

Дисфункціональні маткові кровотечі, значення проблеми (огляд літератури)

О.Г. Даниленко

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, м. Київ

У представленому огляді висвітлено проблему дисфункціональних маткових кровотеч. З доступних джерел наведено інформацію щодо класифікації, патогенетичних механізмів дисфункціональних маткових кровотеч з урахуванням стану гіпоталамо-гіпофізарно-наднириково-яєчникової системи. Особливу увагу приділено гормональній та негормональній терапії ДМК. **Ключові слова:** ДМК, репродуктивна система, циклічна функція.

Маткові кровотечі є симптомами різної гінекологічної патології. Вони можуть бути наслідком органічних захворювань, доброякісних або злоякісних пухлин, внутрішнього ендометріозу та порушень гормональної функції яєчників. Останні прийнято називати дисфункціональними, що підкреслює відсутність анатомічних змін у репродуктивній системі [1, 30].

Значимість проблеми дисфункціональних маткових кровотеч (ДМК) зумовлена високою частотою даної патології, яка в структурі гінекологічної захворюваності становить від 10 до 18%. При цьому 50% усіх ДМК припадає на пременопаузальний період, близько 30% – на репродуктивний вік і до 20% – на пубертат [19, 47].

Дисфункціональні маткові кровотечі – це форма порушення менструального циклу, що зумовлена змінами ритму продукування яєчниками статевих гормонів внаслідок порушення функціонального стану в системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–наднирки. Для них характерні затримка менструації різної тривалості і наступні кровотечі або незначні, але дуже тривалі кров'яністі виділення, що зумовлено порушенням процесу овуляції та (або) локальною продукцією простагландинів [12].

За сучасними уявленнями ДМК – це поліетіологічне захворювання, що є специфічним типом реагування репродуктивної системи на дію уражаючих чинників [13, 14].

Класифікація ДМК за віковим принципом періодів життя (Н.А. Зайцев, 1972):

- ювенільні дисфункціональні маткові кровотечі;
- ДМК репродуктивного періоду;
- ДМК клімактеричного періоду;
- маткові кровотечі в менопаузі.

Класифікація, в основу якої покладено тип порушення фолікула та жовтого тіла (Arronet and Arrate, 1967) (I.S. Fraser, J. Arachchi, 1999):

1) овуляторні ДМК:

- недостатність жовтого тіла;
- персистенція жовтого тіла короткочасна або тривала.

2) ановуляторні ДМК (Ю.А. Гуркин, 1994):

- короткочасна персистенція фолікула;
- тривала персистенція фолікула.

Ановуляторні кровотечі підрозділяються (Gordon, Speron, 1994):

- естрогенні кровотечі прориву;

- естрогенні кровотечі відміни;
- прогестинові кровотечі прориву;
- прогестинові кровотечі відміни.

Класифікація ДМК по етіології та патогенезу:

Первинні ДМК:

- ДМК, зумовлені функціональними порушеннями гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи без органічних змін органів репродуктивної системи;
- ДМК на фоні органічних змін органів репродуктивної системи.

Вторинні ДМК, зумовлені:

- міомою матки;
- аденоміозом;
- гормонально-активними пухлинами яєчників;
- склерокістозом яєчників;
- полікістозом яєчників;
- патологією печінки;
- патологією щитоподібної залози;
- неадекватною гормональною терапією;
- генетичними порушеннями (дефіцит прогестеронових рецепторів);
- порушенням системи гемостазу.

Дисфункціональні маткові кровотечі в різні вікові періоди життя жінок мають загальні риси та відмінності, особливо що стосується клінічного перебігу та терапії.

Після затримки від 1,5 до 6 міс ДМК у репродуктивному віці, так само як і в пубертатному періоді, мають назву ациклічних кровотеч. У репродуктивному періоді ДМК спостерігаються рідше, ніж у пубертатному, бо репродуктивна система завершила розвиток і циклічна функція всіх її відділів сформована та закріплена [28].

Причиною порушення циклічної функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи можуть бути порушення гормонального гомеостазу (аборти), захворювання ендокринних залоз, нейроендокринні захворювання (хвороба Іщенко–Кушнінга, післяпологове ожиріння), емоційні та психічні стреси, інфекції, інтоксикації, вживання лікарських препаратів, наприклад нейролептиків [31, 44].

У репродуктивному віці ановуляція найчастіше є наслідком персистенції фолікула з надлишковою продукцією естрогенів. Овуляція не відбувається, жовте тіло не утворюється, створюється прогестерондефіцитний стан, при якому виникає абсолютна гіперестрогенія, а не відносна, як при ювенільних кровотечах. Подовжується час та інтенсивність проліферації ендометрія, у зв'язку з чим розвиваються гіперпластичні зміни (залозисто-кістозна гіперплазія). У разі рецидивного перебігу ановуляції в поєднанні з гіперестрогенією виникає підвищений ризик розвитку аденоміозу та атипових змін у гіперплазованому ендометрії [43].

Субстратом кровотеч є ділянки гіперплазованого ендометрія з ділянками некрозу, що виникають унаслідок розширення судин, тромбозу, геморагій [21].

На інтенсивність та тривалість ДМК великий вплив мають зміни місцевого гемостазу. Під час кровотеч в ендометрії

ТАРДИФЕРОН — золотий стандарт ВОЗ в ліченні залозистого дефіциту заліза

метрії встановлено значне підвищення фібринолітичної активності, спостерігається зниження синтезу та вмісту простагландину F2 α , що сприяє скоротливості судин, підвищується вміст простагландину E2 та простацикліну, які знижують агрегацію тромбоцитів і розширюють судини. Під час вивчення тонкої структури судин ендометрія при ДМК відзначено утворення вільних просторів між клітинами ендометрія без згустків з тромбоцитів та ниток фібриногену, що збільшує кровотечу.

Значно рідше ДМК виникають у жінок з гіпофункцією яєчників, що характеризується недостатністю лютеїнової фази менструального циклу. Дана дисфункція розвивається внаслідок недостатньої гонадотропної стимуляції, за якої процес дозрівання фолікула затягується, і якщо овуляція навіть і відбувається, то утворюється неповноцінне жовте тіло, що виділяє прогестерон у кількості, недостатній для повної секреторної трансформації ендометрія. Кровотеча за наявності даного патогенетичного механізму характеризується меншою інтенсивністю та тривалістю, ніж у разі ановуляції на фоні персистенції фолікула [25, 45].

Тривала інтоксикація під час різноманітних інфекційних захворювань або в разі дії шкідливих чинників зовнішнього середовища може негативно впливати на гіпоталамус або фолікулярний апарат яєчників. Організм, у свою чергу, відповідає на дію інфекційного чинника гострою активацією адаптаційних реакцій, що проявляється збільшенням виробітку ФСГ, ЛГ та підвищеною секрецією статевих гормонів, особливо естрогенів. Це призводить до виснаження, а надалі – до пригнічення функції фолікулярного апарату яєчників, що також призводить до порушення синтезу статевих гормонів та розвитку ДМК. Крім того, при інтоксикації порушується процес інактивації естрогенів у печінці, унаслідок якого порушується співвідношення естроген/прогестерон у крові [24].

Під впливом психічних травм (стресів), фізичних перевантажень, психоемоційних навантажень, розумового перевтомлення виникає стероїдо-гіпоталамічний ефект (feed-back), при якому функції циклічних центрів гіпоталамічної зони пригнічуються наднирниковими стероїдами (кортизоном) і наднирниковими андрогенами. Крім цього, посилена секреція адренокортикотропного гормону (АКТГ) у разі стресу призводить до пригнічення або зниження вивільнення ЛГ та ФСГ. При такому механізмі в яєчниках зменшується синтез естрогенів і прогестерону та збільшується синтез андрогенів, що в свою чергу призводить до порушення механізму овуляції з наступною персистенцією фолікула та виникненням ДМК [27, 28].

Можливий інший механізм розвитку ДМК у результаті стресу, фізичного або розумового перевтомлення. Ці чинники призводять до підвищеного вивільнення нейротрансмітерів (норадреналіну, дофаміну, серотоніну) і відповідно до зниження секреції ендogenous опіоїдних пептидів, наприклад β -ендорфіну [27]. Норадреналін та дофамін діють на нейросекреторні клітини гіпоталамуса, викликаючи підвищення продукції ГнРг. Значною мірою це стосується ФСГ, а меншою – ЛГ, що призводить до зниження співвідношення ЛГ/ФСГ [3, 46].

З можливого впливу серотоніну на гонадотропні гормони гіпофіза найбільше вивчено є його активуюча дія на секрецію пролактину шляхом пригнічення гіпоталамічного пролактинінгібуючого фактора. На секрецію ФСГ та ЛГ серотонін має гальмівну дію [12].

Підвищення базального рівня ФСГ призводить до

збільшення концентрації естрадіола, бо ФСГ збільшує концентрацію ароматази, яка конвертує андрогени в естрогени. Овуляція в даному випадку не відбувається, тому що в разі високого базального рівня ФСГ та ЛГ відсутній пік їх вмісту. Ці обставини спричиняють персистенцію фолікула з підвищенням продукції естрадіолу (абсолютна гіперестрогенія) та дефіцитом прогестерону.

У подальшому за механізмом зворотного зв'язку рівень ФСГ знижується, зменшується концентрація естрадіола і після затримки менструації настає кровотеча.

Екстрагенітальні захворювання неінфекційної природи (захворювання печінки, ураження гіпоталамо-гіпофізарної області головного мозку, ендокринопатії) можуть спричинити кровотечі внаслідок порушення регуляції продукції та розпаду статевих гормонів у задіяних системах [16].

Неповноцінне харчування (дієта, гіповітаміноз) призводить до недостатності потрапляння в організм вітамінів А, групи В, С, Е, К. Дефіцит вітамінів А, В₆ та С знижує процес інактивації естрогенів у печінці, що змінює співвідношення естроген/прогестерон у крові. Вітамін Е впливає на функцію гіпоталамуса й опосередковано – на синтез простагландинів та прогестерону [18, 48].

Клініка овуляторних кровотеч характеризується надмірною менструальною кровотечею без порушення регулярності циклу.

Клініка ановуляторних кровотеч залежно від порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчкової регуляції має такі характеристики:

- естрогенні кровотечі прориву – затримка місячних, утворення кіст яєчників та профузна кровотеча після затримки, що описана R. Shredre (1915) як геморагічна метроррагія Шредера; розвивається на фоні абсолютної або відносної гіперестрогенії при персистенції фолікула;
- естрогенні кровотечі відміни – можуть бути як у вигляді кровомазання, так і масивних кровотеч, що виникають після відміни екзогенних естрогенів або білатеральної овариєктомії;
- гестагенні кровотечі прориву – проявляються як кровомазанням, так і масивними кровотечами, що виникають на фоні аномально високого співвідношення прогестерон/естроген;
- гестагенні кровотечі відміни – помірні на фоні відміни гестагенів або ендogenous естрогенів (наприклад, позитивна проба з прогестероном).

Діагностика ДМК базується на:

- ациклічному характері кровотеч;
- наявності гіперпластичних процесів в ендометрії;
- неплідності первинної або зниженні репродуктивної функції;
- наявності ювенільних кровотеч в анамнезі.

Диференціальній діагностиці причин маткових кровотеч приділяється велике значення.

З'ясування причин кровотечі в жінок репродуктивного віку сприяє ретельно зібраний анамнез. Особливо важливо уточнити характер становлення манархе. Ювенільні кровотечі в минулому вказують на нестійкість репродуктивної системи. Неплідність є опосередкованим свідченням ановуляції. Невиношування в ранніх термінах вагітності дозволяє запідозрити гіпофункцію яєчників з недостатністю лютеїнової фази менструального циклу, яка часто поєднується з ановуляторними циклами. Огляд пацієнток також дає можливість для діагностики кровотечі. Ожиріння, особливо з відкладанням жирової ткани-

ни в ділянці нижньої частини живота, плечового поясу, гірсутизм – ознаки СПКЯ, при якому можливі ДМК [38].

Найважливішим етапом діагностики є вишкрібання матки. Характер вмісту (значний, поліпоподібний, кришкоподібний) опосередковано вказує на характер патологічного процесу, що підтверджується патогістологічним дослідженням. Під час вишкрібання стінок порожнини матки звертають увагу на рельєф слизової оболонки, наявність або відсутність підслизових вузлів [11, 26, 47].

Основним методом діагностики внутрішньоматкової патології є гістероскопія.

Лікування дисфункціональних маткових кровотеч визначається гістологічною структурою ендометрія [7, 15, 33].

Жінкам репродуктивного віку не рекомендовано проводити консервативний гормональний гемостаз. Лікування розпочинають з лікувально-діагностичного вишкрібання матки, після якого проводять терапію, спрямовану на нормалізацію функції яєчників.

У жінок з ДМК стимуляція овуляції гонадотропними гормонами недоцільна, тому що можлива гіперстимуляція яєчників.

Жінкам до 35 років рекомендується стимуляція овуляції кломіфеном по 50–75 мг (1–1,5 таблетки) протягом 3 менструальних циклів з 5-го по 9-й або з 3-го по 7-й день.

У жінок з недостатністю II фази можна застосовувати терапію естроген-гестагенними препаратами (ОК) з 5-го по 25-й день циклу з метою наступної стимуляції функції гіпофіза по типу ребаунд-феномена.

У разі недостатньої кількості гормону жовтого тіла призначають гестагени: уторожестан по 200–300 мг з 12–14-го по 26-й день циклу; дуфастон по 10–20 мг з 12–14-го дня по 25-й день циклу; норколут по 10 мг у II фазі циклу; примолут-нор, медроксирогестерон по 5 мг з 16-го дня по 25-й день циклу; 17-ОПК по 125 мг на 14-й та 21-й день циклу протягом 3 менструальних циклів.

У пізньому репродуктивному віці, тобто після 35 років, рекомендують препарати, що спричинюють атрофічні процеси в ендометрії. Застосовують даназол та гестринон (19-норстероїд). Ці препарати мають антиестрогенний та антигонадотропний ефекти, у разі тривалого застосування зумовлюють зворотну гіпоплазію та атрофію ендометрія. Проте ці препарати мають андрогенні властивості, що можуть призвести до гіпертензії та підвищення рівня ЛПНП і холестерину, можуть спровокувати появу гіпертрихозу та шкірних проявів гіперандрогенії (акне та себорею).

У разі рецидивних ДМК у жінок віком понад 40 років ефективно застосування аГнРГ: пролонговані препарати – заладекс, диферелін, люкрин-депо, бусереліну ацетат (спрей) [34]. Застосування цих препаратів, особливо пролонгованих, призводить до атрофічних змін в ендометрії, одночасно покращує перебіг мастопатії [17] та зменшує розміри міоми [9]. Але дані препарати зумовлюють клінічну картину клімактеричного синдрому (КС): приливи, відчуття жару, пітливість. У таких випадках доцільне призначення клімадинону або клімактоплану. З метою зменшення наслідків естрогендефіцитного стану застосовують так звану add-терапію (додаткову терапію) – безперервну комбіновану ЗГТ [42].

Гормональну терапію рецидивних гіперпластичних процесів ендометрія та профілактику ДМК проводять тривалий час. Крім дії на репродуктивну систему, гормональні препарати впливають на метаболічні процеси, тому

необхідний періодичний контроль біохімічних показників ліпідного, вуглеводного обміну, показників системи згортання крові [14, 21].

На початку прийому естроген-гестагенових препаратів можливе збільшення маси тіла, особливо в жінок з початковим її надлишком. Тому необхідний контроль маси тіла та обмеження в раціоні жирів та вуглеводів [24].

У літературі наводяться результати застосування внутрішньоматкових спіралей (ВМС), що містять левоноргестрен, – «Мірена» при лікуванні ДМК. ВМС виділяє за день 20 мкг препарату, що попереджає проліферацію ендометрія. Протягом року на фоні ВМС розвиваються виражена гіпоплазія і атрофія ендометрія. Через 20 днів після видалення ВМС циклічна функція яєчників відновлюється. З побічних ефектів спостерігаються періодичні скудні кров'яністі виділення із статевих шляхів, незначне збільшення маси тіла, нагрудання молочних залоз, інколи в яєчниках утворюються невеликі функціональні кісти, що не потребують лікування [29].

У разі значних кровотеч призначають НПЗП (нестероїдні протизапальні препарати) – індометацин, напроксен, бруфен, гемостатичний ефект яких ґрунтується на нормалізації співвідношення вазоконстриктора тромбосану ТхА2, що здійснює агрегацію тромбоцитів, та вазодилатора простагландину Е2, якому властива антиагрегація. Рівень цих простагландинів в ендометрії збільшується на початку менструальної кровотечі, а застосування даних препаратів знижує їх рівень, сприяє гемостазу [33].

Неефективність гормональної терапії (рецидиви ДМК та гіперпластичних процесів ендометрія після 6 міс терапії) указує на наявність недиагностованої причини кровотеч, тому хворі потребують дообстеження. У таких випадках причинами можуть бути гіперпластичні процеси в яєчниках, вогнищеві стромальні гіперплазії, текоми, а також полікістозні яєчники [24].

ДМК у репродуктивному віці в разі неадекватної терапії схильні до рецидивного перебігу. Хронічна анемія, що розвивається в даній категорії хворих, порушує самопочуття, працездатність і сприяє підвищенню частоти інфекційних та соматичних захворювань, а клімактеричний період ускладнюється кровотечами та вираженим клімактеричним синдромом [23].

Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що жінки з ДМК належать до групи ризику онкологічних захворювань молочних залоз та аденокарциноми ендометрія.

Контроль за терапією, що проводиться, здійснюють за допомогою УЗД. При спробах відновити овуляцію контролюють розвиток домінантного фолікула в середині циклу й товщину М-ехо. У разі циклічного застосування гестагенів товщина М-ехо, як правило, менша, ніж у кінці II фази овуляторного циклу. Базальна температура не може бути контролем терапії, тому що під час прийому гормональних препаратів вона неінформативна [27].

Після 3 міс лікування естроген-гестагеновими препаратами або тільки гестагенами і при товщині М-ехо понад 10 мм необхідно провести дослідження ендометрія. Проводять пайпель-діагностику або лікувально-діагностичне вишкрібання.

За літературними даними, лікування ДМК, що пов'язані з порушенням функції органів репродуктивної системи, пропонують проводити без застосування гормональної терапії. Існують методи негормональної терапії ДМК, дія яких спрямована на:

ТАРДИФЕРОН – золотий стандарт ВОЗ в ліченні залезодефіцитной анемії

1) припинення або зменшення крововтрати – утеротонічні та гемостатичні речовини, що стимулюють скоротливу діяльність матки, діють на систему згортання та пригнічення фібринолізу;

2) лікування анемії – гемотрансфузії, призначення препаратів, що містять залізо;

3) нормалізацію функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи;

4) пригнічення або виключення функції яєчників та атрофію ендометрія;

5) виключення або зменшення причин, що сприяють виникненню ДМК, лікування гострих або хронічних соматичних або нервово-психічних розладів, що спричиняють зниження адаптаційного потенціалу організму.

Також до негормональних консервативних методів лікування належать фізіо-та фітотерапія [5].

Ураховуючи етіопатогенетичні особливості ДМК, які у 80% зумовлені ановуляторними циклами, з метою досягнення овуляції пропонують застосування хімічних та електричних методів, що змінюють функціональну активність ГГЯС.

Застосовують метод електростимуляції шийки матки, його терапевтичний ефект базується на реалізації шийково-гіпоталамічно-гіпофізарного рефлексу, що призводить до лютеїнізації або овуляції з відповідними змінами ендометрія. Узагальнені експериментальні роботи дозволили створити наступний механізм даного рефлексу: імпульс з шийки матки та верхньої третини піхви переважно по симпатичним провідним шляхам вегетативної нервової системи досягає верхнього шийного симпатичного ганглія, далі через стоволову частину мозку ці імпульси потрапляють до гіпоталамуса та лімбічної системи, викликаючи значну нейросекреторну активність гіпоталамічних клітин з наступним вивільненням ГнГР. Збільшення продукції ГнГР призводить до викиду більшої кількості ЛГ аденогіпофізом, що в свою чергу викликає овуляцію, формування жовтого тіла та відповідні зміни в ендометрії. Цей складний механізм має назву «шийково-гіпофізарний рефлекс» [33].

О.К. Кулага (2000) застосував у терапії ДМК з позитивним клінічним ефектом імпульсне магнітне поле інтенсивністю 50 мТ, що генерує апарат імпульсної індукційної терапії «Сета-1». Один індуктор накладають на зону крижів, другий – на надлобкову ділянку, частота – 30 імпульсів за 1 хв, інтервал між ними – 30–35 с. У 1-й день зафіксовано зменшення кровотечі, на 2–3-й день – її повне припинення [22].

Наступним методом є непряма електростимуляція гіпоталамо-гіпофізарної ділянки. Методика проведення: електроди накладають бітемпорально, напруга імпульсного струму – від 9 до 15 В, сила струму – від 3 до 6 мА. Започаткував цей метод В.М. Стругацький в 1981 р. і отримав позитивний ефект.

Транскраніальну електростимуляцію стовбурових структур (ТЕС) мозку виконують за допомогою електростимулятора «Трансаір-01» із застосуванням поєднання постійного та імпульсного струму в співвідношенні 1,5–2:1, а також частотної модуляції. Силу струму підбирають за суб'єктивним відчуттям, яке не повинно бути дискомфортом [33].

Мотивація використання ТЕС-терапії зумовлена фактом значного розвитку нейрохімії, що дозволило виділити в структурах ЦНС, крім відомих ліберинів та статинів, опіоїдні та опіатні пептиди, адренергічні сполуки та катехолестрогени. Взаємозв'язку цих трьох груп біологічно

активних сполук відводять певну роль у гіпоталамічній регуляції тропних функцій гіпофіза. Виявлена залежність ефективності дії опіатів, опіоїдів та їх блокаторів від концентрації естрогенів. Установлено, що ановуляторні цикли є ендорфіндефіцитною патологією. При ановуляторних циклах, так само як і при аменореї, рівень β-ендорфіну стійко знижений, що призводить до циклічних коливань рівня статевих стероїдних гормонів. У разі ДМК, зумовлених нервовим перевантаженням, психічними травмами, інтоксикацією, ТЕС-терапія сприяє відновленню нормальної концентрації та циклічним коливанням β-ендорфіну, який сприяє нормалізації фазових коливань рівня статевих гормонів та відновленню овуляторного циклу, що є перспективним у лікуванні ДМК.

Електрофорез міді сульфату за наявності гіпоестрогенних станів застосував уперше В.М. Стругацький в 1981 р., і отримав позитивний ефект. Методику здійснюють за допомогою апарата «Поток-1», сила струму – 10–15 мА, тривалість – 20–30 хв; на курс лікування 15–20 сеансів.

В останні роки широко використовують гомеопатичні та фітопрепарати. Застосування лахезису, сангвінарії, сепії, ігнатії, ацидум сульфурікуму, піонії, пульсатили, цикламену при ДМК має позитивний клінічний ефект [35].

Дані літератури свідчать, що проблему ДМК необхідно вирішувати в аспекті вдосконалення методів нормалізації порушень нейрогуморальної регуляції менструального циклу в цілому організмі за рахунок використання як гормональних, так і негормональних методів лікування.

Дисфункциональные маточные кровотечения, значение проблемы (обзор литературы)

О.Г. Даниленко

В представленном обзоре освещена проблема дисфункциональных маточных кровотечений. Из доступных источников приведена информация по классификации, патогенетическим механизмам дисфункциональных маточных кровотечений с учетом состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечников-яичниковой системы. Особое внимание уделено гормональной и негормональной терапии ДМК.

Ключевые слова: ДМК, репродуктивная система, циклическая функция.

The problem of disfunction metrorrhagia review

O.G. Danilenko

The problem of disfunction metrorrhagia was elucidated in represented review. The information about classification, pathogenetic mechanisms of disfunction metrorrhagia consideration the state of hypothalamus-hypophysis-adrenal gland – ovarii system was collected from available sources. Special attention was Devoted to hormonal and non hormonal treatment of disfunction metrorrhagia.

Key words: metrorrhagia, cyclic function.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Потин В.В., Корхов В.В., Никанорова С.А. Использование эстроген-гестагенов препаратов с контрацептивной и лечебной целью //Тез. докл. Первого Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 1992. – С. 547.
2. Акушерство и гинекология: Пер. с англ. /Под ред. Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1997. – 719 с.
3. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1975. – 447 с.
4. Белозерова Г.В., Шишкина Ж.В.

- Генетические детерминанты возникновения гиперпластических заболеваний репродуктивной системы //Мат. VI Российского форума «Мать и дитя». — М., 2004. — С. 277–278.
5. Белоусов Ю.Б., Дедов И.И., Кулаков В.И. Решение женских проблем с помощью физиотерапии. — М.: Издательский дом журнала «Здоровье», 2003.
6. Бреусенко В.Г., Даппушева Л.М., Голова Ю.А. и др. Использование новых технологий для лечения патологии эндометрия // Мат. VI Российского форума «Мать и дитя». — М., 2004. — С. 303–304.
7. Быковская О.С., Саидова Р.А., Федина Е.В. Гормональная коррекция нарушений менструальной функции репродуктивного периода с рецидивирующими дисфункциональными маточными кровотечениями //Мат. VI Российского форума «Мать и дитя». — М., 2004. — С. 311–312.
8. Варшавский В.И. Практическая гомеопатия. — М.: ИРМА, 1996. — С. 208.
9. Вегетативные нарушения: Клиника, лечение, диагностика //Под ред. А.М. Вейна. — М.: Мед. информ. агентство, 1998. — 752 с.
10. Вихляева Е.М., Железнов Б.Ю., Запорожан В.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: Руководство по эндокринной гинекологии //Под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: Мед. информ. агентство, 1997. — С. 648–710.
11. Гербицкий Н.Л. Общее биологическое значение проблемы нейросекреции //Нейросекреторные элементы и их значение в организме. — Л.: Медицина, 1964. — С. 3–5.
12. Гуменюк Е.Г. Особливості гормонального статусу при лікуванні хворих з дисфункціональними матковими кровотечами в пременопаузі гестагенами та комбінованими естроген-гестагенними препаратами //Журн. акушерства и женских болезней. — 1998. — Вып. 3–4. — С. 57–61.
13. Гуменюк Е.Г., Смородинова Л.А., Цирлина Е.В. Гормональный статус хворих з гіперпластичними змінами ендометрія та критерії вибору метода гормонотерапії дисфункціональних маткових кровотеч //Вопр. онкол. — 1999. — Т. 45, № 2. — С. 147–151.
14. Грищенко Я.В., Уланкина О.Г. Отдаленные результаты гистерорезектоскопической абляции эндометрия //Мат. VI Российского форума «Мать и дитя». — М., 2004. — С. 332–333.
15. Добротина А.Ф. Диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений. — М.: Медицина, 1978. — 136 с.
16. Зайдиева Я.З., Хоеця С.Р., Гасанова С.Х. и др. Влияние циклического режима заместительной гормональной терапии на ткань молочной железы у женщин в перименопаузе //Мат. VI Российского форума «Мать и дитя». — М., 2004. — С. 352–353.
17. Зайцев Н.А. Дисфункциональные маточные кровотечения. — К., 1972. — 231 с.
18. Запорожан В.Н., Вихляева Е.М., Железнов Б.И. Дисфункциональные маточные кровотечения // Руководство по эндокринной гинекологии //Под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: Мед. информ. агентство, 1997. — С. 395–406.
19. Ильин В.В. Пограничные психические состояния и особенности личности гинекологических больных с гормональной дисфункцией: Автореф. дис....д-ра мед. наук. — М., 1988. — 47 с.
20. Краморенко П.В. Усовершенствование метода лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста //Мат. VI Российского форума «Мать и дитя». — М., 2004. — С. 382–383.
21. Кузнецова М.А., Лагутина Л.Е., Балалаева С.Ю. Эндокринная система организма и вредные факторы окружающей среды. — Л., 1991. — С. 129.
22. Кулага О.К. Новый метод лечения дисфункциональных маточных кровотечений. — Минск: Беларуссия, МАПО, 2000.
23. Негинский О.С., Густоварова Т.А. Оптимизация лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста //Мат. VI Российского форума «Мать и дитя». — М., 2004. — С. 425–426.
24. Пестрикова Т.Ю., Ковалева Т.Д. Гиперпластические процессы эндометрия как следствие предыдущей патологии у женщин перименопаузального периода //Проблемы перименопаузального периода: Мат. симпозиума. — М., 1996. — С. 41–42.
25. Пономарева М.В., Лукина Н.А. Гипофизарно-гонадная система и функция коры надпочечников у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями //Мат. VI Российского форума «Мать и дитя». — М., 2004. — С. 448–449.
26. Прилепская В.Н., Лобова Т.А. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями //Акуш. и гин. — 1991. — № 9. — С. 51–54.
27. Саидова Р.А. Современные взгляды на патогенез, диагностику и принципы терапии аномальных маточных кровотечений //Мат. VI Российского форума «Мать и дитя». — М., 2004. — С. 464–465.
28. Серебренникова К.Г., Малыгина Е.Н., Чумакова Н.В. и др. Качество жизни женщин менопаузального возраста после оперативного лечения на репродуктивных органах //Мат. VI Российского форума «Мать и дитя». — М., 2004. — С. 477–478.
29. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 528 с.
30. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. — М., 1995. — 426 с.
31. Серов В.Н., Сметник В.П., Баллан В.Е. и др. Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии //Пособие для врачей. — М., 2001. — 36 с.
32. Сингаевский С.Б., Ярославский В.К., Турлак Е.В. и др. Лечение гиперпластических процессов эндометрия агонистами люлиберина в перименопаузе //Проблемы репродукции. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 60–63.
33. Стругацкий В.М., Тихомирова Н.М. Лечение некоторых дисфункциональных маточных кровотечений электростимуляцией рецепторов реющего канала матки по методике С.Н. Давыдова //Медицинская сестра. — 1967. — № 9. — С. 48.
34. Тагиева А.В. Фитотерапия в гинекологии //Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 5. — С. 219–222.
35. Фунден Р.А. Клинико-морфологическая оценка эффективности гормональной терапии дисфункциональных маточных кровотечений: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 24 с.
36. Чамов П. Дисфункциональные маточные кровотечения. — София, 1973. — 231 с.
37. Amsterdam A., Danter A., Hosokawa K. Steroid regulation during apoptosis of ovarian follicular cells //Steroids. — 1998. — Vol. 63, № 6. — P. 314–318.
38. Ash G., Farell S.A., Flowerdew G. Endometrial biopsy in DUB // Obstet. Gynec. Surv. — 1997. — Vol. 52, № 4. — P. 233.
39. Bayer S.R., DeCherney A.H. Clinical manifestation and treatment of dysfunctional uterine // JAMA. — 1993. — Vol. 269. — P. 1823–1828.
40. Chuong C.J., Brenner P.F. Management of abnormal uterine bleeding //Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 175, № 3, Pt. 2. — P. 787–792.
41. Ferency A., Bergeron C. Histology of the human endometrium: from birth to senescence //Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1991. — Vol. 622. — P. 6–27.
42. Field C.S. Dysfunctional uterine bleeding //Prin. Care. — 1988. — Vol. 15. — P. 561.
43. Gleeson N., Devin M., Shepard B.L., Bonnar J. Endometrial fibrinolytic enzymes in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding //Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 100, № 8. — P. 768–772.
44. Nedeljkovic B., Kmezc-Slavic V. Levels of beta-endorphins in peripheral blood plasma in infertile women with and without symptoms of hyperandrogenism //Med. Pregl. — 1994. — Vol. 47. — № 3–4. — P. 82–85.
45. Noci I., Borri P., Chieffi O. et al. Aging of the human endometrium: a basic morphological and immunohistochemical study //Euro. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1995. — Vol. 63, № 2. — P. 181–185.
46. O'Connor H.M., Davies A., Magos A. Treatment of dysfunctional uterine bleeding. Appropriate comparison would be to compare the best of the old treatments with the best of the new //Brit. Med. J. — 1995. — Vol. 310, № 6982. — P. 802–803.
47. Wren B.G. Dysfunctional uterine bleeding // Aust. Fam. Physician. — 1998. — Vol. 21, № 5. — P. 371–377.