. Библиографический список включает 275 источников (154 русскоязычных, 98 англоязычных и 23 собственные публикации соискателя) и занимает 24 страницы. Раздел «Приложения» содержит 3 приложения и занимает 7 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

С 2010 по 2016 г. обследована 221 девочка 11–17 лет, находившиеся на стационарном лечении в гинекологическом отделении № 2 УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Из них основную группу составила 161 пациентка с АМК, контрольную группу – 60 здоровых девочек.

Основная группа была разделена на 3 подгруппы. В I подгруппу вошел 91 подросток с АМК, которые возникли впервые, II подгруппу составили



54 подростка с АМК, которые сопровождались рецидивами в течение года, в III подгруппу вошли 16 девочек, у которых АМК обусловлены патологией в системе гемостаза (легкая форма болезни Виллебранда 1-го типа – у 8, легкая форма болезни Виллебранда 2-го типа – у 6, приобретенный синдром Виллебранда – у 2). По возрасту девочки распределены на 2 группы: 11–14 лет и 15–17 лет.

Изучали данные общего и гинекологического анамнеза, результаты антропометрических, клинико-лабораторных и специальных методов исследования. В периферической крови определяли концентрацию гормонов гипофиза – пролактина, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и тиреотропного гормона; половых стероидных гормонов – эстрадиола, прогестерона, тестостерона; гормонов щитовидной железы – трийодтиронина, свободной фракции тироксина и гормона коры надпочечников – кортизола. Определение гормонов в сыворотке крови проводили методом радиоиммунологического анализа с использованием стандартных тест-систем УП ХОП ИБОХ НАН Республики Беларусь. Исследование гемостаза включало активированное парциальное тромбопластиновое время по Саен (1968); протромбиновое время по Quick (1935) с расчетом активности факторов протромбинового комплекса и международного нормализованного отношения (МНО) с учетом чувствительности тромбопластина; тромбинового времени по Biggs, Macfarlane (1962); содержание плазменного фибриногена, коагулируемого тромбином. Одностадийным клоттинговым методом оценивали активность факторов VIII и IX, по показаниям – активность факторов II, V, VII, X, XI, XII. Регистрировали уровень белка, обладающего свойствами антигена фактора Виллебранда и ристоцетин-кофакторную активность (функциональную активность) фактора Виллебранда на коагулометре ACL-9000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы Instrumentation Laboratory. Подсчет тромбоцитов периферической крови осуществляли на автоматическом анализаторе MICROS-60 (Франция), количество тромбоцитов контролировалось мануальным подсчетом. Дополнительно регистрировали гемостатические свойства сгустка тромбоэластографическим методом на ротационном тромбоэластометре ROTEM (ФРГ): начало свертывания крови, время формирования сгустка, угол наклона  $\alpha$ , максимальную амплитуду на 30-й минуте, индекс сгустка (процентное отношение амплитуды на момент регистрации к максимальной величине амплитуды) на 60-й минуте и степень лизиса сгустка на 60-й минуте. В качестве активатора свертывания использовали активатор внешнего пути (набор EXTEM), (ФРГ). Для определения степени лизиса сгустка в качестве ингибитора фибринолиза использовали апротинин (набор APTEM), (ФРГ). Агрегационную активность тромбоцитов регистрировали турбидиметрическим

методом на оптическом агрегометре «СОЛАР» (Россия), используя в качестве индуктора агрегации натриевую соль АДФ и гидрохлорид адреналина в конечной концентрации  $5 \times 10^{-6}$  М/л. Дополнительно исследовали агрегационную активность тромбоцитов в присутствии ристоцетина в конечной концентрации 1,0 мг/мл.

Эхографическое исследование органов малого таза проводили на аппарате Siemens Acuson X500 (ФРГ) с использованием абдоминального датчика 3,5 МГц и трансвагинального датчика 5 МГц. Статистический анализ результатов исследования выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 10.0). Анализ полученных данных проведен с помощью методов математико-статистической обработки с использованием встроенных математических функций ПЭВМ (Microsoft Excel, Statistica, SPSS). Для статистической обработки результатов применяли непараметрические методы статистики. Количественные данные сгруппированы в таблицы, они представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха (LQ – нижняя квартиль, UQ – верхняя квартиль). Для подтверждения гипотезы о наличии различий между количественными данными нескольких ( $>2$ ) выборок использовали непараметрический тест Крускала–Уоллиса. Значимость различий двух независимых выборок определяли с помощью критерия Манна–Уитни.

Для выявления связи количественных показателей с результирующей переменной (АМК) рассчитывали точечно-бисериальный коэффициент корреляции (rpb). Специфичность и чувствительность лабораторных показателей для выявления причины АМК оценивали путем построения характеристических кривых методом ROC-анализа. С целью изучения связи гемостазиологических и гормональных показателей, отобранных по результатам ROC-анализа, с первичными и рецидивирующими АМК применяли метод бинарной логистической регрессии. Вклад отдельных факторов в регрессию оценивали по статистике Вальда (Wald's  $\chi^2$ ) и  $\beta$ -коэффициенту логистической регрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализируя перенесенную соматическую патологию у подростков с АМК, выявлено, что наиболее часто отмечались анемии ( $48,5 \pm 4,3\%$ ), ОРИ ( $31,3 \pm 4,0$ ), заболевания сердечно-сосудистой системы ( $31,3 \pm 4,0\%$ ), хронический тонзиллит ( $26,9 \pm 3,8\%$ ) и хронический гастрит ( $20,9 \pm 3,5\%$ ). При оценке характера менструальной функции у подростков с АМК отмечались длительные (более 8 дней,  $\chi^2=88,1$ ,  $p=0,00001$ ) и обильные месячные ( $\chi^2=72,82$ ,  $p=0,00001$ ) в сравнении со здоровыми девочками. Статистически значимо чаще

у девочек с АМК выявлен короткий МЦ, чем у здоровых подростков ( $\chi^2=12,64$ ,  $p=0,0004$ ).

На стрессовые ситуации в семье указали 72,5±4,7% девочек I подгруппы, 66,7±9,1% – II подгруппы и 62,5±12,1% – III подгруппы (здоровые – 29,6±8,8%,  $\chi^2=13,9$ ,  $p=0,0028$ ). Нами отмечено, что девочки с АМК в 4,1 раза чаще испытывали стрессовые ситуации в школе (73,2±6,4%; 85,2±6,8%; 81,3±9,8% в группах соответственно в сравнении со здоровыми детьми: 18,5±7,5%,  $\chi^2=32,0$ ,  $p=0,00001$ ).

Для реализации возможности прогнозирования рецидивов АМК у подростков нами применялся метод бинарной логистической регрессии. В ходе пошагового регрессионного анализа выявлено, что из всех показателей только 5 вносят весомый вклад в прогнозирование рецидива: раннее менархе (ранее 12 лет), обильные менструации (более 80 мл), хронический стресс в семье и школе, хронический тонзиллит и частые ОРИ. Для каждого рассчитаны константа и коэффициенты логистической регрессии (таблица 1).

Таблица 1. – Факторы риска рецидива АМК у девочек-подростков по результатам бинарной логистической регрессии

Переменная	Коэффициент регрессии		Статистика Вальда		ОШ (95% ДИ)
	B	стандартная ошибка	$\chi^2$	P	
Раннее менархе (ранее 12 лет)	4,00	1,21	11,0	0,001	54,6 (5,2–57,9)
Хронический тонзиллит	3,55	0,93	14,7	<0,001	34,8 (5,7–21,6)
Обильные менструации	3,52	1,04	11,5	0,001	33,6 (4,4–57,1)
Частые ОРИ	2,95	0,80	13,5	<0,001	19,0 (4,0–91,8)
Хронический стресс	2,72	0,82	11,1	0,001	15,2 (3,1–74,9)
Константа (a)	-6,93	1,50	21,3	<0,001	–

Предсказательную способность модели оценивали по значениям площади под ROC-кривой – AUC. Статистические параметры ROC-кривой указывают, что площадь под ROC-кривой составила 0,954 ( $p<0,001$ ) при стандартной ошибке 0,016 с ДИ 95% (0,922–0,986), свидетельствующие об очень хорошей прогностической способности указанной регрессионной модели. Выбор значения cut-off=0,30 (30%) позволил повысить не только точность корректных прогнозов по рецидивам АМК, но и информативность регрессионной модели в целом. Таким образом, высокая информативность, хорошее качество прогнозирования и простота применения предложенной модели позволяют использовать ее в клинической практике для оценки вероятности риска развития рецидивов АМК у девочек-подростков.

С целью выявления взаимосвязи впервые выявленных и рецидивирующих АМК нами выполнен корреляционный анализ показателей гормонального

статуса. Ассоциацию с АМК в возрасте 11–14 лет и в 15–17 лет продемонстрировали следующие гормональные показатели: уровень эстрадиола на 3–5-й день МЦ и прогестерона на 19–21-й день МЦ. Однако наиболее значимая связь указанных гормональных показателей наблюдалась у пациенток с рецидивами АМК. Так, в 11–14 лет точно-бисериальный коэффициент корреляции с уровнем эстрадиола на 3–5-й день МЦ составил:  $r_{pb} = -0,50$  ( $p = 0,048$ ), с содержанием прогестерона на 19–21-й день МЦ:  $-r_{pb} = -0,74$  ( $p < 0,001$ ). В подгруппе пациенток старшей возрастной группы (15–17 лет) коэффициенты корреляции с уровнем эстрадиола на 3–5-й день МЦ –  $r_{pb} = -0,67$  ( $p < 0,001$ ), прогестерона на 19–21-й день МЦ:  $r_{pb} = -0,85$  ( $p < 0,001$ ).

Для оценки информативности гормонов, показавших значимую связь с АМК у подростков, нами проведено построение ROC-кривых. С помощью ROC-анализа вычислялись оптимальные пороговые значения (cut-off) для отобранных переменных показателей. Результаты анализа площади под ROC-кривой и пороговые значения концентраций эстрадиола на 3–5-й день МЦ, ассоциированные с развитием АМК у девочек 11–14 лет: все значения площади под ROC-кривой (AUC) соответствовали хорошему качеству ( $0,79 \pm 0,072$  – в I подгруппе,  $0,77 \pm 0,061$  – во II подгруппе и  $0,80 \pm 0,074$  – в III подгруппе соответственно). Поскольку показатели эстрадиола на 3–5-й день МЦ у девочек всех подгрупп с АМК не различались, нами построена ROC-кривая зависимости развития АМК от уровня указанного гормона.

Также рассчитаны значения cut-off для прогестерона на 19–21-й день МЦ, ассоциированные с АМК у девочек 11–14 лет. Установлены следующие критические концентрации прогестерона на 19–21-й день МЦ: для впервые выявленных АМК –  $2,55$  нмоль/мл (Se 84,6%, Sp 80,4%), для рецидивов АМК –  $1,10$  нмоль/мл (Se 92,3%, Sp 91,7%). В связи с отсутствием оптимальных пороговых значений, соответствующих заданным требованиям к cut-off содержания эстрадиола, указанный показатель был исключен из числа диагностически значимых показателей при рецидивах АМК.

ROC-анализ концентраций эстрадиола на 3–5-й день МЦ у девушек 15–17 лет показал очень хорошее качество характеристических кривых, а также высокие значения чувствительности и специфичности порога отсечения для каждой из подгрупп у девочек с АМК. Все пациентки 15–17 лет с АМК, как и аналогичные подгруппы девочек 11–14 лет, не различались по статистическим показателям концентрации эстрадиола на 3–5-й день МЦ. Диагностическим критерием эстрадиола на 3–5-й день МЦ в возрасте 15–17 лет установлен уровень  $0,35$  нмоль/мл (Se 92,9%, Sp 84,6%). По результатам анализа ROC-кривых пороговые значения концентрации прогестерона на 19–21-й день МЦ у девушек 15–17 лет вычислялись только для пациенток I и II подгрупп.

Для показателя, отражающего уровень прогестерона при впервые выявленных АМК, минимальная чувствительность-специфичность достигалась при значении порога 6,70 нмоль/мл (Se 100%, Sp 80,8%). Для подгруппы девочек с рецидивирующими кровотечениями оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью был достигнут при том же значении порога отсечения, что и для I подгруппы девочек с АМК – 6,70 нмоль/л. Полученное значение cut-off имело высокие показатели диагностической точности: Se – 100%, Sp – 93,3%. Таким образом, результаты ROC-анализа свидетельствуют о высокой дискриминационной способности концентраций эстрадиола на 3–5-й день МЦ и прогестерона на 19–21-й день МЦ при прогнозировании АМК, не связанных с наследственной патологией системы гемостаза.

Для определения значимых коэффициентов корреляции в системе гемостаза у подростков с АМК нами выполнен корреляционный анализ. У подростков I подгруппы лишь на 19–21-й день МЦ отмечено, что АМК ассоциированы со снижением скорости АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов –  $r_{pb} = -0,57$ ,  $p < 0,001$ , тогда как во II подгруппе девочек рецидивы АМК достоверно связаны с такими показателями тромбоэластограммы, как «ЕХТЕМ, 60-минутный лизис индекса» на 3–5 и 19–21-й день МЦ ( $r_{pb} = 0,69$  и  $r_{pb} = 0,54$ ;  $p < 0,001$  соответственно), в меньшей степени – со значениями показателей тромбоэластограммы «ЕХТЕМ, max амплитуда на 30 с» на 3–5-й день МЦ –  $r_{pb} = 0,41$ ,  $p < 0,001$  и в большей степени с такими показателями системы гемостаза, как скорость агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ за 30 с ( $r_{pb} = -0,70$ ;  $p < 0,001$ ), снижением антигена фактора Виллебранда ( $r_{pb} = -0,52$ ,  $p = 0,002$ ) на фоне повышения показателей тромбоэластограммы «АРТЕМ 60-минутный лизис индекса» ( $r_{pb} = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ) на 19–21-й день МЦ.

В то же время, у девочек III подгруппы отмечена не только достоверно значимая связь АМК с повышением АЧТВ, особенно на 19–21-й день МЦ ( $r_{pb} = 0,76$ ;  $p < 0,001$ ), но и со снижением на 3–5 и 19–21-й день МЦ таких показателей гемостаза, как скорость ристоминин-индуцированной агрегации тромбоцитов ( $r_{pb} = -0,54$ ;  $p = 0,004$  на 3–5 день МЦ и  $r_{pb} = -0,72$ ;  $p < 0,001$  – на 19–21-й день МЦ), антигена фактора Виллебранда ( $r_{pb} = -0,81$ ;  $p < 0,001$  на 3–5 и 19–21-й день МЦ), активность фактора Виллебранда ( $r_{pb} = -0,81$ ;  $p < 0,001$  и  $r_{pb} = -0,70$ ;  $p < 0,001$  – на 3–5 и 19–21-й день МЦ соответственно), а также фактора VIII ( $r_{pb} = -0,66$ ;  $p < 0,001$  на 3–5-й день МЦ и  $r_{pb} = -0,70$ ;  $p < 0,001$  на 19–21-й день МЦ), которые являются диагностическими предикторами болезни Виллебранда.

Для вероятностной оценки информативности показателей гемостаза, показавших значимую связь с рецидивами АМК у подростков, нами проведено построение ROC-кривых. По результатам анализа ROC-кривых были

вычислены пороговые значения показателей системы гемостаза, имеющих допустимые значения AUC (таблица 2).

Таблица 2. – Оптимальные пороговые значения лабораторных показателей гемостаза, ассоциированных с АМК

Подгруппа	Показатель	Cut-off	Se (%)	Sp (%)
I	САТ <sub>АДФ</sub>	11%/мин	82,7	81,3
II	САТ <sub>АДФ</sub>	11%/мин	80,0	100
	Антиген ФВ	48%	83,0	80,0
III	Антиген ФВ	39%	100	100
	САТ <sub>АДФ</sub>	9%/мин	82,7	100
	АЧТВ	34 с	93,8	85,2

Чтобы определить, какие показатели из комплекса гемостазиологических и гормональных тестов ассоциируются с первичными и рецидивирующими АМК, нами применялся метод бинарной логистической регрессии. Вклад отдельных факторов в регрессию оценивали по статистике Вальда (Wald's  $\chi^2$ ) и коэффициенту логистической регрессии  $b$ .

При оценке параметров уравнений, полученных от пациентов с рецидивирующими АМК, наиболее высокие параметры эффективности продемонстрировала модель при комплексном использовании 3 тестов: определение скорости агрегации тромбоцитов, уровня антигена фактора Виллебранда и концентрации прогестерона на 19–21-й день МЦ (точность 97,3%, Se 93,8%, Sp 93,6%). К наиболее значимым факторам, связанным с рецидивами АМК у девочек-подростков, следует отнести концентрацию прогестерона на 19–21-й день МЦ ( $\chi^2=8,3$ , ОШ=58,1 (95% ДИ 2,0–172),  $p=0,004$ ) и уровень антигена фактора Виллебранда ( $\chi^2=9,5$ , ОШ=49,8 (95% ДИ 4,2–595),  $p=0,002$ ).

По результатам проведенных исследований разработан алгоритм диагностики и лечебно-профилактической помощи девочкам-подросткам с АМК, которая представлена на рисунке. Для оценки эффективности предложенного алгоритма диагностики и комплексной этапной схемы лечения нами проведено исследование экзаменационной выборки, в которую были включены 29 девочек (20 – в возрасте 11–14 лет и 9 – в возрасте 15–17 лет). Менструальная функция у девушек экзаменационной выборки при апробировании комплексной этапной схемы лечения восстанавливалась в 92% случаев. В течение 3 лет наблюдения у 93% девочек не было отмечено рецидивов АМК.

Жалобы, данные анамнеза, результаты клиничко-лабораторных исследований

Лабораторно-инструментальное исследование:

1. ОАК, ОАМ, БАК (общий белок, ферритин, сыв. железо, глюкоза, мочеви́на, креатинин, билирубин, АсАТ, АлАТ);
2. R (АЧТВ); если R (АЧТВ) > 1,5 – VIII, IX, XI, XII, XIII факторы;
3. Протромбиновое время, активность факторов протромбинового комплекса;
4. МНО; если МНО > 1,5 – II, V, VII, X факторы;
5. Фибриноген крови и содержание тромбоцитов крови;
6. Антиген и/или активность фактора Виллебранда;
7. Агрегация тромбоцитов с индуктором в конечной концентрации адреналин  $5 \cdot 10^6$  моль/л, АДФ  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л;
8. Гормоны сыворотки крови (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ТТГ, Т3, Т4, кортизол);
9. УЗИ органов малого таза

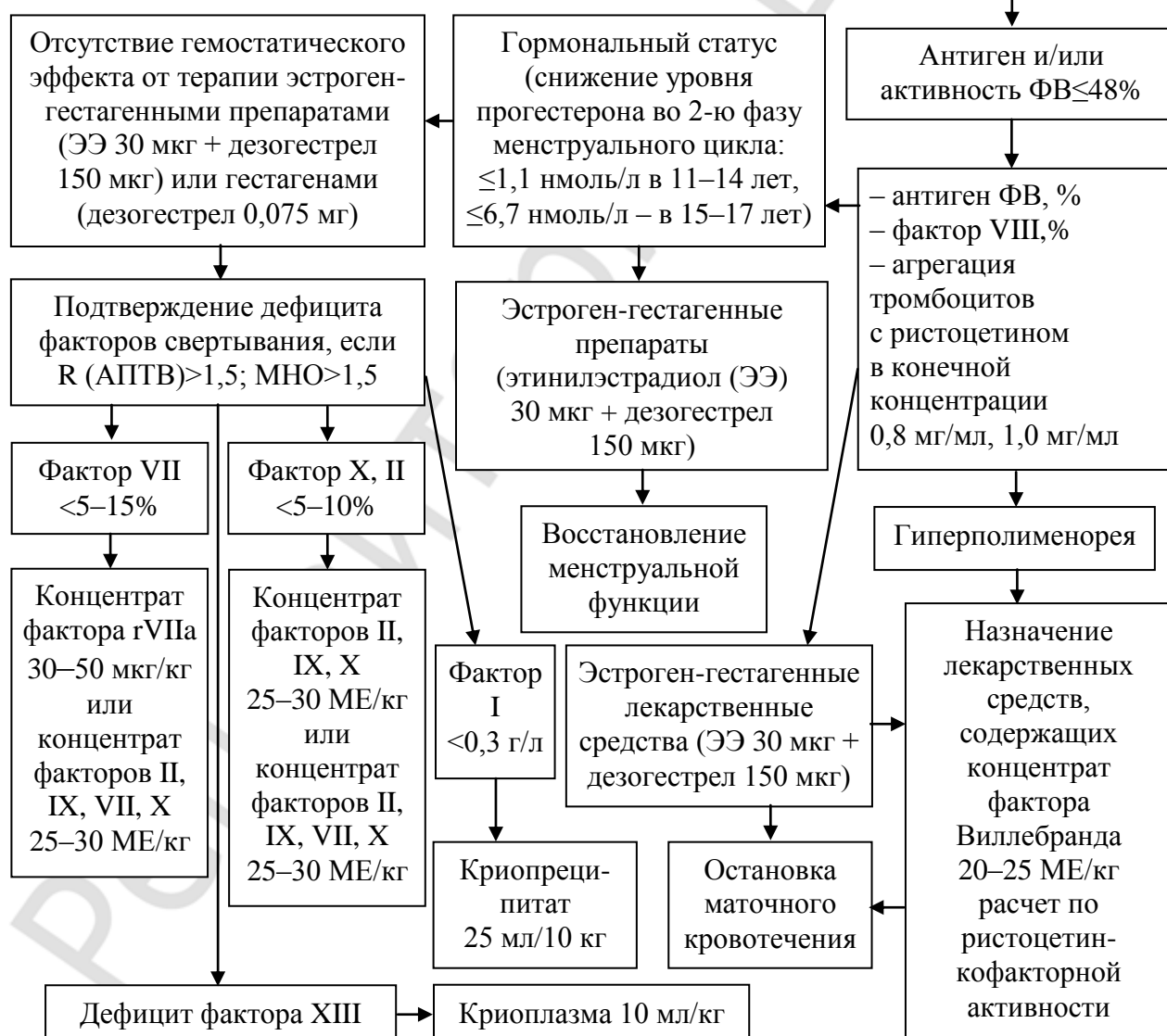


Рисунок. – Алгоритм диагностики и лечения аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. У подростков с АМК в 3–5 раз чаще, чем у здоровых сверстниц, диагностируется соматическая патология (анемия –  $48,5 \pm 4,3\%$ , заболевания сердечно-сосудистой системы –  $31,3 \pm 4,0\%$ , хронический гастрит –  $20,9 \pm 3,5\%$ , острые респираторные инфекции –  $31,3 \pm 4,0\%$ , хронический тонзиллит –  $26,9 \pm 3,8\%$ ), они чаще указывали на стрессовые ситуации в семье ( $67,9 \pm 4,0\%$ ) и школе ( $76,9 \pm 3,6\%$ ), что является неблагоприятным фактором в период становления репродуктивной системы [5–8].

2. Раннее менархе (до 12 лет) ( $p=0,001$ ), обильные менструации (более 80 мл  $p=0,001$ ), хронический стресс в семье ( $p=0,0028$ ) и школе ( $p=0,00001$ ), хронический тонзиллит ( $p<0,001$ ), частые острые респираторные инфекции ( $p<0,001$ ) следует относить к прогностическим факторам риска по возникновению рецидивов АМК. Разработанный нами калькулятор, позволяющий с высокой точностью ( $Se\ 95,0 \pm 2,4\%$ ,  $Sp\ 87,0 \pm 2,3\%$ ) прогнозировать рецидивы АМК, рекомендован к использованию подростковым гинекологам в повседневной практике [9].

3. Высокую диагностическую точность при АМК у девочек подросткового возраста продемонстрировали следующие гормональные показатели: концентрация эстрадиола на 3–5-й день МЦ  $\leq 0,28$  нмоль/л в 11–14 лет ( $Se\ 92,3\%$ ,  $Sp\ 82,7\%$ ) и  $\leq 0,35$  нмоль/л в 15–17 лет ( $Se\ 92,9\%$ ,  $Sp\ 87,6\%$ ) во всех трех подгруппах; уровень прогестерона на 19–21-й день МЦ  $\leq 2,55$  нмоль/л ( $Se\ 85,0\%$ ,  $Sp\ 80,4\%$ ) в I подгруппе в 11–14 лет;  $\leq 1,10$  нмоль/л ( $Se\ 92,3\%$ ,  $Sp\ 91,7\%$ ) во II подгруппе в 11–14 лет и  $\leq 6,70$  нмоль/л у подростков 15–17 лет ( $Se\ 100\%$ ,  $Sp\ 80,8\%$ ) в I и II подгруппах [9, 15].

4. Первичные АМК в подростковом возрасте ассоциированы с уменьшением скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов –  $grb = -0,57$ ,  $p<0,001$  на 19–21-й день МЦ, рецидивирующие АМК – со снижением скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов:  $grb = -0,70$ ,  $p<0,001$ , снижением антигена фактора Виллебранда –  $grb = -0,52$ ,  $p=0,002$  на 19–21-й день МЦ, повышением показателей тромбоэластограммы «АРТЕМ, индекс сгустка на 60 мин» ( $grb = 0,58$ ,  $p<0,001$ ) на 19–21-й день МЦ и «ЕХТЕМ, индекс сгустка на 60 мин» на 3–5-й и 19–21-й дни МЦ ( $grb = 0,69$  и  $grb = 0,54$ ;  $p<0,001$ ) [3, 4, 11–13, 17, 20, 21].

5. Диагностическими критериями рецидивирующих АМК у подростков являются: уровень прогестерона  $\leq 1,10$  нмоль/мл ( $Se\ 92,3\%$ ,  $Sp\ 91,7\%$ ) в 11–14 лет и  $\leq 6,70$  нмоль/мл ( $Se\ 100\%$ ,  $Sp\ 80,8\%$ ) в 15–17 лет на 19–21-й день МЦ; скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов  $\leq 11\%/мин$  ( $Se\ 80\%$ ,  $Sp\ 100\%$ ) и уровень антигена ФВ  $\leq 48\%$  независимо от возраста подростков ( $Se\ 83\%$ ,  $Sp\ 80\%$ ) [2, 3, 8, 16, 18].



6. Разработанная и внедренная в практику комплексная программа диагностики и поэтапной лечебно-профилактической помощи подросткам с АМК позволяет оптимизировать работу детских гинекологов, своевременно выявить пациенток с высоким риском рецидивов АМК для проведения лечебно-профилактических мероприятий, что позволяет снизить количество рецидивов с 32 до 7% и получить экономический эффект в размере 57,60 рублей на 1 пациентку за счет сокращения повторных госпитализаций в гинекологический стационар [10, 14, 19, 22].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Детским и подростковым акушерам-гинекологам необходимо осуществлять диспансерное наблюдение девочек с отягощенной наследственностью (нарушения менструальной функции у матери или сестер, патология сердечно-сосудистой и эндокринной системы; геморрагические синдромы); высоким инфекционным индексом ( $>3,5$ ), перенесенной тонзилэктомией, частыми ОРИ и хроническим тонзиллитом; а также имеющих хронические стрессовые ситуации (неблагоприятный микроклимат в семье, проблемы со сверстниками, чрезмерные нагрузки в учебных заведениях, несбалансированное питание, плохой сон и др.).

2. С целью прогнозирования рецидивов АМК рекомендуется использовать калькулятор, разработанный и внедренный в практику детских и подростковых гинекологов [9].

3. При впервые возникших АМК и нормальных гематологических показателях с целью остановки кровотечения использовать гемостатические средства (аминокапроновая кислота, транексамовая кислота), утеротоники (окситоцин). При отсутствии эффекта в течение 3–5 дней – прибегать к гормональному гемостазу гестагенами (дезогестрел) (при М-эхо более 8 мм) или монофазными комбинированными оральными контрацептивами (КОК) (этинилэстрадиол 30 мкг + дезогестрел 150 мкг, этинилэстрадиол 30 мкг + гестоден 75 мкг) (при М-эхо менее 8 мм). В дальнейшем для регуляции менструальной функции таким подросткам необходимо назначать терапию с учетом выявленного риска рецидивов АМК [10, 14, 23].

В группах низкого риска развития рецидивов необходимо использовать витаминотерапию (тайм-фактор) по фазам цикла или комплексные фитопрепараты (экстракт плодов прутняка обыкновенного). В группах высокого и среднего риска развития рецидивов АМК требуется углубленное обследование: уровень прогестерона во 2-й фазе МЦ, АЧТВ с расчетом отношения АЧТВ пациент/АЧТВ контроль; протромбиновое время Квика с расчетом активности факторов протромбинового комплекса и МНО; уровень фибриногена в крови; тромбоцитов в крови; концентрация антигена фактора Виллебранда; агрегационная активность тромбоцитов с конечной

концентрацией индуктора (натриевая соль аденозиндифосфата  $5 \cdot 10^{-6}$  М/л, гидрохлорида адреналина  $5 \cdot 10^{-6}$  М/л). Увеличение отношения АЧТВ пациент/АЧТВ контроль и (или) МНО  $>1,5$  определяет показания для оценки активности факторов внутреннего (факторы VIII, IX, XI, XII) и внешнего (факторы II, V, VII, X) механизмов свертывания крови, активности фактора XIII или оценки волчаночного антикоагулянта [10, 23].

При уровне прогестерона  $\leq 1,1$  нмоль/л в 11–14 лет и  $\leq 6,7$  нмоль/л в 15–17 лет следует назначать дезогестрел 0,075 мг или дидрогестерон 10 мг внутрь 2 раза в день с 11-го по 25-й день МЦ в течение 6 месяцев.

При снижении концентрации антигена фактора Виллебранда  $\leq 48\%$  на фоне сниженной скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов  $\leq 11,0\%$ /мин необходимо исключать патологию системы гемостаза. При ее выявлении – лечение у гематолога. В случаях исключения назначают монофазные КОК (этинилэстрадиол 30 мкг + дезогестрел 150 мкг, этинилэстрадиол 30 мкг + гестоден 75 мкг) в течение 3–6 месяцев [10, 14, 23].

3. При рецидивирующих АМК требуется углубленное обследование: уровень прогестерона, фактор Виллебранда и его функциональная активность, агрегационная активность тромбоцитов в присутствии натриевой соли аденозиндифосфата). В комплексную схему терапии на первом этапе рекомендуется включать гормональную терапию гестагенами (дезогестрел 0,075 мг) (при М-эхо 8 мм и более) или монофазными КОК (этинилэстрадиол 30 мкг + дезогестрел 150 мкг, этинилэстрадиол 30 мкг + гестоден 75 мкг) (при М-эхо менее 8 мм). При отсутствии эффекта в течение 2–3 дней требуется консультация гематолога для подбора дозы концентрата факторов свертывания крови. Гемостатическая терапия с использованием концентрата факторов свертывания крови показана в случаях лабораторно подтвержденного дефицита одного из факторов свертывания крови; отсутствия эффекта от проведения симптоматической гемостатической терапии и гормональной терапии [10, 23].

Для регуляции менструальной функции рекомендуется назначить монофазные КОК (этинилэстрадиол 30 мкг + дезогестрел 150 мкг, этинилэстрадиол 30 мкг + гестоден 75 мкг) в течение 3–6 месяцев, при прогестероновой недостаточности – дезогестрел 0,075 мг или дидрогестерон 10 мг внутрь 2 раза в день с 11-го по 25-й день МЦ в течение 6 месяцев.

4. Девочкам с АМК, обусловленными патологией системы гемостаза, назначают индивидуальные схемы лечения, которые подбираются совместно с гематологом. С целью регуляции менструальной функции назначают монофазные КОК (этинилэстрадиол 30 мкг + дезогестрел 150 мкг, этинилэстрадиол 30 мкг + гестоден 75 мкг), в случаях прогестероновой недостаточности – дезогестрел 0,075 мг или дидрогестерон 10 мг внутрь 2 раза в день с 11-го по 25-й день МЦ в течение 3–6 месяцев [10, 14, 23].

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ****Статьи в научных журналах**

1. Гузей, И. А. Современный взгляд на проблему ЮМК / И. А. Гузей, Л. Ф. Можейко // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 141–149.
2. Гузей, И. А. Диагностика и лечение ювенильных маточных кровотечений / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2011. – № 1. – С. 97–101.
3. Функциональное состояние свертывания крови у девочек-подростков как причина ювенильных маточных кровотечений / В. В. Дмитриев, И. А. Гузей, И. А. Борисенок, Л. Ф. Можейко // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2011. – № 2. – С. 24–29.
4. Дмитриев, В. В. Нарушения свертывания крови как причина ЮМК у девочек-подростков в 12–18 лет / Д. В. Дмитриев, Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей // Онкогематология. – 2014. – № 1. – С. 47–51.
5. Можейко, Л. Ф. Новые возможности в решении проблемы железодефицитной анемии / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 5. – С. 155–163.
6. Можейко, Л. Ф. Клиническая эффективность препарата «Дисменорм» в комплексной терапии нарушений менструального цикла у подростков / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей // Здоровоохранение. – 2015. – № 2. – С. 62–64.
7. Можейко, Л. Ф. Эффективность комплексной терапии нарушений менструальной функции у подростков / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 2. – С. 151–157.
8. Гузей, И. А. Соматическое и репродуктивное здоровье девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода / И. А. Гузей // Мед. панорама. – 2015. – № 6. – С. 10–13.
9. Гузей, И. А. Прогнозирование факторов риска развития аномальных маточных кровотечений в подростковом возрасте / И. А. Гузей // Мед. журн. – 2017. – № 3. – С. 77–83.
10. Гузей, И. А. Лечение девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями / И. А. Гузей, Л. Ф. Можейко // Акушерство. Гинекология. Генетика. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 51–55.

**Статьи в научных сборниках**

11. Можейко, Л. Ф. Выявить основные типы нарушений гемостаза как причины кровотечений у девушек в возрасте 12–18 лет, разработать протокол лабораторной диагностики и лечения с обоснованием принципов гемостатической терапии для остановки маточных кровотечений /

Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей // Достижения медицинской науки Беларуси = Accomplishments of Medical Science in Belarus : реценз. науч.-практ. ежегодник / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГУ РНМБ ; редкол.: В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2011. – Вып. XVI. – С. 122–124.

12. Можейко, Л. Ф. Роль исследования системы гемостаза у девочек – подростков с ювенильными кровотечениями / Л. Ф. Можейко, Д. В. Дмитриев, И. А. Гузей // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2011. – Вып. 4. – С. 134–139.

13. Можейко, Л. Ф. Роль исследования системы гемостаза у девочек – подростков с ЮМК / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. : в 2 т. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский [и др.]. – Минск, 2011. – Т. 2. – С. 16.

14. Гузей, И. А. Гемостатическая терапия ювенильных маточных кровотечений обусловленных патологией системы гемостаза. Профилактика рецидивов ЮМК / И. А. Гузей // Видаль специалист Беларусь. Акушерство и гинекология : справ. – Москва : Видаль Рус., 2012. – С. 429–434.

15. Гузей, И. А. Особенности гормонального статуса у девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями / И. А. Гузей // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2016. – Вып. 9. – С. 47–53.

#### **Статьи в сборниках материалов конференций и тезисов докладов**

16. Можейко, Л. Ф. Дифференцированный подход к терапии ювенильных маточных кровотечений у подростков / Л. Ф. Можейко, В. В. Дмитриев, И. А. Гузей // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5 [Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тез. IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь, Минск, 15–16 нояб. 2012 г.]. – С. 158–161.

17. Гузей, И. А. Нарушения свертывания крови как причина ювенильных маточных кровотечений у девочек подростков 12–18 лет / И. А. Гузей, Д. В. Дмитриев, Л. Ф. Можейко // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии : сб. науч. тр. VII съезда гематологов и трансфузиологов Респ. Беларусь к 80-летию гематолог. и трансфузиолог. службы Респ. Беларусь, Минск, 24–25 мая 2012 г. / РНПЦ трансфузиологии и мед. биотехнологий ; под ред. Г. Я. Хулуца. – Минск, 2012. – С. 404–406.

18. Можейко, Л. Ф. Влияние эстроген-гестагенных лекарственных средств на свертывание крови у девочек подростков 12–18 лет с ювенильными

маточными кровотечениями / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей, Д. В. Дмитриев // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии : сб. науч. тр. VII съезда гематологов и трансфузиологов Респ. Беларусь к 80-летию гематолог. и трансфузиолог. службы Респ. Беларусь, Минск, 24–25 мая 2012 г. / РНПЦ трансфузиологии и мед. биотехнологий ; под ред. Г. Я. Хулупа. – Минск. – 2012. – С. 425–426.

19. Гузей, И. А. Диагностика нарушений свертывания крови и причины при ювенильных маточных кровотечениях у девочек-подростков 12–18 лет / И. А. Гузей, Д. В. Дмитриев, Л. Ф. Можейко // Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии : сб. материалов XII Междунар. науч.-практ. конф. – Минск, 2012. – С. 47–54.

20. Гузей, И. А. Лабораторная диагностика и схема гемостатической терапии при ювенильных маточных кровотечениях у девочек-подростков 12–18 лет / И. А. Гузей, Д. В. Дмитриев, Л. Ф. Можейко // Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии : сб. материалов XII Междунар. науч.-практ. конф. – Минск, 2012. – С. 54–60.

21. Гузей, И. А. Нарушения свертывания крови как причина ювенильных маточных кровотечений у девочек-подростков 12–18 лет / И. А. Гузей, Д. В. Дмитриев, Л. Ф. Можейко // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии : сб. материалов VI Всерос. конф., Москва, 31 янв. – 2 февр. 2013 г. – М., 2013. – С. 404–406.

22. Можейко, Л. Ф. Современная тактика ведения девочек-подростков с ювенильными маточными кровотечениями / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2013. – № 4 [Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек : тез. I науч.-практ. конф. с междунар. участием, Москва, 4–7 июня 2013 г.]. – С. 47–48

### **Инструкция по применению**

23. Диагностика и оказание лечебно-профилактической помощи девочкам-подросткам с ювенильными маточными кровотечениями, обусловленными патологией в системе гемостаза : инструкция по применению / Л. Ф. Можейко, И. А. Гузей, В. В. Дмитриев, С. К. Морозова ; Респ. науч.-практ. центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск : БГМУ, 2012.

**Гузей Ірына Анатоляеўна**  
**Дыягностыка, лячэнне і прафілактыка рэцыдывавальных матачных**  
**кывацёкаў у падлеткаў**

**Ключавыя словы:** дзяўчынкі-падлеткі, анамальныя матачныя кывацёкі (АМК), парушэнні сістэмы гемастазу, гарманальны статус.

**Аб'ект даследавання:** 161 пацыентка (дзяўчынкі-падлеткі 11–17 гадоў) з матачнымі кывацёкамі, 60 саматычна здаровых дзяўчынак.

**Прадмет даследавання:** паказчыкі вянознай крыві, якія характарызуюць гарманальны статус, гемастаз, медыка-сацыяльныя аспекты здароўя, вынікі санаграфічных даследаванняў органаў малога таза.

**Мэта даследавання:** удасканаленне метадаў дыягностыкі, лячэння і прафілактыкі рэцыдывавальных матачных кывацёкаў у падлеткаў на аснове комплекснай ацэнкі анамнестычных даных, паказчыкаў гарманальнага статуса, сістэмы гемастазу, вынікаў санаграфічнага даследавання.

**Метады даследавання:** медыка-сацыяльныя, інструментальныя, біяхімічныя, гемастазіялагічныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі:** выяўлена, што вызначальнымі фактарамі ў развіцці АМК у падлеткаў з'яўляюцца хранічны танзіліт, вострыя рэспіраторныя інфекцыі, парушэнні ў сістэме гемастазу і гарманальнага статуса.

Даказана сувязь узроўню прагестерона на 19-ты – 21-шы дзень менструальнага цыклу  $\leq 1,10$  нмоль/мл – у 11–14 гадоў і  $\leq 6,70$  нмоль/мл – у 15–17 гадоў і паказчыкаў сістэмы гемастазу: хуткасць АДФ-індукаванай агрэгатыі трамбацытаў  $\leq 11\%$ /мін, узровень антыгену фактару Вілебранда  $\leq 48\%$  у сываратцы крыві з рэцыдывавальнымі АМК.

Распрацаваны калькулятар ацэнкі верагоднасці рызыкі рэцыдываў АМК.

Даказана перспектыўнасць лячэння рэцыдывавальных АМК шляхам аднаразовага ўвядзення канцэнтрату фактару Вілебранда ў комплексе з фактарам згортвання крыві VIII пры адсутнасці эфекту ад гемастатычнай і гарманальнай тэрапіі.

На падставе вынікаў даследавання распрацавана і ўкаранёна ў практыку комплексная праграма дыягностыкі і схема дыферэнцыраванай гемастатычнай тэрапіі.

**Галіна прымянення:** акушэрства і гінекалогія, падлеткавая гінекалогія, дзіцячая эндакрыналогія, дзіцячая гематалогія.

## РЕЗЮМЕ

**Гузей Ирина Анатольевна**

### **Диагностика, лечение и профилактика рецидивирующих маточных кровотечений у подростков**

**Ключевые слова:** девочки-подростки, аномальные маточные кровотечения (АМК), нарушения системы гемостаза, гормональный статус.

**Объект исследования:** 161 пациентка (девочки-подростки 11–17 лет) с маточными кровотечениями, 60 соматически здоровых девочек.

**Предмет исследования:** показатели венозной крови, характеризующие гормональный статус, гемостаз, медико-социальные аспекты здоровья, результаты сонографических исследований органов малого таза.

**Цель исследования:** усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики рецидивирующих маточных кровотечений у подростков на основе комплексной оценки анамнестических данных, показателей гормонального статуса, системы гемостаза, результатов сонографического исследования.

**Методы исследования:** медико-социальные, инструментальные, биохимические, гемостазиологические, статистические.

**Полученные результаты:** выявлено, что определяющими факторами в развитии АМК у подростков являются хронический тонзиллит, острые респираторные инфекции, нарушения в системе гемостаза и гормонального статуса.

Доказана связь уровня прогестерона на 19–21-й день менструального цикла  $\leq 1,10$  нмоль/мл – в 11–14 лет и  $\leq 6,70$  нмоль/мл – в 15–17 лет и показателей системы гемостаза: скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов  $\leq 11\%$ /мин, уровень антигена фактора Виллебранда  $\leq 48\%$  в сыворотке крови с рецидивирующими АМК.

Разработан калькулятор оценки вероятности риска рецидивов АМК.

Доказана перспективность лечения рецидивирующих АМК путем однократного введения концентрата фактора Виллебранда в комплексе с фактором свертывания крови VIII при отсутствии эффекта от гемостатической и гормональной терапии.

На основании результатов исследования разработана и внедрена в практику комплексная программа диагностики и схема дифференцированной гемостатической терапии.

**Область применения:** акушерство и гинекология, подростковая гинекология, детская эндокринология, детская гематология.

## SUMMARY

**Huzei Iryna**

### **Diagnosis, treatment and prevention of recurrent uterine bleeding in adolescents**

**Key words:** adolescent girls, abnormal uterine bleeding (AUB), disturbances of the hemostatic system, hormonal status.

**The object of the research:** 161 patients (adolescent girls 11–17 years) with uterine bleeding, a 60 somatically healthy girls.

**Subject of research:** indicators of venous blood characterizing hormonal status, hemostasis, health and social aspects, the results of sonographic studies of the pelvic organs.

**Aim of research:** improved methods of diagnosis, treatment and prevention of recurrent uterine bleeding in adolescents based on a comprehensive assessment of anamnestic data, indicators of hormonal status of the hemostatic system, the results of the sonographic study.

**Research methods:** medico-social, instrumental, biochemical, hemostasis, statistical.

**The received results and their novelty:** it is revealed that the determining factors in the development of the AUB in adolescence include chronic tonsillitis, acute respiratory infections, disorders of the hemostatic system and hormonal status.

Proven relationship of progesterone levels on day 19–21 of the menstrual cycle  $\leq 1.10$  nmol/ml in 11–14 years and  $\leq 6.70$  nmol/ml in 15–17 years and indicators of hemostasis system: the speed of ADP – induced platelet aggregation  $\leq 11\%/min$ , the level of von Willebrand factor antigen  $\leq 48\%$  in the serum with recurrent AUB.

Developed calculator probability assessment the risk of recurrent AUB.

Proved promising treatment of recurrent AUB in adolescents by a single injection of a concentrate of von Willebrand factor in complex with coagulation factor VIII in the absence of the effect of hemostatic and hormonal therapy.

Based on the results of the study developed and implemented a comprehensive program of diagnosis and differentiated scheme of hemostatic therapy.

**The field of application:** obstetrics and gynecology, adolescent gynecology, pediatric endocrinology, pediatric hematology.



Подписано в печать 01.11.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,3. Тираж 60 экз. Заказ 738.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.