

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЕЛЕСИНА

Ирина Геннадьевна

**ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ
МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ
С ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ**

14.01.01- акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Чеботарева Юлия Юрьевна

Ростов-на-Дону
2016 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЛИГОМЕНОРЕИ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы в периоде полового созревания. Роль моноаминов и нейромедиаторов	14
1.2. Состояние репродуктивного потенциала девушек-подростков Ростовской области	24
1.3. Понятие и распространенность различных форм олигоменореи в структуре гинекологической заболеваемости у девушек-подростков	25
1.4. Этиопатогенез различных форм олигоменореи	26
1.5. Клинико-диагностические критерии олигоменореи у девушек-подростков.....	30
1.6. Лечение олигоменореи в подростковом периоде	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОК.	35
2.1. Организация клинического исследования	35
2.2. Методы исследования	37
2.3. Ретроспективный анализ распространенности различных форм олигоменореи у девушек-подростков	51
2.4. Клиническая характеристика девушек-подростков с различными формами олигоменореи	54
2.5. Медико-социальная характеристика обследуемых групп. Факторы риска развития различных форм олигоменореи у девушек-подростков	62
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ, МОНОАМИНОВОЙ И НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У	

ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ОЛИГОМЕНОРЕИ	67
3.1. Особенности гормонального статуса у девушек-подростков с различными формами олигоменореи	67
3.2. Моноаминовая и нейромедиаторная регуляция менструальной функции у девушек-подростков с различными формами олигоменореи	70
3.3. Характер адаптационно-приспособительных реакций у девушек- подростков с различными формами олигоменореи	72
3.4. Эхографические особенности матки и яичников, доплерометрия маточного кровотока у девушек-подростков с различными формами олигоменореи	74
ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ПОДРОСТКОВОЙ ОЛИГОМЕНОРЕИ. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ОЛИГОМЕНОРЕИ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104
ПРИЛОЖЕНИЕ	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Приоритетным направлением государственной политики России в области здравоохранения является охрана репродуктивного здоровья девушек-подростков, укрепление общесоматического здоровья, поддержка научных исследований по выявлению групп риска и изучение патогенеза подростковых гинекологических заболеваний, ведущих к генеративным расстройствам [30, 69, 70, 71, 79, 90, 101, 121, 130, 132]. Одна из важнейших задач современной детской гинекологии направлена на раннее выявление нарушений репродуктивной функции, их своевременной коррекции с целью предотвращения развития генеративных заболеваний [15, 71, 72, 134]. Девушки в поздней стадии пубертата самая малочисленная демографическая группа в Ростовской области (62012 тыс. за 2015 г.), как и в России, при этом анализ их репродуктивного здоровья и возможности в будущем успешно реализовать детородную функцию имеют важное значение [36, 42, 73, 102, 108].

Ведущее место среди гинекологических заболеваний у девушек занимают нарушения менструального цикла (НМЦ) - динамический признак дебюта развивающегося патологического процесса, связанного с несостоятельностью репродуктивной функции [50, 55, 63, 88, 109, 181, 190, 196, 210, 238].

Учитывая незавершенность развития репродуктивной системы, гинекологические заболевания у девушек-подростков протекают иначе, чем у взрослых [6, 24]. Нередко транзиторная стрессорная дисфункция яичников в пубертате, проявляющаяся лишь НМЦ, при пассивной или неадекватной врачебной тактике переходит в тяжелые заболевания, трактуемые как синдром формирующихся поликистозных яичников (СФПКЯ), гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП), гиперандрогенный и метаболический синдромы, неблагоприятно влияющие

на репродуктивный прогноз, фертильность, вызывая перинатальные и онкологические катастрофы [31, 76, 126, 154, 182, 185, 191].

Наиболее распространенным вариантом НМЦ среди современных девушек-подростков остается олигоменорея (ОМ), которая может являться одним из первых признаков СФПКЯ, ГСПП, вторичной аменореи [27, 29, 44, 76, 131, 138, 153, 176, 196, 209, 218, 219, 235, 237]. Ряд исследователей относят первичную ОМ (ПОМ) к проявлениям СФПКЯ, вторичную ОМ (ВОМ) к ГСПП [69]. Однако считают, что при ГСПП характерна преимущественно ПОМ или вторичная аменорея [23, 68]. Данный вопрос требует уточнения. Вряд ли в практическом здравоохранении необходима выжидательная тактика, приводящая к переходу ВОМ во вторичную аменорею [207].

В настоящее время частота встречаемости ОМ не имеет тенденции к снижению [131]. Однако истинная распространенность ОМ неизвестна, т.к. часто обусловлена нерегулярным или поздним обращением к гинекологу, недооценкой проблемы ОМ пациентками, участковыми педиатрами и эндокринологами [131].

ЕГЭ, поступление в ВУЗ и т.д. – психологические стрессы, постоянно сопровождают девочку, дебютируя в пубертате [4, 65]. При ОМ многие исследователи описывают снижение качества жизни, обусловленное, прежде всего, психологическим стрессом [16, 18, 49, 85]. В анамнезе у значительного числа девушек-подростков имеются указания на стрессирующие события, связанные с психосексуальными и социальными аспектами жизни, перед началом полового созревания или во время него. Это свидетельствует о наличии тревожных и депрессивных тенденций [27, 225]. Стрессовые перегрузки, недавно перенесенный (острый) или хронический стресс приводят к вегетативно-обменной дисрегуляции и выступают потенциально возможными причинами ранних репродуктивных нарушений. Гипоталамус высокочувствителен к психологическому стрессу, при этом стрессозависимость доказана для нарушений ритма менструации и

ановуляции [5, 65, 217, 226]. Исследователи считают, что именно нейроэндокринная система (первая линия защиты от стресса) срабатывает при дезадаптации, приводя к ОМ, а менструальный цикл взаимосвязан с координированной активностью множества регуляторов, в том числе гормонов, нейромедиаторов [60, 65, 159, 161].

Исследована роль моноаминов и нейромедиаторов, в том числе вазоинтестинального пептида (ВИП), в генезе некоторых педиатрических, иммунных заболеваний, при маточных кровотечениях у девушек-подростков [46, 47, 78, 89, 91, 92, 93, 96, 95, 100, 118, 151, 170, 173, 188, 189, 231, 236]. Однако некоторые аспекты нейроэндокринной регуляции при ОМ у девушек-подростков остаются недостаточно изученными. Так, остаются нерешенными вопросы глюкокортикоидной регуляции при ОМ у подростков, учитывая антагонистические взаимоотношения кортизола и прогестерона. В свете современных представлений о возможности влияния гестагенов на маточный кровоток, интересно определение взаимосвязи нейрогормонального профиля с учетом уровней прогестерона и кортизола и показателей маточного кровотока. Описаны особенности доплерометрии маточного кровотока при СФПКЯ, при маточных кровотечениях у девушек-подростков [80, 82, 83, 164]. При этом остаются неуточненными процессы маточной перфузии при различных формах ОМ у девушек-подростков.

В условиях практической деятельности детских гинекологов отсутствуют критерии комплексной диагностики и коррекции ранних репродуктивных нарушений, симптомом которых выступает ОМ, учитывающие особенности нейроэндокринного профиля [117, 128]. Восстановление функционирования репродуктивной системы возможно либо устранением стрессорных факторов, что вряд ли выполнимо в современных условиях, либо медикаментозной стабилизацией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [39] применением антистрессовых стероидов, включая дроспиренон и прогестерон [62, 66, 67, 177]. Отмечают, что гестагены с антиандрогенными свойствами повышают стрессоустойчивость (адаптацию)

[155, 180]. Роль последних в коррекции ранних репродуктивных нарушений, проявляющихся ОМ, возникших при участии стрессорных факторов, требует детального уточнения.

Таким образом, высокая распространенность и огромное медико-социальное значение ОМ на сегодняшний день свидетельствуют об актуальности данного исследования.

Цель исследования: улучшить диагностику и лечение ОМ у девушек-подростков с учетом выявленных патогенетических механизмов нарушений нейроэндокринной регуляции менструальной функции.

Задачи исследования:

1. Проанализировать распространенность ОМ у девушек-подростков г. Ростова-на-Дону.
2. Изучить клинические особенности различных форм ОМ у девушек-подростков и факторы риска возникновения репродуктивных нарушений.
3. Исследовать показатели нейрогормонального профиля и маточного кровотока при ОМ у девушек-подростков с учетом их взаимовлияния.
4. Разработать, оценить эффективность и внедрить в практическое здравоохранение алгоритм диагностики, лечения и профилактики репродуктивных нарушений у девушек-подростков с первичной и вторичной ОМ.

Научная новизна. Впервые определены ведущие факторы риска развития репродуктивных нарушений при различных формах ОМ в поздней стадии пубертата.

Определено, что при подростковой ОМ имеет место гипопрогестеронемия, ановуляция. При первичной ОМ отмечается статистически значимое снижение концентрации эстрадиола (E2), пролактина (ПРЛ) при повышении концентрации тестостерона (Т). Это ведет

к более длительной продолжительности и гиперандрогенной направленности периода полового развития, возможно, с реализацией в СФПКЯ. Установлена прямая корреляционная связь прогестерона и кортизола ($r=0,78$, $p<0,05$), что свидетельствует об атипичном проявлении гормональных закономерностей. При вторичной ОМ выявлено достоверное повышение кортизола при нормальной концентрации E2 и Т; обратная корреляционная связь прогестерона и кортизола ($r=-0,88$, $p<0,05$), что свидетельствует о временном замедлении полового развития с возможностью реализации в гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) и преобладании в генезе центральных нарушений.

Установлены разнонаправленные дисрегуляторные механизмы секреции моноаминов и ВИП: при первичной ОМ - повышение уровня адреналина и ВИП, при вторичной ОМ - повышение норадреналина и снижение ВИП. Выявлено, что при ОМ у девушек-подростков отмечается снижение скорости маточного кровотока при повышении пульсационного индекса (PI) и индекса резистентности (RI) в маточных и радиальных артериях. Отмечено наличие разнонаправленных корреляционных взаимосвязей между показателями PI в маточных и радиальных артериях и концентрацией ВИП: прямая положительная связь ($r=0,82$, $p<0,05$) при первичной ОМ, обратная отрицательная ($r=-0,72$, $p<0,05$) при вторичной ОМ. Дано патогенетическое обоснование механизмов нарушения маточной гемодинамики при участии моноаминов, ВИП и кортизола.

Впервые разработана экспериментальная модель хронической ановуляции у крыс подросткового возраста (патент на изобретение «Способ моделирования синдрома хронической ановуляции» № 2527166 от 7.07.2014 г.) для обоснования развития нарушений становления репродуктивной функции у подростков на фоне повышения дофаминовой активности.

Патогенетически обоснован комплексный подход к выбору метода коррекции репродуктивных нарушений при различных клинических

вариантах ОМ с применением гестагенов, комбинированных эстроген-гестагенных и антистрессорных препаратов.

Теоретическая и практическая значимость

1. Определены ведущие факторы риска формирования репродуктивных нарушений при ОМ в подростковом периоде.
2. Установлено, что расстройства нейрогормонального профиля при первичной ОМ (увеличение Т, адреналина и повышение ВИП) приводят к задержке развития матки на фоне снижения скорости маточной перфузии; при вторичной ОМ расстройства маточной перфузии связаны с повышением уровня норадреналина, кортизола, при снижении параметров ВИП.
3. Разработан и внедрен алгоритм комплексной диагностики и коррекции ОМ у девушек-подростков, учитывающий особенности клинической картины, параметры нейроэндокринного статуса, показатели эхографии матки, яичников и доплерометрии маточного кровотока.
4. Представлено патогенетическое обоснование эффективности применения гестагенов, комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, содержащих дроспиренон и антистрессорного препарата (глицин) в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при различных формах ОМ у девушек-подростков.
5. Использование при первичной ОМ препарата, содержащего этинилэстрадиол и дроспиренон в режиме 24+4, на фоне антистрессорной терапии с использованием глицина способствовало нормализации гормонального профиля, маточной перфузии и становлению ритмичного менструального цикла у 93,8% пациенток; при вторичной ОМ - назначение гестагена (производное прегнадиена) на фоне глицина приводило к нормализации гормональных параметров, маточного кровотока и ритмичному менструальному циклу в 87,8% случаев. Комплексный подход к коррекции различных форм ОМ у девушек-подростков, основанный на учете

показателей нейроэндокринного профиля, позволяет профилактировать развитие СФПКЯ, ГСПП и улучшает репродуктивный прогноз.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Девушки-подростки г. Ростова-на-Дону имеют тенденцию к росту первичной и вторичной ОМ.
2. При первичной ОМ первое ранговое место среди факторов риска развития репродуктивных нарушений имеет неблагоприятное течение антенатального периода [57,1 %, OR=19,64 (12,12-22,11), $p=0,041$], второе – нарушения полового развития в препубертате [28,6 %, OR=12,14 (8,05-15,01), $p=0,021$], третье – семейные конфликты [21,4 %, OR=9,4 (7,12-11,11), $p=0,041$]; при вторичной ОМ - первое ранговое место занимают семейные конфликты [34,8 %, OR=18,11 (9,05-22,11), $p=0,047$], второе – компьютерные нагрузки [56,5 %, OR=14,14 (6,05-17,10), $p=0,041$], третье – учебные перегрузки (соревнования, олимпиады) [34,8%, OR=11,14 (3,12-52,11), $p=0,022$].
3. При различных клинических формах подростковой ОМ отмечаются разнонаправленные расстройства гормонального статуса, моноаминовой, нейромедиаторной регуляции, сопровождающиеся нарушением маточного кровотока.
4. Принципы профилактики и лечения репродуктивных нарушений при подростковой ОМ базируются на своевременном выявлении факторов риска, комплексной диагностике, включающей исследования показателей нейрогормонального профиля, доплерометрии маточного кровотока и использовании гестагенов, эстроген-гестагенных и антистрессорных препаратов с учетом клинической формы заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 7,0» и «Statistica», версия 6,0. В ходе исследования определяли основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка среднего (m) и стандартное отклонение (δ), при этом количественные значения представляли в виде $M \pm m$. Для всех переменных проводилось тестирование с использованием критериев нормальности Шапиро-Уилка. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными величинами (%). Множественные сопоставления проводились между качественными признаками с использованием критериев хи-квадрат, Фишера с уровнем значимости $p < 0,05$. Достоверность различий оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрических критериев Вилкоксона и Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи между показателями вычисляли парные коэффициенты корреляции Пирсона (r). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Практические рекомендации проведенного исследования апробированы и внедрены в практику акушеров-гинекологов МБУЗ «Детская городская поликлиника №45 г. Ростова-на-Дону», МБУЗ «Детская городская поликлиника №8 г. Ростова-на-Дону», женской консультации МБУЗ «Родильный дом №5 г. Ростова-на-Дону». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии №2, патологической физиологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет».

Данная работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Оптимизация диагностики и лечения ранних репродуктивных нарушений у девочек и девушек-

подростков» (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКР 114102340075, ФГАНУ «ЦИТиСОИВ»).

Основное содержание работы представлено и обсуждено на заседании кафедры акушерства и гинекологии №2, научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения важнейших заболеваний женщины, матери и ребенка» ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»; 66-67 Итоговых научных конференциях молодых ученых РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2012, 2013); VI Регионарном (Ростов-на-Дону, 2012) и XIV Всероссийском научных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2013); VII Международном Конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2013); V Всероссийском Конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2013); II Региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 2014); I-II Итоговой Научной Сессии молодых ученых РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2014; 2015); XV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); XIV межвузовской биохимической научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении» (Ростов-на-Дону, 2015); I-II научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек» (Москва, 2013, 2016); I-II Межрегиональной научно-практической конференции «Эколого-гигиенические проблемы здоровья детей и молодежи» (Ростов-на-Дону, 2015, 2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения» (Ростов-на-Дону, 2016).

Личный вклад автора: самостоятельный анализ литературы, медицинской документации, разработка карты обследования, обследование пациенток,

заполнение электронной базы данных первичного материала, подведение итогов, апробация и внедрение результатов в практическую деятельность.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК; получен патент РФ на изобретение «Способ моделирования синдрома хронической ановуляции» (№ 2527166 от 7.07.2014 г.) (Приложение 2).

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена на 137 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, 10 рисунков, 27 таблиц, 2 схемы, список литературы, включающий 240 источников (160 отечественных и 80 зарубежных).

Глава 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЛИГОМЕНОРЕИ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы в периоде полового созревания. Роль моноаминов и нейромедиаторов

Физиологический менструальный цикл характеризуется ритмичными изменениями в организме девушек, контролируемые нервной и эндокринной системами. Характер менструального цикла у девушек-подростков отражает взаимосвязи в системе регуляции гипофиз-гипоталамус-яичники [33, 69, 157]. На развитие репродуктивной системы в периоде полового созревания оказывают влияние как экзогенные, так и эндогенные воздействия [1, 123, 152, 148, 239].

Состояние менструальной функции в подростковом возрасте является критерием последующего репродуктивного благополучия [32, 34, 81, 137, 220]. Подростковый период длится от начала полового созревания до наступления физиологической и социальной зрелости, т.к. в процессе полового созревания девочек выделяют два периода: препубертатный - с 8 лет до менархе и пубертатный: первая фаза (подростковый период) – с менархе до 16 лет; вторая фаза (юношеский период) – с 16 до 18 (20) лет [107]. В течение этого ответственного и важного периода происходит формирование вторичных половых признаков, физического развития женского организма. До завершения периода полового созревания даже при установившемся регулярном менструальном цикле репродуктивная система обладает значительной лабильностью и особо чувствительна к воздействию неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов [2, 14, 57, 105, 112].

Репродуктивная система имеет 5 уровней регуляции и организована по иерархической структуре: нижележащие уровни регулируются вышележащими, согласно принципу обратной связи [7, 54, 171, 240]. На рисунке 1 представлена регуляция репродуктивной системы.

Высшим уровнем регуляции репродуктивной системы является кора головного мозга. Поток информации, поступающий из внешнего мира, трансформируется в нервные импульсы и передается на низший уровень регуляции, внося свои коррективы. У многих девушек в начальном периоде пубертата отмечается значительная возбудимость и лабильность как центральной, так и вегетативной нервной системы (ВНС) [91]. Причинами нестабильности нервной системы могут выступать острые и хронические стрессы, изменения климатических условий, нарушения режима труда и отдыха [19, 65]. На фоне вегетативного дисбаланса отмечаются различные соматические заболевания, например, развитие хронической гастродуоденальной патологии или синдром хронической усталости [19, 47, 48, 143]. Нарушения в развитии репродуктивной системы могут базироваться на отклонениях в регуляции ВНС, снижении адаптации [18, 35, 149].

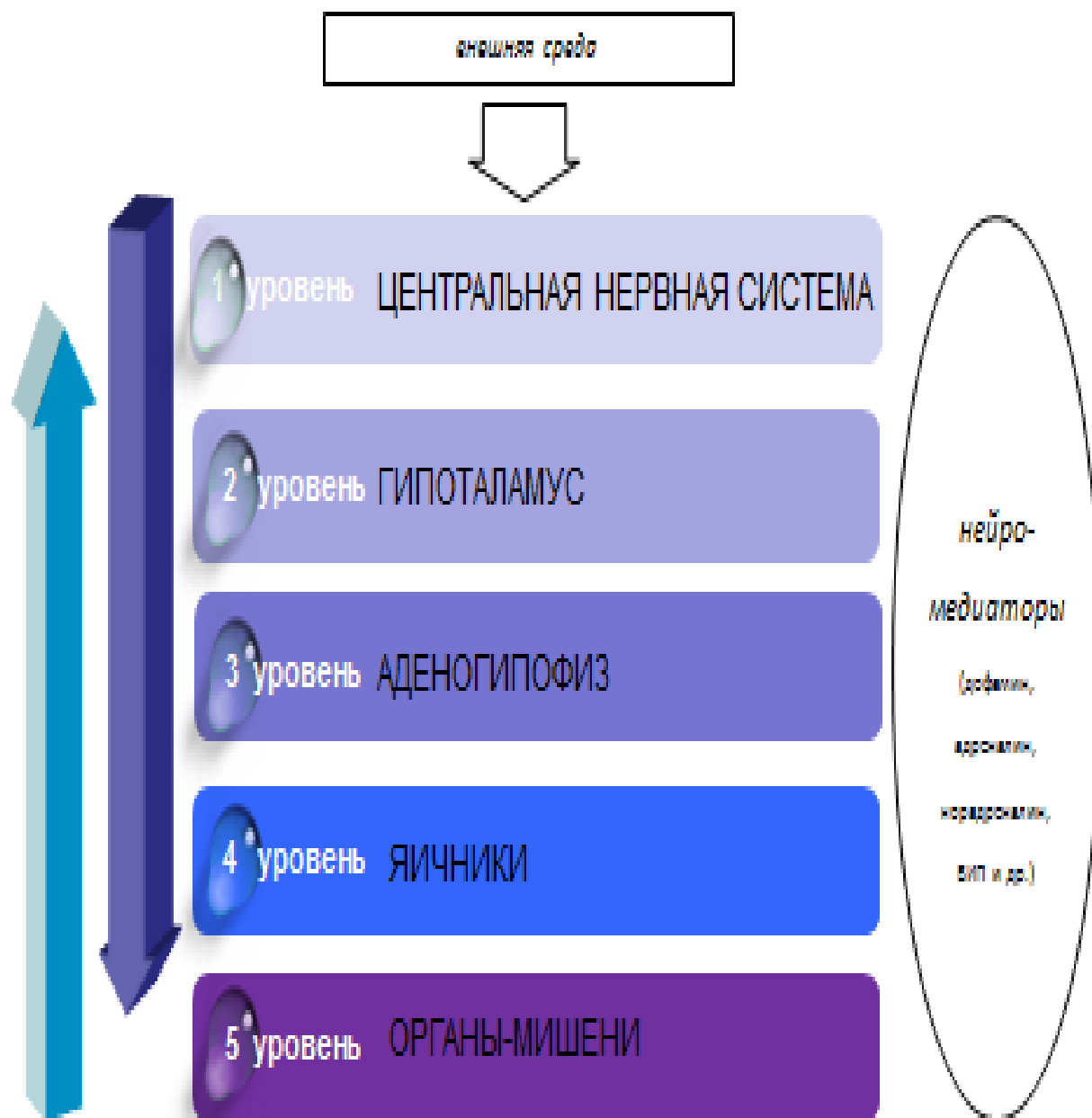


Рисунок 1 - Функциональная структура репродуктивной системы

Гипоталамус занимает промежуточное место между органами нервной и эндокринной систем, поскольку является доминирующим регуляторным органом нейроэндокринной системы [142, 214]. Гипоталамус - своеобразные

биологические часы организма, система саморегуляции, автоматизации нейрорегуляторных механизмов, анализирующая внешнюю и внутреннюю информацию, обеспечивающая внутренний гомеостаз. Гипоталамус - ключевое звено, функции которого регулируются нейропептидами центральной нервной системы (ЦНС) и яичниковыми стероидами, согласно механизму обратной связи. Интенсивное кровоснабжение объясняет быстроту реакции гипоталамуса на нарушения в гуморальной среде организма [55]. В репродуктивном периоде гипоталамус секретирует гонадотропные релизинг гормоны (ГнРГ) в характерном пульсирующем цирхоральном ритме, что является показателем зрелости нейросекреторных структур гипоталамуса. Аденогипофиз и гипоталамус представляют единую функциональную систему. При этом гормонопоз гипофиза связан с выработкой релизинг-фактора ФСГ и ЛГ, происходит усиление ингибирующей функции ЛГ, моделируется ведущий механизм обратной связи между гипоталамо-гипофизарными звеньями и гонадами на протяжении менструального цикла. Очевидно, что гипоталамо-гипофизарная система взаимосвязана и взаимозависима со всеми органами и системами организма [55, 120, 211].

Нарушение выработки пролактина (ПРЛ) является одной из причин нарушений становления менструальной функции в периоде полового созревания [14, 17, 51, 74, 75, 200]. Общеизвестно, что ПРЛ имеет широкий спектр биологических функций, при этом в 8–15 лет ПРЛ индуцирует телархе, а в 15–17 лет – регулирует становление овуляторного менструального цикла. По данным В.Ф. Коколиной (2012) [55], оптимальный уровень ПРЛ поддерживает нормальное становление репродуктивной системы. Увеличение уровня пролактина отмечается при различных эндокринных и соматических заболеваниях. Распространенность гиперпролактинемии среди населения России 0,1–5,4 % [17, 84], при репродуктивных гинекологических заболеваниях – до 39 % [119]. Гиперпролактинемия ведет к расстройствам циклического гормонопоза

гонадотропинов, снижает амплитуду «пиков», частоту секреции ЛГ, ингибируя воздействие гонадотропинов на гонады, что ведет к развитию хронической ановуляции и реже синдрома гипогонадизма [144]. Высокий показатель ПРЛ в фолликулярной жидкости препятствует фолликулогенезу, при этом блокируются рецепторы к ЛГ в гонадах. При гиперпролактинемии и хронической ановуляции угнетаются процессы апоптоза в эндометрии [11, 12], что ведет к развитию гиперплазии. В современной литературе широко описаны нарушения менструальной функции на фоне гиперпролактинемии, но практически остаются неизученными нарушения, связанные с изменениями уровня пролактина в периоде полового созревания.

Совместное функционирование нервной и эндокринной систем базируется на взаимодействии химических сигнальных веществ, нейромедиаторов и нейрогормонов, передающих нервные сигналы с нервного окончания на другие нервные клетки или на клетки периферических органов [64].

На сегодняшний день установлены три ведущие нейромедиаторные формы: нейропептиды, аминокислоты, моноамины.

В качестве транмиттеров аминокислоты функционирует как возбуждающе, так и угнетающе. Ацетилхолин - ключевая субстанция в возбуждающих транмиттерных соединениях. Гамма-аминомасляная кислота и глицин являются ингибиторными аминокислотами. Моноамины - трансляторы включают катехоламинергические (адреналин, норадреналин и допамин) и серотонинергические транмиттеры. Первоначально пептид-содержащие нейроны гипоталамуса представлены как нейросекреторные нейроны, позднее было установлено, что гипоталамические нейропептиды воздействуют на различные области мозга, периферическую нервную систему и представлены во многих периферических тканях и в биологических жидкостях организма. Нахождение нейропептидов в тканях во многом обуславливает физиологические функции организма [124].

Катехоламины - это медиаторы и гормоны симпато-адреналовой системы, которые образуются в мозговом веществе надпочечников. В первую очередь к ним относятся норадреналин и адреналин. Кроме этого, важнейшим моноамином является дофамин [86]. Синтез моноаминов отображен на рисунке 2.

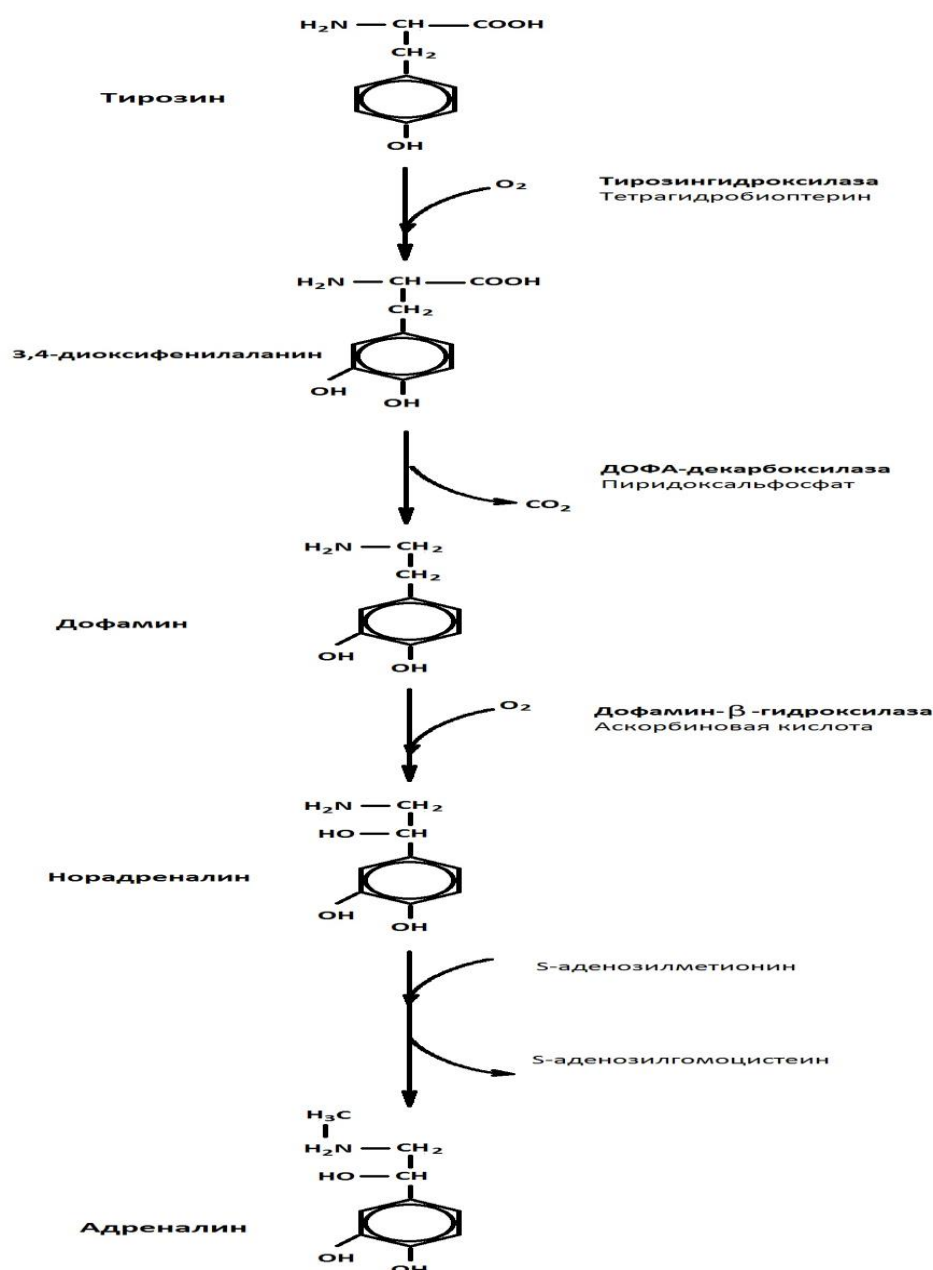


Рисунок 2 - Синтез катехоламинов в мозговом веществе надпочечников

Описано избирательное влияние адреналина на все $\alpha_{-1,2}$ и $\beta_{-1,2}$ адренорецепторы и практически на все функции организма, при этом эффекты зависят от его концентрации в крови [86]. Воздействие адреналина

на α - и β - адренорецепторы яичников способствует формированию ановуляторного состояния. При высоких концентрациях адреналина превалируют α -эффекты, при этом активация постсинаптических α_2 адренорецепторов гладких мышц сосудов приводит к вазоконстрикции, а в ЦНС подавляется активность симпатического отдела нервной системы за счет спазма периферических сосудов. Воздействие адреналина на α_2 адренорецепторы способствует агрегации тромбоцитов (рисунок 3).



Рисунок 3 - Физиологические эффекты адреналина

Общеизвестно, что норадреналин является основным медиатором симпатической нервной системы, поступая в кровь при возбуждении симпатического отдела нервной системы как нейромедиатор и как гормон. Хотелось бы отметить, что норадренергические волокна принимают участие в секреции тропных гормонов передней доли гипофиза. Показано изменение концентрации норадреналина в гипоталамусе в зависимости от фазы эстрального цикла у крыс. Его воздействие на α - и β -адренорецепторы приводит к сосудистому спазму и активации симпатического отдела ВНС [86, 98] (рисунок 4).



Рисунок 4 - Физиологические эффекты норадреналина

Нейроактивные пептиды представлены цепочкой аминокислот, содержащей 10-40 аминокислотных остатков, синтез и высвобождение которых происходит непрерывно. Предполагается, что медиатор в первичных афферентных волокнах представлен нейроактивным пептидом и нейрого르몬ом, т.е. высвобождается из нервных клеток, а затем переносится кровотоком к тканям-мишеням. Обладая рядом свойств нейромедиаторов, их отличает от классических нейротрансмиттеров ВНС – ацетилхолина и норадреналина, молекулярная масса, механизмы синтеза, депонирования, высвобождения, расщепления, а также длительность физиологических эффектов в органах-мишенях (часы, сутки).

Среди пептидных регуляторов одну из ключевых позиций занимает ВИП, который впервые выделен из тонкой кишки свиньи и относится к глюкагонсекретинному семейству полипептидов и включает 28 аминокислотных остатков: (H-His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-A^p-Aⁱⁱ-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-GIn-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Lcu-Asn-Scr-Ile-Leu-Asn-NH₂).

Молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические исследования показывают, что ВИП выполняет множественные функции в регуляторных системах [198]. ВИП встречается в максимальной концентрации в мочеполовой системе и пищеварительном тракте. ВИП является потенциальным вазодилататором, вызывая атропин-резистентную вазодилатацию, расслабление гладкой мускулатуры органов мочеполовой, дыхательной и пищеварительной систем.

Некоторыми фармакологическими исследованиями показана роль ВИП как индуктора экзокринной секреции слюнных и потовых желез, поджелудочной железы, желез бронхов, тонкой и толстой кишки. ВИП участвует в сигнальных функциях с участием оксида азота и может подавлять высвобождение из нервных окончаний ацетилхолина. Выявлены протекторные и трофические свойства ВИП в условиях *in vitro*. ВИП может регулировать рост и дифференцировку развития клеток большинства органов и систем, являясь стимулятором фолликулогенеза [221, 222]. Доказано, что физиологическая функция ВИП связана с активацией секреции окситоцина гипофизом при родовом акте на фоне одновременного релаксирующего эффекта на маточную перфузию, что позволяет обеспечить оптимальное маточно-плацентарное кровообращение. При преэклампсии уровень ВИП возрастает в три раза, что расценивают как приспособительную реакцию.

В литературе отечественных и зарубежных авторов [115, 175, 222] не уточнено участие ВИП в функционировании репродуктивной системы, хотя активно обсуждается его роль при различных заболеваниях нервной, эндокринной и сосудистой систем.

Эффекты, связанные с влиянием ВИП на репродуктивные функции могут быть представлены следующим образом (рисунок 5).

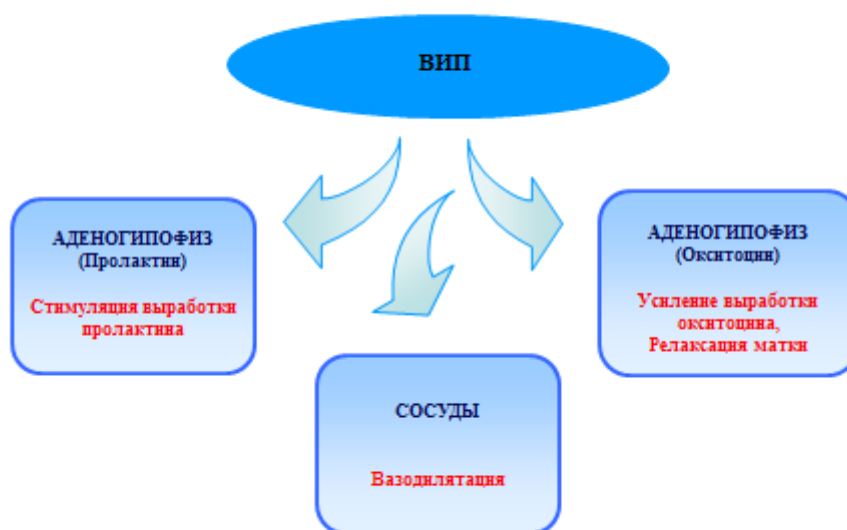


Рисунок 5 - Физиологические эффекты ВИП

Важную контролирующую роль в процессах секреции гонадотропного регулятора репродуктивной системы – гонадолиберина имеют катехоламины, передающие импульс нервным клеткам гипоталамуса, которые трансформируют его на язык эндокринной системы. Дофамин, тормозящий гормонопоз пролактина гипофизом, угнетает секрецию гонадолиберина, тормозя его ритмическое выделение. Серотонин, при накоплении в гипофизе, может оказывать прямое влияние на гипофиз, минуя гипоталамус. Норадреналин стимулирует высвобождение ЛГ. Нестабильность нервной системы, которая проявляется у большинства девушек в подростковом возрасте, может быть ведущим фактором при становлении репродуктивного цикла. На сегодняшний день, роль симпато-адреналовой системы и ее взаимодействие с гормонопродукцией яичников у девушек подросткового возраста изучена недостаточно [89].

В настоящее время регуляция менструального цикла остается одной из самых обсуждаемых тем научных дискуссий. Большое внимание уделяется подростковому возрасту, как периоду риска формирования ранних

репродуктивных расстройств на фоне физиологической надпочечниковой гиперандрогении, гипопрогестеронемии, неустойчивого цирхорального ритма выделения гонадотропинов и частой хронической ановуляции [41, 55, 168]. Для подростков характерна вегетативная лабильность и напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов [99]. ВНС играет ведущую роль в поддержании постоянства внутренней среды организма, посредством которой регулируется функция половых желез, что влияет на формирование репродуктивного здоровья [88]. Гипоталамус, гипофиз являются координирующими железами ВНС и органами-мишенями репродуктивной системы. Нейромедиаторы являются ведущими регуляторами репродуктивной системы. Современное изучение механизмов нарушения менструального цикла и вегето-гормональных взаимосвязей при ОМ чрезвычайно актуально, что приводит к патогенетическому обоснованию и разработке оптимальной диагностики, профилактики и лечения гинекологических заболеваний у девушек-подростков.

1.2. Состояние репродуктивного потенциала девушек-подростков Ростовской области

На сегодняшний день девушки в поздней стадии пубертата самая малочисленная демографическая группа в Ростовской области - 62012 тыс. за 2015 г. С каждым годом отмечается прогрессирующее ухудшение состояния здоровья молодежи в Ростовской области [39]. В работах С.Н. Белик и соавт. (2015) г. при анализе факторов риска нарушения репродуктивного потенциала у студенток–медиков 1 курса была показана широкая распространенность нарушений репродуктивного здоровья, среди которых существенное место занимают НМЦ (до 92 %) и воспалительные гинекологические заболевания (12,2 %) [18]. Отмечено, что в среднем у 20–40 % студенток 1 курса РостГМУ имеются признаки различных хронических заболеваний, синдром хронической усталости [18, 19]. Распространенность

хронической усталости среди первокурсниц составила 44,1 %. Авторы подчеркивают, что подростки Ростовской области составляют особую группу риска. Это обусловлено стрессом при сдаче единого государственного экзамена; адаптацией к условиям обучения, высокими интеллектуально-информационными нагрузками, наличием экзаменов, протекающих в условиях дефицита времени и повышенной психоэмоциональной напряженности [18, 108].

Поэтому мы считаем, что изучение аспектов НМЦ у девушек-подростков Ростовской области имеет актуальное и чрезвычайно важное значение.

1.3. Понятие и распространенность различных форм олигоменореи в структуре гинекологической заболеваемости у девушек-подростков

В настоящее время заметно изменилась структура гинекологической заболеваемости девушек-подростков. Ведущее место занимают НМЦ [50, 55, 63, 88, 109, 190, 196, 210, 238]. По данным Росстата распространенность расстройств менструаций у девочек в возрасте от 10 до 17 полных лет (чаще по типу ОМ) выросла с 1131,4 в 2003г. до 6069 в 2009 г. в пересчете на 100 000-детей [131]. Частота НМЦ, по данным И.В. Жуковец (2012) [50] в пубертатном периоде составляет 15–27%, в репродуктивном возрасте достигает 40%. Доминирующим типом нарушений менструального цикла у современных девушек-подростков является ОМ [55, 131]

Олигоменорея (oligomenorrhoea; олиго- + греч. mēn месяц + rhoia течение, истечение) - нарушение менструального цикла, характеризующееся малым сроком менструаций и отсутствием менструации от 42 дней до 6 месяцев. Международная классификация болезней X пересмотра International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2006 выделяет ОМ как отдельное заболевание: первичная (N91.3), вторичная (N91.4) и неуточненная (N91.5). По данным зарубежных авторов,

критерием установления диагноза ОМ является наличие менее 9 ежемесячных менструальных эпизодов ежегодно [196].

В настоящее время существует терминологическая путаница в определении редких, скудных и непродолжительных менструаций у девушек-подростков. Считают, что гипоменструальный синдром характеризуется скудными (гипоменорея), короткими (олигоменорея), редкими (опсоменорея) менструациями (В.Ф. Коколина, 2012) [55]. Автор полагает, что крайней степенью выраженности гипоменструального синдрома является аменорея – отсутствие менструации от 6 и более месяцев. ОМ служит одним из проявлений гипоменструального синдрома, когда продолжительность менструального кровотечения составляет менее 3-х дней. ОМ может сочетаться с другими формами гипоменструального синдрома – гипоменореей, а также предшествовать аменорее. Наиболее частым вариантом ОМ являются короткие (от нескольких часов до 1-3 дней) и редкие (с интервалом от 42 дней до 6 месяцев) менструации.

Ведущие специалисты в области детской гинекологии рассматривают ОМ как симптом [57, 134]. В нашем исследовании мы рассматриваем олигоменорею как субклиническую стадию развития ранних репродуктивных нарушений, которую необходимо корректировать. Это согласуется с мнением, что современный подход к лечению НМЦ у девушек предусматривает коррекцию именно субклинических стадий и профилактику отдаленных осложнений [61, 63, 158].

1.4. Этиопатогенез различных форм олигоменореи

Основой патогенеза ОМ считают нарушение нейроэндокринной регуляции менструального цикла вследствие неполноценности координирующего воздействия гипоталамо-гипофизарной системы или незрелость нервно-рецепторного аппарата яичников и матки. Amanda M. Jacobs в своей работе «Oligomenorrhea in the Adolescent» (2012) [196]

связывает наличие ОМ в начале становления менструальной функции с несостоятельностью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и наличием ановуляторных циклов, которые встречаются у 65-77% девочек. К концу пубертата функциональные расстройства в системе гипофиз-гипоталамус-яичники приобретают постоянный характер, характеризующиеся определенными типами ановуляции, сохраняющиеся в репродуктивном возрасте [41, 119].

При стабилизации регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси отмечается преобладание овуляторных циклов и менструации становятся регулярными. Спустя 5 лет после менархе только у 35% девочек преобладают ановуляторные циклы. У большинства девочек с ранними ановуляторными циклами в течение 3-х лет происходит установление регулярных овуляторных циклов. У девочек с поздним менархе ановуляторные циклы отмечаются длительнее, чем у девочек с ранним менархе. Автор считает правомерным установление диагноза ОМ через 3 года после начала менструации [191].

Период формирования ритмичных менструальных циклов соответствует развитию сигнальной импульсной цикличности секреции гонадотропинов, а именно выработке цирхорального их выделения. Дискутируются аспекты длительности периода полового созревания. Считают, что этот период длится от 3 до 5 лет, при этом может отмечаться снижение данного срока до 1 года или не более 2-х лет [187].

В 13 лет отмечается усиление процессов созревания гипоталамических структур. Увеличивается гормонопоз гонадотропинов, стимулируя стероидогенез в яичниках. Возрастает рецепторная чувствительность к эстрогенам, при этом достижение высоких показателей эстрогенемии рассматривается как сигнал к мощной секреции и выбросу гонадотропинов, что свидетельствует о завершении фолликулогенеза и процессов овуляции. Развитие репродуктивной системы в периоде полового созревания происходит в течение одного года, поэтому скудные и редкие менструации

после 2-3 лет являются основанием для обследования данной когорты пациенток.

Особенности менструального цикла при половом созревании - это клинический критерий половой зрелости, связанный с формированием адекватных взаимодействий в гипофизо-гипоталамической и яичниковой систем. Отмечается многообразие взаимоотношений между эндокринными железами и уровнем вырабатываемых ими гормонов. Это может быть непосредственным взаимодействием между периферическими эндокринными железами или опосредованным, через высшие отделы ЦНС, гипоталамус и переднюю долю гипофиза, замыкаясь на различных уровнях действия [10, 127, 128, 193].

В периоде развития менструальной функции у девушек постепенно выравнивается секреция ГнРГ, что обуславливает появление ОМ, ановуляторных циклов на фоне недостаточности лютеиновой фазы и в конце формирование овуляторных циклов с полноценной второй фазой цикла.

Становление менструального цикла - критический период онтогенеза женского организма. При этом формируются взаимосвязи между основными уровнями регуляции репродуктивной системы, активизируется функция периферических эндокринных желез, ускоряется созревание центральных механизмов регуляции нервной системы [168, 169].

Есть мнения, что ПОМ чаще носит характер нейрогуморальной недостаточности или врожденной аномалии строения половых органов и возникает сразу же с начала менструального цикла, с менархе. ВОМ развивается под маской другого заболевания на фоне уже установившегося нормального менструального цикла.

Лабильность и неустойчивость репродуктивной системы девушек-подростков обеспечивает высокую чувствительность к неблагоприятным экзогенным и эндогенным воздействиям [111, 160, 233]. Хотелось бы отметить, что слабые стрессовые воздействия в возрасте до 16-18 лет (частые простудные заболевания, физическое утомление,

психоэмоциональные нагрузки, длительное пребывание на солнце, акклиматизация при перемене климатогеографической зоны и часовых поясов) оказывают негативное влияние на функционирование репродуктивной системы. Стрессовые воздействия приводят гипоталамо-гипофизарную систему к дисрегуляции, при этом очередное стрессовое воздействие (обострение хронического заболевания или дополнительная учебная нагрузка) может привести к ее декомпенсации [3, 60, 65, 162].

Таким образом, доказано влияние психологических конфликтов и стрессов на координированную функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В настоящее время известно, что психологические факторы принадлежат к ряду наиболее мощных и распространенных природных стимулов, влияющих на регуляцию эндокринных функций, особенно на функцию репродуктивной системы. Установлено, что эмоции и их проявление функционально связаны с лимбической системой включающую замкнутую нервную сеть, соединяющую миндалевидное тело, гиппокамп, новую кору, средний мозг и гипоталамус. Функциональное состояние гипоталамуса посредством химических медиаторов: моноаминов (ацетилхолин, катехоламины, серотонин) и нейропептидов (гипофизотропные, гипофизарные гормоны, гастроинтестинальные пептиды - ВИП). Учитывая известную роль моноаминов и нейропептидов в модуляции настроения и гипоталамических функций, можно предположить, что звеном, связывающим психические и нейроэндокринные изменения, является дисбаланс этих моноаминов в ЦНС.

При НМЦ в пубертатном периоде многие исследователи отмечают активацию системы гипоталамус — гипофиз — надпочечники, которая проявляется повышением уровня кортизола. Но в данном случае, повышение кортизола свидетельствует не о гиперфункции надпочечников, а, скорее, о снижении порога чувствительности к стрессу и истощении адаптационных ресурсов.

Психогенный характер нарушения менструальной функции выявить довольно сложно. В такой ситуации совершенно необходимым становится подключение к проведению диагностики и лечения врача-психотерапевта.

1.5. Клинико-диагностические критерии олигоменореи у девушек-подростков

Диагноз ОМ устанавливается на основании клинических данных — длительность менструального цикла более 42 и менее 6 месяцев. Эхографическая картина чаще всего характеризуется мультифолликулярной структурой яичников. Вопрос о правомерности применения эхографических критериев ОМ в настоящее время активно дискутируется, т.к. мультифолликулярная структура и, возможно, увеличение объема яичников, могут являться признаками хронического ановуляторного состояния. Объем яичников более 10 мл и мультифолликулярная структура являются маркером СПКЯ [114, 195, 204, 206, 216]

ОМ часто выступает в качестве симптома заболевания. Отмечают выраженные нарушения гормонального статуса у девушек с ОМ через два года после начала менструации: показатели тестостерона и ЛГ более 95-ой перцентили. При ОМ гирсутизм отмечается у 36% девочек, жирная себорея и акне — у 21%, что позволяет считать наличие ОМ проявлением СПКЯ [146, 165, 167, 172, 183, 184, 205, 206].

ОМ может развиваться при врожденном недоразвитии матки и яичников, хроническом воспалительном процессе [129, 135], эндометриозе, после хирургических операций, нарушивших целостность внутреннего слоя матки. ОМ часто является этапом перед наступлением аменореи [192, 199, 239], например, при нервной анорексии [9, 106]. ОМ встречается и у девушек с избыточной массой тела [12]. Разработана диагностика и алгоритм ведения пациенток в пубертатном периоде жизни с избыточной массой тела, страдающих нарушением менструальной функции по типу ОМ. Необходимо

рассчитать индекс массы тела (ИМТ) и определить методом иммуно-ферментного анализа в сыворотке крови уровень лептина. И, если у пациентки ИМТ превышает $25,0 \text{ кг/м}^2$, а уровень лептина менее $32,52 \text{ нг/мл}$, назначают диетотерапию и дозированные физические нагрузки. Если у пациентки уровень лептина $32,52 \text{ нг/мл}$ и выше, дополнительно проводят тест толерантности к глюкозе по общепринятой методике и выявляют инсулинорезистентность. При наличии инсулинорезистентности в комплексное лечение включают препараты, повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину (сенситайзеры). При отсутствии инсулинорезистентности - назначают терапию комбинированными оральными контрацептивами с дроспиреноном [12, 147, 180].

Такие эндокринные заболевания, как дисфункция щитовидной железы, пролактинома, врожденная гиперплазия коры надпочечников, андроген-продуцирующие опухоли протекают под маской ОМ. ОМ может возникнуть на фоне использования противозачаточных средств, глюкокортикоидов, опиатов, амфетамина и т.д. [178]

Д.Р. Халимова (2011) [138] выделяет клинико-соматические варианты ОМ с клинической гипоестрогенией, нормоестрогенией и гиперандрогенией. Автор считает, что данные фенотипические признаки гормонального статуса отражают гормонопоз лучше, чем определяемые гормоны в сыворотке крови. При этом, определение показателей гормонов внесены в стандарты обследования у девушек с НМЦ, поэтому оптимизация диагностики имеет важное значение.

Часто у подростков отмечается вегетативная дисфункция (25-70 %), с которой связаны функциональные отклонения, наличие социального и соматического дискомфорта, снижение качества жизни, психовегетативные и соматовегетативные расстройства [5, 13, 56, 58, 92, 94, 100]. В периоде формирования подростковой репродуктивной системы под действием многочисленных эндогенных и экзогенных раздражителей, воздействующих на организм девушек-подростков, больших энергетических затратах,

происходит снижение устойчивости к повреждающим факторам, реализуемым с помощью механизмов динамического изменения вегетативного статуса, с возможным дальнейшим развитием артериальной гипертензии.

1.6. Лечение олигоменореи в подростковом периоде

Выбор метода лечения ОМ должен быть продолжением диагностического решения, вытекающего из комплекса анамнестических, клинических и лабораторных сведений о пациентке. Лечебное воздействие необходимо ориентировать на то звено репродуктивной системы, дисфункция которого в данный отрезок времени преобладает [53]. В период полового созревания, как правило, всегда задействовано центральное звено репродуктивной системы.

С учетом нейроэндокринной регуляции ОМ и в соответствии с приказом МЗ РФ №572н, стандартами первичной медико-санитарной помощи при олиго- и аменорее: приложения к приказу МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1272н, от 20 декабря 2012 г. № 1075н, от 24 декабря 2012 г. № 1424н, рекомендовано:

- Глицин по 100 мг 2 раза в день в течение 1 месяца для стабилизации механизмов ЦНС и снижения активности симпатического отдела ВНС.

- Ноотропил по 200-400 мг 2-3 раза в день в течение 30 дней (улучшение метаболических процессов в нервных клетках, микроциркуляции мозга, протекторное и восстанавливающее действие при нарушении функции головного мозга вследствие гипоксии или интоксикации). К ноотропным средствам относится целая группа препаратов, которая используется для улучшения умственных способностей. Отличительной особенностью ноотропов является то, что они нетоксичны, способны повышать как умственную, так и физическую работоспособность. Механизм действия ноотропов основан на их способности повышать энергетический потенциал

нервных клеток. На синтез катехоламинов как таковой ноотропы не влияют, однако их общее энергизирующее действие так укрепляет нервные клетки, что увеличивается синтез всех нейромедиаторов, и катехоламинов в том числе [24] .

- Витамин Е по 1 капсуле 2 раза в день в течение 10 дней (как антиоксидант и стабилизатор стероидогенеза в яичниках).

Многими авторами [23, 51] рекомендовано применение адаптогенов - это целая группа растений, нетоксичная для организма, которые широко применяются в медицине и в спорте для стимуляции работоспособности. К адаптогенам относятся такие растения, как женьшень, элеутерококк колючий, лимонник китайский, аралия маньчжурская, радиола розовая, заманиха высокая, стеркулия платанолистная, левзея сафлоровидная. Заслуживает внимания то, что тонизирующее действие адаптогенов достигается за счет повышения чувствительности нервных клеток к катехоламинам. Подобно кофеину, адаптогены воздействуют на аденилатциклазу клеточных мембран и способствуют накоплению внутриклеточного фонда ц-АМФ. Это и повышает чувствительность клеток к катехоламинам, ведь ц-АМФ - внутриклеточный посредник нейромедиаторного сигнала. Однако, в отличие от кофеина, даже очень длительное введение адаптогенов не приводит к истощению внутриклеточного фонда ц-АМФ и поэтому их можно рекомендовать к длительному применению.

Терапия ОМ всегда должна дополняться лечением фонового заболевания. Например, при патологическом изменении массы тела необходима терапия, направленная на поддержание нормального веса – либо диетотерапия, дозированные физические нагрузки, коррекция инсулинорезистентности; либо высококалорийное питание [96, 213].

При гормональных нарушениях периферической эндокринной системы (надпочечники, щитовидная железа) проводится комплексное лечение

совместно с эндокринологом. При наличии повышенного уровня пролактина - инбиторы пролактина.

При уточнении гормонального статуса возможно назначение эстроген-гестагенных препаратов [20, 22, 40, 186, 194, 208, 212]. При гиперандрогении и гирсутизме предпочтение отдается КОК с антиандрогенным компонентом [25, 166, 179]

Однако, применение эстроген-гестагенных препаратов не всегда обосновано, т.к. оно направлено на торможение правильного формирования овуляторной регуляции. Поэтому, целесообразно проводить подбор медикаментозного лечения индивидуально [28, 40].

При ВОМ рекомендована выжидательная тактика, щадящее применение лекарственных препаратов, гормонов. Данный подход связан с использованием фактора времени на фоне соблюдения режима труда и отдыха, что дает возможность восстановления имеющихся расстройств менструальной функции у девушек-подростков [197].

У большинства девушек-подростков лекарственная терапия эффективна, уже в первые полгода формируются овуляторные менструальные циклы и нормальные менструации [155].

Всем пациенткам с ОМ рекомендуется реабилитационный период [52, 229]:

- правильный режим дня, оптимальный пищевой рацион, адекватная физическая активность (спортивные мероприятия, водные процедуры);
- психологическая помощь при наличии психотравмирующей ситуации дома или в школе;
- ликвидация хронической инфекции;
- формирование нормальной массы тела.

Тактика терапии ОМ должна основываться на комплексе этиопатогенетических механизмов развития ОМ [104, 126, 133].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОК

2.1. Организация клинического исследования

Исследование проведено в Проблемной Научной Лаборатории (ПНЛ) комплексного изучения репродуктивных нарушений (руководитель – д.м.н. Ю.Ю. Чеботарева), на базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 РостГМУ (заведующий кафедрой – д.м.н., доцент Ю.А. Петров), в кабинетах детской гинекологии МБУЗ “Детская городская поликлиника №45” (главный врач – А.С. Евдокимов), МБУЗ “Детская городская поликлиника №8” (главный врач – Н.С. Шестакова).

Для решения поставленных задач исследование проведено в несколько этапов (рисунок 6):



Рисунок 6 - Дизайн исследования

На I этапе исследования проведен ретроспективный анализ распространенности репродуктивных заболеваний, ведущим симптомом которых является олигоменорея, по данным годовых профилактических

осмотров детских гинекологов за 2011-2015 г.г. на основе формы 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» (МБУЗ «Детская поликлиника №45», МБУЗ «Детская городская поликлиника №8).

На II этапе проспективно обследованы 152 девушки в возрасте 16-18 лет, из них были выделены следующие группы:

1 группа – пациентки с длительностью менструального цикла от 42 дней до 6 месяцев с момента менархе, условно обозначенных как «ПОМ» (n=56);

2 группа – пациентки с длительностью менструального цикла от 42 дней до 6 месяцев через 2-3 года после менархе, условно обозначенных как «ВОМ» (n=46);

3 группа – контрольная (n=50) – практически-здоровые девушки-подростки (I группа здоровья, согласно приказу МЗ РФ 572н от 1.11.2012 г.) с длительностью менструального цикла до 42 дней.

Критериями включения в исследование являлись:

- временной промежуток после менархе не менее 2-х лет (подростковый период);
- длительностью менструального цикла от 42 дней до 6 месяцев;
- возраст 16-18 лет;
- девушки-подростки *virgo*;
- индекс массы тела не менее 18 кг/м² и не более 30 кг/м²;
- информируемое согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- предшествовавшее лечение гормональными препаратами;
- нарушения менструального цикла на фоне органической патологии половых органов, врожденная дисфункция коры надпочечников, гипоталамо-гипофизарная и яичниковая недостаточности на фоне хромосомных и генных нарушений;

- наличие заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гиперпролактинемия, ожирение и дефицит массы тела;
- девушки, отказавшиеся от участия в обследовании

Исследование одобрено Локальным Независимым Этическим Комитетом (ЛНЭК) (выписка из протокола 20/12 от 20.12.2012 г.).

Для проведения данного исследования на кафедре акушерства и гинекологии №2 РостГМУ была разработана «карта обследования и наблюдения девушек-подростков с олигоменорей», включающая клинические данные, результаты лабораторных и функциональных методов исследований (Приложение 1).

2.2. Методы исследования

Клинико-anamnestическое обследование

Исследование больных начиналось с изучения жалоб и анамнестических данных. Семейный анамнез включал следующие вопросы: возраст матери и отца к моменту рождения дочери, вредные привычки, профессиональные вредности. Обращали внимание на характер менструальной функции матери, особенности течения беременности и родов у матери, экстрагенитальные заболевания, данные о наследственных и семейных заболеваниях. Затем переходили к изучению личного анамнеза пациентки. Обследование включало сбор жалоб больных, изучение антенатального и перинатального анамнеза, включая данные из обменных карт о росте, массе тела при рождении [36, 40, 41, 136], перенесенных заболеваниях в детском и подростковом возрасте, хронические экстрагенитальные заболевания [48], учитывая время их возникновения по отношению к фазам онтогенетического периода. При изучении менструальной функции обращали внимание на дебют менархе, период формирования менструального ритма, регулярность менструаций, их длительность, обильность, болезненность [8, 139, 140, 141]. При сборе анамнеза обращали внимание на отсутствие половых контактов.

Оценка физического и полового развития

При оценке физического развития обращали внимание на телосложение, весо-ростовые показатели, развитие молочных желез.

Антропометрия

Для измерения, которое проводилось в утренние часы в кабинете детской гинекологии, использовали: вертикальный антропометр с градуировкой до 1 мм, медицинские весы.

Измеряли рост, массу тела, индекс массы тела, окружность грудной клетки, обхват бедер, основные размеры таза, отношение окружности талии к окружности бедер. Для оценки физического развития использовали центильные таблицы [107].

В утренние часы измеряли длину тела при помощи стандартного ростомера с точностью 0,5 см. Обследуемые вставали на площадку ростомера спиной к вертикальной стойке в естественно выпрямленном положении (руки опущены вдоль тела, пятки вместе, ноги врозь). Пятками, ягодичными мышцами, спиной в межлопаточной области и головой обследуемая девушка соприкасалась с вертикальной стойкой ростомера. Голова устанавливалась так, чтобы нижний край глазницы и верхний край козелка уха находились в одной горизонтальной плоскости. Подвижную планку ростомера опускали до полного соприкосновения с верхушкой теменной области.

Массу тела определяли при положении обследуемой неподвижно посередине площадки медицинских весов с точностью до 50 г.

Окружность грудной клетки измерялась при помощи сантиметровой ленты, которая накладывалась сзади под углами лопаток, а спереди на уровне верхнего края четвертого ребра. Для получения наиболее точного размера, чтобы лента не соскальзывала вниз, девочка находилась в состоянии покоя (дыхательной паузы). Измерение размеров таза проводилось акушерским тазомером по общепринятой методике.

При оценке физического развития традиционно все измерения сопоставляли с величиной роста девочки, как показателя, наиболее тесно связанного с уровнем биологической зрелости организма.

Индекс массы тела (ИМТ) определяли по стандартной формуле:

$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / [\text{рост (м)}]^2$. В исследование включали девушек-подростков с нормальным диапазоном индекса массы тела: 18–30 кг/м².

Оценка динамики роста и массы детей

Оценка динамики роста и массы проводилась по массо-возрастным диаграммам со стандартными отклонениями и перцентильным таблицам [107].

За условно нормальные величины принимались значения, попавшие между 3 и 97 перцентилями (во 2,3,4,5 и 6 коридоре счетной таблицы. Значения, совпавшие с таковыми в 4 коридоре счетной таблицы (50 перцентилей), принимаются как наиболее характерные для данной возрастной группы здоровых детей. При индивидуальный показатель ниже 3 перцентили (1 коридор) свидетельствует о дефиците роста или массы тела, выше 97-й перцентили (7 коридор) – высокорослость или избыток массы тела

Определение гармоничности физического развития

Гармоничность физического развития ребенка определяли по перцентильным таблицам величин роста, массы тела, межвертельного размера и размера наружной конъюгаты костного таза [26, 107]. Гармоничное развитие – совпадение коридоров, в которые попали сравниваемые показатели, или значения отдалены друг от друга на 1 коридор. Дисгармоничное развитие – при отдалении показателей на 2 коридора. Резко дисгармоничное - при отдалении показателей на 3 и более коридоров.

Определение типа распределения подкожного жира.

Для дифференцированной диагностики гиноидного и андроидного типа распределения подкожного жира проводили подсчет отношения окружности талии и окружности бедер – индекс талия/бедра.

Андроидный тип телосложения – отложение жира в передней брюшной стенке и в плечевом поясе. Гиноидный тип телосложения – отложение жира в области бедер и ягодиц. Индекс талия/бедра в популяции здоровых девочек-подростков не должен превышать 0,85 [68].

Оценка полового развития

При анализе полового развития определяли особенности становления менархе, телархе, пубархе, характер, степень оволосения. Оценивали соответствие развития молочных желез обследуемых девушек стадиям полового развития по Таннеру (цитируются по А.С. Вольф и соавт., 2004) (таблица 1).

Таблица 1

Стадии полового развития по Таннеру

Стадия	Возраст (годы)	Грудные железы (В)	Лобковое оволосение (Р)	Подмышечное оволосение (Ах)	Менархе (Ме)
IV	14—15	В4 – околосос- ковая зона и сосок форми- руют вторич- ный бугорок	Р4- густые, взрослого типа волосы, не распространяю- щиеся на медиальную поверхность бедер	Ах3 – выющиеся волосы в подмышечных впадинах	Овуляция

V	15—17	В5 - взрослые контуры грудной железы с выступа- нием только соска	Р5 - волосы взрослого типа в виде феминного треугольника, распространяются на медиальную поверхность бедер	АхЗ – вьющиеся волосы в подмышечных впадинах	Овуляция
---	-------	---	---	--	----------

Учитывая возраст, для обследуемых девушек характерны стадии полового развития В IV-В V.

Определение степени патологического роста волос проводили путем вычисления гирсутного числа (ГЧ) по шкале Ферримана-Голлвея (Ferriman D.M., Gallwey J.D., 1961). Расчет проводили определяя индифферентное число (ИЧ), суммируя баллы оволосения предплечий и голеней; гормональное число (ГЧ), суммируя баллы оволосения других областей тела; гирсутное число, суммируя ИЧ и ГЧ (норма – не менее 12, в среднем $4,5 \pm 0,1$ балла (Ю.А. Гуркин, 2009)). Шкала охватывает 11 областей тела: верхняя губа, подбородок, грудь, лопатки (между ними), крестец, верхняя половина живота, нижняя половина живота, плечо, бедро, предплечье, голень. Интенсивность роста волос в баллах: отсутствует - 0; слабо выражен -1; умеренно выражен -2; достаточно выражен -3; резко выражен -4. от 0 до 4 баллов в исследуемых зонах тела. Выраженность гирсутизма определялась по балльной системе: 0-7 баллов – нормальный показатель гирсутного числа; 8-12 баллов – пограничный; 13 и более - повышенный

Специализированное гинекологическое обследование было проведено в соответствии с приказом МЗ РФ №572н и стандартами первичной медико-санитарной помощи при олиго- и аменорее (приложения к приказу МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1272н, от 20 декабря 2012 г. № 1075н, от 24 декабря 2012 г. № 1424н).

Объем менструации оценивали по методу Yanssen J.R. (2001): пациентки заполняли специальную таблицу, учитывающую количество использованных прокладок в разные дни менструации. Оценка проводилась по бальной шкале промокания стандартного санитарного материала normal, regular: максимальный балл для прокладок – 20.

Исследование нейроэндокринного статуса

Исследование нейроэндокринного статуса включало определение пептидных гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, ПРЛ), половых стероидов надпочечников и яичников (тестостерон, E_2 , прогестерон), кортикостероидов (кортизол), катехоламинов (норадреналин, адреналин) и ВИП. Определение гормонов, катехоламинов и ВИП проводили в сыворотке периферической крови методом иммуноферментного анализа на анализаторе Stat Fax 2100 с использованием реагентов: ЗАО Алкор Био (Россия, г. Санкт-Петербург), DRG International Inc. для определения гормонов, IBL (HAMBURG) для норадреналина и адреналина, ЗАО «БиоХимМак» для определения ВИП.

Забор крови проводили в утренние часы с 8:00 ч до 10:00 ч из локтевой вены, натощак. Исследование уровней адреналина, норадреналина, пролактина проводили трехкратно. Были соблюдены все условия забора крови во избежание ложно повышенного результата. При наличии менструального цикла забор крови проводился дважды (5-7 и 22-24 дни менструального цикла), при отсутствии ритма менструации гормоны определялись в любой день.

Эхографическое исследование матки и яичников у девушек-подростков с различными формами олигоменореи

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате Vivid 3 Sync Master 796 МВ (Германия), с использованием трансабдоминального зонда С 358 с частотой изображения 1,8-5,0 и частотой доплера 2,0-3,1 МГц. Эхографическое исследование трансабдоминальным доступом, с наполненным мочевым пузырем начинали с исключения объемной патологии малого таза. Определяли положение матки в полости малого таза, оценивали форму, структуру миометрия, величину матки, яичников, толщину эндометрия, структуру яичников, размеры и расположение фолликулов – диффузное или периферическое по отношению к строме, кровоток в сосудах матки [21, 80, 82, 87, 122, 145].

УЗИ проводили у менструирующих девушек в I фазу цикла – на 5-7 день, у девушек с задержкой менструации – спонтанно. Оценивали соответствие размеров матки и яичников обследуемых девушек 1 и 2 групп с девушками контрольной группы, а также с данными исследований Чеботаревой Ю.Ю. (2009) [154] (таблица 2, 3).

Объем яичников вычисляли по формуле: $V (\text{см}^3) = Д \times Т \times Ш \times 0,5$, где Д – длина, Т – толщина, Ш – ширина яичника (в см, 0,5 – коэффициент).

Таблица 2

Эхографические размеры матки при нормальном физиологическом и половом развитии здоровых девушек (Ю.Ю. Чеботарева, 2009)

Возраст (лет)	Длина тела матки, см	Общая длина тела с шейкой матки, см	Длина шейки матки, см	Ширина тела матки, см	Толщина тела матки, см
16–18	4,24± 0,14	6,76±0,14	2,57±0,01	3,84±0,82	2,82±0,08

Таблица 3

Эхографические размеры яичников при нормальном физиологическом и половом развитии здоровых девушек (Ю.Ю. Чеботарева, 2009)

Возраст (лет)	Размеры правого яичника, см			Размеры левого яичника, см			Объем яичника см ³
	Длина	Толщина	Ширина	Длина	Толщина	Ширина	
16 – 18	3,07± 0,07	1,95± 0,04	2,04± 0,07	3,02± 0,05	1,92± 0,03	2,3± 0,03	6,88± 0,27

Допплерометрическое исследование маточной перфузии у девушек-подростков с различными формами олигоменореи

Допплеровское исследование проводилось на аппарате Vivid 3 Sync Master 796 MB (Германия), с использованием трансабдоминального зонда С 358 с частотой изображения 1,8-5,0 и частотой доплера 2,0-3,1 МГц. Исследование начинали с картирования. Цветовое доплеровское картирование позволяет получить на экране ультразвукового сканера цветное представление сосудистой сети исследуемого органа. При двухцветном кодировании цвет обозначает направление движения объекта (крови) к датчику или от датчика. Яркость цветового сигнала кодирует скорость движения объекта. Завершающий этап исследования - оценка кривых скоростей кровотока в сосудах матки - маточных и радиальных артериях, которые располагаются в средней толще миометрия и, в отличие, от аркуатных, базальных и спиральных артерий, более доступны для визуализации [21]. На проекцию исследуемого сосуда накладывали доплеровский курсор с метками контрольного объема, который максимально соответствует диаметру исследуемого сосуда. Масштаб шкалы спектра кровотока устанавливали соответственно максимальному систолическому пику. Анализ кривой в случае отсутствия помех и

артефактов проводили с помощью автоматических встроенных программных средств.

Визуализацию маточной артерии проводили в продольной плоскости сканирования на уровне перешейка матки. Сначала получали продольное изображение шейки матки, а затем смещали датчик в латеральную сторону до визуализации сосудистого пучка матки на уровне суправагинальной части шейки матки, при этом диаметр маточной артерии в норме меньше диаметра сопровождающей ее вены. Цветовой сигнал маточной артерии имеет мозаичный характер, что свидетельствует о турбулентном типе кровотока в этом сосуде. Кровоток в артериях малого калибра мы определяли в радиальных артериях – в средней трети толщи миометрия. При доплеровском исследовании обращали внимание на следующие параметры:

- степень и симметрия васкуляризации миометрия,
- визуализация ряда последовательных ветвей сосудистого дерева матки (маточных, радиальных артерий),
- наличие как систолической, так и диастолической составляющей кровотока в исследуемых сосудах,

Кровоток в сосудах оценивали по индексам:

- Систола-диастолическое отношение (S/D) - отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока.
- Пульсовой индекс (PI) - отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростям к средней скорости кровотока. $PI = (S-D)/V_{ср}$.
- Индекс резистентности (RI) - отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к максимальной систолической скорости кровотока. $RI = (S-D)/S$.

Сравнение полученных данных проводили по показателям девушек контрольной группы и данным, полученным Ю.Ю. Чеботаревой (2009) [154] (таблица 4).

Состояние кровотока в сосудах матки у девушек в возрасте 16-18 лет
(Ю.Ю. Чеботарева, 2009).

исследуемый сосуд	Показатели кровотока	1 год после менархе	2 года после менархе
Arteria uterinae	Систолическая скорость, см/с	31,2±11,2	31,2±11,2
	Диастолическая скорость, см/с	7,3± 3,2	7,3 ± 3,3
	Средняя скорость, см/с	15,5 ± 8,1	15,5 ± 8,1
	PI	2,2 ± 1,1	2,2 ± 1,1
	RI	0,34 ± 0,1	0,34 ± 0,1
Arteria radialis	Систолическая скорость, см/с	12,5 ± 8,9	12,7 ± 5,6
	Диастолическая скорость, см/с	4,4 ± 2,4	3,9 ± 2,4
	Средняя скорость, см/с	7,5 ± 6,9	7,5 ± 6,9
	PI	1,08 ± 0,33	1,17 ± 0,37
	RI	0,72 ± 0,9	0,79 ± 0,86

Метод оценки неспецифических адаптационных реакций

Неспецифические адаптационные реакции организма (НАРО) оценивали по методу Л. Х. Гаркави [36]. Для каждой реакции характерен специфичный комплекс изменений на всех иерархических уровнях, формирующий неспецифическую резистентность организма, являющуюся основой состояния здоровья, предболезни и болезни. Метод базируется на определении реакций стресса и антистрессорных реакций (реакции тренировки, реакции активации, подразделенной на спокойную и повышенную) на основании показателей лейкоцитарной формулы крови (таблица 5).

Типы адаптационных реакций на основании показателей
лейкоцитарной формулы (Л.Х. Гаркави и соавт., 1998)

Тип адаптацион- ной реакции	Форменные элементы, %						Отношение лф/сегм	
	баз.	эоз.	пал.	сегм. нейтр.	лимф.	мон.	гармон. реакция	напряж. реакция
Стресс	0-1	0-4	1-7	82-62	1-19,5	4-8	0,07-0,31	0,07-0,58
Тренировка	0-1	0-4	0-5	73-54	20-27	4-7	0,27=0,52	0,26-1,17
Активация	0-1	0-4	0-4	65-40	28-45	4-6,5	0,45-1,12	0,44-3,0
Спокойная	0-1	0-4	0-4	65-49	28-33,5	4-6,5	0,45-0,64	0,44-1,43
Повышенная	0-1	0-4	0-4	49-40	34-40 (45)	4-6	0,7- 1,12	0,57-3,0

НАРО, вызываемые малыми воздействиями, развиваются на высоких уровнях реактивности, большими - на низких, промежуточными – на средних. Уровни реактивности подразделены на 4 группы:

- высокие уровни – гармоничные антистрессовые реакции без признаков или с незначительными признаками напряженности, являющиеся неспецифической основой здоровья;
- средние уровни – антистрессорные реакции с умеренно выраженными признаками напряженности или мягкий стресс, являющиеся признаком предболезни;
- низкие уровни – антистрессорные реакции с выраженными признаками напряженности или более тяжелый стресс, являющиеся неспецифической основой более тяжелых состояний предболезни и болезни;
- очень низкие уровни реактивности – антистрессорные реакции с резко выраженными признаками напряженности, тяжелый стресс и перерактивация.

По показателям лейкоцитарной формулы определяли тип адаптационной реакции, и уровень реактивности, на котором она развивается (таблица 6).

Таблица 6

Оценка уровней реактивности по выраженности признаков напряженности в лейкоцитарной формуле (Л.Х. Гаркави и соавт., 1998)

Клеточные элементы	Степень напряженности (норма, слабая, умеренная, значительная, резкая)				
	0	I	II	III	IV
Моноциты	5,0-6,0	7,5-8,5	9,0-11,0	11,5-15,0	>15,0<2
Эозинофилы	1,0-4,5	5,0-6,0	6,5-8,5	9,0-15,0	>15,0
Базофилы	0-0,5	1,0	1,5	2,0-3,0	>3
Палочко- ядерные нейтрофилы	3-5,5	6,0-7,0	7,5-9,0	9,5-15,0	>15,0
Дополнитель- ные сведения				1-2 плазматиче- ские клетки	> 2-х плазма- тических клеток или появление незрелых форм
Токсигенная зернистость нейтрофилов	нет	нет	В единичных клетках	В половине клеток	Почти во всех клетках

Реакция повышенной активации высоких уровней реактивности несет основную антистрессорную функцию. Реакция переактивации

характеризуется чрезмерным повышением относительного количества лимфоцитов и является неспецифической основой патологии. Для нее характерно резкое повышение глюкокортикоидов и, особенно, минералокортикоидов. В ЦНС преобладает чрезмерное возбуждение.

У девушек-подростков определяли 5 основных типов адаптационных реакций: острый стресс(C_1), хронический стресс(C_2), антистрессорные реакции тренировки и активации, спокойной активации и повышенной активации. Элементы напряженности – отклонение от нормы различных показателей лейкоцитарной формулы. Реакции активации (спокойной и повышенной) и тренировки низких уровней реактивности, острый стресс высоких уровней реактивности и не резко выраженная активация являются неспецифической основой предболезни. Стресс низких уровней реактивности, реакции активации (спокойной и повышенной) и тренировки низких уровней реактивности с очень выраженными элементами напряженности в лейкоцитарной формуле – неспецифической основой болезни.

Методика подсчета лейкоцитарной формулы (по Л.Х. Гаркави и соавт, 1998)

Оценка АР проводится по методу анализа форменных элементов белой крови. Этот метод доступен и относительно прост. Подсчет лейкоцитарной формулы проводили не менее чем на 200 клеток, а при числе лимфоцитов - на 300 клеток. Подсчет формулы осуществляли следующим образом: 3 поля зрения по краю мазка, 3 поля зрения под прямым углом (по направлению вглубь мазка), 3 поля зрения под прямым углом по направлению к краю, и т.д. до набора половины числа подсчитываемых клеток. Вторая половина подсчитывалась аналогично по другому краю мазка.

Забор крови проводили в утренние часы с 8:00 ч до 10:00 ч, натощак.

Методы лечения различных форм ОМ у девушек - подростков

Дифференцированное патогенетическое медикаментозное лечение первичной олигоменореи включало:

- фиксированная комбинация эстроген-гестагенного препарата, а именно 20 мкг этинилэстрадиол и 3 мг дроспиренон в режиме 24+4, по 1 таблетке в день, 6 месяцев, согласно приложению к приказу МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1272н. Обоснованием выбора препарата служила необходимость профилактики развития поликистозной трансформации яичников и снижение ранних признаков гиперандрогенизации (акне, себорея и т.д.). При вторичной олигоменорее предпочтение отдавали гестагенам, обладающим метаболически нейтральным действием (аналог прегнандиена) по 10 мг 2 раза в сутки, с 11 по 25 день менструального цикла, в течение 6 месяцев.

С учетом антистрессорного действия у всех пациентов, в комплексе коррекции назначали глицин по 100 мг 2 раза в день, сублингвально, 1 месяц.

Оценка эффективности предлагаемой терапии проводилась через 6 месяцев после коррекции. При этом учитывали особенности менструального цикла, показатели гормонального профиля, эхографической картины матки и доплерометрии маточной перфузии. Срок наблюдения составил 12 месяцев.

Экспериментальное моделирование хронической ановуляции в периоде полового созревания

Эксперимент проводился на 20 неполовозрелых самках крыс линии Wistar, возраст 30 дней, масса 30-35 г и физиологическим отсутствием регулярных эстральных четырехдневных циклов, которым в течение месяца ежедневно вводили 2 капли фитоаналога дофамина. По достижению крысами половой зрелости (масса 115-200 г и возраст более 90 дней) проводили кольпоцитологическое исследование и гистологический анализ ткани яичников [156,]201.

2.3. Ретроспективный анализ распространенности различных форм олигоменореи у девушек-подростков

На территории г. Ростова-на-Дону работают 7 кабинетов детской и подростковой гинекологии. По результатам годовых отчетов за 2011-2015 гг. было выявлено, что распространенность ОМ у девушек-подростков г. Ростова-на-Дону за период 2011 - 2015 гг. увеличилась. Так с учетом клинической формы заболеваемость, связанная с первичной ОМ возросла с 20,1 до 48,6 %, а при вторичной ОМ - с 34,5 до 69,6 % (рисунок 7).

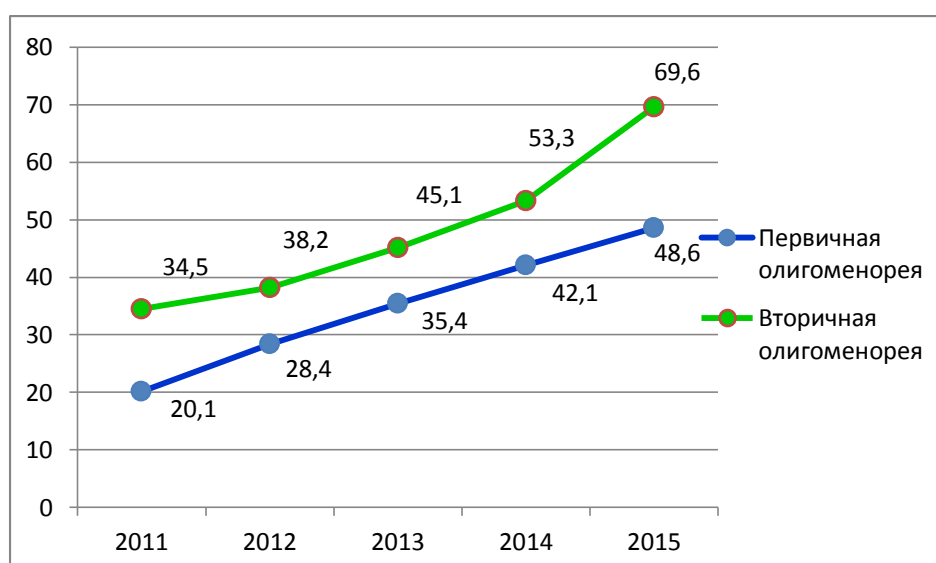


Рисунок 7 - Динамика заболеваемости ОМ у девушек-подростков 16-18 лет г.Ростова-на-Дону (показатель на 1000 подросткового населения, по данным МЗ Ростова-н/Д, %)

В таблице 7 представлены данные по двум районам г. Ростова-на-Дону – Советский, обслуживаемый МБУЗ «Детская городская поликлиника №45» и Ленинский, обслуживаемый МБУЗ «Детская городская поликлиника №8». Проведенный анализ подростковой гинекологической заболеваемости путем детального изучения данных официальной отчетности (форма 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения») показал, что наиболее часто в

структуре гинекологических заболеваний у девушек-подростков за период 2011 - 2013 гг. встречалась ОМ, при этом отмечался достоверный рост по сравнению с 2013 годом.

Таблица 7

Структура гинекологических заболеваний у девушек-подростков, абс./%

Нозологическая группа	Советский район						Ленинский район					
	2011		2012		2013		2011		2012		2013	
Расстройства менструации:	абс. .	%	абс. .	%	абс. .	%	абс. .	%	абс. .	%	абс. .	%
Ювенильные кровотечения	52	7	89	10	109	9	15	4	20	3	27	3
Олигоменорея	240	34	370	40	490	43*	127	32	257	38	323	42*
Дисменорея	212	30	240	26	285	25	88	22	199	29	212	27
Кисты яичников	66	9	75	8	87	8	40	10	42	6	54	7
Воспалительные заболевания органов малого таза	87	12	99	11	115	10	68	17	95	14	102	13
Другое	54	8	58	6	64	6	58	15	64	9	58	7
ИТОГО	711	100	931	100	1150	100	396	100	677	100	776	100

* $p < 0,05$ к 2011 году

Полученные данные свидетельствуют о росте заболеваемости ОМ у девушек-подростков г. Ростова-на-Дону, при этом изменения касаются как первичных, так и вторичных форм ОМ. Хотелось бы отметить, что распространенность вторичной ОМ за 2013 год была в 1,5 раза выше, чем первичной. Данные изменения соответствуют общероссийской тенденции [97]. Американская академия педиатрии также считает ОМ наиболее распространенной проблемой современных девушек-подростков, признавая

гинекологическую экспертизу ключевым элементом врачебного обследования, а данное заболевание самостоятельной нозологической единицей [196].

ОМ может выступать в качестве симптома (на фоне других патологических состояний) и основного заболевания (возрастная дисфункция яичников). В таблице 8 приведена распространенность ОМ в зависимости от этиологической причины.

Таблица 8

Распространенность ОМ в зависимости от этиологической причины
(на 1000 подростков в возрасте от 16 до 18 лет, г. Ростова-на-Дону, абс./‰)

нозология	2013		2014		2015	
	абс	‰	абс	‰	абс	‰
<i>Первичная ОМ:</i>	166	8,2	189	8,9	224	10,4
СФПКЯ	75	3,7	77	3,6	88	4,1
Патология щитовидной железы	56	2,8	77	3,6	94	4,4
Гиперпролактинемия	35	1,7	35	1,6	42	1,9
<i>Первичная идиопатическая ОМ</i>	181	9	199	9,3	266	12,3
<i>Вторичная ОМ:</i>	145	7,2	149	7	167	7,7
Гипоталамический синдром	23	1,1	23	1,1	45	2,1
Заболевания щитовидной железы	34	1,7	46	2,2	76	3,5
Гиперпролактинемия	35	1,7	58	2,7	78	3,6
Нервная анорексия	14	0,7	32	1,5	45	2,1
Ожирение	39	1,9	45	2,1	54	2,5
<i>Вторичная идиопатическая ОМ</i>	195	9,7	248	11,6	308	14,3*
Число подросткового населения	20 200		21 303		21 607	

Таким образом, проведенный анализ распространенности ОМ в подростковой популяции свидетельствует о неуклонном росте

заболеваемости у девушек-подростков г. Ростова-на-Дону, что соответствуют общероссийским и зарубежным тенденциям.

2. 4. Клиническая характеристика девушек-подростков с различными формами олигоменорей. Факторы риска развития репродуктивных нарушений

В результате проведенного исследования было установлено, что средний возраст ($M \pm m$; δ) у девушек-подростков контрольной группы ($16,4 \pm 0,07$; 0,5 лет), девушек-подростков с первичной олигоменореей ($16,4 \pm 0,07$; 0,5 лет) и у девушек-подростков с вторичной олигоменореей ($16,7 \pm 0,07$; 0,5 лет) был аналогичным ($p > 0,1$).

Частота жалоб девушек-подростков 1 и 2 групп на задержку менструации от 42 дней до 6 месяцев была схожей и не зависела от формы ОМ ($p > 0,10$). Это согласуется с мнением Alice K.W., Yiu M.B., Symphorosa S.C. (2008) [234], о том, что различные формы ОМ имеют сходные характеристики. Однако, в 1 группе продолжительность задержки менструации была достоверно выше ($126,7 \pm 2,5$; 5,1 дней), чем во 2 группе ($75,7 \pm 1,5$; 3,1 дней) ($p < 0,05$).

Продолжительность менструации ($M \pm m$; δ) у девушек 1 группы составила $2,1 \pm 0,05$; 0,1 дней, и была достоверно короче, чем у девушек 2 группы – $4,1 \pm 0,05$; 0,5 дней ($p < 0,05$).

Объем менструации ($M \pm m$; δ), определяемый по методу Yanssen J.R. (2001), у девушек с 1 группы составил $10,2 \pm 0,05$; 0,4 балла (в среднем 1-2 прокладки в день) и был достоверно ниже, чем у девушек с 2 группы – $17,3 \pm 0,07$; 1,5 балла (2-3 прокладки в день) ($p < 0,05$).

В таблице 9 приведены жалобы и клинические признаки у пациенток в обследуемых группах.

Таблица 9

Структура основных жалоб обследуемых девушек-подростков, абс./%

Жалобы	1 группа ПОМ (n=56)		2 группа ВОМ (n=46)		3 группа Контроль (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
нерегулярный менструальный цикл	56	100,0	46	100,0	0	0,0
задержка менструации от 42 дней до 6 месяцев	56	100,0	46	100,0	0	0,0
гипоплазия молочных желез	37	66,1*	0	0	2	4,0
асимметричность молочных желез	0	0	34	73,9	0	0
умеренный гирсутизм (ГЧ 12-18 баллов)	16	28,6*^	2	4,3	3	6,0
стрии на кожных покровах молочных желез	0		34	73,9*	1	2,0
угревая сыпь различной степени тяжести	22	39,3*^	12	26,1*	6	12,0
головные боли	6	10,7*	12	26,1^*	2	4,0
головокружение	0		3	6,5	0	
повышенное потоотделение	0		10	21,7	0	
болезненные менструации	28	50,0	25	54,3	0	0,0
эмоциональная лабильность	26	46,4*	29	63,0*	7	14,0

Примечание: p - значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$;

* - достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$);

$\wedge$ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$).

В группах с ОМ значительно чаще (в 69,6% случаев), чем в контрольной группе (4% случаев) встречались нарушения развития молочных желез ($p < 0,05$). При этом, у 37 (66,1%) девушек 1 группы отмечалось несоответствие (связанное с задержкой) развития молочных желез календарному возрасту по Таннер. В отличие от этого, во 2 группе у всех пациенток отмечалось соответствие развития груди календарным срокам (стадия В IV-V по Таннеру), однако у 34 (73,9 %) пациенток отмечались асимметричность молочных желез.

Угревая сыпь различной степени тяжести выявлена у 22 (39,3%) девушек 1 группы, достоверно чаще, чем во 2 группе - 12 (26,1%) и контрольной - 6 (12 %). Хотелось бы отметить, что в контрольной группе угревая сыпь была связана с динамикой менструального цикла, т.е. усиливалась или проявлялась перед началом менструации. В отличие от этого в обследованных группах с ОМ менструальной динамики угревой сыпи не было. Умеренный гирсутизм чаще отмечался в 1 группе (гирсутиное число (ГЧ) $15,6 \pm 1,6$ баллов), чем во 2-ой и в контрольной группах (ГЧ - $10,6 \pm 1,0$ баллов; $9,2 \pm 1,1$ баллов, соответственно) ($p < 0,05$).

Девушки 2 группы предъявляли жалобы на головные боли - 12 (26,1 %), значительно чаще, чем пациентки с ПОМ - 6 (10,7%) ($p < 0,05$). Однако данные жалобы выявлялись достоверно чаще в 1-ой и 2-ой группах, по сравнению с контрольной группой - 2 (4%). Жалобы на головокружение (3 случая; 6,5%), повышенное потоотделение (10 случаев; 21,7%) отмечались только у пациенток с 2-ой группы. В контрольной группе и у девушек с ПОМ данных нарушений не выявлено.

В клинической картине как ПОМ (46,4%), так и ВОМ (63,0%) присутствовала эмоциональная лабильность (резкие перепады настроения, негативные, астенические переживания, чувство соматического

неблагополучия, конфликтность, утомляемость на фоне низкой толерантности к стрессовым воздействиям) которая, возможно, утяжеляла течение заболевания. Это, вероятно, связано с тем, что репродуктивная система имеет общие исполнительные механизмы с другими функциональными системами: сердечно-сосудистой, дыхательной, эмоционально-мотивационной и др.

Болезненность во время менструации отмечали 50% девушек 1 группы и 54% девушек с 2 группы ($p > 0,1$). Достоверных отличий не выявлено. В контрольной группе признаки менструального дискомфорта отсутствовали.

Ранее, до данного обследования, 15 девушек (26,8%) из 1 группы и 5 девушек (10,9%) из 2 группы посещали детского гинеколога по причине задержки менструации. На разовых консультациях были назначены схемы витаминотерапии или прием растительных препаратов. Указаний на применение гормональных препаратов у обследованных пациенток в анамнезе не отмечалось.

Таким образом, жалобы на нерегулярный менструальный цикл, задержку менструации от 42 дней до 6 месяцев в 1 и 2 группах были сопоставимыми, что согласуется с мнением Symphorosa S.C. Chan, Alice K.W. Yiu (2008) [234] о том, что различные формы ОМ имеют сходные характеристики. Однако у пациенток 1 группы продолжительность менструации была достоверно короче, обильность менструации достоверно ниже чем во 2-ой группе. При различных клинических формах ОМ у девушек-подростков выявлены характерные нарушения развития грудных желез: при ПОМ часто признаки замедленного телархе, при ВОМ – асимметричность развития. Отмечается наличие клинических признаков гиперандрогении у 67,9% девушек-подростков с ПОМ.

Особенности антенатального периода в обследованных группах

По данным амбулаторных карт, включающих сведения из обменной карты обследуемых девушек, нами были проанализированы особенности антенатального периода (таблица 10).

Таблица 10

Характеристика антенатального периода обследуемых пациенток, абс./%

нозология	1 группа ПОМ (n=56)		2 группа ВОМ (n=46)		3 группа Контроль (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Угроза самопроизвольного прерывания беременности в I триместре	6	10,7*^	2	4,3	2	4
Угроза самопроизвольного прерывания беременности во II триместре	4	6,5^	2	4,3	2	4
Преждевременные роды в сроке от 34 – 35 недель	6	10,7^	3	6,5	-	-
Преждевременные роды в сроке от 36 – 37 недель	12	21,4^	3	6,5	-	-
Плацентарная недостаточность	12	21,4^	3	6,5	-	-
Синдром задержки роста плода	12	21,4^	3	6,5	-	-
Преэклампсия	10	17,9^	3	6,5	-	-

Примечание: значимость различий между группами установлена ($p < 0,05$);

^ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$).

Анализ анамнестических данных показал, что антенатальный период развития в 1 и 2 группах характеризовался рядом осложнений. Однако гестационные нарушения у матерей девушек 1 группы отмечались чаще, чем у матерей девушек 2 группы. Это согласуется с мнением о возможности формирования первичной олигоменореи при любом отклонении нормального

внутриутробного развития [38, 41, 43]. На изменение адаптационных резервов у девочек с неблагоприятным течением антенатального периода есть указания в работах Ю.Ю. Чеботаревой (2009) [148].

На основании выписки из обменных карт родильного дома, нами были проанализированы особенности раннего неонатального периода (таблица 11).

Таблица 11

Характеристика раннего неонатального периода
обследуемых пациенток, абс./%

Отмеченные данные	1 группа ПОМ (n=56)		2 группа ВОМ (n=46)		3 группа Контроль (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Родились с весом: менее 3 кг	12	21,4*	3	6,5*	4	8
более 4 кг	-	-	6	13,0	7	14
Родились недоношенными	18	32,1	6	13,0	0	-
Внутриутробная						
гипоксия	16	28,6^	4	8,7	0	-
асфиксия	3	5,3	0	-	0	-
всего	56	100	46	100	50	100

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ^ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$).

Приведенные данные свидетельствуют, что при первичной олигоменорее чаще отмечается осложненное течение раннего неонатального периода, чем в других группах. Это, возможно, является следствием осложненного антенатального периода у пациенток 1 группы о чем приведено выше.

Таким образом, анализ анамнестических данных показал, что осложненное течение беременности у матерей девушек с первичной

олигоменореей отмечались чаще, чем у матерей девушек с вторичной олигоменореей, что согласуется с мнениями современных исследователей, которые связывают формирование первичной олигоменореи с любым отклонением нормального антенатального развития [41].

Физическое и половое развитие девушек-подростков с различными клиническими формами олигоменореи

В таблице 12 приведены показатели физического развития при различных клинических формах олигоменореи у девушек-подростков.

Таблица 12

Показатели физического развития при различных формах ОМ ($M \pm m, \delta$)

показатели	1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)
Рост, см	169 $\pm$ 0,56; 3,5*^	157,8 $\pm$ 0,7; 1,4	156,7 $\pm$ 0,91; 4,5
Вес, кг	56,1 $\pm$ 0,3; 1,2	57,1 $\pm$ 0,83; 2,0	54,1 $\pm$ 0,79; 2,3
ИМТ	19,7 $\pm$ 0,18; 0,9	20,3 $\pm$ 0,27; 1,8	20,5 $\pm$ 0,25; 1,1

Примечание:; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$; ^ - достоверность различий между 1 и 2 группами $p^{1-2} < 0,05$.

Приведенные в таблице 12 данные свидетельствуют о том, что рост у девушек 1 группы был достоверно выше, чем в других обследуемых группах. Данные изменения можно связать с функциональной незрелостью репродуктивной системы, поскольку стероидные гормоны участвуют в процессах роста костной ткани. Другие антропометрические показатели (вес, ИМТ) во всех обследуемых группах были сопоставимыми ($p > 0,1$).

В исследовании обращали внимание на период проявления вторичных половых признаков, последовательность их возникновения и длительность препубертата.

В таблице 13 приведены особенности развития вторичных половых признаков у обследуемых пациенток.

Таблица 13

Особенности развития вторичных половых признаков у обследуемых пациенток, лет ($M \pm m, \delta$)

показатель полового развития	1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)
Телархе	10,0 $\pm$ 0,08; 0,9* $\wedge$	9,0 $\pm$ 0,11; 0,7	9,7 $\pm$ 0,07; 0,7
Пубархе	8,7 $\pm$ 0,1; 0,8* $\wedge$	9,9 $\pm$ 0,08; 0,6	10,2 $\pm$ 0,05; 0,8
Менархе	14,0 $\pm$ 0,08; 0,7* $\wedge$	12,9 $\pm$ 0,09; 0,9	11,5 $\pm$ 0,07; 0,7
Длительность препубертата	5,3 $\pm$ 0,4; 0,9* $\wedge$	2,9 $\pm$ 0,5; 0,8*	2,0 $\pm$ 0,1; 0,9

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$; $\wedge$ - достоверность различий между 1 и 2 группами $p^{1-2} < 0,05$.

Представленные в таблице 13 данные свидетельствуют, что в 1 группе достоверно чаще, чем во 2 и 3 группах встречалось раннее пубархе и позднее менархе, при этом пубархе опережало телархе. Это, возможно, свидетельствует об гиперандрогенной направленности полового развития у пациенток с первичной олигоменореей. Кроме того, у этих же пациенток отмечался достоверно более длительный период препубертата, по сравнению с другими группами ($p < 0,05$).

Особенности развития вторичных половых признаков в обследуемых группах отображены на рисунке 8. Наглядно представлено, что в контрольной группе развитие вторичных половых признаков в динамике препубертата отличалось правильной последовательностью и соответствовало общепризнанной возрастной норме. При ВОМ очередность формирования признаков сохраняется, а при ПОМ имели место нарушения полового развития - ранее пубархе и позднее телархе и менархе.

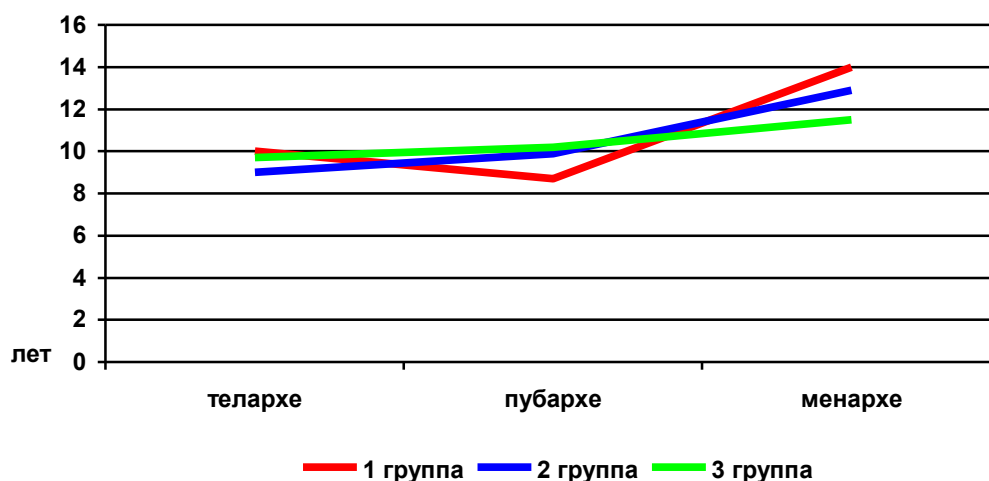


Рисунок 8 - Динамика развития вторичных половых признаков у обследуемых пациенток, лет

Таким образом, рост у девушек с ПОМ был достоверно выше, чем в других обследуемых группах. Возраст развития телархе, пубархе и менархе во 2-ой и контрольной группах соответствовал общепризнанной норме, в то время как при первичной олигоменорее имелись отклонения: ранее пубархе, позднее телархе и менархе, что свидетельствует о неправильном течении препубертата, замедлении темпов полового развития и, возможно, о гиперандрогенной направленности полового развития.

2.5. Медико-социальная характеристика обследуемых групп. Факторы риска развития различных форм олигоменореи у девушек-подростков

Отмечено, что половое развитие у современных девочек протекает в условиях напряженного учебного процесса, завышенных объемов учебной и физической нагрузки, информационного стресса, иногда перенесенных тяжелых жизненных ситуаций [65, 118]. В таблице 14 представлены наиболее значимые медико-социальные показатели, выявленные в обследуемых группах.

Таблица 14

Социальная характеристика обследуемых групп (абс./%)

Медико-социальные показатели	1 группа ПОМ (n=56)		2 группа ВОМ (n=46)		3 группа Контроль (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отношения и события в семье						
Серьезные семейные ссоры, конфликты	12	21,4*	16	34,8*^	1	2,0
Доброжелательные	8	14,3*	6	13,0*	27	54,0
Нейтральные	36	64,3*	24	52,5	22	44,0
Смерть ближайшего родственника	2	3,6	3	6,5*	1	2,0
Развод родителей	4	7,2*	8	17,4*^	2	4,0
Учеба						
ЕГЭ	27	48,2	24	52,5	25	50,0
Поступление в новые учебные заведения	8	14,3	9	19,5	8	16,0
Соревнования, олимпиады и т.д.	2	3,6*	16	34,8*^	10	20,0
«Отличники»	2	3,6*	12	26,0*^	6	12,0
Спорт						
Серьезные регулярные спортивные нагрузки, соревнования	5	8,9*	10	21,7*^	9	18,0
Зарядка	12	21,4*	9	19,5*	40	80,0
Не занимаются	39	69,6*	27	58,9*	1	2,0
Компьютерные нагрузки						
Более 2 часов в день	14	25	26	56,5*^	12	24,0

Примечание: p - значимость различий между группами $p < 0,05$;
 $\wedge$ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$);
 $*$ - достоверность различий с контрольной группой. Жирным шрифтом выделены стрессорные факторы.

Такие стрессорные факторы как ЕГЭ, поступление в новые учебные заведения встречались в обследуемых группах с аналогичной частотой ($p < 0,10$). Однако во 2 группе преобладали указания на неблагоприятные семейные ситуации, развод родителей и смерть ближайшего родственника. Среди пациенток 2-ой группы чаще встречались отличницы, девушки с повышенными учебными, компьютерными и спортивными нагрузками. Полученные данные согласуются с мнением о том, что информационный стресс у отличниц может приводить к нарушению становления менструального цикла [41].

Из совокупности проанализированных факторов были выделены наиболее значимые, достоверно чаще встречающиеся при отдельных клинических формах ОМ, а также оказывающие статистически значимое влияние на риск развития ранних репродуктивных нарушений у девушек с олигоменореей (таблица 15, 16).

Таблица 15

Отношение шансов (odds ratio (OR)) и
 относительный риск (relative risk (RR)) развития репродуктивных
 нарушений при первичной олигоменорее у девушек-подростков

параметр	контроль		1 группа ПОМ (n=56)				
	абс.	%	абс.	%	P	OR (ДИ)	RR (ДИ)
Неблагоприятные семейные ситуации	1	2	12	21,4	0,041	9,4 (7,12-11,11)	4,44 (2,01-6,03)
Смерть	1	2	2	3,6	0,040	2,78	1,25

ближайшего родственника						(1,25-5,94)	(1,07-2,56)
Развод родителей	2	4	4	7,2	0,012	8,78 (5,22-15,03)	3,25 (2,67-11,22)
Неблагоприятное течение антенатального периода	1	2	32	57,1	0,040	19,64 (12,12-22,11)	8,44 (5,01-10,33)
Нарушение полового развития	1	2	16	28,6	0,021	12,14 (8,05-15,01)	6,25 (4,66-9, 05)

Выявлено, что среди ведущих факторов риска развития репродуктивных нарушений при первичной олигоменорее (таблица 15) первое ранговое место имеет неблагоприятное течение антенатального периода (преждевременные роды, плацентарные нарушения, преэклампсия) [57,1 %, OR=19,64 (12,12-22,11), p=0,041], второе – нарушения полового развития в препубертате [28,6 %, OR=12,14 (8,05-15,01), p=0,021] и третье – семейные конфликты [21,4 %, OR=9,4 (7,12-11,11), p=0,041].

Таблица 16

Отношение шансов (odds ratio (OR)) и
относительный риск (relative risk (RR)) развития BOM

параметр	контроль		2 группа BOM (n=46)				
	абс.	%	абс.	%	P	OR(ДИ)	RR(ДИ)
Неблагоприятные семейные ситуации	1	2	16	34,8	0,047	18,11 (9,05-22,11)	8,65 (6,66-12, 55)
Смерть	1	2	3	6,5	0,05	2,78	1,25

ближайшего родственника						(1,25-5,94)	(1,07-2,56)
Развод родителей	2	4	8	17,4	0,03	2,78 (1,25-5,94)	1,25 (1,07-2,56)
Соревнования, олимпиады и т. д.	10	20	16	34,8	0,022	11,14 (3,12-52, 11)	6,44 (2,01-12,03)
Отличная учеба	6	12	12	26,0	0,001	9,24 (4,05-11,04)	3,25 (1,76-4,50)
Компьютерные нагрузки	14	25	26	56,5	0,023	14,14 (6,05-17,10)	7,25 (3,66-9,55)

Среди наиболее значимых факторов риска развития репродуктивных нарушений у девушек с вторичной олигоменореей (таблица 16) первое ранговое место заняли семейные конфликты [34,8 %, OR=18,11 (9,05-22,11), $p=0,047$], второе – компьютерные нагрузки [56,5 %, OR=14,14 (6,05-17,10), $p=0,041$], третье – учебные перегрузки (соревнования, олимпиады) [34,8%, OR=11,14 (3,12-52,11), $p=0,022$].

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что в развитии репродуктивных нарушений у девушек с ПОМ большую роль играет неблагоприятное течение антенатального периода, включая преждевременные роды, плацентарные нарушения, преэклампсию. В отличие от этого, у девушек с ВОМ выявлена ведущая роль психогенных стрессоров, к которым относятся семейные конфликты, компьютерные и учебные перегрузки. Учитывая, что в числе факторов развития репродуктивных нарушений у девушек с различными формами олигоменореи отмечается преобладание различных стрессовых факторов, было решено исследовать показатели гормонов, моноаминов и нейромедиаторов.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ, МОНОАМИНОВОЙ И НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ОЛИГОМЕНОРЕИ

3.1. Особенности гормонального профиля у девушек-подростков с различными формами олигоменореи

Особенности гормонального статуса в обследуемых группах представлены в таблице 17.

Таблица 17

Показатели гормонального статуса у обследуемых девушек-подростков
(5-7 день менструального цикла), $M \pm m$

показатели	1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)	референтные значения
ЛГ, МЕ/л	10,1±0,22*^	2,4±0,06*	5,8±0,16	2,0 - 9,5
ФСГ, МЕ/л	8,3±0,16*^	3,3±0,06*	5,9±0,15	3,0 - 12,0
Прогестерон, нмоль/л (5-7 дни цикла)	0,3±0,08*	0,5±0,07*	3,9±0,12	0,6 – 4,6
Прогестерон, нмоль/л (22-24 дни цикла)	1,1±0,08*	1,2±0,07*	15,6±0,12	7,5 - 80
Пролактин, мМЕ/л	52,9±2,14*^	429±19,92*^	244,9±9,65	60,0 - 600,0
Тестостерон, нмоль/л	4,9±0,19*^	2,5±0,19	2,3±0,09	менее 4,6
Кортизол, нмоль/л	142,2±13,02*	747,5±50,53*^	438,3±8,03	138,0 - 635,0
E ₂ , пг/мл	35,7±3,09*^	70,9±2,18	106,7±4,48	38,1-190,4

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$);

^ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$).

Как видно из приведенной таблицы 17, в 1 группе, по сравнению с другими обследуемыми группами, были достоверно повышены уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона, в то время как отмечалось снижение показателей ПРЛ,

E_2 , прогестерона. Это вероятно свидетельствует о преобладании расстройств периферического звена репродуктивной системы. Уровни E_2 и ПРЛ при ПОМ незначительно ниже пределов возрастной нормы, что исключает задержку полового развития у данных пациенток, однако может свидетельствовать о замедленном половом развитии. Эстрогены обладают пролактинстимулирующим действием, усиливая как синтез, так и секрецию ПРЛ. Это обусловлено прямым стимулирующим действием на лактотрофы, а именно на синтез ДНК (прямое действие на ядерные рецепторы лактотрофных клеток). Кроме того, эстрогены обладают антидофаминовым действием и значительно снижают способность дофамина тормозить секрецию ПРЛ. Стимуляция эстрогенами выработки ПРЛ подтверждается высоким содержанием ПРЛ во время беременности и низким во время менопаузы, что опосредовано эстроген-чувствительными механизмами [86, 116]. Поэтому снижение периферической секреции E_2 у пациенток 1 группы приводит к снижению ПРЛ. Повышение ЛГ и тестостерона у пациенток с первичной олигоменореей, вероятно, связано с гипопрогестеронемией. Дефицит прогестерона, возникающий вследствие ановуляции и отсутствие лютеиновой фазы менструального цикла, способствуют пролонгированной продукции ЛГ, тестостерона, развитию ранних клинических признаков гиперандрогении (акне, пограничный гирсутизм), что мы и наблюдали в 1 группе [213]. Низкий уровень ПРЛ свидетельствует о нарушении формирования овуляторного цикла у девушек-подростков с первичной олигоменореей, так как ПРЛ отведена значительная роль при становлении овуляторного цикла в периоде полового развития [55]. В свою очередь обращала на себя внимание низкая концентрация кортизола, что свидетельствует о снижении адаптационно-компенсаторных реакций у девушек с первичной ОМ.

Во 2-ой группе была достоверно повышена концентрация кортизола и снижены уровни ЛГ, ФСГ, по сравнению с обследуемыми группами. Последнее, возможно, подчеркивает преобладание нарушений центрального

звена репродуктивной системы в генезе вторичной ОМ у девушек-подростков. Повышение уровня кортизола свидетельствует о резком напряжении адаптационно-приспособительных реакций. Кроме того, высокий уровень кортизола стимулирует выработку дофаминингибирующего фактора гипоталамуса, что может приводить к транзиторному повышению уровня ПРЛ, концентрация которого у девушек 2 группы достоверно выше, по сравнению с пациентками 1 группы и девушками контрольной группы.

Секреция прогестерона у пациенток 1 и 2 группы была достоверно снижена, по сравнению с контрольной группой. Прогестерон, определяемый на 22-24 день от начала менструации, у пациентов с ОМ (в 1 группе - $1,1 \pm 0,08$ нмоль/л; во 2 группе - $1,2 \pm 0,07$ нмоль/л) были ниже ($p < 0,05$), чем у девушек-подростков контрольной группы ($15,6 \pm 0,12$ нмоль/л). Низкий уровень прогестерона свидетельствует об отсутствии овуляции и лютеиновой фазы менструального цикла при ОМ у подростков, вне зависимости от клинической формы.

В 1 группе установлена прямая корреляционная связь прогестерона и кортизола ($r = 0,78$, $p < 0,05$), что свидетельствует о том, что гормональные закономерности при ПОМ проявляются атипично. При ВОМ (2 группа) отмечалась обратная корреляционная связь прогестерона и кортизола ($r = -0,88$, $p < 0,05$), что свидетельствует о временном замедлении полового развития с возможностью реализации в ГСПП и преобладании в генезе центральных нарушений.

Гормональное обследование выявило разнонаправленные изменения с учетом клинических форм подростковой ОМ. Полученные данные свидетельствует о функциональной незрелости репродуктивной системы девушек-подростков 1 группы и возможности развития у них хронического ановуляторного состояния и нарушений периферического звена репродуктивной системы. Во 2 группе гормональные расстройства связаны с глюкокортикоидной дисрегуляцией и нарушениями центрального звена репродуктивной системы.

В контрольной группе уровень гормонов соответствовал общепризнанной возрастной норме, что свидетельствует о завершении формирования репродуктивной системы и становлении менструальной функции в зрелом циклическом ритме.

3.2. Моноаминовая и нейромедиаторная регуляция менструальной функции у девушек-подростков с различными формами олигоменореи

Учитывая наличие стрессовых факторов в развитии ОМ, дисрегуляцию стероидного гормонопозза, разнонаправленного в зависимости от клинической формы ОМ, изменения концентрации ПРЛ и положение о том, что секреция ПРЛ находится под тоническим ингибиторным контролем дофамина (дофамин является пролактинингибирующим фактором), предшественника катехоламинов (см. рисунок 3), было проведено исследование показателей симпатoadреналовой регуляции (адреналин, норадреналин) и ВИП в сыворотке периферической крови иммуноферментным методом.

В таблице 18 представлены особенности моноаминовой и нейромедиаторной регуляции у девушек-подростков с различными формами ОМ.

При оценке изменений содержания катехоламинов у девушек-подростков с различными формами ОМ, был установлен разнонаправленный характер регуляции симпатoadреналовой системы.

У пациенток 1 группы обращало на себя внимание преобладание уровня адреналина на фоне нормальных значений норадреналина ($p < 0,05$). Возможно, это связано с тем, что адреналин, в биологическом плане рассматривается как гормон тревоги (напряжения, стресса).

Таблица 18

Показатели моноаминов и нейромедиаторов у обследуемых
девушек-подростков, ($M \pm m$)

показатели	1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)	референтные значения
ВИП, нг/мл	235,3±10,73*^	17,7±1,3*	86,6±5,67	40-200
Адреналин, нмоль/л	4,5±0,18*^	0,4±0,05	0,5±0,03	менее 0,68
Норадреналин, нмоль/л	2,3±0,14^	4,4±0,16*	2,5±0,14	менее 3,55

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ^ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$).

Адреналин вызывает возбуждающий эффект всех видов адренорецепторов ($\alpha_{1,2}$ и $\beta_{1,2}$). В частности, воздействуя на α - и β -адренорецепторы яичников адреналин может вызвать развитие хронической ановуляции [89] и отсутствии лютеиновой фазы, которая наблюдалась в 1 группе. Вероятно, повышение адреналина у пациенток с 1 группы происходит на фоне стрессовых факторов и низких значениях ПРЛ, который взаимосвязан с повышением концентрации дофамина. Повышенный уровень дофамина угнетает ПРЛ, усиливая функциональную незрелость репродуктивной системы. В условиях эстрогенного дефицита высокий уровень дофамина приводит к повышению адреналина, ускоряя процесс метилирования - перехода норадреналина в адреналин.

В отличие от этого, при у пациенток 2 группы выявлено значимое увеличение норадреналина и нормальный уровень адреналина ($p < 0,05$). Данные изменения, возможно, связаны с тем, что у девушек-подростков с вторичной олигоменореей имеет место напряжение адаптации на фоне острых стрессовых ситуаций, о чем говорит повышение концентрации кортизола, выявленное у данных пациенток. Это ведет к увеличению уровня

норадреналина, который является гормоном гомеостаза [86]. Кроме того, возможно, что при нормальных значениях эстрогенов происходит накопление норадреналина с замедлением процесса метилирования - перехода норадреналина в адреналин. Интересно, что действуя на α -адренорецепторы яичников норадреналин может также вызвать задержку овуляции и отсутствие лютеиновой фазы, что наблюдается у девушек-подростков с вторичной олигоменореей.

Выявлены разнонаправленные механизмы функционирования ВИП в зависимости от клинической формы подростковой олигоменореи. Установлено, что концентрация ВИП у девушек 1 группы была достоверно выше, чем в других обследуемых группах ($p < 0,05$). При этом уровень ВИП у девушек с 2 группы был достоверно ниже, чем в других группах ($p < 0,05$).

ВИП – пептидный регулятор роста и дифференцировки развивающихся клеток репродуктивной системы [113], тем самым при повышении (1 группа) или снижении ВИП (2 группа) нарушаются процессы фолликулогенеза и овуляции. Кроме того, ВИП обладает общепризнанным вазодилатирующим свойством. Это послужило поводом к проведению доплерометрических исследований маточного кровотока в обследуемых группах с определением корреляционных взаимоотношений выявленных показателей с концентрацией ВИП.

3.3. Характер адаптационно-приспособительных реакций у девушек-подростков с различными формами олигоменореи

В развитии репродуктивных нарушений ведущая роль принадлежит психогенному стрессу, связанному с нарушением адаптационно-приспособительных реакций организма [65, 77]. Поэтому, нами были проанализированы адаптационные реакции у девушек-подростков обследуемых групп по методу Гаркави Л.Х. и соавт. (1998) [36] (таблица 19).

Таблица 19

Характер адаптационных реакций у обследуемых девушек-подростков
(абс./%)

Вариант адаптационной реакции	1 группа ПОМ (n = 56)		2 группа ВОМ (n=46)		3 группа Контроль (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Острый стресс	5	8,9 [^]	21	45,7	-	-
Хронический стресс	20	35,7 [^]	6	13,0	-	-
Реакция повышенной активации: низкий уровень	8	14,3 [^]	2	4,3	-	-
Реакция повышенной активации: высокий уровень	4	7,1	1	2,2	36	72
Реакция спокойной активации: низкий уровень	5	8,9	4	8,6	-	-
Реакция спокойной активации: высокий уровень	4	7,1	1	2,2	7	14
Реакция тренировки: низкий уровень	4	7,1 [^]	1	2, 2	-	-
Реакция тренировки: высокий уровень	2	3,6	1	2,2	7	14
Переактивация	4	7,1 [^]	9	19,6	-	-
Всего	56	100	46	100	50	100

Примечание: значимость различий между группами $p < 0,05$;

[^] - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$).

Приведенные данные свидетельствуют о наличии разницы в структуры адаптационных реакций при различных клинических формах подростковой ОМ. У девушек-подростков 1 группы, по сравнению с пациентками 2 группы, чаще отмечались реакции характерные для хронического стресса, повышенной активации низкого уровня и реакции тренировки низкого уровня реактивности. У пациенток 2 группы отмечались реакции характерные для острого стресса, реакция переактивации. В контрольной группе отмечались антистрессорные реакции высокого уровня реактивности: реакция повышенной активации в 72% случаев, реакция спокойной активации - 14%, реакция тренировки - 14% случаев.

Полученные данные по адаптационно-приспособительным реакциям свидетельствуют о расстройстве адаптации обследованных девушек-подростков с ОМ. Изменение адаптационных реакций на фоне нейроэндокринного дисбаланса приводит к нарушению нормального течения физиологических процессов в организме.

3.4. Эхографические особенности матки и яичников, доплерометрия маточного кровотока у девушек-подростков с различными формами олигоменореи

Эхографическое исследование являлось ведущим методом анализа морфологического состояния внутренних половых органов у обследованных девушек. В таблице 20 приведены параметры матки у девушек-подростков при различных клинических формах ОМ и контрольной группы.

Данные УЗИ свидетельствуют, что влагалище, матка по форме и расположению в полости малого таза у девушек-подростков с ОМ были такими же, как и у девушек контрольной группы. У обследованных девушек 1 группы выявлена достоверная тенденция к замедленному развитию матки, по сравнению с девушками 2-ой и контрольных групп ($p < 0,05$). Обращало на себя внимание уменьшение передне-заднего размера матки. У девушек-

подростков 1 группы выявлено достоверное снижение толщины эндометрия, на 22-24 день менструального цикла, по сравнению с аналогичными показателями во 2 и контрольной группах ($p < 0,05$).

Таблица 20

Параметры матки у обследованных девушек-подростков, $M \pm m$

показатель	1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)
длина тела матки, см	3,69±0,29	4,39±0,36	4,20±0,18
ширина матки, см	3,02±0,12*^	3,66±0,34	3,59±0,24
передне-задний размер матки, см	2,15±0,2*^	2,80±0,19	2,79±0,19
толщина эндометрия, мм (22-24 день менструального цикла)	4,3±1,6*^	8,7±1,4	9,2±1,2

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$; ^ - достоверность различий между 1 и 2 группами $p^{1-2} < 0,05$.

В таблице 21 приведены параметры яичников у девушек-подростков с различными формами ОМ и контрольной группы.

У девушек-подростков с ОМ эхографическая структура яичников характеризовалась мультифолликулярным строением. В 1 группе отмечались фолликулы со средним диаметром 0,7±0,11 см; во 2 группе - диффузное расположение фолликулов среднего диаметра 1,2±0,12 см на фоне увеличения объема яичников.

Выявленные эхографические изменения структурной морфологии яичников, возможно, являются ранними признаками формирования поликистозных яичников у девушек-подростков с ОМ, вне зависимости от клинической формы.

Параметры яичников у обследованных девушек-подростков, $M \pm m$

показатель		1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)
правый яичник	длина, см	2,95±0,15	3,14±0,16*	2,94±0,16
	толщина, см	1,88±0,09	2,19±0,10*	1,89±0,10
	ширина, см	2,08±0,1	2,08±0,11*	2,07±0,11
	объем, см ³	5,79±0,48 [^]	7,77±0,53*	5,75±0,52
левый яичник	длина, см	2,94±0,12	3,15±0,16*	2,95±0,15
	толщина, см	1,87±0,11	2,09±0,11*	1,89±0,10
	ширина, см	2,08±0,10	2,09±0,11	2,08±0,10
	объем, см ³	5,79±0,48 [^]	7,82±0,52*	5,81±0,49

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ^ - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p^{1-2} < 0,05$).

Характеристика гемодинамики при различных клинических формах подростковой олигоменореи

Исследуя гемодинамику в маточных (a. uterinae) и радиальных артериях (a. radialis) определяли систолическую, диастолическую и среднюю скорость кровотока, пульсационный индекс (PI), индекс резистентности (RI). У обследованных пациенток с ОМ отмечалась тенденция к снижению систолической, диастолической и средней скорости кровотока с увеличением PI и RI в arteria uterinae и arteria radialis. (таблица 22). Были установлены разнонаправленные корреляционные связи между концентрацией ВИП и показателями PI в обследуемых группах.

Особенности гемодинамики малого таза в обследуемых группах, $M \pm m$

Обследуемый показатель		1 группа ПОМ (n=56)	2 группа ВОМ (n=46)	3 группа Контроль (n=50)
Arteria uterinae	Систолическая скорость, см/с	18,57± 0,39*	18,72± 0,44*	29,92± 0,36
	Диастолическая скорость, см/с	4,43 ±0,13*	4,54± 0,20*	9,48± 0,29
	Средняя скорость, см/с	7,7 ±0,23*	7,94±0,26*	18,05 ±0,28
	S/D	4,37± 0,14*	4,65± 0,31*	3,29± 0,10
	PI	1,87± 0,04*	1,83± 0,06*	1,41± 0,26
	RI	0,76 ± 0,01*	0,75 ± 0,01*	0,69 ± 0,01
Arteria radialis	Систолическая скорость, см/с	9,99 ±0,16*	8,92 ±0,28*	11,86 ±0,22
	Диастолическая скорость, см/с	3,08 ±0,16*	3,22 ±0,10*	4,45 ±0,08
	Средняя скорость, см/с	3,62 ±0,11*	3,36±0,17*	6,3 ±0,01
	S/D	3,77± 0,21	2,92± 0,14	2,72± 0,08
	PI	2,00± 0,09*	1,75 ± 0,08*	1,18 ± 0,04
	RI	0,99 ± 0,02*	0,92± 0,02*	0,62 ± 0,01

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Так, в 1 группе отмечалась прямая корреляционная связь между уровнем ВИП и показателем PI ($r=0,82$; $p<0,05$), при этом во 2 группе выявлена обратная корреляционная связь между уровнем ВИП и показателем PI ($r = - 0,72$; $p<0,05$).

**ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ С УЧЕТОМ
КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ПОДРОСТКОВОЙ ОЛИГОМЕНОРЕИ.
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ
РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ОЛИГОМЕНОРЕИ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ**

Анализ анамнестических данных показал, что у девушек 1 группы отмечался осложненный антенатальный период. Это согласуется с мнением о том, что в первой половине беременности неблагоприятные воздействия вызывают дисфункцию гонад, вплоть до гипогонадизма, а неблагоприятное воздействие в третьем триместре беременности может вызвать менструальные расстройства в подростковом возрасте [41,180]. Задержке становления овуляторного цикла может содействовать влияние различных стрессовых факторов. Это, возможно, объясняет периферический генез нарушений при ПОМ. На фоне низкой эстрогенизации отмечается снижение выработки ПРЛ (эстрогены усиливают как синтез, так и секрецию ПРЛ, что обусловлено прямым стимулирующим действием на ядерные рецепторы лактотрофных клеток; эстрогены обладают антидофаминовым действием, которое значительно снижает способность дофамина тормозить секрецию ПРЛ). Дефицит прогестерона, возникающий вследствие ановуляции, способствует пролонгированной продукции ЛГ, тестостерона, развитию ранних признаков гиперандрогении, что мы и наблюдаем у девушек с ПОМ. Обращало на себя внимание преобладание уровня адреналина на фоне нормальных значений норадреналина. Вероятно, повышение адреналина у пациенток с ПОМ происходит на фоне хронического стресса и низких значениях ПРЛ, который взаимосвязан с повышением дофамина. Механизм формирования репродуктивных нарушений у девушек-подростков с ПОМ представлен на рисунке 9.



Рисунок 9 - Механизмы формирования ПОМ у девушек-подростков 16-18 лет

Повышенный уровень дофамина угнетает пролактин, усиливая функциональную незрелость репродуктивной системы. В условиях эстрогенного дефицита высокий уровень дофамина приводит к повышению адреналина, ускоряя процесс метилирования - перехода норадреналина в адреналин. Повышение ФСГ и ВИП возможно связано с необходимостью восстановления фолликулогенеза (ВИП является стимулятором роста развивающихся клеток, в т.ч. фолликулогенеза).

Для уточнения патогенетических механизмов, лежащих в основе ПОМ у подростков, и морфологической структуры яичников, связанной с проявлением хронической ановуляции, нами проведен эксперимент [106], в ходе которого было установлено, что пероральное введение самкам крыс-подростков 2-х капель препарата, содержащего фитоаналог дофамина, ежедневно в течение месяца вызывает формирование хронической ановуляции, для которой характерно наличие в структуре яичников множественной атрезии незрелых фолликулов, массивных соединительнотканых прослоек вокруг атретичных фолликулов и гиперплазии текалютеиновых клеток интерстиция [116, 150, 156]. Идея эксперимента базировалась на данных о том, что секреция пролактина находится под тоническим ингибиторным контролем дофамина; при становлении овуляторного цикла у девушек-подростков значительная роль принадлежит ПРЛ. Эксперимент проведен с целью уточнения нарушения морфологической структуры яичников, связанной с проявлениями хронической ановуляции. В результате проведенного эксперимента выявили отсутствие желтых тел, атрезию незрелых фолликулов, что объясняло низкий уровень E_2 , прогестерона и свидетельствовало о периферическом генезе нарушений.

Механизмы, лежащие в основе развития ВОМ представлены на рисунке 10.

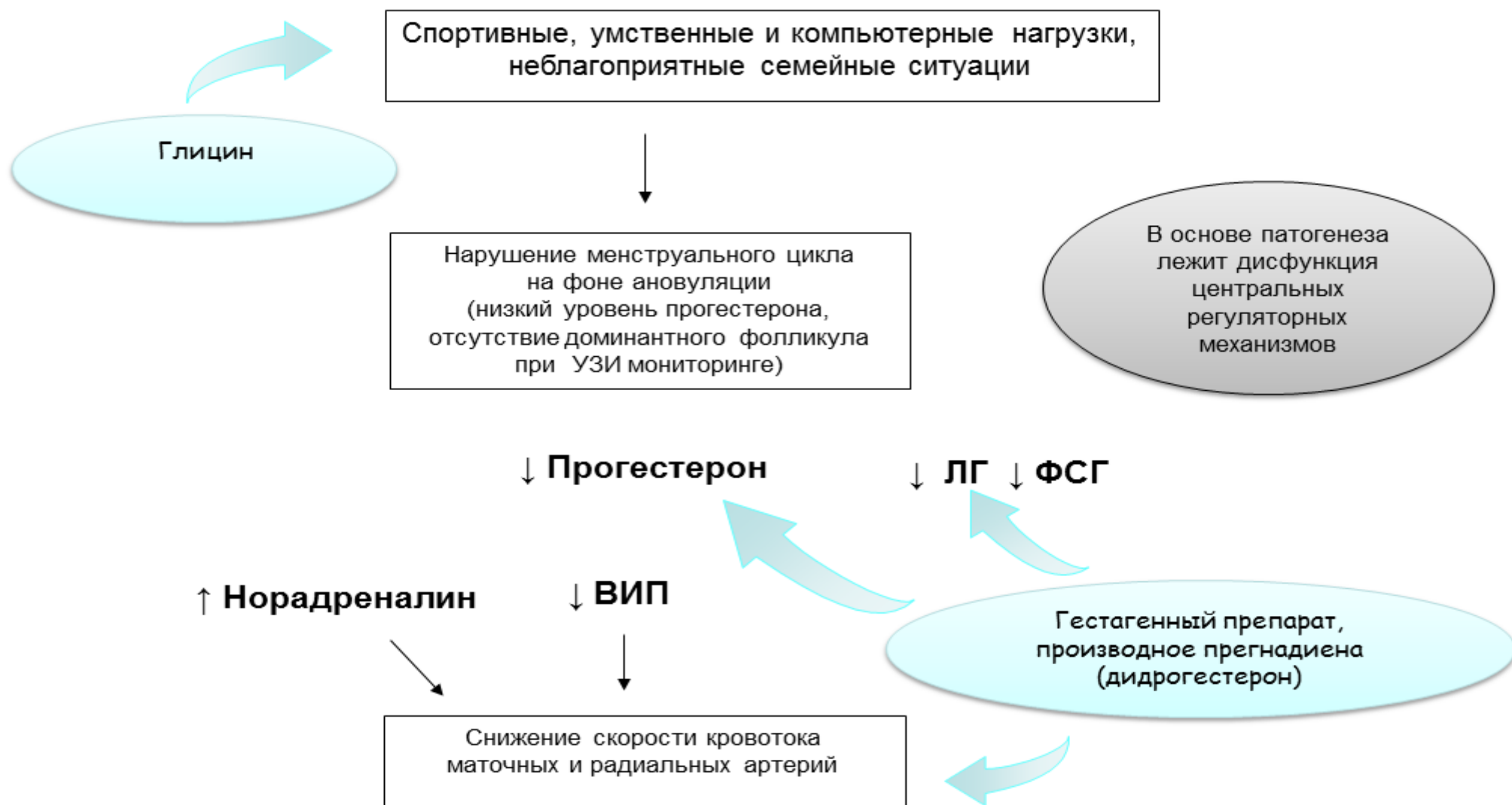


Рисунок 10 - Механизмы формирования ВОМ у девушек-подростков 16-18 лет

При ВОМ были достоверно повышены показатели кортизола, по сравнению с ПОМ и контрольной группой. Глюкокортикоидная активация свидетельствует о напряжении адаптационных механизмов в организме пациенток с ВОМ.

Выявленные расстройства маточной перфузии при ВОМ можно связать с сочетанными вазоконстрикторными эффектами низкого значения ВВП и повышенных параметров норадреналина. Не исключается и роль глюкокортикоидных нарушений, связанных с повышением уровня кортизола.

С учетом выявленных особенностей ПОМ была проведена патогенетическая терапия – эстроген-гестагенный препарат, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, по 1 таблетке в день, в режиме 24+4, 6 месяцев, согласно приложению к приказу МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1272н. Обоснованием выбора препарата служила необходимость профилактики развития поликистозной трансформации яичников и снижение ранних признаков гиперандрогенизации.

При ВОМ предпочтение отдавали гестагенам, обладающим метаболически нейтральным действием (дидрогестерон) по 10 мг 2 раза в сутки, с 11 по 25 день менструального цикла, в течение 6 месяцев.

С учетом антистрессорного действия у всех пациентов, назначали глицин по 100 мг 2 раза в день, сублингвально, 1 месяц.

В качестве контроля терапии через 6 месяцев были исследованы основные параметры гормонального статуса, эхографической картины и гемодинамики у девушек-подростков 1 и 2 групп.

Результаты гормонального фона после проведенной терапии у девушек-подростков с ПОМ представлены в таблице 23.

Приведенные результаты свидетельствуют об улучшении гормонального профиля репродуктивной системы пациенток с ПОМ. Так, отмечалось достоверное снижение уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона, при повышении прогестерона.

Таблица 23

Показатели гормонального статуса после лечения в 1 группе, $M \pm m$

показатель	до лечения	после лечения	контроль
ЛГ, МЕ/л	10,1±0,22*^	6,0±0,51	5,8±0,16
ФСГ, МЕ/л	8,3±0,16*^	5,7±0,7	5,9±0,15
Прогестерон, нмоль/л	0,3±0,08*^	3,4±0,4	3,9±0,12
Пролактин, мМЕ/л	52,9±2,14*^	221,1±0,9	244,9±9,65
Тестостерон, нмоль/л	4,9±0,19*^	2,0±0,7	2,3±0,09
Кортизол, нмоль/л	262,2±13,02^	249,9±8,7	238,3±8,03
Э2, пг/мл	25,7±3,09*^	40,3±0,9	40,7±4,48
Прогестерон, нмоль/л (22-24 день цикла)	1,1±0,08*^	14,2±0,07	15,6±0,12

В таблице 24 отображены результаты гормонального статуса группы 2.

Таблица 24

Показатели гормонального статуса после лечения в 2 группе, $M \pm m$

показатель	до лечения	после лечения	контроль
ЛГ, МЕ/л	2,4±0,06*^	5,0±0,25	5,8±0,16
ФСГ, МЕ/л	3,3±0,06*^	5,5±0,3	5,9±0,15
Прогестерон, нмоль/л	0,5±0,07*^	3,7±0,1	3,9±0,12
Пролактин, мМЕ/л	429±19,92*^	225±0,2	244,9±9,65
Тестостерон, нмоль/л	2,5±0,19	2,4±0,2	2,3±0,09
Кортизол, нмоль/л	747,5±50,5*^	237,0±8,9	238,3±8,03
Э2, пг/мл	40,9±2,18	9,1±0,4	40,7±4,48
Прогестерон, нмоль/л (22-24 день цикла)	1,2±0,07*^	15,8±0,07	15,6±0,12

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$;

* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой;

^ – достоверность различий до и после лечения

Гормональный профиль девушек-подростков с ВОМ после проведенной терапии свидетельствует об улучшении показателей репродуктивной системы. Так, отмечалось достоверное снижение уровня кортизола, при повышении показателей прогестерона, ЛГ и ФСГ.

Для подтверждения формирования второй фазы менструального цикла определяли значение прогестерона после проведенной терапии. Было выявлено, что уровни прогестерона, определяемые на 22-24 день от начала менструации, у пациентов с ОМ после лечения (в 1 группе - $14,2 \pm 0,07$ нмоль/л; во 2 группе – $15,8 \pm 0,07$ нмоль/л) были аналогичными ($p > 0,1$) уровню прогестерона у девушек-подростков контрольной группы ($15,6 \pm 0,12$ нмоль/л), что свидетельствует о становлении овуляторных циклов у девушек-подростков с ПОМ и ВОМ [100].

В таблице 25 представлены размеры эндометрия после лечения в обследуемых группах.

Таблица 25

Параметры эндометрия у девушек-подростков после лечения в
1 и 2 группах, ($M \pm m$)

толщина эндометрия, мм (22-24 дмц)	до лечения	после лечения	контроль
1 группа (ПОМ), n=56	$4,3 \pm 1,6^{*^{\wedge}}$	$7,3 \pm 1,1$	$9,2 \pm 1,2$
2 группа (ВОМ), n=46	$8,7 \pm 1,4$	$8,9 \pm 1,2$	$9,2 \pm 1,2$

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$;

* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой;

^ – достоверность различий до и после лечения.

Приведенные данные свидетельствуют об увеличении толщины эндометрия после проведенного лечения пациенток с ПОМ. Параметры

маточной перфузии через 6 месяцев после проведенного лечения представлены в таблицах 26 и 27.

Таблица 26

Особенности гемодинамики малого таза после лечения в 1 группе, $M \pm m$

Обследуемый показатель		1 группа ПОМ (n=56)		
		до лечения	после лечения	контроль
Arteria uterinae	Систолическая скорость, см/с	18,57±0,39*^	27,6±0,3	29,92±0,36
	Диастолическая скорость, см/с	4,43±0,13*^	8,4±0,2	9,48±0,29
	Средняя скорость, см/с	7,7±0,23*^	16,7±0,4*	18,05±0,28
	S/D	4,37±0,14	3,3±0,2	3,29±0,10
	PI	1,87±0,04	1,38±0,1	1,41±0,26
	RI	0,76±0,01	0,7±0,01	0,69±0,01
Arteria radialis	Систолическая скорость, см/с	9,99±0,16*^	11,5±0,3	11,86±0,22
	Диастолическая скорость, см/с	3,08±0,16*^	4,2±0,16	4,45±0,08
	Средняя скорость, см/с	3,62±0,11*^	6,4±0,2	6,3±0,01
	S/D	3,77±0,21	2,7±0,2	2,72±0,08
	PI	2,00±0,09	1,1±0,1	1,18±0,04
	RI	0,69±0,02	0,59±0,02	0,62±0,01

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$;

* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой;

^ – достоверность различий до и после лечения.

Представленные в таблице 26 данные свидетельствуют о достоверном повышении систолической, диастолической и средней скоростей кровотока, при снижении PI, RI после лечения в 1 группе.

Таблица 27

Особенности гемодинамики малого таза после лечения в 2 группе, $M \pm m$

Обследуемый показатель		2 группа WOM (n=46)		
		до лечения	после лечения	контроль
Arteria uterinae	Систолическая скорость, см/с	18,72±0,44*^	28,7±0,5	29,92±0,36
	Диастолическая скорость, см/с	4,54±0,20*^	9,5±0,2	9,48±0,29
	Средняя скорость, см/с	7,94±0,26*^	17,1±0,2	18,05±0,28
	S/D	4,65±0,31	3,2±0,3	3,29±0,10
	PI	1,83±0,06	1,3±0,5	1,41±0,26
	RI	0,75±0,01	0,75±0,01	0,69±0,01
Arteria radialis	Систолическая скорость, см/с	8,92±0,28*^	11,6±0,24	11,86±0,22
	Диастолическая скорость, см/с	3,22±0,10*^	4,4±0,10	4,45±0,08
	Средняя скорость, см/с	3,36±0,17*^	6,1±0,3	6,3±0,01
	S/D	2,92±0,14	2,6±0,1	2,72±0,08
	PI	1,75±0,08	1,15±0,08	1,18±0,04
	RI	0,62±0,02	0,6±0,01	0,62±0,01

Примечание: значимость различий между группами установлена, $p < 0,05$;

* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой;

^ – достоверность различий до и после лечения.

Анализируя данные таблицы 27 можно сказать о том, что у девушек-подростков с ВОМ достоверно улучшились показатели маточного кровотока: повысились систолическая, диастолическая и средняя скорость кровотока, при снижении PI, RI.

На основании проведенного исследования нами разработан клинико-диагностический алгоритм ведения пациентов с различными формами ОМ (схема 1, 2).

Схема 1

Лечебно-диагностический алгоритм ПОМ



С профилактической целью девушек-подростков с ПОМ и пониженным значением ПРЛ, повышенным уровнем тестостерона в сочетании с мультифолликулярным строением яичников следует выделять в группу риска по развитию СФПКЯ.

Учитывая, что в числе факторов развития ОМ отмечается преобладание стресса, необходим комплекс профилактических мероприятий с участием психологов, неврологов, педагогов.

Схема 2

Лечебно-диагностический алгоритм ВОМ



Девушек-подростков с вторичной ОМ при наличии высокого уровня кортизола (следует выделять в группу риска по развитию ГСПП и вторичной аменореи).

Становление регулярного ритмичного менструального цикла отмечено через 12 месяцев у 93,8% девушек-подростков с ПОМ и у 87,8% девушек-подростков с ВОМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Именно от подрастающего поколения зависит репродуктивный потенциал и демографическая ситуация России, в целом. Отмечается тенденция к уменьшению числа девушек-подростков, приближающихся к репродуктивному периоду, ухудшается их общесоматическое, гинекологическое здоровье, что может пагубно отразиться на их репродуктивной функции [101, 202]. ОМ является распространенным вариантом НМЦ среди современных девушек-подростков, причем в последние годы отмечается неуклонный рост, связанный с нерегулярным или поздним обращением к гинекологу [131, 138, 163, 191]. До сих пор остается дискуссионным вопрос о том, следует относить ОМ к симптому гинекологической патологии или к отдельному заболеванию [131]. Международная классификация болезней X пересмотра International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2006 выделяет ОМ как отдельное заболевание: первичная (N91.3), вторичная (N91.4) и неуточненная (N91.5). По данным зарубежных авторов, критерием установления диагноза ОМ является наличие менее 9 ежемесячных менструальных эпизодов ежегодно [174, 196]. В нашем исследовании мы рассматриваем ОМ как субклиническую стадию развития ранних репродуктивных нарушений, которую необходимо корректировать. Это согласуется с мнением, что современный подход к лечению НМЦ у девушек предусматривает коррекцию именно субклинических стадий и профилактику отдаленных осложнений [61, 63, 158].

Вопросы моноаминовой и нейромедиаторной регуляции при ОМ у девушек-подростков все еще недостаточно изучены [86, 95, 221, 222]. Хотя уточнена роль ВПГ при маточных кровотечениях у девушек-подростков, в генезе некоторых педиатрических и иммунных заболеваниях [110, 118, 215, 236]. Не решена проблема изменения маточной перфузии в условиях

различных форм ОМ, отсутствуют критерии дифференциальной диагностики. При этом в основе разработки оптимальных путей коррекции различных форм ОМ лежит восстановление маточного кровотока на фоне адекватного гормонального статуса.

Огромное значение в экспериментальной медицине уделяется проблеме моделирования на животных гинекологических заболеваний с целью поиска эффективных средств диагностики и терапии [44, 59, 103, 150, 156]. Однако, на сегодняшний день, отсутствует экспериментальная модель первичной ОМ в подростковом возрасте, связанная с развитием хронической ановуляции.

На I этапе исследования проведен ретроспективный анализ распространенности ОМ по данным годовых профилактических осмотров детских гинекологов за 2011-2015 г.г. на основе формы 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения». В результате было выявлено, что наиболее часто в структуре гинекологических заболеваний у девушек-подростков 16-18 лет встречается ОМ. Распространенность ОМ у девушек-подростков за изучаемый период времени увеличилась: при ПОМ с 20,1 до 48,6 %, ВОМ с 34,5 до 69,6 %. Полученные данные свидетельствуют о росте заболеваемости ОМ у девушек-подростков г. Ростова-на-Дону, при этом изменения касаются как первичных, так и вторичных форм ОМ. Хотелось бы отметить, что распространенность ВОМ была в 2013 году в 1,5 раза выше ПОМ. Данные изменения соответствуют общероссийской тенденции [55, 131]. Американская академия педиатрии считает ОМ наиболее распространенной проблемой современных девушек-подростков, признавая гинекологическую экспертизу ключевым элементом врачебного обследования, а данное заболевание самостоятельной нозологической единицей [196].

На II этапе проспективно обследованы 152 девушки в возрасте 16-18 лет, из них 102 с НМЦ по типу ОМ. Все обследованные были разделены на 3 группы: 1 группа – пациентки с ПОМ (56 девушек); 2 группа – пациентки

с ВОМ (46 девушек); 3 группа – контрольная (50 девушек) – практически-здоровые девушки-подростки (I группа здоровья, согласно приказу МЗ РФ 572н от 1.11.2012 г.) с регулярными менструальными циклами. Критериями включения в исследование являлись: установленный диагноз ОМ; временной промежуток после менархе не менее 2-х лет; скудные менструации, менее 3-х дней; отсутствие менструации от 42 дней до 6 месяцев; возраст 16-18 лет; индекс массы тела (ИМТ) $18-30 \text{ кг/м}^2$; девушки-подростки *virgo*. Критерии исключения: предшествовавшее лечение гормональными препаратами; нарушения менструального цикла на фоне органической патологии половых органов и гипоталамо-гипофизарной системы, врожденной дисфункции коры надпочечников, гипоталамо-гипофизарной и яичниковой недостаточности на фоне хромосомных и генных нарушений; наличие соматических и эндокринных заболеваний. Общеклиническое и лабораторное обследование в группах проводилось в сочетании с исследованием гормонального статуса, моноаминов (адреналин, норадреналин), нейромедиатора (ВИП), показателей эхографического исследования матки и яичников, доплерометрии маточных и радиальных артерий.

Возраст обследуемых девушек-подростков проспективных групп: 16-18 лет, соответствует IV-V стадии по Таннеру, юношескому периоду онтогенеза, что дало нам основание считать наших пациенток «девушками-подростками». Средний возраст ($M \pm m; \delta$) у девушек-подростков контрольной группы ($16,4 \pm 0,07; 0,5$ лет) и девушек с ПОМ ($16,4 \pm 0,07; 0,5$ лет); у девушек с ВОМ ($16,7 \pm 0,07; 0,5$ лет) был аналогичным ($p > 0,1$).

Обследованные пациентки предъявляли жалобы на нерегулярный менструальный цикл, скудные менструации, задержку менструации от 42 дней до 6 месяцев и были сопоставимыми в группах как ПОМ, так и ВОМ. Это согласуется с мнением Symphorosa S.C. Chan, Alice K.W. Yiu (2008) о том, что различные формы ОМ имеют сходные характеристики. Однако, в 1 группе продолжительность задержки менструации была достоверно выше ($126,7 \pm 2,5; 5,1$ дней), чем во 2 группе ($75,7 \pm 1,5; 3,1$ дней) ($p < 0,05$).

Продолжительность менструации у девушек с ПОМ составила $2,1 \pm 0,05$ дней, и была достоверно короче, чем у девушек с ВОМ – $4,1 \pm 0,05$ дней ($p < 0,05$).

Объем менструации, определяемый по методу оценки менструальных кровопотерь Янсена (2001), у девушек с ПОМ составил $10,2 \pm 0,05$ балла (в среднем 1-2 прокладки в день) и был достоверно ниже, чем у девушек с ВОМ – $17,3 \pm 0,07$ балла (2-3 прокладки в день) ($p < 0,05$).

В группах с ОМ значительно чаще (в 69,4% случаев), чем в контрольной группе (4% случаев) встречались нарушения развития молочных желез ($p < 0,05$). У 37 (66,1%) девушек с ПОМ отмечалось недоразвитие молочных желез, стадия В III по Таннеру. При ВОМ - нормальное развитие молочных желез (стадия В IV-V по Таннеру). Однако, у 34 (74 %) девушек-подростков с ВОМ отмечалась асимметричность молочных желез.

Угревая сыпь различной степени тяжести выявлена у 22 (39 %) девушек с ПОМ, достоверно чаще, чем у девушек с ВОМ 12 (26,1%) и контрольной группе 6 (12 %). Хотелось бы отметить, что в контрольной группе угревая сыпь была связана с динамикой менструального цикла, т.е. усиливалась или проявлялась перед началом менструации. В отличие от этого в обследованных группах с ОМ менструальной динамики угревой сыпи не было.

Девушки с ВОМ предъявляли жалобы на головные боли (12 случаев, 26,1%), головокружение (3 случая, 6,5%), повышенное потоотделение (10 случаев, 21,7%). В контрольной группе и у девушек с ПОМ отмечались только жалобы на головные боли: при ПОМ (6 случаев, 10,7%), контрольная группа (2 случая, 4%), остальных нарушений не выявлено.

Болезненные менструации отмечали 50% девушек с ПОМ и 54% девушек с ВОМ ($p > 0,1$). Достоверных отличий не выявлено. В контрольной группе признаки дисменореи отсутствовали.

Symphorosa S.C. Chan, Alice K.W. Yiu (2008) утверждают, что большинство пациенток с ПОМ имеют более длительный менструальный

цикл с момента менархе. При этом у 60% данных подростков выявляются признаки ранней гиперандрогенизации (акне, гирсутизм, эхографическая поликистозная трансформация яичников). При ВОМ данные исследователи указывают на частый стресс и интенсивные физические перегрузки. В нашем исследовании мы также отметили наличие признаков гиперандрогении у 67,9% девушек-подростков с ПОМ. Однако, что касается стрессовых факторов, то они были выявлены с одинаковой частотой в обеих обследованных группах с ОМ.

Анализ анамнестических данных показал, что беременности матерей девушек с ПОМ и ВОМ характеризовались осложненным течением. Однако, гестационные нарушения у матерей девушек 1 группы отмечались чаще, чем у матерей девушек 2 группы. Проведенный нами анализ анамнестических данных об антенатальном периоде развития девушек-подростков с ОМ согласуется с мнением Ю.А. Гуркина (2009) [39] о том, что в первой половине беременности неблагоприятные воздействия вызывают дисфункцию гонад, вплоть до гипогонадизма, а неблагоприятное воздействие в третьем триместре беременности может вызвать менструальные расстройства в подростковом возрасте. Charania J.S. и Salaskar V.V. (2014) также связывают формирование ПОМ с любым отклонением нормального внутриутробного развития. При ПОМ мы также отметили значимо частое патологическое течение раннего неонатального периода, чем в других группах. Это, возможно, является следствием нарушений гестационного периода отмеченного выше у пациенток с ПОМ.

При изучении особенностей физического развития было выявлено, что при ПОМ имелась тенденция к более высокому росту по сравнению с аналогичными антропометрическими показателями у девушек-подростков с ВОМ и контрольной группы. Данные изменения можно связать с функциональной незрелостью репродуктивной системы, поскольку стероидные гормоны участвуют в процессах роста костной ткани. Другие

антропометрические показатели (вес, ИМТ) во всех обследуемых группах были аналогичными ($p > 0,1$).

В исследовании обращали внимание на период проявления вторичных половых признаков и последовательность их возникновения. Согласно данным литературы, первоначально в периоде полового созревания появляются вторичные половые признаки, как проявление стероидогенеза в яичниках (формирование молочных желез «телархе» в 10-11 лет, оволосение лобка «пубархе» в 11-12 лет). Далее появляются менструации, при этом сначала менструальный цикл - ановуляторный, затем появляются овуляторные циклы с недостаточностью лютеиновой фазы, и, наконец, устанавливается зрелый, репродуктивный тип функционирования всей системы. Развитие вторичных признаков и формирование женской фигуры происходят под влиянием половых стероидов яичников и надпочечников [160]. У девушек с ВОМ очередность формирования половых признаков была правильная, но изменены их сроки появления, в то время как у девушек с ПОМ выявлены нарушения полового развития - ранее пубархе, позднее телархе и менархе. Пубархе, предшествующее менархе в группе с ПОМ, свидетельствует о гиперандрогенной направленности полового развития данных пациенток. По мнению Ю.А. Гуркина (2009) [39] данные нарушения следует относить к неправильному пубертату, связанному с возможностью развития ранних признаков гиперандрогенного синдрома.

Половое развитие у современных девочек протекает в условиях напряженного учебного процесса, завышенных объемов учебной и физической нагрузки, информационного стресса, иногда перенесенных тяжелых жизненных ситуаций [65].

Нами были проанализированы медико-социальные факторы и выделены наиболее значимые, достоверно чаще встречающиеся при отдельных формах ОМ, а также оказывающие статистически значимое влияние на риск развития ОМ. Так, ведущими факторами риска развития ПОМ являются: патологическое течение антенатального периода, нарушения

полового развития («неправильный пубертат» по Ю.А. Гуркину, 2009) и неблагоприятные семейные ситуации. Значимыми факторами риска развития ВОМ являются: компьютерные, спортивные и умственные нагрузки, неблагоприятные семейные ситуации.

Таким образом, в результате проведенного исследования показана ведущая роль психогенного стресса в развитии ВОМ, антенатальных нарушений в развитии ПОМ.

Учитывая, что в числе факторов развития ПОМ и ВОМ отмечается преобладание различных стрессовых факторов, было решено исследовать показатели гормонов, моноаминов и нейромедиаторов.

При исследовании гормонального статуса было выявлено, что во всех группах с ОМ отмечалось снижение уровня прогестерона, по сравнению с контрольной группой. Прогестерон, определяемый на 22-24 день от начала менструации в контрольной группе и у пациентов с ОМ (в 1 группе - $1,1 \pm 0,08$ нмоль/л; во 2 группе - $1,2 \pm 0,07$ нмоль/л) были ниже ($p < 0,05$), чем у девушек-подростков контрольной группы ($15,6 \pm 0,12$ нмоль/л). Низкий уровень прогестерона свидетельствует об отсутствии овуляторных циклов у девушек-подростков с ПОМ и ВОМ.

При ПОМ, в сравнении с другими обследуемыми группами, были достоверно повышены уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона, в то время как отмечалось снижение показателей ПРЛ и E_2 . Низкий уровень ПРЛ и E_2 свидетельствуют о функциональной незрелости репродуктивной системы девушек-подростков с ПОМ.

При ВОМ были достоверно повышены показатели кортизола и снижены уровни ЛГ, ФСГ, по сравнению с обследуемыми группами.

Обращал на себя внимание высокий уровень кортизола при ВОМ, по сравнению с ПОМ и контрольной группой. Глюкокортикоидная активация свидетельствует о нарушении адаптационных механизмов в организме пациенток с ВОМ.

В контрольной группе уровень гормонов соответствовал общепризнанной возрастной норме, что свидетельствует о завершении формирования репродуктивной системы и становлении менструальной функции в зрелом циклическом ритме.

При оценке изменений содержания катехоламинов у девушек-подростков с различными формами ОМ, был установлен разнонаправленный характер регуляции симпатoadреналовой системы.

При ПОМ обращало на себя внимание преобладание уровня адреналина на фоне нормальных значений норадреналина. Адреналин, в биологическом плане рассматривается как гормон тревоги (напряжения, стресса). Адреналин вызывает возбуждающий эффект всех видов адренорецепторов ($\alpha_{1,2}$ и $\beta_{1,2}$). В частности, воздействуя на α - и β -адренорецепторы яичников адреналин может вызвать развитие хронической ановуляции [86], которая наблюдается в группе с ПОМ. Вероятно, повышение адреналина у пациенток с ПОМ происходит на фоне стрессовых факторов и низких значениях ПРЛ, который взаимосвязан с повышением дофаминовой регуляции. Повышенный уровень дофамина угнетает ПРЛ, усиливая функциональную незрелость репродуктивной системы. В условиях эстрогенного дефицита высокий уровень дофамина приводит к повышению адреналина, ускоряя процесс метилирования - перехода норадреналина в адреналин.

В отличие от этого, при ВОМ выявлено значимое увеличение норадреналина и нормальный уровень адреналина. Данные изменения, возможно, связаны с тем, что у девушек-подростков с ВОМ имеет место повышение кортизола, который свидетельствует о напряжении адаптации на фоне стрессовых ситуаций. Это ведет к увеличению уровня норадреналина, который является гормоном гомеостаза [86, 98]. Кроме того, при нормальных значениях эстрогенов происходит накопление норадреналина с замедлением процесса метилирования - перехода норадреналина в адреналин. Интересно, что действуя на α -адренорецепторы яичников норадреналин может также

вызвать задержку овуляции, которая наблюдается у девушек-подростков с ВОМ.

Показатели ВИП у девушек с ПОМ были достоверно выше, чем в других обследуемых группах. Показатели ВИП у девушек с ВОМ были достоверно ниже, чем в других группах.

ВИП – пептидный регулятор роста и дифференцировки развивающихся клеток репродуктивной системы, тем самым при повышении ВИП (1 группа) или снижении ВИП (2 группа) нарушаются процессы фолликулогенеза и овуляции. ВИП в максимальной концентрации встречается в мочеполовом канале и является вазодилататором, вызывая атропин-резистентное расширение кровеносных сосудов, следовательно, не исключается возможная роль в нарушениях маточной перфузии. ВИП активирует выделение окситоцина гипофизом с одновременным релаксирующим эффектом на сосуды матки, что обеспечивает адекватный маточный кровоток. Это также возможно объясняет расстройства сократительной способности матки и нарушение кровотока.

По данным эхографического исследования матки и яичников при ПОМ выявлялась достоверная тенденция к замедлению формирования размеров матки ($p < 0,05$). Вероятно, данные нарушения взаимосвязаны с нарушениями развития половой системы, повышением уровня андрогенных стероидов и нарушением маточной перфузии. Объем яичников при ВОМ был достоверно больше, чем при ПОМ и контрольной группе ($p < 0,05$). При ПОМ толщина эндометрия была значимо ниже, чем при ВОМ. Это дало нам обоснование к назначению гормональной терапии (КОК) при ПОМ и отсутствие показаний к терапии эстрогенами при ВОМ.

При доплерометрии у пациенток с ПОМ и ВОМ, по сравнению с контрольной группой, установлено достоверное снижение систолической, диастолической и средней скоростей кровотока, увеличение индекса резистентности и пульсового индекса в *arteria uterinae*, *arteria radialis*. Механизмы нарушений маточной гемодинамики при ПОМ можно объяснить

следующим образом: ВИП является мощным вазодилататором и данные сосудистые расстройства протекают на фоне патологической вазодилатации. Повышение уровня адреналина, который воздействуя на α_2 – адренорецепторы, вызывает процесс активации агрегации тромбоцитов, также приводит к нарушению маточной перфузии. Комплексное воздействие повреждающих факторов приводит к снижению скорости кровотока, повышению пульсационного индекса и индекса резистентности в группе с ПОМ.

Механизмы расстройства маточной перфузии при ВОМ можно связать с сочетанными вазоконстрикторными эффектами ВИП и норадреналина. Не исключается и роль глюкокортикоидных нарушений, связанных с повышением уровня кортизола. Несмотря на выявленное разнонаправленное действие моноаминов (повышение адреналина при ПОМ и повышение норадреналина при ВОМ) и ВИП (патологическая вазодилатация при ПОМ и вазоконстрикция при ВОМ), данные нарушения приводят к расстройству маточной перфузии при всех формах подростковой ОМ. Выявленные нарушения требуют разработки методов коррекции нейромедиаторных расстройств, направленных на улучшение маточной перфузии при различных формах ОМ у девушек-подростков.

Методы лечения пациенток с ПОМ и ВОМ характеризовались различными подходами к коррекции. При ПОМ для профилактики развития поликистозной трансформации яичников, купирования андрогензависимых кожных симптомов и нормализации уровня тестостерона назначали фиксированную комбинацию эстроген-гестагенного препарата (этинилэстрадиол 20 мкг и дроспиренон 3 мг, по 1 таблетке в день, в режиме 24+4, 6 месяцев). При ВОМ предпочтение отдавали гестагенам, обладающим метаболически нейтральным действием (дидрогестерон) по 10 мг 2 раза в сутки, с 11 по 25 день менструального цикла, в течение 6 месяцев. С учетом антистрессорного действия у всех пациентов, назначали глицин по 100 мг 2 раза в день, сублингвально, 1 месяц.

С целью оценки эффективности оптимизации лечения ПОМ и ВОМ по предлагаемой нами дифференцированной схеме коррекции исследовали параметры гормонального профиля, эхографической картины и доплерометрии маточной перфузии через 6 месяцев после лечения. Срок наблюдения составил 12 месяцев. Полученные результаты свидетельствуют об оптимизации гормонального статуса репродуктивной системы и маточной гемодинамики у пациенток с ОМ после проведения дифференцированного лечения. У 93,8% девушек-подростков с ПОМ и у 87,8% девушек-подростков с ВОМ при диспансерном наблюдении в течение 12-ти месяцев после лечения установился регулярный ритмичный менструальный цикл.

Таким образом, ОМ - это не только частое проявление НМЦ у девушек-подростков, но и важная проблема расстройств моноаминовой и нейромедиаторной регуляции. Проведенное исследования открывает новые представления о взаимосвязях в регуляции репродуктивной системы, показывает неизученные клинко-диагностические и терапевтические особенности ОМ, связанные с восстановлением маточной перфузии, и может на современном этапе помочь практическим врачам акушерам-гинекологам, педиатрам, эндокринологам оптимизировать профилактику, диагностику и лечение пациенток с ОМ.

ВЫВОДЫ

1. Анализ данных медико-статистического исследования за период 2011-2015 гг. показал, что у девушек-подростков г. Ростова-на-Дону отмечается прогрессивный рост различных клинических форм ОМ. При этом у подростков распространенность первичной ОМ увеличилась в 2,4 раза (с 20,1 до 48,6‰), вторичной ОМ - в 2 раза (с 34,5 до 69,6‰).
2. При первичной ОМ в пубертатном периоде отмечается отклонение от нормы длительности менструального цикла до $126,7 \pm 2,5; 5,1$ дней, длительности менструальных кровотечений - $2,1 \pm 0,05; 0,1$ дней и среднего

объема менструальной крови - $10,2 \pm 0,05$; 0,4 балла. При этом у 66,1% пациенток выявлено замедленное развитие молочных желез, у 40% - угревая сыпь и признаки гирсутизма ($15,6 \pm 1,6$ баллов). При вторичной ОМ у девушек-подростков характерно отклонение от нормы длительности менструального цикла до $75,7 \pm 1,5$; 3,1 дней, длительности менструальных кровотечений - $4,1 \pm 0,05$; 0,5 дней и среднего объема менструальной крови - $17,3 \pm 0,07$; 1,5 балла. У 73,9% пациенток отмечается асимметричность развития молочных желез, у 26,1% - угревая сыпь.

3. Проведенная оценка силы связи между предиктором и исходом с определением отношения шансов и относительного риска показала, что среди ведущих факторов риска при первичной ОМ первое ранговое место имеет неблагоприятное течение антенатального периода [57,1 %, OR=19,64 (12,12-22,11), $p=0,041$], второе – нарушения полового развития в препубертате [28,6 %, OR=12,14 (8,05-15,01), $p=0,021$], третье – семейные конфликты [21,4 %, OR=9,4 (7,12-11,11), $p=0,041$]; при вторичной ОМ - первое ранговое место заняли семейные конфликты [34,8 %, OR=18,11 (9,05-22,11), $p=0,047$], второе – компьютерные нагрузки [56,5 %, OR=14,14 (6,05-17,10), $p=0,041$], третье – учебные перегрузки (соревнования, олимпиады) [34,8%, OR=11,14 (3,12-52,11), $p=0,022$].

4. Исследование нейрогормонального профиля выявило отсутствие овуляции у всех обследуемых пациенток с ОМ, что подтверждено показателями прогестерона на 22-24 день от начала менструации при первичной ОМ - $1,1 \pm 0,08$ нмоль/л и вторичной ОМ - $1,2 \pm 0,07$ нмоль/л, достоверно ниже, чем в контрольной группе ($15,6 \pm 0,12$ нмоль/л) ($p < 0,05$). При первичной ОМ установлено повышение уровней ЛГ ($10,1 \pm 0,22$ МЕ/л), Т ($4,9 \pm 0,19$ нмоль/л), при снижении ПРЛ ($52,9 \pm 2,14$ мМЕ/л), E_2 ($25,7 \pm 3,09$ пг/мл) и кортизола ($142,2 \pm 13,02$ нмоль/л). При этом отмечалось повышение концентраций адреналина ($4,5 \pm 0,18$ нмоль/л) и ВИП ($235,3 \pm 10,73$ нг/мл). При вторичной ОМ отмечено повышение концентрации кортизола ($747,5 \pm 50,53$ нмоль/л), при снижении уровней ЛГ ($2,4 \pm 0,06$ МЕ/л), ФСГ ($3,3 \pm 0,06$ МЕ/л).

Кроме того, определено значимое увеличение концентрации норадреналина ($4,4 \pm 0,16$ нмоль/л) на фоне снижения ВИП ($17,7 \pm 1,3$ нг/мл).

При всех клинических формах ОМ у девушек-подростков выявлены нарушения гемодинамики матки: снижение средней скорости кровотока, повышение пульсационного индекса, индекса резистентности маточных и радиальных артерий.

5. Разработанный клинико-диагностический алгоритм лечения различных форм ОМ с применением комплексной коррекции, включающей использование эстроген-гестагенного препарата, содержащего этинилэстрадиол и дроспиренон при первичной ОМ и дидрогестерона при вторичной ОМ на фоне антистрессорной терапии позволяет восстановить менструальную функцию у 93,8% девушек-подростков с первичной ОМ и у 87,8% девушек-подростков с вторичной ОМ.

Практические рекомендации

1. Рекомендовать при отклонениях от нормы длительности менструального цикла от 42 дней до 6 месяцев у девушек в возрасте 16 - 18 лет проводить дифференциальную диагностику клинических форм заболевания, согласно приведенному в работе диагностическому алгоритму.
2. К ведущим факторам риска развития первичной ОМ следует относить неблагоприятное течение антенатального периода, преждевременное пубархе и семейные конфликты; вторичной ОМ - семейные конфликты, компьютерные нагрузки, учебные перегрузки (соревнования, олимпиады).
3. Девушек-подростков с первичной ОМ, повышенным уровнем тестостерона ($4,9 \pm 0,19$ нмоль/л), в сочетании с мультифолликулярным строением яичников следует выделять в группу риска по развитию СФПКЯ. Девушек-подростков с вторичной ОМ при наличии высокого уровня кортизола ($142,2 \pm 13,02$ нмоль/л) - к развитию ГСПП и вторичной аменореи.

4. При отклонениях от нормы длительности менструального цикла от 42 дней до 6 месяцев у девушек в возрасте 16-18 лет на фоне дисфункции нейрогормонального профиля использовать комплексную коррекцию. При первичной ОМ с учетом высокого уровня тестостерона ($4,9 \pm 0,19$ нмоль/л) назначать эстроген-гестагенный препарат, содержащий этинилэстрадиол 20 мкг и дроспиренон 3 мг, по 1 таблетке в сутки, в режиме 24+4, 6 месяцев. При вторичной ОМ и нормоэстрогении применять дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день, с 11 по 25 дни менструального цикла, 6 месяцев. При всех формах подростковой ОМ, учитывая наличие стрессорных реакций, следует назначать глицин по 100 мг 2 раза в день сублингвально, в течение 1 месяца, 3 курса в год.

5. У девушек-подростков с ОМ наряду со сбором анамнестических данных по течению антенатального периода, медико-социальных особенностей, оценки полового развития, определения нейрогормонального профиля, эхографического исследования матки и яичников, маточного кровотока необходимо включать психологические методики для исследования личностных особенностей пациенток, консультации психотерапевта, которые необходимы для создания атмосферы эмоциональной поддержки, снижающей тревогу и повышающей комплаентность.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИП – вазоинтестинальный пептид

ВНС – вегетативная нервная система

ВОМ – вторичная олигоменорея

ГнРГ - гонадотропный релизинг гормон

ГСПП – гипоталамический синдром пубертатного периода

ГЧ – гирсутое число

ИМТ - индекс массы тела

КОК - комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ - лютеинизирующий гормон

НАРО - неспецифические адаптационные реакции организма

НМЦ – нарушения менструального цикла

ОМ – олигоменорея

ПОМ – первичная олигоменорея

ПРЛ - пролактин

СФПЯ – синдром формирующихся поликистозных яичников

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ЦНС - центральная нервная система

E₂ - эстрадиол

PI – пульсационный индекс

RI – индекс резистентности

SD - систоло-диастолическое соотношение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Р.Г. Условия и образ жизни как факторы риска нарушений репродуктивного здоровья у учащихся девушек 15–18 лет с дефицитом массы тела / Р.Г. Абдуллаева, М.Б. Хамошина, Е.В. Радзинская // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологической науки и практического здравоохранения: сборник материалов конференции с международным участием. - Судак, 2009. - С. 3–6.
2. Абдурахманова, Ф.М. Эндокринные нарушения у девушек, перенесших психоэмоциональный стресс / Ф.М. Абдурахманова, З.Х. Рафиева // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2009. - № 4. - С. 51-54.
3. Аветисян, З.Е. Взаимосвязь биохимических и психофизиологических показателей у студентов с разными психологическими типами личности / З.Е. Аветисян, О.Л. Максимов, С.Н. Белик, Г.Е. Ванян // Молодой ученый. – 2016. - №18-1 (122). – С. 39-41.
4. Агарков, В.А. Социокультурные и психодинамические аспекты нарушений формирования образа тела и становления репродуктивной системы у девочек-подростков / В.А. Агарков, С.А. Бронфман, Л.М. Кудаева, Е.В. Уварова, К.В. Самохвалова, У.Н. Цветкова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2012. - № 4. - С. 70-80.
5. Адамадзе, К.Б. Оценка нарушений репродуктивной функции с учетом психовегетативной регуляции при гипоталамической дисфункции пубертатного периода у девочек-подростков / К.Б. Адамадзе, М.Г. Салий, И.Ю. Налимова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2013. - № 4. - С. 108-113.
6. Адамян, Л.В. Оперативная гинекология детей и подростков / Л.В. Адамян, Е.А. Богданова. – М.: ЭликсКом, 2004. - 208 с.
7. Айламазян, Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы. - М.: МЕДпресс, 2007. - 512 с.

8. Алтчек, А. Гинекологический подход к детям, подросткам и молодым пациенткам / А. Алтчек, Е.В. Уварова; под ред. Е.В. Уваровой // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2011. - № 1. - С. 12-19.
9. Андреева, В.О. Роль эндокринных и иммунных нарушений в генезе олигоменореи и аменореи у девочек-подростков при нервной анорексии / В.О. Андреева, М. А. Левкович, Н. А. Карпущенко, А. А. Машталова, И. А. Герасимова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011 . -№ 2. - С. 11-15.
10. Андреева, В.О. Состояние системной продукции факторов роста у пациенток с маточными кровотечениями и олигоменореей в пубертате / В.О. Андреева, А.А. Машталова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2012. - № 6. - С. 16-24.
11. Андреева, В.О. Роль факторов апоптоза в патогенезе олигоменореи и маточных кровотечений пубертатного периода / В.О. Андреева, А.А. Машталова // Вестник СПбГУ. – 2011. - Сер. 11. - Вып. 4. - С. 69-80.
12. Андреева, В.О. Тактика ведения девочек-подростков с дисфункцией яичников и избыточной массой тела / В.О. Андреева, Л.Ю. Шабанова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2011. - № 1. - С. 26-35.
13. Антонов, О.В. Оценка и анализ физического развития детей и подростков / О.В. Антонов, Е.В. Богачева, И.В. Антонова, А.А. Вельматова, А.Л. Кузьмина, Г.П. Филиппов, Е.В. Мурашев // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27. - № 4. - С. 20-24.
14. Аталян, А.В. Состояние основных звеньев нейроэндокринной системы у женщин с гиперпролактинемией и различным статусом фертильности / А.В. Аталян // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 11–16.
15. Баранов, А.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина. – М.: Научный центр здоровья детей РАМН, 2008. – 216 с.
16. Баранов, А.А. Изучение качества жизни в педиатрии / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская. - М.: Союз педиатров России, 2010. - 272 с.

17. Бармина, И.И. Макропролактинемия: клинические проявления, диагностика, тактика ведения автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 / Бармина И.И. – Москва, 2009. – 22 с.
18. Белик, С.Н. Медико-социальная характеристика юных девушек с различными клиническими формами предменструального синдрома / С.Н. Белик, И.В. Подгорный, Т.В. Жукова, А.Р. Квасов, З.Е. Аветисян // В мире научных открытий. – 2015. – № 10. – С. 414–424.
19. Белик, С.Н. Место синдрома хронической усталости среди факторов риска нарушения репродуктивного потенциала молодежи / С.Н. Белик, И.В. Подгорный, Ю.В. Можинская, Т.В. Жукова, О.А. Свинтуховский // Сборник конференции НИЦ Социосфера. – 2016. – № 23. – С. 44–47.
20. Белоконь, И.П. Реализация репродуктивной функции у женщин с первичным дефицитом эстрогенов гонадного генеза / И.П. Белоконь, Е.В. Уварова, И.А. Киселева, К.А. Яворовская, З.С. Ходжаева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4-2. – С. 109-115.
21. Белоусов, Д.М. Ультразвуковой и доплерометрический мониторинг эффективности предгестационной подготовки эндометрия / Д.М. Белоусов, Е.С. Силантьева, С.А. Мартынов, П.А. Кирющенко, Е.В. Жаров, О.Л. Шишканова, Э.А. Шагербиева // Акушерство и гинекология – инфо. – 2006. – № 2. – С. 30-34.
22. Белоцерковцева, Л.Д. Оценка эффективности дифференцированных подходов к лечению гипоменструального синдрома у девочек-подростков / Л.Д. Белоцерковцева, Ю.И. Майер, А.З. Зайнутдинова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2012. – №12. – С. 41-48.
23. Белоцерковцева, Л.Д. Клинико-лабораторные особенности и дифференцированный подход к лечению олигоменореи у девочек-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода / Л.Д. Белоцерковцева, Ю.И. Майер, А.З. Мурзаева, А.В. Петрова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2013. – №16. – С. 23-28.

24. Богданова, Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 332 с.
25. Богданова, П.С. Синдром гиперандрогении у девочек пубертатного возраста / П.С. Богданова, М.А. Карева М.А. // Проблемы эндокринологии. - 2010. - Т. 56. - № 6. - С. 48-54.
26. Богомолова, Е.С. Оценка физического развития детей и подростков г. Нижнего Новгорода: методические указания / Е.С. Богомолова [и др.]. – Нижний Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2011. – 80 с.
27. Бронфман, С.А. Опыт применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина в лечении вторичной нормогонадотропной аменореи / С.А. Бронфман, Е.В. Уварова, В.А. Агарков, К.В. Самохвалова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2010. - Т. 8. - № 1. - С. 32-33.
28. Бронфман, С.А. Вторичная нормогонадотропная аменорея: этиопатогенетические аспекты негормонального лечения (литературный обзор) / С.А. Бронфман, Л.М. Кудаева // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. №4
29. Булганина, О.В. Определение основных причин расстройств менструаций гипоталамического генеза в пубертатном периоде / О.В. Булганина, Е.Е. Григорьева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2012. - № 2. - С. 21-27.
30. Буралкина, Н.А. Современные представления о репродуктивном здоровье девочек (Обзор литературы) / Н.А. Буралкина, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2010. - № 2. - С. 12-31.
31. Буралкина, Н.А. Параметры овариального резерва девочек 15-17 лет с гармоничным половым и физическим развитием // Н.А. Буралкина, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2010. - № 3. - С. 20-28.

32. Буралкина, Н.А. Овариальный резерв у здоровых девочек-подростков / Н.А. Буралкина, Е.В. Уварова / Педиатрическая фармакология. - 2010. - Т. 7. - № 5. - С. 38-43.
33. Буралкина, Н. А. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья девочек-подростков республики Мордовия: монография / Н. А. Буралкина, Е.В. Уварова. – Саранск, 2010. - 227 с.
34. Василевская, Л.Н. Гинекология от пубертата до постменопаузы / Л.Н. Василевская, В.И. Грищенко, Н.А. Щербина, В.П. Юровская; под ред. акад. РАМН, проф. Э.К. Айламазяна. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 2-е изд., доп. – 495 с.
35. Вострикова, Т.В. Научное обоснование путей оптимизации репродуктивного здоровья девушек-подростков в современных условиях / Т.В. Вострикова, М.Г. Лебедева, М.Б. Хамошина и др. // Мать и дитя : материалы X Юбилейного Всероссийского научного форума. – М., 2009. – С. 486–487.
36. Гаркави, Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. – М.: «ИМЕДИС», 1998. – 656 с.
37. Геворкян, М.А.. Контрацептивные и лечебные эффекты дроспиренонсодержащего гормонального контрацептива с режимом 24/4 / М.А. Геворкян, И.Б. Манухин, М.И. Кузнецов, С.О. Смирнова // Гинекология. - 2013. - Т. 15. - № 3. – С. 14-16.
38. Гончарова, С.В. Особенности формирования репродуктивного потенциала у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. - Челябинск, 2011. -135 с.
39. Гречко, Е.Ю. Прогнозирование, профилактика и оптимизация терапии нарушений менструального цикла у девочек-подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Гречко Е. Ю. - Ростов-н/Д, 2010. – 44 с.

40. Григоренко, Ю.П. Обоснование эффективности пробы с гестагенсодержащими препаратами в алгоритме обследования подростков с олиго- и аменореей / Ю.П. Григоренко. Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2010. - № 3. - С. 29-34.
41. Гуркин, Ю.А. Детская и подростковая гинекология / Ю.А. Гуркин. - М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 698 с.
42. Данилова И.М. Репродуктивный потенциал девочек-подростков Алтайского края : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Омск, 2008. – 24 с.
43. Данькова, И.В. Прогнозирование репродуктивного потенциала у девочек, родившихся с задержкой внутриутробного развития / И.В. Данькова, С.В. Гончарова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2013. - № 5. - С. 32-39.
44. Дедов, И.И. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.В. Чеботникова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 4. – С. 3–8.
45. Дильмухаметова, Л.К. Роль норадреналина в регуляции дофамин-продуцирующих нейронов аркуатного ядра у крыс // Российский физиологический журнал. - 2012. - №12. – С. 1507-1519.
46. Дудникова, Э.В. Роль половых стероидов в формировании кислотозависимых заболеваний у детей в начале полового созревания / Э.В. Дудникова, Е.В. Нестерова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2010. - № 5. - С. 105.
47. Дудникова, Э.В. Роль симпатoadреналовой системы в патогенезе кислотозависимых заболеваний у детей / Э.В. Дудникова, Е.В. Нестерова // Лечение и профилактика. - 2011. - № 1. - С. 26-30.
48. Дудникова, Э.В. Влияние стадий полового развития на активность кортизола у детей с хроническим гастродуоденитом в сочетании с

- гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Э.В. Дудникова, И.В. Панова, С.Х. Домбаян // Врач-аспирант. - 2011. - Т. 48. - № 5. - С. 484-492.
49. Думанская, Ю.А., Состояние костной ткани у девочек-подростков с нарушением менструальной функции / Ю.А. Думанская, И.Е. Зацерская // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. - 2011. - № 6. - С. 47-52.
50. Жуковец, И.В. Особенности формирования репродуктивной системы у девочек с дисфункцией гипоталамуса / И.В. Жуковец, Т. С. Быстрицкая // Доктор.Ру. – 2012. - № 1 (69). - С.52-55.
51. Журтова, И.Б. Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: оптимизация методов диагностики и лечения : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.08. – М., 2012. – 33 с.
52. Ипатова, М.В. Восстановительное физиолечение детей и подростков с гинекологической патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – М., 2010. – 22 с.
53. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.И. Кулакова. – Вып. 2. - М.: 2008. - 560 с.
54. Коколина, В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста. - М.: Медпрактика-М, 2005. - 340 с.
55. Коколина, В.Ф. Детская и подростковая гинекология. - М.: Медпрактика-М, 2012. - 640 с.
56. Колодяжная, Е.Г. К вопросу о этиопатогенезе развития репродуктивных нарушений на фоне хронического пиелонефрита у девушек-подростков (Обзор литературы) / Е.Г. Колодяжная, Ю.Ю. Чеботарева, Г.М. Летифов // Медицинский вестник Юга России. - 2014. - № 3. - С. 43-46.
57. Корневский, А.В. Нарушение гипоталамической регуляции репродуктивных циклов при воздействии неблагоприятных экологических факторов: автореф. дис.... д-ра биол. наук: 03.03.01; 03.01.04 / Корневский Андрей Валентинович. – СПб., 2015. – 47 с.

58. Коростелева, А.А. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков (по данным диспансеризации) / А.А. Коростелева, У.В. Обозная // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. - Т. 3. - № 2. - С. 311.
59. Красовский, Г.Н. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека / Г.Н. Красовский, Ю.А. Рахманин, Н.А. Егорова. – М.: Медицина, 2009. - 208 с.
60. Кузнецова, И.В. «Половая жизнь» головного мозга. ПМС: возможности гормональной коррекции психоэмоциональных расстройств // Информационный бюллетень. - М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – С. 37-41.
61. Кузнецова, И.В. Функциональные нарушения менструального цикла: происхождение, клинические варианты, возможности терапии / И.В. Кузнецова, Н.Х. Хаджиева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010, т.9, №1. - С. 35-44.
62. Кузнецова, И.В. Эффективность дюфастона в терапии нарушений менструального цикла на фоне ожирения у подростков / И.В. Кузнецова, Е.Е. Евстигнеева, Д.О. Санта-Мари Фернандес // Акушерство и гинекология. - 2006. - № 6. - С. 39-43.
63. Кузнецова, И.В. Девочка-подросток как пациент. Эндокринная гинекология физиологического пубертата: оптимальный минимум коррекции / И.В. Кузнецова. — Информационный бюллетень. Редакция журнала StatusPraesens. - 2014. - 20 с.
64. Кузнецова, И.В. Нарушения менструального цикла у подростков и молодых женщин с ожирением / И.В. Кузнецова, В.М. Михаэлянц, Д.О. Санта-Мария-Фернандес, Е.П. Гитель // Ожирение и метаболизм. – 2010. - № 4. – С. 29-34.
65. Кузнецова, И.В. Стресс и фертильность / И.В. Кузнецова, В.М. Михаэлянц, Д.О. Санта-Мария-Фер врач и пациент // Женская консультация. Экстравыпуск. – 2015. - С. 11-13.
66. Кузнецова, И.В. Контрацептивные и лечебные эффекты комбинированных оральных противозачаточных средств, содержащих дроспиренон / И.В. Кузнецова // Гинекология. – 2011. - № 3. - С. 47-52.

67. Кузнецова, И.В. Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом / И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, В.В. Диль, А.М. Гринева // Акушерство гинекология. – 2015. – С. 70-77.
68. Кулаков, В.И. Гинекология: национальное руководство / В.И. Кулаков, Г.М. Савельева, И.Б. Манухин. - Издательская группа «ГЭОТАР - Медиа», 2009. – 1088 с.
69. Кулаков, В.И. Руководство по гинекологии детей и подростков / В.И. Кулаков, Е.А. Богданова. - М.: «Триада-Х», 2005. - 336 с.
70. Кулаков, В.И. Основные тенденции изменения репродуктивного здоровья девочек в современных условиях / В.И. Кулаков, И.С. Долженко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. - №1. – С. 22-28.
71. Куликов, А.М. Современные медико-социальные технологии охраны здоровья подростков и молодежи / А.М. Куликов, В.П. Медведев, П.Н. Кротин / Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2010. – С. 106-115.
72. Кучма, В.Р. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» как инструмент охраны и укрепления здоровья подростков / В.Р. Кучма, И.К. Рапопорт // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2011. - № 2. – С. 11-21.
73. Кучма, В.Р. Тенденции роста и развития московских школьников старшего подросткового возраста на рубеже тысячелетий / В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева, Ю.А. Ямпольская // Гигиена и санитария. – 2009. – № 2. – С. 18–20.
74. Лабыгина, А.В. Гиперпролактинемия у девочек-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода / А.В. Лабыгина, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина, Е.Е. Храмова, Л.М. Лазарева, Л.Ф. Шолохов, Т.Л. Олифиренко, Е.С. Шаульская // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2011. № 1. – Т. 44. – С. 51-54.
75. Лабыгина, А.В. Функционирование гипофизарно-яичниково-надпочечниковой оси и структура фракций пролактина у девочек-подростков

с гиперпролактинемией различного генеза / А.В. Лабыгина, Л.М. Лазарева, Л.В. Сутурина, Л.И. Колесникова, Л.Ф. Шолохов, Е.Е. Храмова, Т.Л. Олифиренко, Е.С. Шаульская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. - № 3. – Т. 85. - Часть 1. - С. 36-40.

76. Левенец, С.А. Гормонально–метаболический статус у девочек-подростков с первичной олигоменореей на фоне оптимальной массы тела и ее дефицита / С.А. Левенец, Д.А. Кашкалда, Н.А. Удодикова // Украинский журнал детской эндокринологии. – 2013. - № 2 (5). – С. 5-8.

77. Лебедева, М.Г. Медико-социальные и социально-географические особенности формирования репродуктивного здоровья девушек-подростков: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Лебедева М.Г. - М., 2010. 23 с.

78. Летифов, Г.М. Особенности формирования репродуктивной системы и гормонального статуса у девушек-подростков 16-18 лет, страдающих хроническим пиелонефритом / Г.М. Летифов, Ю.Ю. Чеботарева, Е.Г. Колодяжная // Нефрология. - 2014. - № 5. - С. 59-62.

79. Лещенко, О.Я. Репродуктивный потенциал современного человека / О.Я. Лещенко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2013. - № 5. - С. 10-19.

80. Логачева, Т.М. Варикозное расширение вен малого таза у девочек-подростков с полименореей / Т.М. Логачева, Д.А. Бижанова, Т.Г. Дядик, Ю.А. Поляев, Р.В. Гарбузов // Детская больница. – 2010. - №4. – С. 69 -72.

81. Лысяк, Д.С. Роль прегравидарной подготовки женщин репродуктивного возраста с олигоменореей в пубертатном периоде в профилактике осложнений беременности / Д.С. Лысяк, Н.Н. Штель // Вестник Российского университета дружбы народов. - 2011. - № 5. - С. 236-242.

82. Мартыш, Н.С. Клинико-эхографические особенности воспалительных процессов внутренних половых органов у девочек / Н.С. Мартыш // «SonoAce-Ultrasound». – 2005. - №13. – С. 33-35.

83. Манухин, И. Б. Синдром поликистозных яичников / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Н.Е. Кушлинский. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2004. - 192 с.
84. Мильниченко, Г.А. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин / Г.А. Мильниченко, Е.И. Марова, Л.К. Дзеранова, В.В. Вакс // Институт клинической эндокринологии. – М: 2007. – 33 с.
85. Насырова, Р.Ф. Психическое здоровье и качество жизни женщин с олигоменореей / Р.Ф. Насырова, Л.С. Сотникова, Е.Н. Савиных, И.Е. Куприянова, В.Я. Семке // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - Т. 26. - № 1-1. - С. 102-105.
86. Овсянников, В.Г. Онтогенетические особенности центральных аминергических механизмов в норме и при острой соматической боли. Ростов - н/Д.: Учебная типография РостГМУ, 2012. - 116 с.
87. Озерская, И.А. Эхография репродуктивной системы девочки, подростка, девушки / И.А. Озерская, М.И. Пыков, Н.В. Заболотская. – М.: Видар-М, 2007. – 344 с.
88. Орлова, В.С. Эпидемиология нарушений менструальной функции девушек –подростков на популяционном уровне / В.С. Орлова, И.В. Калашникова, О.В. Моцная // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII. - Вып. 3. - С. 67-74.
89. Орлова, Е.А. Нейропептиды и «нейрогенное воспаление» в патогенезе крапивницы / Е.А. Орлова // Аллергология. – 2011. - № 3 (51). - С. 98 – 103.
90. Основные тенденции здоровья детского населения России / под ред. А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого. - М.: Союз педиатров России, 2011. - 116 с.
91. Панова, И.В. Особенности эндокринного статуса детей I и II групп здоровья в начале полового созревания с учетом типологических особенностей вегетативной нервной системы / И.В. Панова, Э.В. Дудникова // Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - № 3 (132). - С. 108-114.
92. Панова, И.В. Эндокринный статус у мальчиков и девочек с хронической воспалительной патологией верхних отделов пищеварительного

- тракта в период становления пубертата / И.В. Панова, Э.В. Дудникова, С.Х. Домбаян // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 12-1. - С. 117-120.
93. Панова, И.В. Гормональный статус, вегетативная нервная система и некоторые эндотелиальные факторы у детей I и II группы здоровья в период становления пубертата / И.В. Панова, Э.В. Дудникова, С.Х. Домбаян // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 5. - С. 45.
94. Паренкова, И.А. Качество жизни у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла / И.А. Паренкова, В.Ф. Коколина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2012. - № 1. - С. 46-56.
95. Петров, Ю.А. Состояние симпато-адреналовой системы при маточных кровотечениях пубертатного периода / Ю.А. Петров, Д.А. Султанова // Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения: Материалы региональной научно-практической конференции. – Ростов-н/Д, 2013. – С. 85-87.
96. Петров, Ю.А. Скэнar-терапия при коррекции нарушений становления менструального цикла у девочек-подростков / Ю.А. Петров, Ю.Ю. Чеботарева, Д.А. Султанова, И.Г. Елесина // журнал «Репродуктивное здоровье детей и подростков», Москва. – 2013. №4. – С. 60-61.
97. Подзолкова, Н.М. Эндокринное бесплодие: от программируемого зачатия до экстракорпорального оплодотворения / Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова, Ю.А. Колода. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2015. - 112 с.
98. Покровский, В.М. Физиология человека / под ред. В.М. Покровский, Г.Ф. Коротько. – М: Медицина, 2003. – Т. 1. - 448с. – Т. 2. – 368 с.
99. Пугина, Е.В. Вегетативная дистония и нарушения менструальной функции у девушек-подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. - Иркутск, 2010. - 46 с.
100. Пугина, Е.В. Состояние менструальной функции у девушек-подростков с нарушением вегетативных регуляций / Е.В. Пугина, Е.Е. Храмова,

В.В. Долгих, Д.В. Кулеш, В.П. Ильин //Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. - С. 38-40.

101. Радзинский, В.Е. Девушки-подростки РФ: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала (Обзор литературы) / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, М.П. Архипова, О.Д. Руднева, И.А. Чакчурина // Сибирский медицинский журнал. – 2010. - Т. 25. - № 4. - Вып. 2. - С. 9-14.

102. Радзинский, В.Е. Репродуктивный потенциал России – грани проблемы, перспективы коррекции / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева и др. // Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты: сборник тезисов Всероссийского конгресса. – М., 2010. – С. 280–282.

103. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях /под редакцией: Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. Москва – 2010. – 344 с.

104. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 1029 с.

105. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой. - М.: Медпрактика-М, 2006. - С. 360–395.

106. Рябиченко, Т.И. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков с дефицитом массы тела / Т.И. Рябиченко // Вестник НГУ. - 2011. - Т. 9. – Вып. 2. - С. 44-47.

107. Сависько, А.А. Поликлиническая педиатрия в схемах и таблицах / А.А. Сависько, В.Н. Чернышов, С.Г. Гончаров, М.С. Касьян, Т.Б. Козырева, А.А. Лебеденко, В.Д. Павленко, С.Н. Полукеева, Т.Д. Тараканова, Л.С. Щербак Л.С. / Ростов-н/Д: ГОУ ВПО РостГМУ, 2009. – 560 с.

108. Сбыковская, Л.В. Оптимизация оценки уровня здоровья лиц молодого возраста / Л.В. Сбыковская, Т.В. Жукова, С.Н. Беоик, И.М. Харагургиева // Молодой ученый. - 2016. - № 18-1 (122). - С. 78-80.

109. Семенова, Л.Г. К вопросу о нарушениях менструального цикла у девочек-подростков: частота встречаемости, структура, особенности течения / Л.Г. Семенова, В.Т. Манчук // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - №4. - С. 61-62.
110. Семерник, О.Е. Кардиогемодинамические и вегетологические факторы оптимизации бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. – Ростов-н/Д., 2013. – 22 с.
111. Семятов, С.Д. Репродуктивное здоровье девушек-подростков Московского мегаполиса в современных социально-экономических и экологических условиях: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01. – М., 2009. – 54 с.
112. Серов, В.Н. Клинико-физиологические основы гинекологической эндокринологии / В.Н. Серов, А.А. Кожин, В.Н. Прилепская. – Ростов-н/Д: Эверест, 1998. - 368 с.
113. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология / под. ред. В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – М.: МЕДпресс-информ., 2008. – 528с.
114. Соболева Е.Л. Этиология, патогенез, клиника и лечение синдрома поликистозных яичников / Е.Л. Соболева // Лечение и профилактика, - 2012. - №1 (2). - С. 88-98.
115. Сотникова, Л.С. Состояние основных звеньев гомеостаза при нарушении менструального цикла в пубертате / Л.С. Сотникова, Р.Ф. Насырова, А.М. Дыгай, В.В. Новицкий, Е.В. Белобородова, Т.Ф. Агранович // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. - № 4 (2). - С. 92-95.
116. Способ моделирования синдрома хронической ановуляции: пат. 2527166 Рос. Федерация / Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, И.Г. Елесина; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. — №2013138770; заявл. 20.08.2013; опубл. 07.07.2014.
117. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития /под ред. В.И. Кулакова, Е.В. Уваровой. – М.: «Триада –Х», 2004. - 135 с.

118. Султанова, Д.А. Клинико-диагностические особенности маточных кровотечений у девушек-подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.01. Ростов-н/Д, 2014. - 27 с.
119. Сумина, Н.В. Оптимизация диагностики и тактики ведения женщин с хронической ановуляцией различного генеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. Самара, 2010. – 42 с.
120. Сутурина, Л.В. Основные клинико-патогенетические варианты бесплодия, связанного с нарушениями овуляции / Л.В. Сутурина, А.В. Лабыгина // Научно-практический медицинский журнал «Доктор.Ру». – 2010. – № 7 (58). – С. 9 – 12.
121. Сухих, Г.Т. Государственная политика в области охраны здоровья матери и ребенка – долгосрочные перспективы развития / Г.Т. Сухих, М.П. Шувалова, О.Г. Фролова и соавт. // Акушерство и гинекология. - 2013. - №5. – С. 8-10.
122. Сырова, О.В. Морфо-топометрические характеристики репродуктивных органов девушек 17-18 лет по данным УЗИ / О.В. Сырова, В.Н. Николенко, В.С. Сперанский, Т.М. Загоровская // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 182.
123. Ткаченко, Л.В. Оценка психовегетативной регуляции при дисфункции гипоталамуса у молодых женщин с нарушениями репродуктивной функции / Л.В. Ткаченко, М.Г. Салий // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2013. - № 6 (53). - С. 25-31.
124. Трифонов, Е.В. Пневмапсихосоматология человека / Е.В. Трифонов / энциклопедия, 15-е изд., 2012.
125. Уварова, Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода / Е.В. Уварова, З.К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2013. - № 3. - С. 73-87.
126. Уварова, Е.В. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей / Е.В. Уварова. – М.: Литтерра, 2009. - 375 с.
127. Уварова, Е.В. Дисменорея пубертатного периода // Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. / Е.В. Уварова, И.Г. Тайнова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. 2. - С. 987-995.

128. Уварова, Е.В. Дисфункция гипоталамуса с нарушением менструального цикла у подростков // Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. / Е.В. Уварова, И.С. Долженко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. 2. - С. 981-986.
129. Уварова, Е.В. Комплексная системная коррекция дисбиоза влагалища у пациенток с первичным дефицитом эстрогенов на фоне развивающей и поддерживающей гормональной терапии / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2011. - № 6. - С. 77-86.
130. Уварова, Е.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2006. - № 4. - С. 10-16.
131. Уварова, Е.В. Олигоменорея. Симптом или болезнь? / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2012. - № 5. - С. 86-90.
132. Уварова, Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века / Е.В. Уварова // Акушерство и гинекология. - 2006. - прилож. - С. 27-30.
133. Уварова, Е.В. Современные методы остановки маточных кровотечений у девочек пубертатного периода / Е.В. Уварова, Н.М. Веселова, И.А. Сальникова // Доктор.Ру. - 2009. - № 6, Вып. 50. - С. 59-62.
134. Уварова, Е.В. Пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков: для врачей-педиатров, акушеров-гинекологов и урологов-андрологов / Е.В. Уварова, Д.И. Тарусин. - М.: Триада-Х, 2009. - 232 с.
135. Уварова, Е.В. Особенности течения воспалительных заболеваний органов малого таза у девушек-подростков / Е.В. Уварова, Д.Р. Халимова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2011. - № 5. - С. 49-56.
136. Фомина, М.М. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков, рожденных недоношенными: автореф. дис., ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Фомина Мария Михайловна. - Иваново, 2016. - с. 23.

137. Халимова, Д.Р. Репродуктивное здоровье девочек Удмуртии и мероприятия по его улучшению: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01. – Пермь, 2012. – 57 с.
138. Халимова, Д.Р. Клинико-соматические варианты олигоменореи у юных / Д.Р. Халимова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. -2011. - № 4. - С. 65-74.
139. Халимова, Д.Р. Сексуальное поведение девочек-подростков как показатель репродуктивного здоровья общества / Д.Р. Халимова, Е.В. Уварова, М.К. Иванова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2012. - № 1. - С. 89-96.
140. Хамошина, М.Б. Распространенность гинекологических заболеваний у девушек-подростков по данным профилактических осмотров / М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, Р.Г. Абдуллаева и др. // Мать и дитя: материалы III Регионального науч. форума. – М., 2009. – С. 294–295.
141. Хамошина, М.Б. Особенности становления менструальной функции девушек-подростков при дефиците массы тела / М.Б. Хамошина, Р.Г. Абдуллаева, Л.С. Хасханова и др. // Вестник РУДН. –2009. – № 5. – С. 116–122.
142. Хащенко, Е.П. Гипоталамическая дисфункция у девочек пубертатного периода / Е.П. Хащенко, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2010. - № 4. - С. 35-47.
143. Хащенко, Е.П. Психозэмоциональные особенности и структура гендерной идентичности у девочек подросткового возраста с расстройствами менструаций / Е.П. Хащенко, А.В. Баранова, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2016. - № 1. - С. 53-63.
144. Хомасуридзе, А.Г. Клинико-гормональные особенности гиперпролактинемии в периоде становления репродуктивной системы у девушек / А.Г. Хомасуридзе, Н.А. Чопикашвили, Д.И. Кристесашвили // Акушерство и гинекология. – 2010. - № 4. - С. 87-89.

145. Хурасева, А.Б. Возможность ультразвукового исследования в оценке состояния внутренних половых органов у девочек, родившихся с крупной массой тела / А.Б. Хурасева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – № 1. – С. 48-55.
146. Чеботарева, Ю.Ю. Некоторые аспекты прогнозирования и первичной профилактики синдрома формирующих поликистозных яичников / Ю.Ю. Чеботарева // Кубанский научный медицинский вестник. - 2009. - № 1. - С. 123-126.
147. Чеботарева, Ю.Ю. Некоторые аспекты применения препарата, содержащего дроспиренон+этинилэстрадиол, при формирующемся синдроме поликистозных яичников / Ю.Ю. Чеботарева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2009. - № 2. - С. 35-40.
148. Чеботарева, Ю.Ю. Особенности адаптационных реакций у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Ю.Ю. Чеботарева, И.П. Кочеткова // Кубанский научный медицинский вестник. - 2009. - № 5. - С. 132-134.
149. Чеботарева, Ю.Ю. Особенности соматического здоровья и половое развитие при синдроме формирующихся поликистозных яичников / Ю.Ю. Чеботарева // Кубанский научный медицинский вестник. - 2009. - № 2. - С. 123-126.
150. Чеботарева, Ю.Ю. Моделирование поликистоза яичников / Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2009. - № 3. - С. 29-31.
151. Чеботарева, Ю.Ю. Некоторые особенности вегетативной регуляции и показатели катехоламинов при синдроме формирующихся поликистозных яичников / Ю.Ю. Чеботарева // Кубанский научный медицинский вестник. — 2008. — № 6. — С. 92-95.
152. Чеботарева, Ю.Ю. Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика и лечение / Ю.Ю. Чеботарева // Международный эндокринологический журнал. - 2011. - № 6 (38). - С. 105-114.

153. Чеботарева, Ю.Ю. Клинические особенности синдрома формирующихся поликистозных яичников / Ю.Ю. Чеботарева // Медицинский вестник Юга России. – 2011 - №2. – С. 109-113.
154. Чеботарева, Ю.Ю. Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика и лечение: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.01. – Ростов-н/Д, 2009. – 40 с.
155. Чеботарева, Ю.Ю. Гинекология детского и подросткового возраста / Ю. Ю. Чеботарева, Т. А. Яценко; под ред. В. П. Юровской. - Ростов-н/Д: Феникс, 2004. – 381с.
156. Чеботарева, Ю.Ю. Способ экспериментального моделирования хронической ановуляции у крыс / Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, И.Г. Елесина, Н.А. Алексеева // Владикавказский медико-биологический вестник, Владикавказ. – 2013, Т. XVII, Вып. 26. – С. 50-53.
157. Шамина, И.В. Комплексный подход к проблемам становления репродуктивной функции у девочек / И.В. Шамина, Г.В. Гудкова // Гинекология. – 2014. № 16(4). С. 28-32.
158. Шестакова, И.Г. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ / И.Г. Шестакова, Т.С. Рябинкина, под ред. В.Е. Радзинского // Информационный бюллетень. - М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. - 24 с.
159. Яснецов, В.В. Влияние различных нейромедиаторов и регуляторных пептидов на импульсную активность нейронов I вестибулярной зоны коры большого мозга / В.В. Яснецов, В.А. Правдивцев, В.Г. Мотин, С.К. Карсанова, Ю.В. Иванов // Авиакосмическая и экологическая медицина. - 2010. - № 2. - Т. 44. - С. 53–55.
160. Яхонтова, М.А. Этапная реабилитация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при маточных кровотечениях пубертатного периода:

дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Яхонтова Мария Александровна. – Волгоград, 2012. – 147 с.

161. Albert, K., Pruessner J., Newhouse P. Estradiol levels modulate brain activity and negative responses to psychosocial stress across the menstrual cycle // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – Vol. 59. – P. 14-24.

162. Altcheck, A., Deligdisch L. et al. Pediatric, adolescent and young adult gynecology // Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. - 112 p.

163. American Assotiation of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - Part 1 / N.F. Goodman [et al.] // *Endocr Pract.* –2015. – Vol. 21(11). –P. 1291–1300.

164. Azziz, R., Carmina E., Dewailly D. et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Vol. 91, №11. – P. 4237-4245.

165. Azziz, R., Carmina E., Dewailly D. et al. The androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task forse report // *Endocrinology and Metabolism*. - 2011. - Vol. 300, № 1. - P. 37-45.

166. Azziz, R. Use of combination estrogen-progestin contraceptives in the treatment of hyperandrogenism and hirsutism // UpToDate [Electronic resource]. – UpToDate, Inc, 2014. - Jan 2014. – Mode access: <http://www.uptodate.com/contents/use-of-combination-estrogen-progestin-contraceptives-in-the-treatment-of-hyperandrogenism-and-hirsutism?source=>. – (26.02.2014).

167. Arentz, S., Abbott J.A., Smith C.A., Bensoussan A. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings // *BMC Complement. Altern. Med.* – 2014. - № 14(1). – P. 511.

168. Barlow, E., Johnstone A.J., Allen L., Kives S., Ornstein M., Spitzer R., Caccia N. Referral Patterns in Pediatric and Adolescent Gynecology for Common and Uncommon Disorders // *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. - 2010. - Vol. 23, № 2. - P. 85-86.
169. Bauman, D. Diagnostic methods in pediatric and adolescent gynecology // *Endocrine development*. - 2012. - Vol. 22. – P. 40-55.
170. Bergman, R.A., Afifi A.K., Heidger P.M. Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP). Atlas of Microscopic Anatomy: Section 6 - Nervous Tissue // [Electronic resource]. – URL, Inc, 2009. – Feb 2009. – Mode access: <http://lib.cpums.edu.cn/jiepou/tupu/atlas/www.vh.org/adult/provider/anatomy/MicroscopicAnatomy/MicroscopicAnatomy.html>). – (06.02.2009).
171. Bethea, C.L., Phu K., Reddy A.P, Cameron J.L. The effect of short moderate stress on the midbrain corticotropin-releasing factor system in a macaque model of functional hypothalamic amenorrhea // *Fertil. Steril*. – 2013. - Vol. 100(4). – P. 1111-21.
172. Bonny, A.E., Appelbaum H., Connor E.L., Cromer B., DiVasta A., Gomez-Lobo V. et al. Clinical variability in approaches to polycystic ovary syndrome // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol*. – 2012. - Vol.- 25. P. 259-261.
173. Bowen, R. Vasoactive Intestinal Peptide. Pathophysiology of the Endocrine System: Gastrointestinal Hormones // Colorado, 1999. Retrieved 2009-02-06.
174. Braverman, P.K., Breech L. American Academy of Pediatrics. Clinical report--gynecologic examination for adolescents in the pediatric office setting. // *Journal Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 583-590.
175. Cardell, L.O., Uddman R., Edvinsson L. Low plasma concentrations of VIP and elevated levels of other neuropeptides during exacerbations of asthma // *European Respiratory Journal*. - 1994. - Vol. 7. - P. 2169–2173. DOI: 10.1183/09031936.94.07122169.
176. Carmina, E., Oberfield S.E., Lobo R.A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2010. - Vol. 203, № 3. - P. 201 -205.

177. Cagnacci, A. Influence of an oral contraceptive containing drospirenone on insulin sensitivity of healthy women // *Gynecology and Pediatrics, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* – 2014. - 178:48-50.
178. Cagnacci, A., Ferrari S. Evolution and future of contraception // *Minerva Ginecol.* – 2010, Vol. 62 (4). – P. 303-317 [PMID: 20827248].
179. Castello-Branco, C., Concelo M.J. Comprehensive clinical management of hirsutism // *Gynecol Endocrinol.* – 2010. – Vol. 26, №7. - P. 484-493.
180. Ciaraldi, T.P., Aroda V., Mudaliar S. et al. Polycystic ovary syndrome is associated with tissue-specific differences in insulin resistance // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2009. - Vol. 94, № 1. – P. 157-163.
181. Charania, J.S., Salaskar V.V. Disorder of sexual development in menstrual dysfunction // *Journal Obstet Gynaecol India.* – 2014. - Vol. 63, № 3. – P. 190–193.
193. Christ J.P. Follicle number, not assessments of the ovarian stroma, represents the best ultrasonographic marker of polycystic ovary syndrome / J. P. Christ [et al.] // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 101(1). – P. 280–287.
182. Cirik, D.A., Dilbaz B. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS? // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 49-55.
183. Clinical Guidelines. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline 2008 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* — 2008. - № 5. - P. 159-163.
184. Eckmann, K.R., Kockler D.R. Aromatase inhibitors for ovulation and pregnancy in polycystic ovary syndrome // *Ann. Pharmacother.* – 2009. – Vol. 43, N 7. – P. 1338–1346.
185. Escobar-Morreale, H.F., Carmina E., Dewailly D., Gambineri A., Kelestimur F., Moghetti P. et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society // *Hum. Reprod. Update.* – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 146-170.

186. Fauser, B., Eijkemans M.J. Predicting pregnancy in women with polycystic ovary syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – Vol. 94. - № 9. – P. 3183-3184.
187. Fleischman, A., Gordon C. Adolescent menstrual abnormalities // *Pediatric Endocrinology*. New York: Informa Healthcare, 2007. – Vol. 5. - №2. - P. 349-360.
188. Fourman, L.T., Fazeli RK. Neuroendocrine causes of amenorrhea -an update // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. Vol. 100(3). – P. 812-24.
189. Fruzzetti, F. Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women / F. Fruzzetti, A. M. Campagna, D. Perini, E. Carmina // *Fertil Steril.* – 2015. – Vol. 104(1). – P. 196–199.
190. Glueck, C.J., Morrison J.A., Wang P., Woo J.G. Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26 years later // *Metabolism*. 2013. – Vol. 62, № 11. – P. 1597 – 1606 // PubMed [Electronic resource]. – PubMed, Inc, 2013. - Aug 2013. - Doi: 10.1016/j.metabol.2013.07.005. – (15.08.2013).
191. Glueck, C.J . Adolescent oligomenorrhea (age 14-19) tracks into the third decade of life (age 20-28) and predicts increased cardiovascular risk factors and metabolic syndrome / C. J. Glueck [et al.] // *Metabolism*. – 2015. –Vol. 64(4). –P. 539–553.
192. Golden, N.H., Carlson J.L. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent // *Acad Sci*. – 2008. – Vol. 1135. – P. 163–178.
193. Hardy, T.S.E., Norman R.J. Diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome. *Steroids*. – 2013. – Vol. 78, № 8. – P. 751-754.
194. Hickey, M., Higham J.M., Fraser I. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, 2009. – Vol. 1. - 14 p.
195. Hirshfeld-Cytron, J., Barnes R.B., Ehrmann D.A. et al. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome // *Journal Clin Endocrinol Metab*. 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 1587-1594.

196. Jacobs, A.M. Oligomenorrhea in the Adolescent // *The Female Patient*. – 2012. – Vol. 37, № 1. - P. 19-24.
197. Jedel, E., Labrie F., Odén A., Holm G., Nilsson L., Janson P.O., Lind A.-K., Ohlsson C., Stener-Victorin E. Impact of electro-acupuncture and physical exercise on hyperandrogenism and oligo/amenorrhea in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial // *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. – 2011. - Vol. 300, № 1. - P. E37-E45.
198. Kulick, R.S., Chaiseha Y., Kang S.W., Rozenboim I., Halawani M.E. The relative importance of vasoactive intestinal peptide and peptide histidine isoleucine as physiological regulators of prolactin in the domestic turkey // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2005. - Vol. 142, № 3. – P. 267-273. PMID 15935152.
199. Levenets, S.O., Nachetova T.A., Vvedenskaya T.S. Metabolic and circulatory dynamics disorders in teenage girls with oligomenorrhea and secondary amenorrhea // *European Journal of Natural History*. - 2007. - № 4. - P. 100-101.
200. Mansdotter, A., Nordenmark M., Hammarstrom A. The importance of childhood and adulthood aspects of gendered life for adult mental ill-health symptoms -a 27-year follow-up of the Northern Swedish Cohort // *BMC Public Health*. - 2012. - Vol. 12, № 1, - P. 493-514.
201. Marcondes, F.K., Bianchi F.J., Tanno A.P. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations // *Braz. J. Biol.* – 2002. – Vol. 62, № 4A. – P. 609–614.
202. Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data / F. Rigon [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2012. – Vol. 14. – P. 38.
203. Mgczekalski, B., Czyzyk A. Vitex Agnus Castus in the treatment of hyperprolactinemia and menstrual disorders -a case report // *Pol. Merkur. Lekarski*. – 2015. – Vol. 39(229). – P. 43-6.
204. Mortensen, M., Ehrmann D., Littlejohn E., Rosenfield R.L. Asymptomatic volunteers with a polycystic ovary are a functionally distinct but heterogeneous population // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 1579-1586.

205. Nader, S. Hyperandrogenism during puberty in the development of polycystic ovary syndrome / S. Nader // *Fertil Steril.* – 2013. – Vol. 100(1). – P. 39–42.
206. Ndefo, U.A., Eaton A., Green M.R. Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches // *P&T Journal.* – 2013. - Vol. 38, № 6: - P. 336-338.
207. O'Donnell, E., Goodman J.M., Mak S., Harvey P.J. Impaired vascular function in physically active premenopausal women with functional hypothalamic amenorrhea is associated with low shear stress and increased vascular tone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. Vol. 99, № 5. – P. 1798-1806.
208. Oner, G., Muderris I.I. A prospective randomized trial comparing low-dose ethinylestradiol and drospirenone 24/4 combined oral contraceptive vs. ethinylestradiol and drospirenone 21/7 combined oral contraceptive in the treatment of hirsutism // *Contraception.* – 2011. – Vol.84 (5). P. 508-511.
209. Palomba, S., Falbo A., Zullo F. Management strategies for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome and known clomifene citrate resistance // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* - 2009. - Vol. 21, N 6. – P. 465–473.
210. Paris, F., Tardy V., Chalancon A. et al. Premature pubarche in Mediterranean girls: high prevalence of heterozygous CYP21 mutation carriers. // *Gynecol Endocrinol.* – 2010. – Vol. 26, № 5. – P. 319-324.
211. Park, A.S., Lawson M.A., Chuan S.S., Oberfield S.E., Hoeger K.M., Witchel S.F., Chang R.J. Serum anti-Mullerian hormone concentrations are elevated in oligomenorrheic girls without evidence of hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. Vol. 95, № 4. – P. 1786-1792.
212. Penning, T.M. Molecular endocrinology of hydroxysteroid dehydrogenases. // *Endocr Rev.* – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 281-305.
213. Pergola, G., Tartagni M., Angelo F., Centoducati C., Guida P., Giorgino R. Abdominal fat accumulation, and not insulin resistance, is associated to oligomenorrhea in non-hyperandrogenic overweight/obese women. // *Journal of Endocrinological Investigation.* – 2009. - Vol. 32, № 2. - P. 98-101.

214. Perkins, R.B., Hall J.E., Martin K.A. Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuron-endocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhea // *Hum. Reprod.* - 2001. - Vol. 16, № 10. - P. 2198-2205.
215. Pozo, D., Delgado M., Martinez C. et al. Immunobiology of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) // *Immunology today* - 2000. – Vol. 21. - P. 7–11.
216. Prapas, N., Karkanaki A., Prapas I. et al. Genetics of polycystic ovary syndrome // *Hippokratia*. – 2009. – Vol. 13, N 4. – P. 216–223.
217. Robakis, T.K., Holtzman J., Stemmler P.G. et al. Lamotrigine and GABAA receptor modulators interact with menstrual cycle phase and oral contraceptives to regulate mood in women with bipolar disorder // *J. affect. Disord.* – 2015. – Vol. 175. – P. 108-115.
218. Rosenfield, R.L., Ehrmann D.A., Littlejohn E.E. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100(4). P. 1537-1543.
219. Rosenfield, R.L., Middleman A.B., Geffner M. Definition, pathogenesis, and etiology of polycystic ovary syndrome in adolescents // *UpToDate* [Electronic resource]. – UpToDate, Inc, 2014. - Jan 2014. – Mode access: http://www.uptodate.com/contents/definition-pathogenesis-and-etiology-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adolescents?source=search_result&search=oligomenorrhea+in+adolescents&selectedTitle=3~86. – (26.02.2014).
220. Rusyn, L. P. Reproductive health in adolescent girls in puberty, born with underweight [Article in Ukrainian] / L.P. Rusyn, V.A. Malyar, V. Malyar // *Lik Sprava*. – 2014.–Vol. 12. – P. 65–68.
221. Roudenok, V.V. Neurotransmitter plasticity of human sympathetic ganglia // *J. Anat.* - 2000. – Vol. 198. - P. 328-329.
222. Roudenok, V., Kuhnel W., Rogov Y., Nerovnja A. Developmental changes in vasoactive intestinal polypeptide immunoreactivity in the human paravertebral ganglia // *Ann. Anat.* – 1999. – Vol. 181. – P. 561-565.

223. Sacher, J. Evidence from neuroimaging for the role of the menstrual cycle in the interplay of emotion and cognition / J. Sacher, H. Okon-Singer, A. Villringer // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – Vol. 24, № 7. – P. 374–381.
224. Ságodi, L. Diagnostic difficulties of polycystic ovarian syndrome in adolescent girls [Article in Hungarian] / L. Ságodi, L. Barkai // *Orv Hetil.* – 2013. – Vol. 27, № 154(4). – P. 136–142.
225. Sakaki, M. How reward and emotional stimuli induce different reactions across the menstrual cycle / M. Sakaki, M. Mather // *Soc Personal Psychol Compass.* – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 1–17.
226. Sathyapalan, T., Atkin S.L. Mediators of inflammation in polycystic ovary syndrome in relation to adiposity // *Mediators Inflamm.* – 2010; 2010: 758656.
227. Shayya, R., Chang R.J. Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. Vol. 117, № 2. – P. 150-155.
228. Senaldi, L. Is ultrasound useful in the diagnosis of adolescents with polycystic ovary syndrome? / L. Senaldi, R.P. Gopi, S. Milla, B. Shah // *J Pediatr Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 28(5-6). – P. 605–612.
229. Sharma, A., Taneja D.K., Sharma P., Saha R. Problems related to menstruation and their effect on daily routine of students of a medical college in Delhi, India Asia-Pacific // *Journal of Public Health.* - 2008. - Vol. 20, № 3. - P. 234-241.
230. Singer, K., Rosenthal A., Kasa-Vubu J. Elevated Testosterone and Hypergonadotropism in Active Adolescents of Normal Weight with Oligomenorrhea // *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 323–327.
231. Sokal, A., Roudenok V., Kuhnel W., Hancharov A., Bogdan V. The distribution of vasoactive intestinal polypeptide immunoreactivity in human thymus // *Ann. Anat.* – 2005. – Vol. 187. – p. 2923.
232. Solorzano, C.B., McCartney C.R., Blank S.K., Knudsen K.L. Hyperandrogenemia in adolescent girls: origins of abnormal GnRH secretion // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 117, № 2. – P. 143-149.

233. Steinbeck, K., Kohn M. A Clinical Handbook in Adolescent Medicine / A Guide for Health Professionals Who Work with Adolescents and Young Adults By. Australia. – 2013. - P. 667-668.
234. Symphorosa, S.C. Chan, Alice K.W. Yiu Assessment of Hirsutism and Acne in Oligomenorrhea or Amenorrhea Adolescents // Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 79–80.
235. Vilmann, L.S., Thisted E., Baker J.L., Holm J.C. Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents // Horm. Res. Paediatr. – 2012.Vol. 78, № 5-6. – P. 269-278.
236. Voice, J., Dorsam G., Chan R. et al. Immunoefector and immunoregulatory activities of vasoactive intestinal peptide // Regulatory peptides. –2009. - V. 109. – P. 199-208.
237. William, W.K. To quality of life in Amenorrhea and Oligomenorrhea // Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures. – 2010. – P. 1921-1936.
238. Welt, C.K., Evaluation of the menstrual cycle and timing of ovulation // UpToDate [Electronic resource]. – UpToDate, Inc, 2014. - Jan 2014. – Mode access: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-menstrual-cycle-and-timing-of-ovulation?source=search_result&search=oligomeno. - (26.02.2014).
239. Welt, C.K., Barbieri R.L. Etiology, diagnosis, and treatment of secondary amenorrhea // UpToDate [Electronic resource]. – UpToDate, Inc, 2014. - Jan 2014. – Mode access: http://www.uptodate.com/contents/etiology-diagnosis-and-treatment-of-secondary-amenorrhea?source=search_result&search=oligomenorrhea+. - (26.02.2014).
240. Zitelli, B.J., Nowalk A.J. Pediatric and Adolescent Gynecology / Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, Sixth Edition. – 2012. - Vol. 18. - P. 693-730.

**Карта обследования и наблюдения девушек-подростков с
олигоменореей.**

Фамилия, имя, отчество

Дата рождения, возраст

Адрес проживания

Диагноз

Жалобы:

масса тела, длина при рождении

роды в срок (доношенная, недоношенная)

особенности течения беременности, родов

Обследование матери:

наличие гинекологических и нейроэндокринных заболеваний, хронической
экстрагенитальной патологии

возраст на момент рождения дочери

Обследование пациентки:

вес

рост

ИМТ

Экстрагенитальные заболевания

Перенесенные гинекологические заболевания

Гинекологический анамнез (пубертат)

Динамика и последовательность появления вторичных половых признаков

- телархе
- адренархе
- менархе
- дата последней менструации
- характер — скудные, умеренные, обильные
- длительность
- установление регулярного менструального цикла после менархе
- характер менструальной функции
- длительность менструации
- болезненность
- менструальный цикл

Данные объективного обследования

Кожа и видимые слизистые (акне, себорея, стрии)

Состояние кожи, слизистых

Состояние молочных желез

ГЧ

Гинекологический статус

Степень полового развития по Tanner

Медико-социальные факторы:

- отношения и события в семье
- учеба
- спорт
- компьютерные нагрузки

ОБСЛЕДОВАНИЕ

1. ОАК

- Лейкоцитарная формула
- НАРО
- Уровень реактивности

2. Мазок из вагины

3. Гормональное обследование:

<i>показатели /дата</i>	<i>до лечения</i>		<i>после лечения</i>	
ЛГ, МЕ/л				
ФСГ, МЕ/л				
Прогестерон, нмоль/л				
Пролактин, мМЕ/л				
Тестостерон, нмоль/л				
Кортизол, нмоль/л				
Е ₂ , пг/мл				

4. Моноамины и ВИП

<i>показатели /дата</i>	
ВИП, нг/мл	
Адреналин, нмоль/л	
Норадреналин, нмоль/л	

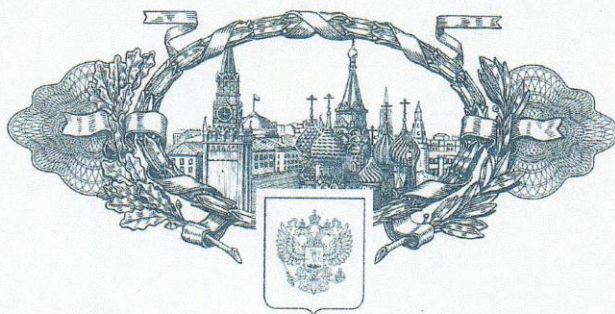
5. УЗИ матки и придатков, доплерометрия.

<i>показатели /дата</i>		до лечения	после лечения
матка	длина тела, см		
	длина шейки, см		
	ширина, см		
	передне-задний размер, см		
правый яичник	длина, см		
	толщина, см		
	ширина, см		
	объем, см ³		
левый яичник	длина, см		
	толщина, см		
	ширина, см		
	объем, см ³		
толщина эндометрия, мм			

<i>показатели /дата</i>		<i>до лечения</i>	<i>после лечения</i>
<i>Arteria uterinae dex., sin.</i>	Сист. скорость, см/с		
	Диаст. скорость, см/с		
	Сред. скорость, см/с		
	S/D		
	PI		
	RI		
<i>Arteria radialis dex., sin.</i>	Сист. скорость, см/с		
	Диаст. скорость, см/с		
	Сред. скорость, см/с		
	S/D		
	PI		
	RI		

Терапия, контроль лечения, динамическое наблюдение

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2527166

**СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ СИНДРОМА
ХРОНИЧЕСКОЙ АНОВУЛЯЦИИ**

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ростовский Государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2013135339

Приоритет изобретения 26 июля 2013 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 07 июля 2014 г.

Срок действия патента истекает 26 июля 2033 г.



И.о. руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий