

На правах рукописи

ФРОЛОВА АННА ИСАЕВНА

**«Прогнозирование и профилактика аномальных маточных
кровотечений в пубертатном периоде»**

3.1.4. – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

САМАРА

2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Колсанова Анна Владимировна

Официальные оппоненты:

Каткова Надежда Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород

Андреева Вера Олеговна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов

Защита диссертации состоится «22» декабря 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 «б»).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 года

**Ученый секретарь
диссертационного совета**

Доктор медицинских наук, профессор

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В современных условиях, на фоне существующих демографических вызовов, ключевой задачей системы здравоохранения продолжает оставаться сохранение репродуктивного потенциала населения. За последнее пятилетие отмечается увеличение частоты гинекологической патологии в детской и подростковой популяции в среднем в 1,7 раза, что неизбежно негативно сказывается на репродуктивном статусе будущих женщин (Адамян Л.В., 2023; Уварова Е.В., 2024). Расстройства менструальной функции, выступающие ключевым маркером неблагополучия репродуктивной сферы, составляют от 7,0 до 17,0% в структуре гинекологических заболеваний пубертатного возраста. Наиболее распространенной формой нарушения цикла у девочек признаны аномальные маточные кровотечения (АМК), удельный вес которых достигает 10,0–37,3% (Курмангалеева А.Ю., 2025). Важно отметить, что маточные кровотечения, манифестировавшие в первые три года после менархе, зачастую приобретают рецидивирующее течение и демонстрируют резистентность к проводимой терапии.

Аномальное маточное кровотечение представляют собой мультифакториальную патологию. К ее развитию могут приводить: ановуляция, обусловленная незрелостью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в раннем постменархальном периоде (до 3 лет); эндокринные заболевания (синдром поликистозных яичников, заболевания щитовидной железы, врожденная дисфункция коры надпочечников, гиперпролактинемия); нарушения питания (ожирение, дефицит массы тела); чрезмерные психологические и физические нагрузки (Андреева В.О., 2024; Амарна Махмуд С.М., 2024; Алиева К.Х., 2024). Указанные факторы на фоне абсолютного или относительного дефицита прогестерона провоцируют избыточную пролиферацию и дисрегуляцию процессов отторжения эндометрия, что клинически реализуется в виде пролонгированного и/или обильного маточного кровотечения (Андреева В.О., Рымашевский А.Н., 2023).

Патогенетические механизмы формирования АМК отличаются значительной вариабельностью и индивидуальными особенностями, оставаясь на сегодняшний день не до конца расшифрованными (Истомина Н.Г., 2024).

Особое место в этиопатогенезе аномальных маточных кровотечений отводится концепции их внутриутробного программирования. Подтверждено, что у подростков в анамнезе мам которых встречаются: хроническая фетоплацентарная недостаточность, привычные потери беременности / невынашивание, преэклампсия,

достоверно чаще встречаются расстройства менструальной функции, в частности АМК, что детерминировано наследованием определенных генетических полиморфизмов (Раздрогина К.А.,2023).

Еще одним значимым звеном патогенеза АМК пубертатного периода признана дискоординация синтеза гонадотропных и стероидных гормонов. При том что особенности гормонального статуса при АМК изучены достаточно хорошо, более тонкие, наследуемые механизмы, относящиеся к немодифицируемым факторам (таким как ассоциация полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы к половым стероидам), в настоящее время исследованы недостаточно (Мелкозёрова О.А., 2016).

Учитывая дискуссионный характер этиопатогенеза аномальных маточных кровотечений пубертатного периода (АМКПП), на современном этапе особую актуальность приобретает комплексное изучение как модифицируемых, так и немодифицируемых факторов риска, ассоциированных с АМКПП, а также последующий поиск алгоритма лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования

Оптимизация предикции и персонализированной профилактики аномальных маточных кровотечений у подростков.

Задачи исследования

1. Выявить социально-психологические и клиничко-анамнестические факторы риска аномальных маточных кровотечений подросткового периода.
2. Изучить генетические маркеры, позволяющие прогнозировать аномальные маточные кровотечения в пубертате.
3. Провести многофакторный анализ прогнозирования АМК ПП.
4. Сформировать программу персонализированной превенции развития АМК у девочек.
5. Оценить клиническую эффективность разработанной программы.

Научная новизна исследования

Изучены ассоциации полиморфизмов генов половых гормонов, как факторы риска развития аномальных маточных кровотечений в пубертатном периоде.

Определена прогностическая значимость ассоциации полиморфизмов генов половых гормонов, соматического анамнеза в прогнозировании развития аномального маточного кровотечения у девочек.

Создан алгоритм выявления групп риска по развитию аномального маточного кровотечения у девочек с учетом молекулярно-генетических аспектов.

Впервые разработана программа ЭВМ прогнозирования групп риска развития гинекологических заболеваний у девочек (№2020619926 от 26.08.2020).

Впервые разработана программа ЭВМ персонифицированной превенции развития аномальных маточных кровотечений в подростковом периоде (№2025668366 от 14.07.2025).

Теоретическая и практическая значимость

На основании полученных результатов исследования предложена комплексная оценка преморбидных факторов, прогнозирующих развитие АМК в подростковом возрасте.

В практическую деятельность учреждений, оказывающих гинекологическую помощь девочкам, в отдельных медицинских организациях Самарской области была внедрена логистическая регрессионная модель, позволяющая формировать группы риска по развитию аномального маточного кровотечения у детей.

В учреждениях практического здравоохранения внедрена персонифицированная программа для определения тактики лечения, профилактики и динамического контроля за пациентками.

Подтверждена и обоснована необходимость проведения превентивных мероприятий в группах риска по развитию АМК ПП, влияющих на снижение частоты возникновения рецидивов, позволяющая сохранить и укрепить репродуктивное здоровье.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология данного диссертационного исследования основана на совокупном подходе с использованием формально-логических, общенаучных и специфических методов. Для реализации поставленных цели и задач использовали комплексный подход, включающий клинико-анамнестические, инструментальные, лабораторные, статистические методы исследования. Обработка полученных результатов производилась с использованием статистических пакетных приложений.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Выявление таких факторов риска как: нарушения менструального цикла, миома матки, угрозы прерывания беременности, преждевременные роды, инфекции, инфекции передаваемые половым путем, хроническая никотиновая интоксикация у мам в группе девочек с АМК, а также сон менее 9 часов, высокие психологические и физические нагрузки, позволяют сформировать группу риска развития АМК пубертатного периода.

2. Определение полиморфизмов гена рецепторов эстрогена является информативным предиктором персонифицированного прогноза развития рецидива АМК у девочек подросткового возраста.

3. Разработанный междисциплинарный системный подход для своевременной диагностики и предотвращения рецидива аномальных маточных кровотечений, включающий комплекс лечебно-профилактических мероприятий, применение математических моделей для определения групп риска повышает эффективность методов превенции и предикции группы высокого риска.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом представленной выборки, наличием основной группы и группы сравнения, самостоятельно собранными первичными данными, подвергнутыми корректному статистическому анализу с использованием современных прикладных программ, таких как SPSS Statistics v 27.0 (IBM, США), StatTech v.3.1.7 (ООО "Статтех", Россия), SPSS 25 PS IMAGO 4.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, США, лицензия № 5725-A54, а также с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016 с надстройкой Attestat 12.5.

Диссертантом лично проведен анализ опубликованных современных научных материалов по проблеме, включая отечественные и зарубежные источники. Самостоятельно проведена статистическая обработка исходных данных. Экспериментальная часть исследования, анализ полученных результатов, систематизация основных гипотез и итогов в таблицы, наглядное оформление работы рисунками, описание и оформление рукописи диссертации проведены лично автором.

Полученные результаты были доложены на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения –

2020» (Самара, 2020); на Международной конференции «Scientific research of the sco countries: synergy and integration»: «Анализ факторов риска гинекологических заболеваний детского возраста» (Пекин, 2020), «Аспирантские чтения – 2021»: Молодые ученые – медицине, (Самара, 2021), общероссийская научно-практическая конференция «Оттовские чтения - 2021» (Санкт-Петербург, 2021), «Аспирантские чтения – 2025»: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Самара, 2025), на 19-ом общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в образовательное пространство и используются на теоретических и практических занятиях кафедры акушерства и гинекологии Института педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы работы используются на практике в гинекологическом отделении ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница №5», ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница №7», ГБУЗ Самарской области «Самарская городская поликлиника №1 Промышленного района»

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры акушерства и гинекологии Института педиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России: ««Современные аспекты решения актуальных проблем акушерства и гинекологии с использованием новых клинических подходов, современных инновационных и организационных технологий»». Номер государственной регистрации темы: АААА-А21-121011990153-5.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Тема работы, материалы и методы, практические рекомендации, выводы и их обсуждения соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и

гинекология: п. 4 – Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, п.6 – Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 - в научных изданиях, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для размещения материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 3 публикации в изданиях, входящих в международные базы данных. Получено 2 свидетельства на программы для ЭВМ.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 таблицами, 26 рисунками. Список литературы включает 181 источник: 94 отечественных и 87 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для достижения цели исследования было проведено ретроспективное и проспективное когортное сравнительное исследование, в котором участвовало 140 девочек г. Тольятти в возрасте от 10 до 15 лет с 2021 по 2023 год. Наблюдение за каждой пациенткой продолжалось в течение 12 месяцев. Исследование одобрено Комитетом по биоэтике научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №8 от 25.11.2022). От всех лиц, участвовавших в исследовании, было получено в письменной форме информированное добровольное согласие пациента или его законного представителя на медицинское вмешательство и обработку персональных данных.

Было сформировано две группы с числом наблюдений в основной группе 50 и в контрольной группе - 90.

Критериями включения в основную группу явилось: возраст от 10 до 15 лет, маточное кровотечение, согласно международным критериям FIGO (Munro M.G., 2018), нормальное половое развитие, отсутствие половой жизни (virgo). Критериями невключения: возраст младше 10 лет, старше 15 лет, нарушение полового развития, наличие гинекологических заболеваний (исключение патологии по классификации

PALM-COEIN), соматических экстрагенитальных заболеваний, включая заболевания системы свертывания. Пациентки находились на стационарном лечении на базе ГБУЗ СО «ТГКБ № 5».

Группа сравнения была представлена из числа здоровых девочек (90 человек) в возрасте 10–15 лет с нормальным менструальным циклом, *virgo*, проходивших профилактические осмотры на базе ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая поликлиника №3», Амбулаторно-поликлинический комплекс №5.

Клиническое обследование включало изучение анамнеза, наследственности, наличия соматических заболеваний, особенностей течения пубертатного периода, характера менструальной функции. Проводили осмотр с оценкой полового развития девочек по Таннеру, ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза с оценкой уровня эндометрия, общий анализ крови, коагулограмма, ферритин, забор буккального соскоба полиморфизмы генов половых гормонов: ESR1, ESR2, PGR. Данные осмотра вносились в разработанную программу прогнозирования групп риска развития гинекологических заболеваний у девочек (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020619926).

Дизайн исследования включал 5 этапов:

1 этап. Анализ обзора литературных данных, касающихся актуальности АМК подросткового периода. Оценка статистических показателей работы службы акушерско-гинекологической помощи девочкам Самарской области за период 2015 - 2019 г.г. Отбор 140 девочек города Тольятти в возрасте от 10 до 15 лет и проведение им анкетирования с использованием шкалы оценки уровня реактивной и личностной тревожности, автор Ч.Д. Спилбергер (в адаптации Ю.Л. Ханина).

2 этап. Формирование основной группы и группы сравнения; забор буккального соскоба 50 девочкам из основной группы, 50 девочкам группы контроля, с целью определения полиморфизмов генов половых гормонов: ESR1, ESR2, PGR.

3 этап. Пациентам основной группы, находившимся на стационарном лечении в ГБУЗ СО «ТГКБ № 5», было проведено полное клинико-лабораторное исследование, которое включало в себя: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (ферритин, сывороточное железо), коагулограмма, мазок на степень чистоты, УЗИ органов малого таза.

4 этап. Построение многофакторного анализа программы предикции и профилактики АМК пубертатного периода.

5 этап. Оценка клинической эффективности программы профилактики АМК пубертатного периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

В соответствии с первой задачей нашего исследования, нами проанализирован анамнез матерей девочек двух групп, где были статистически значимые различия в следующих параметрах: в группе девочек с АМК, нарушение менструального цикла у мам встречалось в 52,0% случаев, 42,0% из которых были АМК пубертатного периода. В группе контроля нарушения менструального цикла у матерей встречалось в 10,0% случаев ($\chi^2=18,7$ $p<0,0001$), и у 6,0% АМК пубертатного периода ($\chi^2=15,84$ $p<0,0001$). Миома матки (рисунок 6.1) значимо чаще (48,0%) была диагностирована у матерей девочек основной группы ($\chi^2=8,73$ $p=0,0031$).

Анализируя антенатальный период в группах, определены следующие материнские факторы, ассоциированные с возникновением АМК у девочек, такие как: угроза прерывания беременности 60,0% ($\chi^2=9,09$, $p=0,0026$); преждевременные роды 18,0% ($\chi^2=7,81$ $p=0,0052$), инфекции передаваемые половым путем в анамнезе- 26,6% ($\chi^2=11,61$ $p=0,0006$) и хроническая никотиновая интоксикация-36,6% ($\chi^2=7,09$ $p=0,0078$) (рисунок 6.2).

В первый год жизни ребенка происходит функциональное формирование всех органов и систем, следовательно, задержка психического и физического развития на первом году жизни, оказывает неотъемлемое негативное влияние на репродуктивную систему, что подтверждают данные анамнеза, исследуемых групп. В группе с АМК данный показатель составлял 22,0%, в контрольной 6,0% ($\chi^2=4,07$ $p=0,0437$).

В группе с АМК психологические ($\chi^2=11,00$ $p=0,0009$) и физические нагрузки ($\chi^2=6,09$ $p=0,0136$) были значительно выше, чем в группе контроля.

В группе девочек с АМК уровень реактивной тревожности был низкий в 13,3%, умеренный в 30,0%, высокий 56,6% случаев; уровень личностной тревожности низкий в 16,8%, умеренный в 36,6%, высокий в 46,6% случаев.

В контрольной группе уровень реактивной тревожности был низкий в 17,27% ($\chi^2=0,12$ $p=0,7338$), умеренный в 48,18% ($\chi^2=4,19$ $p=0,0408$), высокий 34,54% ($\chi^2=6,13$ $p=0,0133$) случаев; уровень личностной тревожности низкий в 20,0% ($\chi^2=0,13$ $p=0,7216$), умеренный в 50,91% ($\chi^2=2,96$ $p=0,0855$), высокий в 29,09% ($\chi^2=5,11$ $p=0,0238$) случаев. Уровень реактивной и личностной тревожности в группе с АМК был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (рисунок 1).

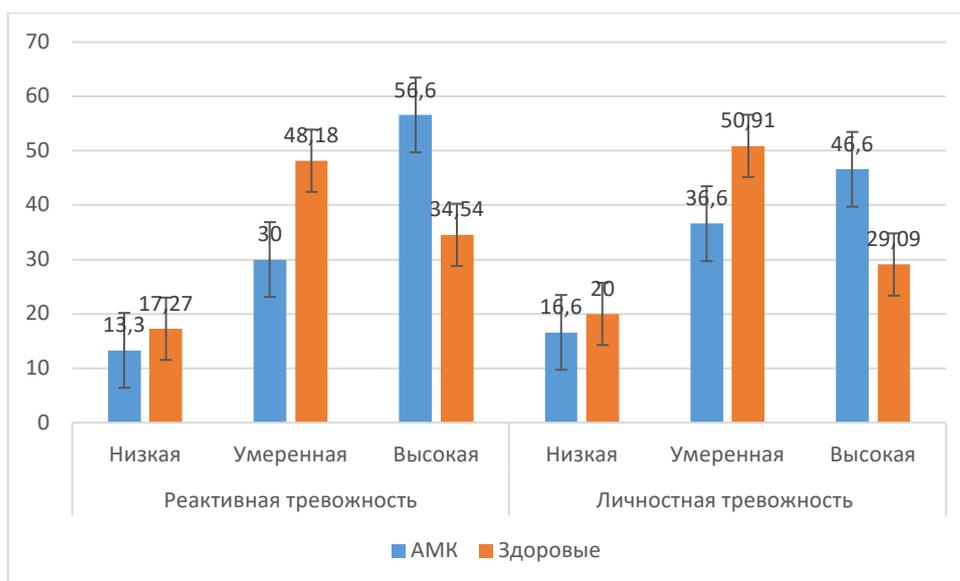


Рисунок 1 – Уровень реактивной и личностной тревожности у девочек с АМК и группы контроля

Сон менее 9 часов у девочек с АМК составлял 28,0% и 1,1% в группе здоровых ($\chi^2=21,56$ $p<0,00001$).

У девочек, страдающих АМК ЖДА диагностировалась в 80,0% случаев, из них 62,5% была легкой степени, 25,0% средней степени, 12,5% тяжелой. В группе сравнения железодефицитная анемия была выявлена только у 22,0% пациенток, легкой степени тяжести ($\chi^2=33,65$ $p<0,00001$).

Одним из не модифицируемых, наследуемых факторов риска развития данной патологии нами исследованы полиморфизмы генов рецепторов эстрогена ESR1 rs2228480 (1782 G>A) и ESR2 rs3020450 (G>A), а также рецептора прогестерона PGR rs1042838 (1978 G>T).

По результатам статистического анализа, и в основной и в контрольной группах преобладали носители аллеля G в локусе 1782 гена, кодирующего рецептор эстрогенов E α , однако среди девочек с АМК статистически значимо чаще определялся данный аллель ($p=0,0014$), причем в гомозиготном варианте, а носительство гетерозиготы GA и гомозиготы AA было значительно выше в контрольной группе без АМК. Однако, представленный анализ не позволяет прогнозировать в какой степени и какие именно варианты генотипов более неблагоприятны для развития АМК. Для выявления прогностической значимости полиморфизмов рецепторов эстрогена и прогестерона с развитием аномальных маточных кровотечений у девочек нами был выполнен ROC-анализ. Результаты анализа ассоциации полиморфизмов с АМК, выявили статистически значимое

увеличение частоты встречаемости аллели G в локусе 1782 гена рецептора эстрогена альфа у девочек с АМК и протективную роль аллеля А полиморфизма ESR1 rs2228480.

В диагностических целях особенно важно учитывать комплекс факторов, ассоциированных с данным заболеванием [21,64,82]. По материалам собранного массива данных нами проведен многофакторный анализ прогнозирования АМК подросткового возраста с учетом анамнеза, клинических, психосоциальных и генетических факторов.

На первом этапе выполняли оценку статистической значимости различий вышеуказанных переменных в группах пациенток и контрольных субъектов. Для порядковых переменных использовали критерий Манна-Уитни, для бинарных – критерий хи-квадрат и отношение шансов для независимых выборок. Статистически значимые отличия выявлены для переменных «анемия в анамнезе», «угроза прерывания беременности», «вульвовагинит при беременности», «курение при беременности», «преждевременные роды», «физические нагрузки», сон < 9 ч, нарушения менструального цикла мамы, АМК мамы, миома, аллергия в анамнезе, уровень гемоглобина в клиническом анализе крови на момент поступления, аллель А полиморфизма rs2228480 в гене ESR1, при этом для переменной «физические нагрузки» отношение шансов указывало на недостаточную статистическую значимость различий, несмотря на уровень статистической значимости < 0,05, достигаемый при применении критерия хи-квадрат. Значение отношения шансов для переменной аллель А полиморфизма rs2228480 в гене ESR1 указывало на ее протективную роль.

На следующем этапе оценивали статистическую значимость различий/сходства значений переменных, выявленных на предыдущем этапе, и АМК. Использовали критерий хи-квадрат и отношение шансов для парных выборок. Для всех протестированных переменных, кроме переменной «физические нагрузки», подтверждены статистически значимые ассоциации с АМК. Также подтверждена протективная роль переменной аллель А полиморфизма rs2228480 в гене ESR1 в отношении АМК таблица 1.

Был проведен анализ логистической регрессии, позволяющий выявить прогностическую значимость анализируемых переменных в отношении возникновения АМК таблица 2. Для анализа использовали последовательное включение переменных в модель, критерием включения являлся уровень статистической значимости < 0.05.

Таблица 1 - Антенатальные и интранатальные факторы риска развития АМК пубертатного периода

Показатель	P	Отношение шансов
Угроза прерывания беременности	0.004	3.29 (2.75 - 3.92)
ВВ б-х	0.001	6.07 (4.49 - 8.2)
Курение б-х	0.006	5.54 (3.53 - 8.69)
Преждевременные роды	0.002	23.22 (1.31 - 411.2)
Физические нагрузки	0.041	9.79 (0.51 - 186.95)
Сон < 9 ч	0.002	23.22 (1.31 - 411.2)
НМЦ мамы	8.7×10 ⁻⁷	15.97 (10.41 - 24.5)
АМК мама	0.0002	7.76 (5.47 - 11.01)
Миома	0.003	3.93 (3.18 - 4.87)
Аллергия	0.027	8 (2.5 - 25.61)
ESR1 rs2228480 (A)	0.0014	0.17 (0.12 - 0.24)

Анализ выявил наличие прогностической значимости для переменных ВВ б-х, НМЦ мамы, миома матки и аллель А полиморфизма rs2228480 в гене ESR1. Уровень статистической значимости p для модели в целом составил < 0.0001, площадь под ROC-кривой 0.863 (95% ДИ 0.779 - 0.924), чувствительность 0.961, специфичность 0.766, коэффициенты регрессии приведены.

Таблица 2 - Результаты логистической регрессии анализируемых переменных в отношении возникновения АМК

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	Критерий Уайлда	P	Отношение шансов
ESR1_rs2228480_A=1	-2.384	0.809	8.676	0.003	0.09 (0.02 - 0.45)
ВВ_б_х=1	1.497	0.729	4.209	0.040	4.47 (1.07 - 18.68)
Миома=1	1.742	0.657	7.036	0.008	5.71 (1.58 - 20.68)
НМЦ_мамы=1	2.781	0.753	13.657	0.0002	16.14 (3.6 - 70.56)
Constant	-0.997	0.361	7.612	0.006	

$$\text{Модель имеет вид } P = \frac{e^{(-0.997-2.384x_1+1.497x_2+1.742x_3+2.871x_4)}}{1+e^{(-0.997-2.384x_1+1.497x_2+1.742x_3+2.871x_4)}} \quad (6.1)$$

где x1 –наличие аллели А полиморфизма rs2228480 в гене ESR1, x2 – ВВ беременных, x3 – наличие миомы матки у мамы, x4 – наличие НМЦ у мамы.

Высокий уровень статистической значимости коэффициентов и модели в целом, а также значения площади под ROC-кривой указывает на хорошую прогностическую значимость модели. Таким образом, указанные переменные в

комплексе должны обеспечивать достаточно точный прогноз предрасположенности к АМК.

На основании данных, полученных в ходе исследования, была разработана организационная модель превенции АМК у подростков. Холистическая модель включала, междисциплинарный подход, психокоррекцию, рекомендации по режиму сна и отдыха. Заключительным этапом разработанной профилактической программы явились лечебные мероприятия профилактики рецидивов АМК ПП. В программу профилактики рецидива АМК подросткового периода, вошло динамическое наблюдение пациенток в течение 12 месяцев и фиксация характеристик менструального цикла: жалобы, количество использованных прокладок, результаты клинического анализа крови каждые 3 месяца.

Первая группа сравнения 24 пациентки с диагнозом АМК, у которых был назначен симптоматический гемостаз ингибиторами фибринолиза (транексамовая кислота 1000 мг в сутки 5 дней), им с целью профилактической коррекции был назначен препарат железа протеин сукциниллат 800 мг в сутки на 6 месяцев.

Вторая группа сравнения 26 пациенток с диагнозом АМК, у которых был применен гормональный гемостаз эстроген-гестагенными препаратами (30 мкг этинилэстрадиола, 3,0 мг дроспиренона) на 3 месяцев и препарат железа протеин сукциниллат 800 мг на 6 месяцев.

Пациенты, получающие только препараты железа, отметили снижение обильности менструации в 81,2%, количество использованных прокладок за менструацию снизилось на 90,2%. Средняя длительность менструаций через 3 месяца терапии уменьшилась с $9,4 \pm 0,8$ дня до $5,2 \pm 0,9$ дня, также они отметили повышение работоспособности и социальной активности, уменьшение физической слабости во время менструации.

На фоне приема гормональных препаратов и препаратов железа пациентки отметили снижение использованных прокладок на 81,3%, что говорит об отсутствии статистически значимых различий с приемом только препаратов железа ($p > 0,05$). 26 пациенток (53,1%), принимавших гормональные препараты так же, как и в случае с приемом только препаратов железа отметили улучшение качества жизни (улучшение общего физического состояния и работоспособности) ($p > 0,05$).

После проведения комплексной терапии и профилактических мероприятий, наблюдение за рецидивами АМК проводилось через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Из таблицы 3 видно, что после начала профилактики количество рецидивов резко снизилось со 100,0% до 2,0% через 6 месяца. Однако с течением времени наблюдается постепенный рост числа рецидивов, достигший 14,0% к 12-му месяцу. Таблица 3 – Результаты наблюдения группы девочек с АМК на фоне лечебно-профилактических мероприятий

Период наблюдения	Количество девочек с рецидивами АМК
До профилактики	50 (100,0%)
Через 3 месяца после профилактики	0 (0%)
Через 6 месяца после профилактики	1 (2,0%)
Через 9 месяца после профилактики	1 (2,0%)
Через 12 месяца после профилактики	7 (14,0%)

Для оценки эффективности использовался анализ выживаемости – метод таблиц времени жизни (survival analysis). Этот метод позволяет оценить вероятность наступления или отсутствия события (рецидива АМК) в течение определённого периода времени, учитывая, что у всех девочек изначально имелись кровотечения.

Для количественной оценки изменения интенсивности рецидивов во времени применялась модель Гомпертца, которая характеризуется двумя параметрами: λ - параметр масштаба, отражающий базовую интенсивность событий; γ - параметр формы, показывающий изменение интенсивности во времени.

Для подтверждения полученных результаты были оценены функции: выживаемости, риска и плотности вероятности.

Функция выживаемости отражает вероятность отсутствия рецидивов АМК в различные моменты времени после профилактики (рисунок 2).

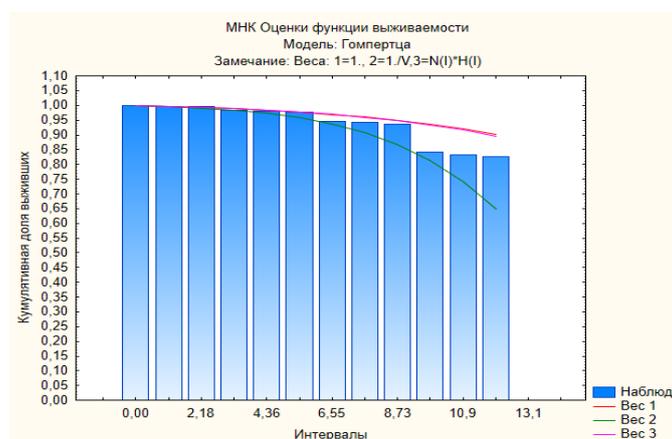


Рисунок 2 – МНК Оценки функции риска; Модель: Гомпертца

Функция риска возрастает с течением времени (рисунок 3), что указывает на постепенное увеличение интенсивности возникновения рецидивов. Однако

абсолютные значения остаются низкими, что согласуется с общей тенденцией снижения частоты рецидивов.

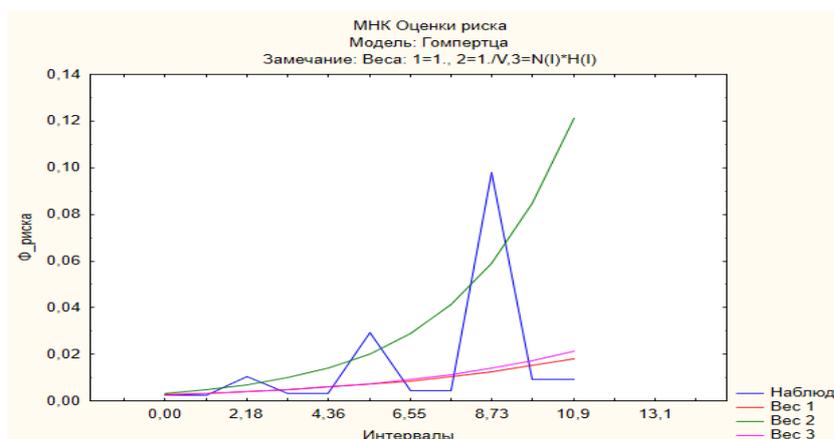


Рисунок 3- Графическая оценка функции риска (Модель Гомпертца)

Плотность вероятности постепенно увеличивается, что указывает на возрастающую вероятность рецидива в более поздние интервалы времени, однако абсолютные значения остаются низкими, что подтверждает эффективность профилактических мероприятий (рисунок 4).

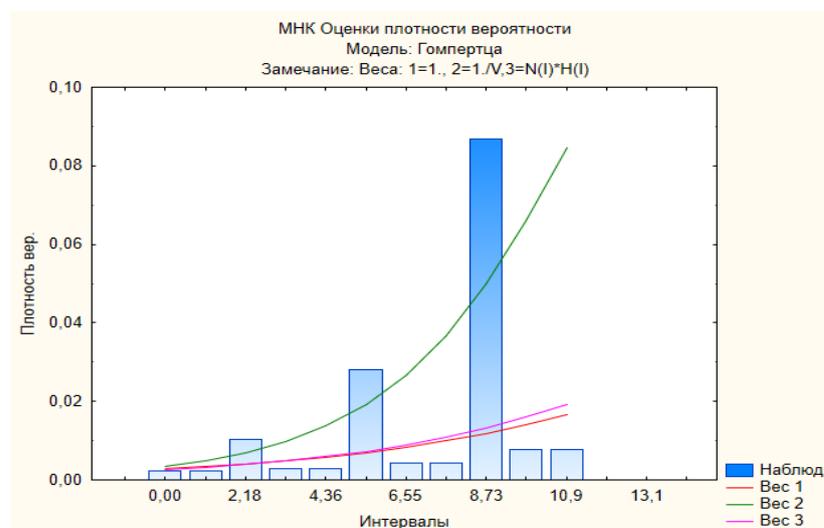


Рисунок 4 – Графическая оценка плотности вероятности рецидивов

Таким образом полученные результаты демонстрируют, что профилактические мероприятия оказывают положительное влияние на снижение частоты рецидивов АМК у девочек и позволяет рекомендовать данный подход для оценки эффективности профилактических мероприятий в клинической практике. Для выбора метода проведения статистического анализа изменения показателей HGB, ферритина и СЖ через 3, 6, 9 и 12 месяцев на первом этапе были рассчитаны описательные статистики исследуемых показателей.

Для гемоглобина наблюдался устойчивый рост среднего уровня гемоглобина на протяжении всего периода наблюдения: через 3 месяца – 115,68 г/л ; через 6 месяца – 116,52 г/л; через 9 месяцев – 120,12 г/л и через 12 месяцев – 122,66 г/л, что свидетельствует об эффективности лечения и профилактики в отношении повышения уровня гемоглобина.

У ферритина показатели менялись следующим образом: средний уровень ферритина составил 16,40 мкг/л, что может указывать на дефицит железа у части девочек. Через 3 месяца показатель ферритина составлял – 16,00 мкг/л; через 6 месяца – 16,90 мкг/л; через 9 месяцев – 17,68 мкг/л. К 12 месяцам средний уровень ферритина достиг 19,26 мкг/л. Однако, коэффициент вариации остается высоким на протяжении всего периода наблюдения, указывая на значительную индивидуальную вариабельность в ответах на лечение и профилактику.

Показатель сывороточного железа через 3 месяца составил 13,00 мкмоль/л; через 6 месяца – 14,40 мкмоль/л; через 9 месяцев – 15,59 мкмоль/л и через 12 месяцев – 16,23 мкмоль/л.

Коэффициент вариации снижается со временем, что может говорить о более стабильном уровне железа в сыворотке крови.

Для оценки различий в значениях показателей в разные временные периоды использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Через 6 месяцев после лечения наблюдается статистически значимое увеличение уровня сывороточного железа (СЖ) по сравнению с исходным уровнем (p -value = 0,0462, что меньше 0,05). Однако, статистически значимых изменений в уровнях гемоглобина (p -value = 0,2223, что больше 0,05) и ферритина (p -value = 0,8127, что больше 0,05) не выявлено.

Через 9 месяцев от начала лечения происходило статистически значимые увеличения уровней гемоглобина (p -value = 0,006559, что меньше 0,05) и сывороточного железа (p -value = 0,002120, что меньше 0,05) по сравнению с исходными уровнями.

Спустя 12 месяцев выявлены статистически значимые увеличения уровней гемоглобина (p -value составляет 0,000151, что значительно меньше 0,05) и сывороточного железа (p -value составляет 0,000402, что меньше 0,05) по сравнению с показателями до начала лечения. Однако, статистически значимых изменений в уровне ферритина не было выявлено (p -value составляет 0,135803, что больше 0,05).

На следующем этапе исследования была проведена сравнительная оценка эффективности профилактических мероприятий между контрольной группой

(ретроспективная группа, n=20) и основной группой, разделенной на две подгруппы: подгруппа-Fe и подгруппа – Fe+ЭГП.

Подгруппа-Fe - для профилактики использовала препараты железа (n=24). Подгруппа-Fe+ЭГП - для профилактики использовала препараты железа + монофазные эстраген-гестагенные (ЭЭ 30 мкг/ дроспиренон 3 мг) препараты (n=26).

В каждой группе регистрировались рецидивы АМК через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 5.4.

Таблица 4 - Оценка значимости различий частот АМК за 12 месяцев профилактических мероприятий в анализируемых группах с использованием критерия Пирсона с поправкой Йетса

Период	Контрольная (n=20)	Основная группа (n=50)		Сравнение контрольной и подгруппы-Fe	Сравнение контрольной и подгруппы-Fe+ЭГП
		подгруппа - Fe (n=24)	подгруппа - Fe+ЭГП (n=26)		
Через 3 месяца	1	0	0	$\chi^2=0,0085$ $p=0,9264$	$\chi^2=0,0177$ $p=0,8942$
Через 6 месяцев	1	1	0	$\chi^2=0,3536$ $p=0,5521$	$\chi^2=0,0177$ $p=0,8942$
Через 9 месяцев	6	0	1	$\chi^2=5,9841$ $p=0,0144$	$\chi^2=4,1376$ $p=0,0419$
Через 12 месяцев	9	3	2	$\chi^2=4,2864$ $p=0,03842$	$\chi^2=6,7187$ $p=0,0095$
ИТОГО:	17	4	3	$\chi^2=17,7708$ $p=2,4918 e^{-05}$	$\chi^2=21,9250$ $p=2,8351 e^{-06}$

Примечание: χ^2^* - критерий Пирсона с поправкой Йетса, p (p-value) - минимальный уровень значимости.

Для сравнительной оценки частот АМК в разные периоды между контрольной и основными подгруппами был использован статистический критерий Пирсона с поправкой Йетса (χ^2^*). Статистическая значимость была установлена на уровне p-value < 0,05.

Через 3 месяца в контрольной группе рецидив АМК был выявлен только у одной девочки (5%), в подгруппах Fe и Fe+ЭГП рецидивы АМК отсутствовали. Результаты расчетов показали отсутствие статистически значимых различий между контрольной группой и подгруппой-Fe ($\chi^2^*=0,0085$, $p=0,9264$), а также между контрольной группой и подгруппой – Fe+ЭГП ($\chi^2^*=0,0177$, $p=0,8942$).

Через 6 месяцев были зафиксированы по одному рецидиву в контрольной группе (5%) и в подгруппе-Fe (4.2%). В подгруппе-Fe+ЭГП рецидивы АМК

отсутствовали. Проведенные расчеты также показали отсутствие статистически значимых различий между контрольной группой и подгруппой-Fe ($\chi^2=0,3536$, $p=0,5521$), а также между контрольной группой и подгруппой – Fe+ЭГП ($\chi^2=0,0177$, $p=0,8942$).

В период 9 месяцев после профилактических мероприятий было выявлено 6 рецидивов АМК в контрольной группе (30%) и один рецидив АМК в подгруппе Fe+ЭГП (3,8%). Такое различие оказалось статистически значимым, при котором $\chi^2=4,1376$ и $p=0,0419$. В подгруппе Fe рецидивов АМК не было отмечено, что также обеспечило статистически значимые различия - $\chi^2=5,9841$ и $p=0,0144$.

Рецидивы АМК через 12 месяцев наблюдались у 9 девочек (45%) контрольной группы, у 3 девочек (подгруппы-Fe) и у 2 (подгруппы-Fe+ЭГП), что позволило выявить значимые различия между контрольной группой и подгруппой-Fe ($\chi^2=43864$, $p=0,03842$), а также между контрольной группой и подгруппой-Fe+ЭГП ($\chi^2=6,7187$, $p=0,0095$).

Итоговый анализ кумулятивных частот рецидивов АМК за все периоды наблюдения позволили выявить существенные различия после проведения профилактических мероприятий между контрольной группой и основными подгруппами. Кумулятивная частота рецидивов в контрольной группе составила 17 девочек (85%), в подгруппе-Fe – 4 девочки (16,7%), в подгруппе-Fe+ЭГП – 3 девочки (11,35%), что подтверждает наличие статистически значимых различий между контрольной группой и подгруппой-Fe ($\chi^2=17,7708$, $p=2,4918 \cdot 10^{-5}$), а также между контрольной группой и подгруппой Fe+ЭГП ($\chi^2=21,9250$, $p=2,8351 \cdot 10^{-6}$).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выявить статистически значимое снижение частоты рецидивов АМК в основной группе с проведенными профилактическими мероприятиями. Наибольшая частота снижения АМК отмечалась в подгруппе-Fe+ЭГП.

Для количественной оценки положительных результатов профилактических мероприятий был рассчитан показатель относительного риска (RR). Значение RR = 5,1 говорит о том, что вероятность снижения рисков рецидивов АМК в подгруппе-Fe в 5,1 раза выше, чем в контрольной группе (таблица 5). Так как нижняя граница доверительного интервала не включает в себя единицу (95% ДИ [2,046–12,700] и $2,046 > 1$), полученное значение относительного риска, является статистически значимо на уровне $p < 0,05$.

Таблица 5 – Сравнительная оценка эффективности профилактических мероприятий в подгруппе-Fe по сравнению с контрольной группой

Показатели	Значения показателя	95% границы ДИ
ЧБИЛ – контрольная группа	0,150	[0,032–0,379]
ЧБИЛ – подгруппа-Fe	0,833	[0,635–0,942]
RR	5,100	[2,046–12,700]
ПАП	0,683	[0,467–0,899]
OR – «нет АМК»	28,333	[5,550–144,700]
OR – «есть АМК»	28,333	[5,550–144,700]

Значение $RR = 7,367$ говорит о том, что вероятность снижения рисков рецидивов АМК в подгруппе-Fe+ЭГП в 7,4 раза выше, чем в контрольной группе (таблица 6). Так как нижняя граница доверительного интервала не включает в себя единицу (95% ДИ [2,502–21,700] и $2,502 > 1$), значение относительного риска, является статистически значимо на уровне $p < 0,05$.

Таблица 6 – Сравнительная оценка эффективности профилактических мероприятий в подгруппе-Fe и подгруппе-Fe+ЭГП

Показатели	Значения показателя	95% границы ДИ
ЧБИЛ – подгруппа-Fe	0,833	[0,635–0,942]
ЧБИЛ – подгруппа-Fe+ЭГП	0,885	[0,699–0,975]
RR	1,444	[0,359–5,790]
ПАП	-0,051	[-0,142 –0,245]
OR – «нет АМК»	0,652	[0,135–3,147]
OR – «есть АМК»	1,533	[0,318–7,407]

Таким образом, проведенные мероприятия с учетом внедрения холистической модели базирующейся на междисциплинарном и межведомственном взаимодействии, а также программы прогнозирования групп риска развития гинекологических заболеваний у девочек (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020619926), программы персонализированной превенции развития аномальных маточных кровотечений в подростковом периоде» (ЭВМ № 2025668366 14.07.2025), позволила снизить частоту рецидивов АМК и тем самым повысить индекс гинекологического здоровья подростков.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Применение персонализированных схем превенции и профилактики АМК пубертатного периода позволят сократить число рецидивов и сохранить репродуктивное здоровье девочек. Последующее изучение генетических, анамнестических и психологических особенностей пациенток с данной патологией позволят разработать меры реабилитации, восстановления менструальной функции и формирование длительной ремиссии.

ВЫВОДЫ

1. Факторами, ассоциированными с риском развития АМК пубертатного периода явились: высокая встречаемость нарушений менструального цикла ($\chi^2=18,7$ $p<0,0001$); миомы матки ($\chi^2=8,73$ $p=0,0031$); угрозы прерывания беременности ($\chi^2=9,09$, $p=0,0026$), преждевременных родов ($\chi^2=7,81$ $p=0,0052$), инфекций передаваемых половым путем ($\chi^2=11,61$ $p=0,0006$); хронической никотиновой интоксикации ($\chi^2=7,09$ $p=0,0078$) у матерей в группе девочек с АМК, а также: сон менее 9 часов ($\chi^2=21,56$ $p<0,00001$), задержка психического и физического развития на первом году жизни ($\chi^2=4,07$ $p=0,0437$), высокие психологические ($\chi^2=11,00$ $p=0,0009$) и физические нагрузки ($\chi^2=6,09$ $p=0,0136$), высокий уровень реактивной ($\chi^2=17,64$ $p<0,00001$) и личностной тревожности ($\chi^2=1,51$ $p=0,2191$).

2. Среди девочек с АМК статистически значимо чаще определялось носительство аллеля G в гомозиготном варианте в локусе 1782 гена рецепторов эстрогена α ESR1 rs2228480 (1782 G>A) ($p=0,0014$), а наличие аллеля A, согласно ROC-анализу, имело протективную роль.

3. Предложенный многофакторный анализ прогнозирования АМК подросткового возраста доказал высокую прогностическую значимость совокупности следующих факторов – вульвовагинита при беременности, наличие миомы матки, нарушения менструального цикла у мам девочек с АМК, а также подчеркнул протективную роль аллеля A полиморфизма rs2228480 в гене ESR1 ($p < 0.0001$, площадь под ROC-кривой 0.863 (95% ДИ 0.779 - 0.924), чувствительность 0.961, специфичность 0.766).

4. С учетом программы прогнозирования, разработана междисциплинарная система персонифицированной превенции развития аномальных маточных кровотечений в подростковом периоде.

5. Разработанная программа статистически значимо привела к уменьшению риска рецидивов АМК в подростковом периоде в группе, которая для профилактики принимала только железа протеин сукциниллат 800 мг в 5 раз, а в группе, которая принимала комбинацию: железа протеин сукциниллат 800 мг и 30 мкг этинилэстрадиол / 3,0 мг дроспиренон — в 7 раз, а также повысила эффективность антианемической терапии для показателей HGB ($F=7,72$, $p=0,0066$) и СЖ ($F=9,97$, $p=0,0021$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Девочки, матери которых имели в анамнезе нарушения менструального цикла; миому матки; угрозу прерывания беременности, преждевременные роды, инфекции, передающиеся половым путем; хроническую никотиновую интоксикацию, имеют высокую группу риска по развитию АМК пубертатного периода, должны находиться под динамическим наблюдением гинеколога начиная с возраста менархе, а также соблюдать режим сна и отдыха.

2. В диспансерное наблюдение девочек групп риска по АМК включать использование разработанных «Карты-опросника детского гинеколога» и использовать программу прогнозирования гинекологической патологии у девочек (программа ЭВМ № 2020619926 от 26.08.2020).

3. Проведение в этих группах профилактических мероприятий, включающих междисциплинарное и межведомственное взаимодействие акушерско-гинекологической службы с педиатрическим звеном и психологической помощью: работа с психологом, прием препаратов железа, регуляция циркадных ритмов.

4. Для своевременного назначения индивидуального плана превентивной терапии рецидивов АМК пубертатного периода, рекомендовано применение разработанного алгоритма (программа ЭВМ № 2025668366 от 14.07.2025.)

5. При манифестации АМК с целью остановки кровотечения использовать ингибиторы фибринолиза (транексамовая кислота). При отсутствии эффекта в течение 3–5 дней – прибегать к гормональному гемостазу эстраген-гестагенными препаратами (30 мкг этинилэстрадиол / 3,0 мг дроспиренон), с обязательным назначением комPLEMENTАРНОЙ терапии препаратами железа (железа протеин сукциниллат) с дальнейшим противорецидивным лечением в течении 3-х менструальных циклов.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Analysis of risk factors for gynecological diseases of childhood / A. A. Trupakova, A. I. Mishina, A. V. Kazakova, O. I. Lineva // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration: Proceedings of the International Conference, Beijing. – Beijing: Scientific publishing house Infinity, 2020 – P. 102-107.

2. **Факторы риска развития аномальных маточных кровотечений у девочек / Казакова А.В., Линева О.И., Богдан З.В., Мишина А.И., Трупакова А.А., Дуфинцев И.Е., Чипчикова Д.А. // Аспирантский вестник Поволжья. - 2020. - Т. 20. - №5-6. - С. 25-30. doi: 10.17816/2072-2354.2020.20.3.25-30**

3. **Холистическая модель охраны репродуктивного здоровья девочек и междисциплинарное взаимодействие / Казакова А.В., Линева О.И., Уварова Е.В., Мишина А.И., Трупакова А.А., Жирнов В.А., Богдан З.В., Саловарова М.В.**

// Репродуктивное детей и подростков. 2020 Т.16 №4 С. 50-57. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-202016-4-50-57>.

4. Клинический опыт применения биорегуляционной терапии в гинекологии подросткового возраста /Линева О.И., Казакова А.В., Уварова Е.В. Мишина А.И., Трупакова А.А. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021 Т.17 №2 С. 33-40. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-17-2-33-40>

5. Аномальные маточные кровотечения у девочек пубертатного периода, тактика ведения / Мишина А.И., Казакова А.В., Линева О.И., Фролова Е.В., Виноградова Е.В., Трупакова А.А., Дуфинец И.Е.// American Scientific Journal. – 2021 – № 49-1. – С. 28-31. DOI: <https://doi.org/10.31618/asj.2707-9864.2021.1.49.104>.

6. Факторы риска аномальных маточных кровотечений у девочек пубертатного периода, прогнозирование и профилактика / Мишина А.И., Казакова А.В., Уварова Е.В.// Репродуктивное детей и подростков. 2022 Т.18 №1 С. 47-55. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2022-18-1-47-55>.

7. Risk factors for abnormal uterine bleeding in the public period. molecular genetic aspects / A. Kazakova, O. Lineva, A. Mishina, E. Kulagina, A. Trupakova, I. Dufinets // American scientific journal. 2021.- Vol.1, No.48. – P. 20-23. DOI: 10.31618/asj.2707-9864.2021.1.48.89

8. Молекулярно-генетические аспекты аномальных маточных кровотечений у девочек / Фролова А.И., Колсанова А.В., Лимарева Л.В., Уварова Е.В., Линева О.И., Милюткина Ю.С. // Репродуктивное детей и подростков. 2025 Т.21 №1 С. 57-67. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2025-21-1-57-67>.

Свидетельства на программы для электронных вычислительных машин по теме диссертации:

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020619926 Российская Федерация. Программа прогнозирования групп риска развития гинекологических заболеваний у девочек: заявка № 2020615944 09.06.2020, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 26.08.2020 / А.И. Мишина, Е.В. Уварова, А. В. Казакова, А.А. Трупакова.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025668366 Российская Федерация. Программа персонифицированной превенции развития аномальных маточных кровотечений в подростковом периоде: заявка № 2025667097 17.06.2025, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 14.07.2025 / А.И. Фролова, Е.П. Гладунова, А. В. Колсанова.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМК – аномальное маточное кровотечение

АМК ПП – аномальное маточное кровотечение пубертатного периода

ОШ – отношения шансов

ДИ – доверительного интервала

ВВ – вульвовагинит

HGB – гемоглобин

СЖ –сывороточное железо

ЛТ – личностная тревожность

РТ – реактивная тревожность

ESR1 – ген, который кодирует рецептор эстрогенов альфа

ESR2 – ген, который кодирует рецептор эстрогенов бета

ЖДА – железодефицитная анемия

На правах рукописи

ФРОЛОВА АННА ИСАЕВНА

**«Прогнозирование и профилактика аномальных маточных
кровотечений в пубертатном периоде»**

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

САМАРА 2025