ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФРОЛОВА АННА ИСАЕВНА

«Прогнозирование и профилактика аномальных маточных кровотечений в пубертатном периоде»

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности
3.1.4. Акушерство и гинекология

Научный руководитель:

Колсанова Анна Владимировна, доктор медицинских наук

САМАРА 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
Актуальность темы исследования и степень её разработанности 5
Цель исследования 6
Задачи исследования 7
Научная новизна исследования 7
Теоретическая и практическая значимость 8
Методология и методы диссертационного исследования 8
Основные положения диссертации, выносимые на защиту 9
Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора 10
Внедрение результатов исследования в практику 11
Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета 11
Соответствие диссертации паспорту научных специальностей 12
Публикации по теме исследования 12
Структура и объем диссертации 12
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 13
1.1 Эпидемиология АМК пубертатного периода 13
1.2 Современная диагностика и классификация АМК пубертатного периода 13
1.3 Факторы риска аномально-маточных кровотечений подросткового возраста 19
1.4.1. Этиология и патогенез реализации АМК у подростков 22
1.4.2. Механизмы развития коагулопатий при АМК подросткового периода 28
1.4.3 Иммунобиологические нарушения при АМК пубертатного периода 31
1.4.4 Генетические маркеры формирования АМК 34
1.5 Методы преконцепции и профилактии АМК в подростковом возрасте 44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 53
2.1 Материал исследования 53
2.2 Дизайн исследования 54

2.3 Методы исследования 56
2.3.1 Общеклинические методы обследования..... 57
2.3.2 Лабораторно-инструментальные методы..... 57
2.3.3 Методы исследования эффективности лечения 62
2.3.4 Методы статистической обработки материала..... 63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... 66
3.1. Клиническое описание групп 66
3.2 Оценка материнского анамнеза и социально-анамнестических факторов риска возникновения АМК подросткового периода..... 69
3.3 Анализ уровня реактивной и личностной тревожности в группах..... 72
3.4 Обработка и интерпретация результатов 74
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ПОЛОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ДЕВОЧЕК С АМК 79
4.1 Определение ассоциаций полимофизмов генов половых рецепторов у девочек с АМК..... 82
4.2 Результаты ROC-анализа прогностической значимости полиморфизмов рецепторов эстрогена и прогестерона с развитием аномальных маточных кровотечений у девочек 88
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ 92
5.1 Многофакторный анализ прогнозирования АМК подросткового возраста……... 95
5.2 Организационная модель превенции АМК у подростков……....98
5.3 Оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий по снижению риска рецидивов АМК у подростков 101
5.4 Оценка изменений показателей HGB, Ферритин и СЖ в результате проведения лечения и профилактических мероприятий……..110
5.5Результаты оценки эффективности профилактических мероприятий.…..118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 127

Перспективы дальнейшей разработки темы……...149
ВЫВОДЫ 150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 156
Карта-опросник детского гинеколога 178

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её 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 [86]. 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% [1]. Существенный разброс статистических показателей, по-видимому, объясняется тем, что не все пациентки и их родители своевременно обращаются за медицинской помощью, нередко недооценивая серьезность проблемы. 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. 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 [87].

Патогенетические механизмы формирования АМК отличаются значительной вариабельностью и индивидуальными особенностями, оставаясь на сегодняшний день не до конца расшифрованными [87].

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 [60].

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 [2].

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 последующая разработка на этой основе лечебно-профилактических рекомендаций.

Цель исследования

Оптимизация предикции и персонифицированной профилактики аномальных маточных кровотечений у подростков.

Задачи исследования

1. Выявить социально-психологические и клинико-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 персонифицированной 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 для прогнозирования групп риска развития гинекологических заболеваний у девочек («Программа прогнозирования групп риска развития гинекологических заболеваний у девочек» свидетельство о регистрации программы ЭВМ №2020619926 от 26.08.2020).

Впервые разработана программа ЭВМ для персонифицированной превенции развития аномальных маточных кровотечений в подростковом периоде («Персонифицированная превенция развития аномальных маточных кровотечений в подростковом периоде» свидетельство о регистрации программы ЭВМ №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

В клиническом когортном ретроспективном и проспективном исследовании проведен анализ деятельности медицинских организаций г.о. Тольятти по оказанию акушерско-гинекологической помощи девочкам за период 2014–2019 гг.

Проведено ретроспективное и проспектовое исследовании, в котором участвовали девочки подростки г.о. Тольятти в возрасте от 10 до 15 лет с 2022 по 2024 год. Наблюдение за каждой пациенткой продолжалось в течение 12 месяцев.

С помощью критериев включения/ исключения было отобрано 140 человек, которые были разделены на 2 группы. Основная группа была представлена 50 девочками в возрасте 10–15 лет с диагнозом «Аномальное маточное кровотечение», *virgo*, у которых были исключены гинекологические заболевания (исключение патологии по классификации PALM-COEIN), хронические

соматические заболевания и заболевания, связанные с нарушением системы гемостаза, половое развитие по Таннеру соответствовало возрастным нормам. Пациентки находились на стационарном лечении на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница №5» (далее - 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.

Исследование посвящено выявлению психологических особенностей, значимых клинико-анамнестических и генетических факторов способствующих возникновению АМК пубертатного периода (далее – АМК ПП), с определением критериев формирования групп риска с помощью математической модели, разработке персонифицированного подхода к профилактике рецидивов АМК подросткового периода.

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.

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 научной специальности рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации 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 вышло 8 печатных работ, из них 5 в научных изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для размещения материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, включая 3 публикации в изданиях, входящих в международные базы данных. Получено 2 свидетельства о регистрации программ ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста, содержит 35 таблиц и иллюстрирована 26 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, трех глав собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический указатель содержит 181 источники литературы, из которых 94 отечественных и 87 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология АМК пубертатного периода

Решение Сохранение репродуктивного здоровья женщин на протяжении многих лет остается одной из приоритетных государственных задач. Закладка и последующее развитие репродуктивной системы человека берут свое начало в пренатальном периоде и завершаются лишь с наступлением половой зрелости. В современном обществе состояние репродуктивного здоровья подрастающего поколения представляет собой одну из наиболее значимых медико-социальных задач и рассматривается в контексте обеспечения национальной безопасности. Многочисленные научные изыскания подтверждают, что в период становления репродуктивной системы ее функции крайне чувствительны к воздействию неблагоприятных факторов. В этой связи особое внимание уделяется вопросам профилактики и терапии гинекологических заболеваний в детском возрасте. Статистические данные за последние годы свидетельствуют, что уровень гинекологической заболеваемости среди девочек-подростков повысился в 1,69 раза [86]. Ведущее место занимают нарушения менструального цикла (7–17,0%), причем частота аномальных маточных кровотечений (АМК) достигает 10,0-37,3%. Необходимо учитывать, что вариабельность статистики обусловлена скрытым характером части случаев АМК, которые остаются без внимания медицинских работников и родителей ввиду недостаточного понимания серьезности проблемы.

1.2 Современная диагностика и классификация АМК пубертатного периода

АМК пубертатного периода определяются как кровотечение из маточной полости, не соответствующее параметрам нормальной регулярной менструации (5-80 мл / 4-8 суток / с интервалом 21-45 дней), вызывающее физический и психологический дискомфорт у девочек от момента менархе до 17 лет включительно [67].

Классификация АМК:

Аномальное маточное кровотечение (АМК) в пубертатном периоде – кровотечение из матки, чрезмерное по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (менее 24 дней), которое оказывает неблагоприятное влияние на физическое, социальное и эмоциональное благополучие, способность к вербальному обучению и память у девочек-подростков в возрасте от менархе до 17 лет включительно [151].

Обильное менструальное кровотечение (ОМК) в пубертатном периоде – чрезмерная регулярная менструальная кровопотеря продолжительностью более 8 дней, которая снижает качество жизни и когнитивные способности у девочек-подростков в возрасте от менархе до 17 лет включительно независимо от общего количества менструальной потери [152].

Межменструальное маточное кровотечение (ММК) – беспорядочное или циклическое кровотечение из матки между регулярными менструациями или обильными менструальными кровотечениями у девочек-подростков в возрасте от менархе до 17 лет включительно [152].

Тяжелое маточное кровотечение (ТМК) – эпизод избыточного кровотечения из матки, возникший внезапно или на фоне хронического маточного кровотечения, приводящий к выраженному физическому и эмоциональному дискомфорту и требующий немедленного вмешательства для предотвращения гиповолемии либо гиповолемического шока у девочек-подростков в возрасте от менархе до 17 лет включительно [151].

Острое АМК – эпизод возникшего внезапно избыточного кровотечения из матки, проявления которого соответствуют ТМК [151].

Хроническое АМК – кровотечение из матки, чрезмерное по продолжительности, объему кровопотери, частоте и/или регулярности у девочек-подростков в возрасте от менархе до 17 лет включительно, повторяющееся на протяжении большинства дней за последние 6 мес [150].

Обильное менструальное кровотечение и межменструальное маточное кровотечение возникают значительно чаще в пубертатном периоде [152].

Параметры нормального менструального цикла и аномального маточного кровотечения, установленные комитетом Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) в 2018 г., представлены в приложении Г (табл. 1) [150].

Кодирования заболевания или состояния по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10):

• N92.2 Избыточные менструации в пубертатном периоде, в том числе чрезмерное кровотечение, ассоциированное с установлением менструаций; пубертатная меноррагия; пубертатные кровотечения.

• N93.8 Другие уточненные аномальные маточные и вагинальные кровотечения

• N93.9 Аномальное маточное и влагалищное кровотечение неуточненное

Аномальные маточные кровотечения в возрасте от менархе до полных 17 лет, по рекомендации FIGO (2011 г. с дополнениями в 2018 г.), классифицируются по системе PALM COEIN [149].

PALM:

• polyp (полип);

• adenomyosis (аденомиоз);

• leiomyoma (лейомиома);

• malignancy (малигнизация) и hyperplasia (гиперплазия).

COEIN:

• coagulopathy (коагулопатия);

• ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция);

• endometrial (эндометриальные);

• iatrogenic (ятрогенные);

• not yet classified (не относящиеся ни к какой из категорий или еще не классифицированные) [150].

Диагностика АМК в пубертатном периоде в первую очередь включает сбор жалоб. Пациентки предъявляют жалобы кровянистые выделения из половых

путей, которые могут быть обильные и/или со сгустками и / или длительные более 8 дней, с интервалами менее 24 дней, межменструальные выделения.

Боли внизу живота не является частым симптомом, но в случае наличия чаще имеет тянущий характер.

Часто пациенты отмечают слабость, снижение работоспособность, концентрации внимания, повышенную утомляемость, повышенную тревожность, апатию, что мешает выполнять рутинную работу и снижает качество жизни.

Анамнестические данные:

Необходимо уточнить возраст начала менархе, срок становления менструального цикла, характер менструаций за весь период (регулярность, обильность, продолжительность).

Менструация в данном возрастном периоде считается регулярной при продолжительности менструального цикла не менее 24 и не более 42 дней, при этом отклонения не должны быть более 7 дней.

Объем менструальной кровопотери необходимо рассчитывать, считая средства личной гигиены. В норме смена гигиенической прокладки или тампона не должна быть чаще одного раза за 3 часа, в ночное время обычно замена прокладки не требуется. А также можно воспользоваться шкалой «Оценка интенсивности маточных кровотечений» (PBAC, Hihman, Janssen). В среднем объем теряемой менструальной крови не должен быть более 80 мл.

При наличии факта кровянистых выделений необходимо провести исключить или подтвердить беременность, так как кровотечения из половых путей может быть симптомом самопроизвольного выкидыша, внематочной беременности.

Необходимо исключить ятрогенные факторы, в том числе прием лекарственных препаратов: эстрогены, прогестины, модуляторы эстрогеновых (тамоксифен), модуляторы прогестероновых (мифепристон) рецепторов, нестероидные противовоспалительные препараты, лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм дофамина (фенотиазины, трициклические антидепрессанты), антикоагулянты, антибиотики рифампицин и гризеофульвин.

Физикальное обследование включает измерение роста, веса, подсчета ИМТ, артериального давления, пульса, оценку кожных покровов, оценку полового развития по шкале Таннера: молочные железы, лобковое, аксилярное оволосение. Оценка наружных половых органов, а также в зависимости от того живет девочка половой жизнью или нет, вагиноскопия (virgo) или осмотр в зеркалах, бимануальное вагинальное или ректальное обследование (virgo).

Лабораторная диагностика включает в себя: клинический анализ крови, коагулограмма, при необходимости обследование на наследственные коагулопатии, ферритин, бета- ХГЧ (хорионический гонадотропин) при необходимости подтверждения или исключения факта беременности, группа крови и резус фактор (при условии госпитализации), микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, в случае подозрения на патологию шейки матки цитологическое исследование из цервикального канала, при подозрении на инфекционно-воспалительный характер обследование на инфекции, передающиеся половым путем.

Инструментальные методы исследования включают в себя проведение ультразвуковой диагностики органов малого таза абдоминальным, транс-/вагинальным/-трансректальным способом. При необходимости возможно выполнение магнитно-резонансной томографии. Также в условиях стационара при наличии показаний возможно проведение гистероскопии.

При подозрении на сочетанную патологию необходимо провести консультацию смежных специалистов.

Актуальность проблемы АМК ПП не вызывает сомнения, так из открытых научных публикаций очевидна острота данной патологии во всех странах, которые сталкиваются с целым рядом социальных и эмоциональных проблем у женщин репродуктивного возраста и связанных с АМК увеличением частоты неблагоприятных перинатальных исходов. Еще в 2011 году международной федерацией акушерства и гинекологии (FIGO) для классификации причин аномальных маточных кровотечений (АМК) была создана и опубликована система классификации FIGO (PALM-COEIN) причин аномального маточного

кровотечения у небеременных женщин репродуктивного возраста. Целью создания этого документа было оказание помощи клиницистам в установлении диагноза, диагностических мероприятиях и терапии АМК в репродуктивном возрасте.

От имени рабочей группы FIGO по менструальным расстройствам (США, Великобритания, Австралия) исследователи Малькольм Г., Манро А.В, Хилари О.Д. Критчли С., Майкл С., Бродер Д., Иэн С., Фрейзер Е. опубликовали в Международном журнале по гинекологии и акушерству система классификации FIGO (2011).

Исследование и лечение АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста затруднено, так как отсутствие единой системы классификации и унифицированного подхода не позволяло сравнение исследований, проведенных разными исследователями или исследовательскими группами. Исследовательский потенциал метаанализа снижался, а в некоторых случаях становился контрпродуктивным, поскольку мог приводить к неточным выводам. Создание всеобще признанной системы номенклатуры и классификации было необходимым шагом в развитии совместных исследований и применении результатов, основанных на доказательствах, в клинической практике.

При обсуждении проблемы исследователи отмечают, что АМК у женщин репродуктивного возраста является проявлением любого из ряда нарушений или патологических состояний. Отсутствие общепринятого метода классификации таких пациенток препятствует фундаментальным научным и клиническим исследованиям, а также практическому, рациональному и последовательному применению медикаментозной и хирургической терапии. Некоторые системы стадирования и классификации доказали свою полезность в качестве средства сравнения исследований клинически схожих популяций и в качестве руководства для врачей при обследовании и лечении пациенток с АМК. Текущий процесс согласования был разработан с целью создания практичной системы, которая могла бы использоваться врачами в большинстве стран мира для простой и последовательной классификации пациенток с АМК на основе результатов

систематической оценки. Еще одним признанным препятствием для общения между врачами и пациентками было отсутствие стандартизированной номенклатуры для описания симптомов АМК. Участие клиницистов с шести континентов было частично направлено на то, чтобы внести вклад в практическую реализуемость проведения описанных исследований для классификации пациенток в соответствии с предложенной системой.

Международными экспертами была разработана согласованная прагматичная система классификации со стандартизированной номенклатурой, которая может использоваться во всем мире исследователями и клиницистами, занимающимися изучением и лечением женщин репродуктивного возраста с АМК. Участники многонациональной группы клиницистов-исследователей были отобраны таким образом, чтобы представлять международное сообщество гинекологов, репродуктивных эндокринологов и других клиницистов и исследователей, с особым акцентом на включение участников из стран с низким и высоким уровнем дохода. В группе участвовали гинекологи, занимающиеся клинической практикой на полной ставке, а также гинекологи, занимающиеся как клинической практикой, так и научными исследованиями. Участники группы объективно признавали, что система будет требовать периодических изменений и иногда существенных пересмотров в зависимости от прогресса в области знаний и технологий, а также от расширения доступности исследовательских возможностей в различных географических регионах.

1.3 Факторы риска аномально-маточных кровотечений подросткового возраста

Наиболее распространенной причиной АМК в подростковом возрасте считается дисфункция в работе гипоталамо-гипофизарно-яичникрвой системы. Нередко овуляция не происходит в течение нескольких месяцев или даже лет после менархе (первой менструации).

При ановуляции не формируется полноценное желтое тело, что приводит к абсолютному или относительному дефициту прогестерона, недостаточности лютеиновой фазы. Под непрерывным влиянием эстрогенов эндометрий

подвергается избыточной пролиферации, а его отторжение происходит нерегулярно и несвоевременно, что клинически проявляется длительными и обильными кровотечениями. Таким образом, главным фактором риска является физиологическая ановуляция, характерная для становления репродуктивной функции.

Второй по частоте, но крайне важной группой факторов риска являются патология свертывающей системы крови. Считается, что коагулопатии являются причиной до 20% всех случаев тяжелых АМК у подростков. На первом месте среди них стоит болезнь Виллебранда — наследственное заболевание, характеризующееся дефектом фактора свертывания крови. Пациентка может не подозревать о наличии у себя нарушения гемостаза до момента наступления менархе. Маточное кровотечение становится первым и наиболее ярким клиническим проявлением патологии. К другим расстройствам относятся идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефицит других факторов свертывания (например, VII, VIII, XI) и прием лекарственных препаратов, влияющих на вязкость крови.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) встречаются значительно реже в данной возрастной группе, однако пациентки, вступившие в половые отношения имею риск возникновения инфекционно-воспалительного процесса эндометрия, который в свою очередь приводит к эндометриту, что симптоматически проявляется длительными менструациями.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) характеризуется хронической ановуляцией, гиперандрогенией, инсулинорезистентностью, что приводит к нерегулярным и обильным кровотечениям.

Патология щитовидной железы: гипотиреоз, гипертиреоз могут также нарушать гормональный баланс и являться триггером АМК.

При гиперпролактинемии за счет повышенной секреции пролактина подавляется овуляция, что приводит к развитию олигоменорея и не так часто развитию АМК на фоне избыточной пролиферации эндометрия и приводит к нарушениям цикла.

Ожирение также является фактором риска АМК. Жировая ткань секретирует избыточную продукцию эстрогенов, что в свою очередь приводит к избыточной пролиферации эндометрия и развитию овуляторной дисфункции за счет инсулинорезистентности [68].

Дефицит питания в особенности белково-энергетический дефицит приводит к развитию синдрома мальабсорбции, что сопровождается снижение секреции иммуноглобулинов, в свою очередь возникает недостаточность клеточного иммунитета, что приводит к энтеропатии. Также наблюдается снижение работы системы комплемента и фагоцитарной активности [62].

Дефицит витамина Е изменяет секрецию простагландинов, нарушая процессы агрегации тромбоцитов, что приводит к нарушению функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [81].

Дети в подростковом возрасте сталкиваются с множеством стрессовых факторов. Интенсивные учебные нагрузки, конфликты в семье и со сверстниками, высокие требования к себе, резкое изменение массы тела: диеты, расстройства пищевого поведения (анорексия, булимия), чрезмерные физические нагрузки: занятия профессиональным спортом, сочетающиеся с энергодефицитом, смена климата и часовых поясов, продолжительность сна более 9 часов. Все это приводит к гипоталамо-гипофизарной дисфункции, так ка происходит повышение секреции АКТГ, кортизола, адреналина, пролактина. В 1970 году Borg G. внедрил шкалу «индивидуального восприятия нагрузки» (ИВН), которая отражает субъективное ощущение тяжести нагрузки по шкале от 1 до 10. Лёгкая физическая активность оценивается в 2–4 балла, умеренная (средняя) — в 5–6 баллов, высокая — в 7 баллов.

В 2010 году ученые J. Mindell и J. Owens в своем исследовании доказали, что продолжительность сна ребенка в пубертатном возрасте должна быть не менее 9 часов.

К ятрогенным причинам относят неправильный или нерегулярный прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), использование препаратов

экстренной контрацепции, антикоагулянты и психотропные препараты, влияющие на свертываемость крови или на нейроэндокринную регуляцию.

Острый и хронические инфекционные заболевания (острые респираторные заболевания, хроническая стрептококковая инфекция, краснуха, паротит) приводят к дисфункции секреции гонадолиберинов и гонадостатинов. В частности Rubella virus и вирус семейства Paramyxoviridae, рода Paramyxovirus поражают фолликулы яичников.

Рассматривают также антенатальные факторы риска развития АМК. По данным В.Ф. Коколиной [42] у пациентов в анамнезе которых у мамы во время беременности были инфекционные заболевания АМК встречается в 9,1% случаев, воспалительные заболевания органов малого таза в 39,1 % случаев, при осложненном течении беременности в 52,2 % случаев, наследственные эндокринопатии в 56,9% случаев, нарушения полового развития в анамнезе мам в 43,89% случаев.

Л.В. Ткаченко в своей работе от 2016 года [77] описывает, что фактором риска развития АМК у девочек является наличие анамнестических данных у мам во время беременности преэклампсии, слабости родовой деятельности, что объясняет возникновением внутриутробной гипоксией, что в последующем негативно влияет на работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему.

1.4.1. Этиология и патогенез реализации АМК у подростков

Аномальные маточные кровотечения - полиэтиологичное заболевание, обусловленное относительной и абсолютной гиперэстрогенией, чаще имеют ациклический характер, в 60,0% наблюдений развиваются по типу атрезии фолликулов, в 40,0% случаев по типу персистенции фолликулов [43,89,93,135].

Основную роль отводят гипоталамо-гипофизарной-яичниковой дисфункции, которая составляет 60,9 % детских эндокринопатий, в данной возрастной категории девочки в два раза чаще встречаются с этой патологии в отличии от мальчиков. Многие авторы в своих работах доказывали эту теорию [24]. Данный факт объясняют избыточной чувствительностью к секреции простагландинов, которые оказывают тормозное влияние, что обуславливает

снижение секреции гонадотропинов [62]. Также зафиксирована большая встречаемость гипоталамического синдрома в регионах с развитой тяжелой и химической промышленностью [65]. ГС в 75,0-78,0% переходит в нейроэндокринный синдром, сопровождающейся метаболическими нарушениями, что приводит к эндокринному фактору бесплодия, связанного с ановуляцией и маточному фактору, связанному с избыточной пролиферацией эндометрия и развитию гиперплазии эндометрия. Порядка 22,0-25,0% пациентов с ГС имеют благоприятным прогноз при котором наступает выздоровление [74].

Подростковому периоду у девочек свойственен целый ряд не только физиологических, социальных, но и нейроэндокринных изменений, включая гипоталамический синдром пубертатного периода (далее – ГС ПП). Проблемам ГС ПП у девочек-подростков посвящено исследование Яковлевой Э.Б., Чермных С.В., Бабенко-Сорокопуд И.В., Демишевой С.Г., Корж А.А. (2018). Авторы обобщили и систематизировали материалы по этиологии, патогенезу и клинике гипоталамических дисфункций, проанализировали их связь с различными нарушениями репродуктивной системы у девочек. Яковлева Э.Б. и соавт. отмечает, что гипоталамусу характерны гендерные особенности, а сложное строение у женщин делает его более уязвимым к различным повреждающим факторам. Кроме того, у детей более чувствительна регуляция по типу обратной связи со стороны половых желез по сравнению со взрослыми. Прослеживается более высокая распространенность ГС ПП в мегаполисах с неблагополучной экологической обстановкой.

Яковлева Э.Б. и соавт. дает определение гипоталамического синдрома пубертатного периода, как «патологического симптомокомплекса, возникающего в результате дисфункции гипоталамуса и сопряженных с ним структур ЦНС в период полового созревания». В работе к причинам дисфункций отнесено осложненное течение беременности (хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, преэклампсия). Авторами детализируются особенности участие в возникновении гипоталамических дисфункций «системы гипоталамус-гипофиз-яичники-надпочечники и жировая

ткань» и делаются выводы о механизме формирования поликистозных яичников, как «морфологического субстрата нарушения менструального цикла и гиперандрогении», что влечет серьезные нарушения формирования репродуктивной системы девочки, стойкую ановуляцию и увеличение риска бесплодия.

В работе дана характеристика острой и хронической стадии ГС ПП. Описаны гормональные нарушения по фазам менструального цикла. Отмечается зависимость гормонального профиля от фаз менструального цикла в первые годы заболевания. Яковлева Э.Б. и соавт. Обращают внимание, что в хронической стадии снижается активность гипоталамуса и связанных звеньев всей репродуктивной системы с изменением функции яичников.

Яковлева Э.Б. и соавт. отмечают, что в литературе отсутствует единый взгляд на целесообразность лечения больных с ГС ПП, а используемые походы к лечению, не всегда носят патогенетический характер. Авторы делают выводы, что с учетом возможных неблагоприятных прогнозов у девочек с ГС ПП, необходимы своевременные медицинские вмешательства в подростковом возрасте с участием гинеколога-эндокринолога, а при необходимости совместно с невропатологом и проводить терапию, направленную «на ликвидацию имеющихся изменений в подбугорье и улучшение трофики гипоталамуса».

Научный интерес к молекулярным и иммунологическим исследованиям в сфере репродуктивного здоровья не обошел проблему АМК ПП [8,22] В исследовании Башмаковой Н.В., Мелкозеровой О.А., Даньковой И.В., Волковой Е.В., Чистяковой Г.Н. (2015) детально рассмотрены процессы ангиогенеза и гемостаза в эндометрии при АМК. Синдром дисфункции эндотелия является толчком в патогенезе таких осложнений беременности, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного роста плода [23]. Башмакова Н.В. и соавторы дали оценку роли синдрома дисфункции эндотелия в развитии АМК ПП девочек, рожденных с задержкой внутриутробного роста (далее – ЗВУР) [12, 24]. Авторами работы обобщены литературные источники по проблеме и отмечена роль W. Roberts and all., которые еще в 1989 году

предположили, что в основе патогенеза большинства осложнений гестации лежит патология эндотелия. Теория недостаточности плацентарного кровотока как причины преэклампсии получила подтверждение ранее в экспериментальных исследованиях на животных. В своей работе они провели исследование функционального состояния эндотелия и регуляторов ангиогенеза у девочек-подростков, страдавших АМК с момента начала менструации.

Башмакова Н.В. и соавт. изучили особенности анамнеза, менструальной функции, уровень ЛГ, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола методом ИФА, уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, трансформирующего фактора роста, эндотелина-1 и оксида азота (II) методом ИФА. Маркерами дисфункции эндотелия стали следующие показатели: снижении синтеза эндогенного оксида азота II, активации ангиогенных факторов роста (СЭФР-А, ТФР-1β) с одновременным значительным снижения уровня факторов вазоконстрикции (эндотелин-1). Таким образом, аномальный ангиогенез в условиях недостаточного синтеза вазоконстрикторов эндотелием способен поддерживать длительные АМК у девочек, рожденных с ЗВУР.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что в группе девочек, рожденных с синдромом ЗВУР, синдром дисфункции эндотелия с нарушением регуляции ангиогенеза и сосудистого тонуса был одним из возможных патогенетических звеньев развития АМК ПП.

Особенности течения пубертата у девочек-подростков, родившихся с проявлениями ЗВУР диктуют необходимость дальнейшего изучения молекулярно-генетических механизмов развития АМК ПП с целью своевременного прогнозирования и принятия превентивных мер.

Учеными из Великобритании и США: Варша Джейн, Малкольм Г. Манро, Хилари О. Д. Кричли в своей работе дана современная оценка женщин и девочек с аномальными маточными кровотечениями: системы FIGO 1 и 2 (2023).

Изучив и сделав обзор около ста научных источников, исследователи отмечают, что непоследовательность в терминологии, связанной с АМК, отмечают авторы, была и остаётся широко распространённой в клинической

практике, а также в разработке и интерпретации фундаментальных, трансляционных, клинических и эпидемиологических исследований. Это обстоятельство негативно влияет на построение и интерпретацию систематических обзоров и метаанализов и, в свою очередь, негативно сказывается на клинической практике, обучении и консультировании пациентов, а также на подготовке студентов-медиков, ординаторов и других специалистов последипломного образования.

Варша Джейн и соавт. подчеркивают, что система FIGO была впервые опубликована в рецензируемой литературе в 2011 году и позже обновлена в 2018 году. Она служит для классификации потенциальных причин или факторов, способствующих возникновению симптомов АМК у пациенток.

Спорными остаются вопросы по количеству дней в среднем менструальном цикле. Отсутствие менструального кровотечения без ятрогенной причины следует характеризовать как аменорею, поскольку это также является аномалией. Напротив, острое АМК – это: «эпизод сильного кровотечения, который, по мнению врача, является достаточным, чтобы потребовать немедленного вмешательства для предотвращения дальнейшей потери крови». Отмечая этот пробел в знаниях, авторы подчеркивают необходимость дальнейшего изучения для полного понимания патофизиологии, чтобы можно было принимать более обоснованные решения о лечении. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения нормальной физиологии эндометрия в течение репродуктивного жизненного цикла.

Структурированный подход к диагностике, заложенный в системах FIGO AUB 1 и 2, применим как к острым, так и к хроническим АМК; однако в случае острого кровотечения врач должен действовать оперативно, чтобы остановить кровотечение, часто до того, как станет возможной полная оценка состояния. Как при острых, так и при хронических АМК важно учитывать сопутствующее влияние на запасы железа в организме, риск развития ЖД и ЖДА, а также потенциальное и сопутствующее влияние на общее состояние здоровья и качество жизни пациента. Поэтому крайне важно исследовать запасы железа и вероятность

развития ЖДА наряду с оценкой и процедурой АМК в соответствии с системами FIGO 1 и 2. Система FIGO 1 была разработана для формализации номенклатуры и определений нормальных и аномальных менструальных кровотечений, что позволило врачам, исследователям и пациенткам согласовать описание характера кровотечений у женщин с жалобами на АМК.

Система FIGO 1 на практике, структурируя менструальный анамнез, служит важным этапом для дальнейшей оценки, предоставляя ценную информацию о возможных причинах АМК. Например, регулярные циклы с нормальной частотой указывают на наличие овуляции, в то время как нерегулярное начало менструаций указывает на овуляторную дисфункцию (АМК-О).

Структурированный анамнез, необходимый для Системы FIGO 1, позволяет врачу понять нарушения, которые могли быть нормализованы женщинами и девочками на основе информации от семьи, друзей или других медицинских работников.

В своей работе Варша Джейн с соавторами затрагивают интересные вопросы о влиянии инфекции и связанных с ней вакцин на менструальный цикл. Сообщалось, что у женщин, инфицированных SARS-Cov-2, наблюдалось уменьшение объема менструальных выделений, и хотя у большинства обследованных женщин продолжительность менструального цикла не изменилась, у 19% наблюдалось удлинение цикла. После вакцинации от COVID-19 сообщалось об изменениях менструального цикла, например, об увеличении продолжительности цикла на один день по сравнению с невакцинированными. И эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Резюмируя, авторы отмечают, что АМК и связанные с ними состояния недооцениваются и недостаточно регистрируются. Используя Систему FIGO 1, можно собрать информацию о менструальных циклах и характере кровотечений в краткой и простой форме. Это открывает путь к полной оценке с соответствующими исследованиями и позволяет поставить диагноз, включающий один или несколько элементов Системы FIGO 2. Менструация и симптомы менструального цикла могут предоставить ценную информацию об общем

состоянии здоровья женщин и девочек. Осознанные усилия по включению вопросов, связанных со здоровьем менструаций, отражающих Системы FIGO 1 и 2, а также признаков и симптомов связанных с расстройствами менструального цикла, во все клинические исследования, включая женщин и девочек репродуктивного возраста, могли бы значительно улучшить выявление и последующее ведение (лечение и профилактику) этих изнурительных состояний.

1.4.2. Механизмы развития коагулопатий при АМК подросткового периода

Вызывает интерес несколько иной взгляд на проблему обильных менструальных кровотечений, представленный в работе Николаевой А.Е., Беженарь В.Ф., Кутуевой Ф.Р.(2022). Авторы рассматривают АМК ПП как проявление патологии системы гемостаза [18, 31].

Николаева А.Е. с соавт. отмечает, что не менее чем 1/3 женщин страдает АМК в отдельные периоды своей жизни и при степени кровопотери >80 мл распространенность маточных кровотечений по их данным находится в диапазоне от 9 до 14%. Одной из причин АМК являются нарушения в системе гемостаза, возникающие чаще всего у девочек в период полового созревания. Приблизительно у 20% девочек-подростков с АМК ПП, вызывающей анемию или требующей госпитализации, обнаруживают нарушения в системе свертывания крови. Для того чтобы избежать акушерских кровотечений, крайне важно своевременно исключить наличие коагуло- и тромбоцитопатий. Появление обильных менструальных кровотечений у женщин с патологией системы гемостаза на фоне нарушений цикла, говорит об их сочетанном генезе. Авторы отмечают, что «клинической особенностью АМК как симптома геморрагического синдрома является сохранение регулярного менструального цикла и наличие клинических проявлений геморрагического синдрома (кровотечений другой локализации)». В работе рассматриваются особенности геморрагического диатеза, дается классификация его по группам. Николаева А.Е. с соавт. отмечает генетическую обусловленность нарушений одного из звеньев гемостаза (наследственные вазо-, тромбоцито- и коагулопатии. Ко второй группе авторами

были отнесены приобретенные нарушения в системе гемостаза, которые были связаны с заболеванием почек, печени, иммунной патологией, тяжелыми инфекционными процессами, лекарственным воздействием. К редким нарушениям исследователи отнесли моногенные коагулопатии, вызванные дефицитом плазменных белков, включая наследственные дефициты или аномалии фибриногена, протромбина, факторов свертывания крови V, II, VII, X, XI (гемофилия С), XII (болезнь Хагемана), XIII, а также комбинированный дефицит витаминК-зависимых факторов свертывания. Описан клинический случай проявления редкой коагулопатии у девочки с наследственным дефицитом фактора свертывания крови VII (FVII) [18,].

Николаева А.Е. с соавт. подчеркивает о необходимости своевременной диагностики для адекватной терапии АМК ПП и профилактики массивных акушерских кровотечений [137]. Авторы предлагают назначение КОК при диагностированной патологии системы гемостаза, что способствует лечению и профилактике рецидивирующих АМК и улучшению качества жизни девочек-подростков с маточными кровотечениями [132].

Также существует так называемый субклеточные компоненты гемостаза - микровезикулы (МВ), которые формируются в процессе мембранного преобразования во время активации и апоптозе клеток [133]. Концентрация МВ зависит от прокоагулянтной активности тромбоцитов. При гиперкоагуляции фиксируют повышение МВ, при этом при гипокоагуляционных также может наблюдаться повышение концентрации МВ, что обусловлено активацией тромбинообразования, как защитой реакцией организма при гипокоагуляции[122].

Роль МВ в генезе АМК пубертатного периода имеет большой научный интерес. В исследовании наблюдали пациенток с АМК ПП и девочек с нормальным менструальным циклом. Оценивали содержание и фосфолипидную структуру МВ, в результате была зафиксирована гетерогенность гемостатической реакции, которая характеризуется различной концентрацией МВ в системном кровотоке и менструальной крови при наличии маточного кровотечения, что говорит о адаптивном и дезадаптивном ответе гемостаза. Снижение локальной

активации тромбоцитов с образованием МВ с низкой экспрессией фосфатидилсерина зафиксирована у 77,7% девочек, что является вероятным патогенетическим фактором кровоточивости. Выявлена категория больных, демонстрирующая более выраженную системную и локальную реакцию тромбоцитов и образование микровезикул с повышенным экспонированием фосфатидилсерина, что, наряду с признаками гипертромбинемии, может являться фактором риска коагулопатии потребления.

Процесс микровезикуляции, являясь отражением прокоагулянтных сдвигов при маточном кровотечении независимо от его причины, характеризует адаптивные возможности организма и определен как патогенетический фактор выбора тактики ведения пациенток с АМК.

Данные проведенного исследования подтверждают значимость дальнейшего изучения процессов коагуляции у пациенток с маточными кровотечениями. Содержание МВ в крови достигает максиммума в лютеиновую фазу цикла. У больных АМК выявлен статистически значимо более низкий уровень экспрессии фосфатидилсерина на микровезикулах и тромбоцитах в маточной крови, что сопровождалось удлинением времени кровотечения. При рецидивирующих кровотечениях, напротив, наблюдалось стабильно высокое экспонирование фосфатидилсерина микровезикулами и тромбоцитами, как в маточной, так и в периферической крови, что проявлялось признаками хронического ДВС-синдрома с выраженной системной и локальной активацией тромбоцитов.

Симптоматическая терапия у девочек с нетяжелым АМК приводит к нормализации уровня микровезикул. Применение гормонального гемостаза не меняет количество микровезикул в периферической крови, тогда как экспрессия фосфатидилсерина нарастает при повторных курсах приема комбинированных оральных контрацептивов с лечебной целью.

Высокий уровень микровезикул в периферической крови у больных АМК пубертатного периода является прогностически благоприятным для остановки кровотечения; низкий — свидетельствует о более тяжелом течении заболевания и

требует дифференцированного подхода при назначении гормонального гемостаза. Для доклинического выявления коагулопатии при АМК целесообразно определение прокоагулянтного фенотипа микровезикул и тромбоцитов, оцениваемого методом проточной цитометрии.

1.4.3 Иммунобиологические нарушения при АМК пубертатного периода

Роль цитокинов в системе гемостаза при ювенильных маточных кровотечениях (далее – ЮМК) была представлена в исследовании группы авторов Сивохиной Т.А., Лашкиной А.А., Балтер Р.Б., Чепановой В.И., Малютиной Э.Н. в 2007 году [62, 66].

Известна роль цитокинов в физиологических и патологических реакциях, которые участвуют в формировании и регуляции защитных реакций организма и его гомеостаза. Авторы обращают внимание, что «действие цитокинов на клетки осуществляется аутокринно — на клетку, синтезирующую и секретирующую данный цитокин; пара- кринно — на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента и эндокриннодистанционно — на клетки любых органов и тканей после попадания цитокина в циркуляцию крови». Сивохина Т.А. с соавт. отмечает, что большинство опубликованных работ, посвященных исследованию содержания цитокинов в гинекологии, были связаны с изучением воспалительных процессов, тогда как в своем исследовании они попытались оценить роль цитокинов в процессах обеспечения гемостаза у девочек с ЮМК [66].

Для определения роли цитокинов в обеспечении процессов гемостаза, были обследованы девушки- подростки с ЮМК и практически здоровые девушки с нормальным менструальным циклом в возрасте 11 - 17 лет [62].

Определение цитокинов проводили на фотометре STAT FAX303plus. Использовались наборы реактивов Bender Medsystems: Human IL-8/NAP-1, человеческий TNF- α, IL-1β, IL-4, IL-8. Выбор именно данных цитокинов связан с изменением их содержания при ответе организма на патологические процессы. Было проведено обследование и дана общая оценка состояния здоровья девочек групп наблюдения [90].

Наблюдаемые изменения уровня цитокинов авторы связывают с нарушениями в системе гемостаза. В зависимости от степени выраженности анемии имеют место различия в содержании того или иного вида цитокинов [91]. У девочек с ЮМК значимо меняется содержание интерлейкинов в сыворотке крови, которое зависит от степени выраженности анемии, резвившейся в результате кровотечения и, вероятно, изменений в свертывающей системе крови. Сопоставление клинических проявлений ЮМК с содержанием цитокинов в сыворотке крови позволит прогнозировать вероятность рецидивов АМК ПП [97].Оптимальным решением, по мнению авторов, является параллельное проведение и оценка наряду с исследованием содержания цитокинов результатов гемостазиограммы, так как именно они обеспечивают сосудистотромбоцитарный гемостаз. Уровни цитокинов в сыворотке крови девочек с ЮМК являются важными диагностическим показателями, и их определение позволяет сформировать группы повышенного риска по развитию рецидива АМК ПП в целях своевременной коррекции профилактических мероприятий и своевременного начала терапии. [90].

Роль факторов апоптоза в патогенезе олигоменореи и маточных кровотечений пубертатного периода была изучена в исследовании Андреевой В. О. и Машталовой А.А. (2011) [11]. Авторы не без оснований относят АМК ПП к значимой медицинской и социально-экономической проблеме. Андреева В.О. и соавт. приводит данные о последствиях АМК ПП, с которыми связаны рецидивы кровотечений, возникающие у 85% женщин в последующие годы их жизни, приводят статистические данные по бесплодию (82,0%) и невынашиванию беременности (8,0%), подчеркивает, что лишь в одном случае из десяти у женщин с АМК ПП в анамнезе отсутствует патология репродуктивной системы [92].

Авторы подчеркивают, что патогенез маточных кровотечений в подростковом возрасте «обусловлен комплексом нейроэндокринных, метаболических и иммунных нарушений». Значимая роль принадлежит относительной или абсолютной гиперэстрогении, связанной с недостаточностью

лютеиновой фазы менструального цикла, приводящей к отсутствию секреторной трансформации и гиперплазии эндометрия [149].

Андреева В.О. и соавт. приводит данные по апоптозу из научных литературных источников, подчеркивая значимость факторов апоптоза в развитии целого ряда патологических состояний. Нейроэндокринные нарушения и прогрессирующее снижение способности клеток к апоптозу ведет к уменьшению степени деградации ДНК и увеличению количества пролиферирующих клеток. Апоптоз является естественным завершением жизненного цикла любой клетки, механизмы его регуляции универсальны, не имеют тканевой специфичности и могут действовать на различных уровнях. С нарушениями апоптоза связано развитие опухолей, патологии сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративных заболеваний, острых и хронических воспалительных процессов [6].

Авторы отмечают, что установлена однотипность преморбидного фона у пациенток с различными сочетаниями гиперпластических процессов в гормональнозависимых органах репродуктивной системы, что предполагает сходство патогенетических механизмов их развития. Это позволило авторам предположить, что олигоменорея и АМК ПП (различные по своей клинической картине патологические состояния), имеют некоторые общие механизмы развития, связанные с нарушением как локального, так и системного апоптоза.

Исследователями были выбраны три основных компонента, которые участвуют в формировании апоптотической реакции на разных этапах ее развития, такие как фактор некроза опухолей-а (ФНО-а, TNF-a) и его рецепторы — p55 (TNFRI) и p75 (TNFRII), система sFas-sFasL и каспаза-8. Исследование этих параметров проводилось методом ИФА. Исследование было проведено в трех группах — девочки с маточным кровотечением подросткового возраста (I группа), олигоменореей (II группа — сравнения) и здоровых девочек-подростков (группа контроля) [1].

По результатам достаточно обширного изучения факторов апоптоза авторами были сделаны выводы, что, как «при АМК ПП, так и при олигоменорее

имеет место системный дефицит продукции ключевого иммунорегуляторного и апоптозопосредующего цитокина ФНО-а при увеличении экспрессии его рецепторов р55, что может вызывать изменение реализации рецепторзависимого апоптоза и способствовать развитию иммунных нарушений» при сбоях менструального цикла [90, 149].

Даже при абсолютном снижении уровня растворимых маркеров апоптоза у пациенток с разнонаправленным нарушением менструальной функции, величина индекса sFas/sFasL выше значений группы контроля, что указывало на относительное увеличение уровня ингибитора апоптоза sFas и снижение уровня индуктора апоптоза sFasL. Полученные данные отражают нарушение паритетных взаимоотношений в системе sFas-sFasL эффекта в сторону блокирования апоптоза у пациенток как I, так и II групп наблюдения [90].

Дефицит факторов апоптоза во всех фазах может иметь патогенетическое значение в формировании патологии репродуктивной системы в пубертатном периоде, проявляющейся в виде АМК ПП, олигоменореи и аменореи.

Андреевой В. О. и Машталовой А.А. делаются выводы, что дизрегуляция апоптоза является одним из важных механизмов формирования ранней репродуктивной патологии, проявляющейся нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде у девочек [1].

1.4.4 Генетические маркеры формирования АМК

Как было показано в предыдущих главах, АМК и сопутствующие им состояния тесно связаны с метаболизмом половых гормонов. Важнейшим звеном этого метаболизма являются рецепторы эстрогенов и прогестерона. Являясь звеньями сигнальных путей, они вовлечены в развитие половой системы, процессы полового созревания, регулировку полового цикла, беременность, лакцию и другие аспекты, связанные с половой системой, а также в ряд процессов, связанных с функциями сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной систем, легких, мышц и других органов. Их дефекты приводят к разнообразным последствиям, включая расстройства менструального цикла, невынашивание беременности, остеопороз, развитие злокачественных

новообразований и т.д. Рецептор прогестерона (PR), также известный как NR3C3 или член 3 группы C подсемейства 3 ядерных рецепторов, представляет собой внутриклеточный белок, активируемый прогестероном. У человека PR кодирует единственный ген PGR, расположенный на 11 хромосоме (в области 11q22). Известны две изоформы PR-A и PR-B с различной молекулярной массой. PR-B является положительным регулятором эффектов прогестерона, а PR-A действует как антагонист эффектов PR-B.

В гене PGR человека выявлено 6 вариабельных сайтов, в том числе четыре полиморфизма, и пять распространенных гаплотипов [32]. Одним из наиболее значимых вариантов гена PGR является полиморфизм rs1042838 -- ОНП в экзоне 4 данного гена, приводящий к аминокислотной замене (rs1042838; Val660Leu). Этот полиморфизм сцеплен с еще двумя сайтами изменчивости в гене PGR, а именно инсерцией PV/HS-1 Alu длиной 320 п.о. в интроне G между 7 и 8 экзонами и «молчащим» ОНП rs104839 в экзоне 5. Эта комбинация известна как гаплотип PROGINS, и частота аллелей риска данного гаплотипа у европеоидов составляет 9,0-19,0%. Минорный аллель (T) этого ОНП однозначно идентифицирует вариант PROGINS в гене PGR [34].

Основное клиническое значение этого полиморфизма заключается в его ассоциации со злокачественными заболеваниями. Так, rs1042838, наряду с полиморфизмом rs608995 этого же гена увеличивают риск рака яичников. Генотип GG полиморфизма rs1042838 означает нормальный риск, при генотипе GT 2 риск рака эндометрия и яичников повышен в 1.28 раза, а при генотипе TT - в 1.42 раза; этот эффект может дополняться влиянием полиморфизма rs608995, вследствие чего риск этих заболеваний может возрастать до 2-кратного. Так, объединенный анализ 4788 пациенток с раком яичников и 7614 контрольных субъектов в 2008 г. показал, что риск PROGINS ограничивается инвазивным эндометриоидным подтипом рака яичников [146], а в 2010 г. обнаружена ассоциация рака эндометрия с этим же гаплотипом. Мета-исследование, выполненное в 2014 г. (Liu, Chen et al., 2014), обнаружило ассоциацию PROGINS с раком яичников, однако она была статистически значима только для

европеоидов, никогда не использовавших пероральные контрацептивы. Также обнаружена ассоциация этого варианта с серозным раком (эндометрия). Еще одно мета-исследование, посвященное конкретно раку эндометрия, позволило подтвердить эту ассоциацию (OR 1.52-2.72, p = 0.0008-0.03), в частности, у женщин в Европе. В то же время в 2010 г. выполнено крупномасштабное исследование, в ходе которого проведено генотипирование 2888 пациенток с раком эндометрия и 4483 контрольных субъектов-женщин по четырем полиморфизмам PGR (rs1042838, rs10895068, rs11224561 и rs471767). Исследование не подтвердило явной ассоциации этих ОНП с раком яичников даже с поправкой на этническую принадлежность и ИМТ. Некоторые исследователи утверждают, что риск рака яичников ассоциирован не столько с PROGINS, сколько с полиморфизмом rs608995, минорный аллель которого почти всегда присутствует вместе с аллелем PROGINS [146].

Еще один полиморфизм rs11224561, недавно ассоциированный с раком эндометрия, располагается за 677 оснований от rs608995. Он находится в той же группе сцепления, что и rs608995 и PROGINS, однако его аллель T, связанный с риском, не относится к тому же гаплотипу 4C, что и аллели риска rs11224561(T) rs608995(A) rs1042838(G) rs660541(A) в данных OpenSNP. Следует отметить, что в данных OpenSNP не выполняли контроля качества, кроме контроля, предусмотренного тест-системами (в том числе проверки родства), и такое деление на гаплотипы считается ориентировочным.

Альфа-рецептор эстрогенов (ERα), также известный как NR3A1 (член 1 группы A подсемейства 3 ядерных рецепторов), является одним из основных рецепторов эстрогенов и представляет собой ядерный рецептор, активируемый эстрогенами. Является трансмембранным белком, у которого C-конеца связан лигандом, N-конец имеет домены, которые увиливают транскрипционную активности ряда генов. При связи гормона с рецептором возникает диссоциация комплекса рецептора с белком HSP90. Затем рецептор в виде гетеродимера взаимодействует с бета-рецептором эстрогенов и другими элементами ответа на эстрогены (ERE, estrogen response element), увеличивая экспрессию необходимых

генов. У человека ERα кодирует ген ESR1, локализованный на хромосоме 6. Альтернативный сплайсинг транскрипта этого белка приводит к появлению нескольких транскриптов ESR1, отличающихся в основном по 5'-нетранслируемой области. Транслируемые области гена рецептора характеризуются меньшей изменчивостью. Генетические полиморфизмы в гене, кодирующем Erα, ассоциированы с развитием гормон-специфичных опухолей, неспецифической дисплазией соединительных тканей, пролапсом гениталий у женщин и гинекомастией у мужчин, а также шизофренией и желчнокаменной болезнью. Один из наиболее изученных полиморфизмов, rs2228480, представляет собой нуклеотидную замену G>A в 8 экзоне гена. Частота аллелей в генеральной популяции составляет 13,0% для аллеля A и 87,0% для аллеля G. Этот полиморфизм не приводит к аминокислотной замене (Thr594Thr), тем не менее, считается, что он играет роль в различении агонистов и антагонистов рецептора. Кроме того, он предположительно ассоциирован с риском рака молочной железы и щитовидной железы, хотя данные об этом противоречивы. Выявлены ассоциации rs2228480 с развитием пролапса гениталий у женщин, причем аллелем риска считается G. Chen с соавторами (Chen, Chung et al., 2008) после анализа 5 полиморфизмов гена ESR1 у 87 пациенток с пролапсом тазовых органов определил гетерозиготный варианта AG и 150 пациенток группы контроля (p=0.038) [126].

Бета-рецептор эстрогенов (ERβ), также известный как NR3A2 (член 2 группы A подсемейства 3 ядерных рецепторов), представляет собой ядерный рецептор, активируемый эстрогенами. Он содержит N-концевой ДНК-связывающий домен и C-концевой лиганд-связывающий домен и встречается в ядре, цитоплазме и митохондриях клетки. При связывании с 17β-эстрадиолом, эстриолом или родственными лигандами он образует гомо- или гетеродимеры с альфа-рецептором эстрогенов, которые взаимодействуют со специфическими последовательностями ДНК, активируя их транскрипцию. Некоторые изоформы этого рецептора доминантно ингибируют активность других рецепторов

эстрогенов. ERβ у человека кодирует ген ESR2, располагающийся на 14 хромосоме. Описаны несколько сплайс-вариантов продукта этого гена [146,126].

ERβ оказывает стимулирующее влияние на пролиферацию клеток репродуктивных тканей, что составляет контраст эффектам ERα. Данный рецептор рассматривается как мощный агент с противоопухолевой активностью и участвует в патогенезе множества злокачественных процессов, например, рака предстательной железы. Экспрессия белка ERβ отмечается в различных тканях, среди которых яичники, матка, моноциты периферической крови и тканевые макрофаги, эпителиальные клетки толстой кишки, предстательной железы и легких, а также в отдельных группах нейронов головного мозга, включая гиппокампальную формацию. Кроме того, он может вносить вклад в адаптационную перестройку функции легких в период гестации. Генетические вариации в данном гене способны модулировать ответ на заместительную гормональную терапию в постменопаузальном периоде. Изменения уровня экспрессии этого гена ассоциированы с расстройствами аутистического спектра [113, 151].

ERβ также вступает во взаимодействие с рядом мишеней в рамках сердечно-сосудистой системы, включая переносчик 1, содержащий АТФ-связывающую кассету (ABCA1), и аполипопротеин А1 (АроА-1). Вероятно, этот белок частично объясняет различия в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди женщин до и после менопаузы. Подчеркивается, что поддержание концентрации АТФ и процессы дыхания в кардиомиоцитах статистически значимо зависят от эффективности связывания 17β-эстрадиола, которое оказывает влияние на внутриклеточные сигнальные пути в миокарде, в том числе стимулируя регенеративные процессы [113]. Сигнальные каскады, опосредуемые ERβ, участвуют в вазодилатации, способствуют нормализации частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления, могут улучшать эндотелиальную функцию и перфузию сосудистой стенки. Следовательно, мутации в гене ERβ воздействуют на кардиомиоциты и способны повышать риск развития ССЗ. В то время как ERα в большей степени

задействован в регенерации тканей после гибели мышечных клеток, может потенцировать активацию клеток-предшественников эндотелия и тем самым улучшать сердечную функцию [124].

Исследование, проведенное Chu S., Mamers P. и соавт. в 2019 году, выявило статистически значимое снижение риска возникновения и увеличение общей выживаемости при раке яичников, ассоциированное с аллелем A данного полиморфизма и повышенной экспрессией гена ESR2 [107]. Вместе с тем, работы, описанные Fujimoto J., Hirose R. в 2012 году, не обнаружили подобной ассоциации для указанного полиморфизма [111].

Наиболее частыми причинами аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста выступают эндометриоз и неоплазии половых органов, включая полипы, миоматозные узлы и злокачественные опухоли.

В научной литературе представлено значительное количество публикаций, посвященных взаимосвязи эндометриоза с генетическими детерминантами. Так, в исследовании Lagana A.S., Garzon S. и соавт. (2019) в рамках ретроспективного анализа была обнаружена повышенная экспрессия лиганда хемокинов 12 и его рецептора 4 с CXC-мотивом (соответственно CXCL12 и CXCR4) в эндометриальной ткани у пациенток с АМК, причем если усиление экспрессии CXCR4 отмечалось на транскрипционном уровне, то повышение CXCL12 было связано с недостаточным синтезом регуляторных микроРНК кластера miR-23b-3p/24-3p/27b-3p. Авторы полагают, что это может вносить вклад в патофизиологию АМК [129].

В публикации Heidarzadehpilehrood, R., M. Pirhoushiaran и соавт. (2022) изучены аллельные варианты генов, участвующих в метаболизме эстрогенов, с целью идентификации генетических факторов развития эндометриоза матки. Продемонстрировано, что у женщин с эндометриозом повышена частота аллеля C и генотипов T/C и C/C гена CYP1A1, аллеля A и генотипов C/A и A/A гена CYP1A2, а также аллеля T и генотипов C/T и C/C гена CYP19, наряду со снижением частоты мутантного аллеля и соответствующих генотипов гена CYP1A2. Эти гены кодируют изоформы цитохрома P450, участвующие в

метаболизме эстрогенов и, согласно полученным данным, вовлечены в патогенез эндометриоза. В другой статье (Biswas Shivhare, Lu et al., 2022) показано, что у женщин с АМК на фоне эндометриоза снижена экспрессия тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB) эндотелиальными клетками, что замедляет процесс созревания сосудистой сети эндометрия. Еще одним фактором васкулогенеза в эндометрии является трансформирующий фактор роста бета-1, чья биодоступность и сигнальная активность также снижены в эндометрии женщин с АМК [120].

Кроме того, развитие эндометриоза ассоциировано с патологическими иммунными реакциями. Авторы обзора (Dabbs D. J., Landreneau R. et al., 2021) проанализировали иммунологические факторы, связанные с эндометриозом матки, и обнаружили повышение уровней как провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-1-бета, ИФН-альфа и гамма, ФНО-альфа), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ТФР-бета) в эндометрии женщин с данной патологией, причем эти изменения коррелировали с нарушениями метаболизма половых гормонов, преимущественно с изменениями рецептора прогестерона, а также с аномалиями пути эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) [109]. Роль провоспалительных медиаторов и пути EMT в развитии эндометриоза также освещена в обзоре (Bouaziz J., Mashiach R et al., 2018), где отмечено, что формирование эндометриоидных гетеротопий сопровождается снижением уровня E-кадгерина и увеличением экспрессии фибронектина, N-кадгерина и виментина в локальных тканях, а также усилением синтеза аннексина A2, матриксных металлопротеиназ и VEGF в эктопическом эндометрии. Более того, в той же работе указано, что ключевым молекулярным фактором, обусловливающим АМК при эндометриозе, является синтаза оксида азота [103]. Другое исследование генетических детерминант эндометриоза (Adachi S., Tajima A. et al., 2020) выявило мутации гена KRAS в эпителиальных и базальных клетках эндометриоидных очагов.

Полученные данные позволили авторам выдвинуть предположение, что эндометриоз представляет собой олигоклональное заболевание, развивающееся из

популяций клеток эндометрия, несущих специфические мутации, в основном в гене KRAS. В ходе мета-анализа 395 публикаций, направленного на поиск генов, ассоциированных с эндометриозом, обнаружена статистически значимая связь этого заболевания с повторами (CA)n в гене интерферона-гамма (IFNG), вариантами генов глутатион-S-трансферазы мю-1 (GSTM1) и пи-1 (GSTP1), а также с полиморфизмами rs16826658 и rs2235529 гена WNT4, наряду с тенденцией к ассоциации для гаплотипа PROGINS гена рецептора прогестерона, полиморфизмов rs1799969 гена молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM1), rs2292596 гена репрессора рецептора ароматических углеводородов (AHRR), rs743572 гена CYP17A1, rs4244285 гена CYP2C19 и rs1801282 гена рецептора-гамма, активируемого пролифератором пероксисом (PPARG). Другой мета-анализ 386 источников выявил ассоциацию полиморфизмов rs882605 гена MUC4, rs16826658 гена WNT4, rs10953316 гена MUC17, rs10928050 гена KAZN, rs1799889 гена PAI-1, повторов (TA)n в гене ESR1, повторов (CA)n и полиморфизма G+1730A в гене ESR2, полиморфизмов rs605059 гена HSD17B1, rs743572 гена CYP17A1, insLQ гена LHR, p.Ile49Ser гена AMH, rs12700667 гена NPVF/NFE2L3, G1502A гена LHbeta, rs7528684 гена FCRL3, rs3761549 гена FOXP3 и rs28362491 гена NFKbeta1 с бесплодием, обусловленным эндометриозом. Большинство этих генов тем или иным образом связаны либо с метаболизмом половых гормонов, либо с иммунными реакциями, что подчеркивает важную роль этих аспектов в развитии заболевания. Роль полиморфизмов rs4986938 гена ESR2 и rs9340799 гена ESR1 в генезе эндометриоза также подтверждена. Авторы работы (Painter J.N., Anderson C.A et al., 2020) также подтверждают вовлеченность полиморфизмов rs4986938 и rs928554 гена ESR2 в предрасположенность к эндометриозу. Кроме того, у пациенток с эндометриозом зарегистрирована повышенная частота генотипа TT полиморфизма rs2899470 гена CYP19A1 и генотипов GG и AG полиморфизма rs17179740 гена ESR2. В исследовании обнаружена ассоциация гаплотипа AA полиморфизмов rs6165 и rs6166 гена рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR) с эндометриозом у женщин в Пакистане, что служит

дополнительным подтверждением тесной связи этого заболевания с половыми гормонами. О вовлеченности рецепторов эстрогенов и прогестерона в развитие эндометриоза, рака эндометрия и рака молочной железы также сообщается в статье (Witte D., Chirala M. et al., 2023) [164].

Интересные данные представлены в работе (Alleyne and Bideau, 2019) [97] где показана ассоциация гаплотипа GTA и полиморфизма Asp449Asp гена цитохрома P450 CYP1B1 с предрасположенностью к миоме матки у негроидного населения Карибских островов, а в мета-анализе (Wang, Chen et al., 2015) [166 и в работе (Sahin, Bayramoglu et al., 2018) — аналогичная ассоциация ряда гаплотипов гена CYP1A1. В статье (Alset, Pokudina et al., 2022) [153] описаны результаты мета-анализа ассоциации риска миомы матки с полиморфизмами рецепторов эстрогенов. Этот анализ позволил выявить статистически значимую связь полиморфизма ESR1 (Pvull, T397C) с риском миомы матки у монголоидов, в то время как полиморфизм гена COMT (Val158Met) способствовал снижению такого риска. Вместе с тем, данные об ассоциации полиморфизма PvuII в гене ESR1 с миомой матки не подтвердились для популяции Польши [169]. Аналогичным образом, не выявлено такой ассоциации для гаплотипа PROGINS в гене рецептора прогестерона (PGR) [164]. В то же время, в статье (Veronica, Ali et al., 2016) продемонстрировано, что генотипы AA и GA другого полиморфизма гена PGR (+331G/A), а также генотип TC полиморфизма (-13950T/C) гена ESR2 могут рассматриваться в качестве прогностических маркеров миомы матки. Полногеномный анализ перекрестных признаков выявил на хромосоме 22 локус 22q13.1, для которого характерна корреляция генетических вариантов при миоме матки и раке молочной железы. Это может указывать на наличие общих патогенетических механизмов между данными заболеваниями [157].

Злокачественные новообразования (как первичные, так и метастатические) органов женской репродуктивной системы являются одной из распространенных причин АМК. Помимо общеизвестных маркеров (например, CA-125) и патологических изменений компонентов сигнальных путей и факторов транскрипции (например, p53 при аденосаркоме матки [139], в той или иной

степени характерных для большинства злокачественных процессов, описана связь рака яичников и эндометрия с факторами, опосредующими метаболизм половых гормонов. В частности, показана ассоциация полиморфизма rs10895068 гена рецептора прогестерона с риском рака яичников (Kanabekova, Al-Awadi et al., 2022). Описана связь высокого уровня 17-бета-эстрадиола в сыворотке с раком эндометрия и эндометриоидным раком яичников [135], что указывает на вероятную вовлеченность рецепторов эстрогенов в развитие этих заболеваний. Кроме того, имеются указания, что гаплотип PROGINS гена PGR также может являться фактором риска развития рака женских половых органов, хотя статистически значимая ассоциация его с онкопатологией признана недостаточной [139].

Мутации C677T гена MTHFR оказывает влияние на гемостаз, связана с развитием гипергомоцистеинемии и наибольшим риском возникновения маточных кровотечений [35, 36]. В ретроспективном исследовании 2010-2016 года было проанализировано семьсот историй болезни пациенток, которые родили девочек. У этих девочек определяли мутация C677T гена MTHFR, было установлено, что данная мутация является фактором риска развития АМК. Средняя продолжительность маточного кровотечения при наличии мутацией C677T 9,5 ± 4,7 дня, без мутации — 10,3 ± 6,9 дня. С объемом теряемой крови значимых различий установлено не было [41].

Мутация C677T связана с риском тромбообразованию, а также нарушает взаимодействие между антитромботическим комплексом (ATIII-протеин S-протеин C) и факторами каскада свертывания крови. Что влечет избыточное тромбообразование с последующей активацией фибринолиза, приводящим к кровотечению.

Мутация C677T связана с риском эндотелиальной дисфункции, приводя развитию преэклампсии и привычного невынашивания беременности, а также синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания [37–41].

В целом, представленные результаты подтверждают наличие генетической предрасположенности к аномальным маточным кровотечениям. Однако на

настоящий момент недостаточно генетических исследований, ассоциированных specifically с подростковым возрастом в гинекологии. При этом роль рецепторов половых гормонов в различных аспектах функционирования организма является доказанной. Таким образом, изучение полиморфизмов генов ESR1, ESR2 и PGR при аномальных маточных кровотечениях пубертатного периода открывает возможности для персонализированного подхода к профилактике и тактике ведения данной патологии у подростков.

1.5 Методы преконцепции и профилактии АМК в подростковом возрасте

В клинической практике используется ряд методик и препаратов для терапии АМК у девочек-подростков [52]. Патогенетически обоснованным препаратом первой линии является применение ингибиторов фибринолиза (транексамовая кислота). Использование транексамовой кислоты из расчета 15-25 мг/кг (максимальная разовая доза 1 г) 3 раза в день, каждый 8 часов (в тяжелых случаях до 4 г в сутки, каждые 6 часов) в течение 5 дней (внутривенно при острых АМК) уменьшает объем кровопотери на 25,0-50,0% [88]. При назначении препарата необходимо получить информированное добровольное согласие [151].

В качестве негормональной терапии у пациенток с АМК и дисменореей рекомендуется использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для снижения объема кровопотери — ибупрофен 600 мг каждые 12 часов в течение 3-5 дней, напроксен 250мг каждые 12 часов 3-5 дней, нимесулид 200 мг каждые 12 часов 3-5 дней. Необходимо получить информированное добровольное согласие. А также не следует принанять НПВП у пациентов с установленным диагнозом коагулопатия.

При тяжелых формах аномальных маточных кровотечений у девочек применяют эстроген-гестагенные препараты с целью гемостаза с информированного добровольного согласия. Первой линией являются монофазные эстроген-гестагенные препараты (этинилэстрадил 30 мкг в фиксированном сочетании левоноргестрел 150 мкг, дроспиренон 3 мг) каждые 6-8 часов, максимальная суточная дозировка 90-120 мкг этинилэстрадила. Также с

целью снижения нежелательных реакция, таких как тошнота и рвота, допустимо применение 15 мкг этинилэстрадила каждые 6 часов, максимальная суточная дозировка 60 мкг этинилэстрадила. При использовании данной терапии гормональный гемостаз как правила удается достигнуть на первые или на вторые сутки. После достижения гемостаза необходимо приступить к постепенному снижению дозировки этинилэстрадила до 30 мкг в сутки, продолжительность применения этинилэстрадила 30 мкг определяется нормализацией уровня гемоглобина и его удержании до таких значений, что возможный рецидив АМК не приведет к развитию тяжелой постгеморрагической анемии. В качестве длительной противорецидивной терапии, особенно у девочек с коагулопатиями и пациенток, нуждающихся в контрацепции, показано применение фиксированных комбинаций этинилэстрадил 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг и эстрадиола валерат 3мг/2мг/1 мг/ диеногест 2 мг/3 мг, данные комбинации позволяют снизит объем менструальной кровопотери на 42,6-68,5% и 87,7% [40]

Пациенты, у которых есть противопоказания к приему эстроген-гестагенных препаратов при анемии средней степени тяжести показан прием прогестагенов [102]. Необходимо получить информированное добровольное согласие. Медроксипрогестерона ацетат 10–20 мг каждые 6 часов 7-10 дней до достижения гемостаза с постепенным снижением дозировки на 5 мг в 7 дней. Норэтистерона ацетат 5–10 мг каждые 6 ч в течение 7–10 дней до достижения гемостаза с медленным снижением дозировки на 5 мг в 7 дней [2, 35]. Дидрогестерон 10 мг каждые 12 часов 7 дней. Менструальноподобная реакция эндометрия появляется после отмены прогестагенов. Учитывая это, пациентам с хронической формой обильных маточных кровотечений назначают: норэтистерона ацетат 5–10 мг в сутки с 16 по 25 день менструального цикла или дидрогестерон 10 мг каждые 12 часов с 1 по 25 день менструального цикла в течение 6 месяцев, что позволяет снизить объем теряемой крови во время менструации на 48,8% у 86,3% девочек[35, 42].

Также у девочек, которые живут половой жизнью и имеют низкий риск инфицирования инфекциями, передающимися половым путем, показано

использовать внутриматочные системы, содержащие левоноргестрел микронизированный 52 мг, что позволяет снизить объем менструальной кровопотери на 64,5 % и 89,8% через 3 и 6 месяцев соответственно.

Хирургическое лечение в данной возрастной категории применяется по жизненным показаниям при невозможности достичь медикаментозного гемостаза при диагностированной органической патологии матки. По показаниям проводят под гистероскопическим контролем: выскабливание полости матки или бесконтактную полипэктомия или консервативную миомэктомию субмукозного миоматозного узла с последующим патологоанатомическим и иммуногистохимическим исследованием.

У пациенток с АМК в эндометрии циклооксигеназа трансформирует арахидоновую кислоту в простагландины Е2 и F2α. [149]. Гемостатическое действие НПВП обусловлено ингибированием циклооксигеназы, что приводит к снижению синтез простагландинов путем, соответственно соотношение между простагландинами и тромбоксанами изменяется, что приводит к вазоконстрикции. По данным Кокрановского обзора в 17 рандомизированных клинических исследований, нестероидные противовоспалительные препараты доказали свою гемостатическую эффективность на 50 %, а также оказывали анальгезирующее действие у 68% пациенток, что важно при наличии альгодисменореи. Ramalho, I. В своей работе отметил, что желательно старт терапии давать за сутки до менструации [144], при этом продолжительность должна занимать до полного гемостаза, в большинстве своем 72-120 часов. Далее продолжать ее в течение трех-пяти дней или до прекращения кровотечения. Сравнение гемостатического эффекта НПВП с ингибиторами фибринолиза, эстроген-гестагенными препаратами, прогестагенами показало, что они в меньшей степени снижают объем кровопотери [143]. При сопоставлении лечебной эффективности НПВП между собой не показала различий [142].

Ингибиторы фибринолиза являются самыми распространёнными и обсуждаемыми препаратами на протяжение многих лет в связи с широким применением разными специалистами при первичной системной или локальной

активацией фибринолиза [92]. Применяя данную группу препаратов необходимо помнить, что полная блокада фибринолиза небезопасна, так как может привести к микроциркуляторным нарушением, что повлечет за собой ишемию тканей и органов, повысить риск артериальных и венозных тромбозов. Особенно при развитии ДВС-синдрома, массивного кровотечения

Накопленный опыт и современные знания патогенеза тромбообразования и фибринолиза позволяют заявлять, что наиболее эффективным и безопасным препаратом данной группы является синтетический ингибитор фибринолиза транексамовая кислота, имея структурные сходству с лизином, особенно при лечении маточных кровотечений, кровотечений желудочно-кишечного тракта и других типов [79]. За счет дезактивации плазминогена, предотвращая лизис тромба в зоне повреждения сосуда, ингибируется фибринолиз, что способствует достичь системного гемостаза при повышенной фибринолитической активности плазмы [62].

В 1962 году группа ученых во главе с U. Ocamoto одни из первых начали изучать антифибринолитические свойства транексамовой кислоты [144]. Их последователями в 1965 году стал B. Melander и группа ученых доказали очень низкую степень токсичности данного препарата, что дало начало его широкому применению [157].

Более двухсот исследований в которых принимали участие порядке 20 тысяч пациентов доказали значимую эффективность при акушерских и анамальных маточных кровотечениях, статистически снижая процент применения гемотрансфузий, при этом без роста риска тромботических осложнений [133].

Транексамовая кислота значительно превосходит аминокапроновую кислоту по антифибринолитической активности [73]. В 1994 году N.C. Glesson в своем исследовании доказал, что на фоне с АМК в эндометрия увеличивается уровень тканевый активатор плазминогена, что приводит к активации системы плазминоген-плазмин, усилению фибринолиза, росту объема кровопотери. Транексамовая кислота, связываясь с плазминогеном, предотвращает образование плазмина и тем самым подавляет активацию фибринолиза [125] менструальная

кровопотеря снижается с 150-160 мл до 70 мл порядка на 54% [171]. В свою очередь НПВП снижают с 180 до 140 мл порядка на 20%. Применением этамзилата не показал эффективности [124].

В 2001 году A. Davis в своем исследование доказал высокую эффективность эстроген-гестагенных препепаратов в снижении кровопотери во время менструации при нерегулярном цикле до 70% [117].

Исследование 2002 года R.I. Bjarnadottir доказали эффективность эстроген-гестагенных препаратов в форме пластыря, вагинального кольца в качестве длительно применения для профилактики рецидивов АМК и снижения объёма кровопотерь [110,165].

В 2009 году S. Nath и группа ученых сравнили эффективность использования при ациклическми АМК транексамовой кислоты, гемостаз был достигнут в 88%.

В 2015 году Farquhar C., Brown J. B. свое работе описывали эффективность использования эстроген-гестагенных препепаратов с гемостатичкой целью и с целью снижения профилактического их применения для снижения объема менструальной кровопотери (кровопотеря снижалась до 45%) и возникновения рецидивов АМК. Подавление овуляции и стероидогенеза позволяет достичь атрофии эндометрия за счет гестагенного компонента, эстрогенный компонент, сохраняя эндометрий, не позволяет возникать прорывным кровотечениям. Также их работа подтверждает о возможном развитии гиперторможения гипофиза [120].

Вопросы оценки и лечения АМК затронуты в работе американских специалистов Мэри Л. Марнах и Шеннон К. Лафлин-Томмазо (2018). Авторы отмечают, что АМК) относится к распространенным состояниям, которые приводит к увеличению расходов на здравоохранение и снижению качества жизни пациенток.

Именно системный подход к оценке АМК по мнению авторов, может упростить лечение и улучшить самочувствие женщин. АМК описывает любое отклонение от нормальных моделей кровотечения у небеременных женщин репродуктивного возраста после менархе, продолжающееся не менее 6 месяцев.

Мэри Л. Марнах и Шеннон К. Лафлин-Томмазо отмечают, что неясное и непоследовательное использование терминологии и определений для характеристики этого состояния в последние десятилетия потребовало нового, основанного на консенсусе подхода к номенклатуре и оценке АМК. Это привело к созданию Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO) Системы 1, которая стандартизировала номенклатуру, установила параметры и определила нормальные и аномальные кровотечения на основе данных от 5-го до 95-го процентиля, полученных в ходе крупномасштабных эпидемиологических исследований. Система 1 FIGO, одобренная несколькими национальными и международными обществами, улучшила общемировую коммуникацию между преподавателями, клиницистами и исследователями. Система FIGO 2, была сосредоточена на классификации этиологии АМК на структурные и неструктурные образования с использованием системы классификации PALM-COEIN (полипы, аденомиоз, лейомиома, злокачественные новообразования, коагулопатия, овуляторная дисфункция, нарушения эндометрия, ятрогенные и еще не классифицированные). Классификация PALM-COEIN облегчается благодаря полной истории болезни пациента в сочетании с соответствующей визуализацией, гистопатологическим анализом или лабораторными исследованиями.

Аномальное маточное кровотечение (АМК), частая причина посещения амбулаторных и неотложных отделений женщинами репродуктивного возраста, может существенно влиять на качество жизни. Оценка и лечение АМК связаны с высокими затратами на здравоохранение, особенно при частом применении гистерэктомии. Авторы отмечают, что АМК часто можно лечить с помощью безопасных, эффективных и неинвазивных медицинских методов, направленных на устранение источника кровотечения. Гормональные контрацептивы остаются распространенным методом лечения, а внутриматочная система с левоноргестрелом 52 мг (LNG IUS) все чаще используется для эффективного лечения проблемных кровотечений перед хирургическим вмешательством. Этиология у женщин репродуктивного возраста почти всегда доброкачественная,

однако оценка и исследование АМК были ограничены несогласованным использованием терминологии и документированием этиологии.

Авторы раскрывают в своей работе отдельные особенности систем 1 и 2 Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), которые были созданы для обеспечения четкой терминологии и номенклатуры, чтобы облегчить точную диагностику и лечение во всем мире. эффективного лечения. FIGO представила систему 1 со стандартизированными определениями и лаконичной терминологией для АМК у небеременных женщин. Меноррагия, метроррагия и олигоменорея были заменены номенклатурой «сильное менструальное кровотечение», «межменструальное кровотечение» и «неплановое кровотечение или прорывное кровотечение» при приеме гормональных препаратов. Система 2 FIGO с аббревиатурой PALM-COEIN (полип[ы], аденомиоз, лейомиома, злокачественные новообразования, коагулопатия, овуляторная дисфункция, нарушения эндометрия, ятрогенные и еще не классифицированные) систематически определяет наиболее распространенные этиологии АМК со структурными (PALM) и неструктурными Природные (COEIN) причины АМК. 3 Классификация FIGO относится к женщинам репродуктивного возраста, не беременным, поэтому первым шагом является оценка беременности и определение того, находится ли женщина в пременопаузе и после менархе.

Мэри Л. Марнах и Шеннон К. Лафлин-Томмазо подчеркивают, что не все случаи АМК требуют лечения, но они требуют оценки с тщательным сбором анамнеза и физикальным обследованием. Лабораторные исследования должны включать полный анализ крови и измерение уровня ферритина, а также дополнительные исследования, такие как определение уровня хорионического гонадотропина человека тесты на свертываемость крови, гормональные тесты и визуализацию, если это необходимо. Ключевыми моментами при лечении являются обсуждение качества жизни и потенциальной анемии, а также обсуждение того, что ожирение и овуляторная дисфункция могут увеличить риск развития эндометриальной интраэпителиальной неоплазии и злокачественных новообразований. У женщин в пременопаузе, не беременных, менструации

должны происходить не менее 4 раз в год, за исключением женщин, принимающих гормональные контрацептивы.

В связи с важностью проблемы авторы публикуют свою точку зрения и схему лечения острых АМК и отмечают, что после купирования острой АМК можно определить основную этиологию с помощью классификации PALM-COEIN. Медикаментозное лечение острой и угрожающей жизни кровопотери включает внутривенное введение премарина 25 мг каждые 4–6 часов в течение 24 часов вместе с противорвотными средствами. Если кровотечение не уменьшается значительно в течение 8 часов, лечение следует изменить на другой подход. Кроме того, следует с осторожностью назначать внутривенный или пероральный эстроген женщинам с сердечно- сосудистыми заболеваниями, гипертонией, венозной тромбоэмболией, раком молочной железы, курящим после 35 лет или страдающим мигренью с аурой.

Пероральные препараты для лечения— это монофазные ОКП, содержащие 35 мг эстрогена, которые назначаются 3 раза в день в течение 7 дней, а затем по 1 таблетке в день, или медроксипрогестерона ацетат 20 мг 3 раза в день в течение 7 дней, а затем 20 мг в день в течение следующих 3 недель. В качестве альтернативы можно использовать транексамовую кислоту, если нет истории венозной тромбоэмболии или церебральной сосудистой болезни, в дозе 10 мг/кг внутривенно (максимум 600 мг за прием) или 1,3 г перорально 3 раза в день в течение 5 дней. Кроме того, для контроля острого кровотечения можно использовать внутриматочную тампонаду с катетером Фолея 26F, в который вводится 30 мл жидкости.

Аномальное маточное кровотечение у небеременных женщин репродуктивного возраста являются серьезной проблемой. После сбора полного анамнеза и обследования, исключающего беременность, врачи могут приступить к оценке АМК с использованием терминологии PALM-COEIN, а лечение направлять на устранение причины с целью улучшения качества жизни.

Есть ряд исследований, демонстрирующие эффективность рефлексотерапии при АМК, однако данный метод не является рутинным в клинической практике.

Тем не менее, доказано, что у 70,0% девочек с АМК на фоне иглорефлексотерапии менструальный цикл нормализуется и становится овуляторным [86].

АМК ПП очень часто сопровождаются возникновением постгеморрагической и железодефицитной анемией. За последние 5 лет Всемирная организация здравоохранения заявляет, что железодефицитные состояния составляют около 30,0%. Заболеваемость железодефицитной анемии у детей составляет 15,0% до 44,0%, что обусловлено низкой обращаемостью в лечебные профилактические учреждения в некоторых регионах.

Вопросам диагностики, лечения и реабилитационных мероприятий при аномальных маточных кровотечениях пубертатного возраста уделяется внимание в научной литературе. Несмотря на это, показатели повторных случаев АМК сохраняются на высоком уровне, что служит неблагоприятным прогностическим индикатором состояния репродуктивной системы. Современные методики остановки кровотечения и последующей коррекции менструальной функции преимущественно основаны на применении гормональных средств. Эффективность подобной терапии не во всех случаях достигает высоких показателей, что подтверждается значительным числом рецидивов. Следовательно, данную проблематику нельзя считать полностью разрешённой. В данном контексте сохраняет актуальность дальнейшее проведение исследований, усовершенствование лечения пациенток с АМК с учётом патогенетических основ заболевания, что имеет существенное значение.

Исходя из вышесказанного, разработка комплексных мер по сохранению репродуктивного потенциала подростков и усовершенствование лечебно-профилактических мероприятий представляет особую значимость в настоящее время.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Проведен анализ статистических данных за период 2014–2019 гг. службы акушерско-гинекологической помощи девочкам г.о. Тольятти. Был выполнен анализ структуры АМК у пациенток в возрасте 10–15 лет отделения детской гинекологии ГБУЗ СО «ТГКБ № 5» г.о. Тольятти. Проведено ретроспективное и проспективное когортное сравнительное исследовании, с участием 140 девочек г.о. Тольятти в возрасте от 10 до 15 лет с 2020 по 2021 год. 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».

В ретроспективном исследование были изучены данные медицинских карт девочек, с целью верификации этиопатогенеза и факторов риска развития АМК. Пациенты, имеющие хронические заболевания, коагулопатии, воспалительные заболевания органов малого таза, хронические гинекологические заболевания не были включены в исследование. Были сформированы четкие клинические характеристики оценки изучаемой группы пациентов.

Группа сравнения – 90 здоровых девочек, имеющих нормальный менструальный цикл в возрасте 10–15 лет, virgo, проходивших профилактические осмотры на базе ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая поликлиника №3», Амбулаторно-поликлинический комплекс №5.

Все участники были включены в исследование после подписания информированного добровольного письменного согласия законными представителями девочек до 14 лет включительно и самими подростками старше 15 лет.

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, клинический анализ крови, коагулограмма, ферритин, забор буккального соскоба для определения полиморфизмов генов ESR1, ESR2, PGR. Данные осмотра вносились в специально разработанную программу прогнозирования групп риска развития гинекологических заболеваний у девочек (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020619926).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Statistica 7.0 BIOSTAT и программного обеспечения Microsoft Excel 2000. Результаты были обработаны и представлены с помощью метода вариационной статистики. Оценка достоверности различий средних величин и относительных показателей проводилась с использованием t-критерия (критерия Стьюдента). В исследовании за уровень статистически значимых отличий принималось $p<0,05$.

2.2 Дизайн исследования

1 этап. Проанализирован обзор литературных данных, касающихся актуальности АМК подросткового периода. Произведена оценка статистических показателей работы службы акушерско-гинекологической помощи девочкам Самарской области за период 2015 - 2019 г.г., у девочек в возрасте 10-15 лет города Тольятти ГБУЗ СО «ТГКБ №5» отделения детской гинекологии.

Отобрано 140 девочек города Тольятти в возрасте от 10 до 15 лет. Всем пациенткам, проведено анкетирование с использованием шкалы оценки уровня

реактивной и личностной тревожности, автор Ч.Д. Спилбергер (в адаптации Ю.Л. Ханина).

2 этап. Сформировано 2 группы: основная группа и группа сравнения.

Основная группа 50 девочек с диагнозом аномальное маточное кровотечение, у которых были исключены другие гинекологические заболевания (исключение патологии по классификации PALM-COEIN), хронические соматические заболевания и заболевания, связанных с нарушением системы гемостаза, половое развитие по Таннеру соответствовало возрастным нормам. Пациентки находились на стационарном лечении на базе ГБУЗ СО "ТГКБ №5".

Группа сравнения 90 девочек в возрасте 10-15 лет с нормальным менструальным циклом, virgo, соматически здоровы, половое развитие по Таннеру соответствовало возрастным нормам. Пациентки, которые проходили профилактические осмотры на базе ГБУЗ СО ТГКП № 3 АПК № 5.

Произведен 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, находившихся 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. С учетом проведенного статистического анализа, построен многофакторный анализ программы предикции и профилактики АМК пубертатного периода.

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

Этапы исследования представлены на рисунке 2.1.

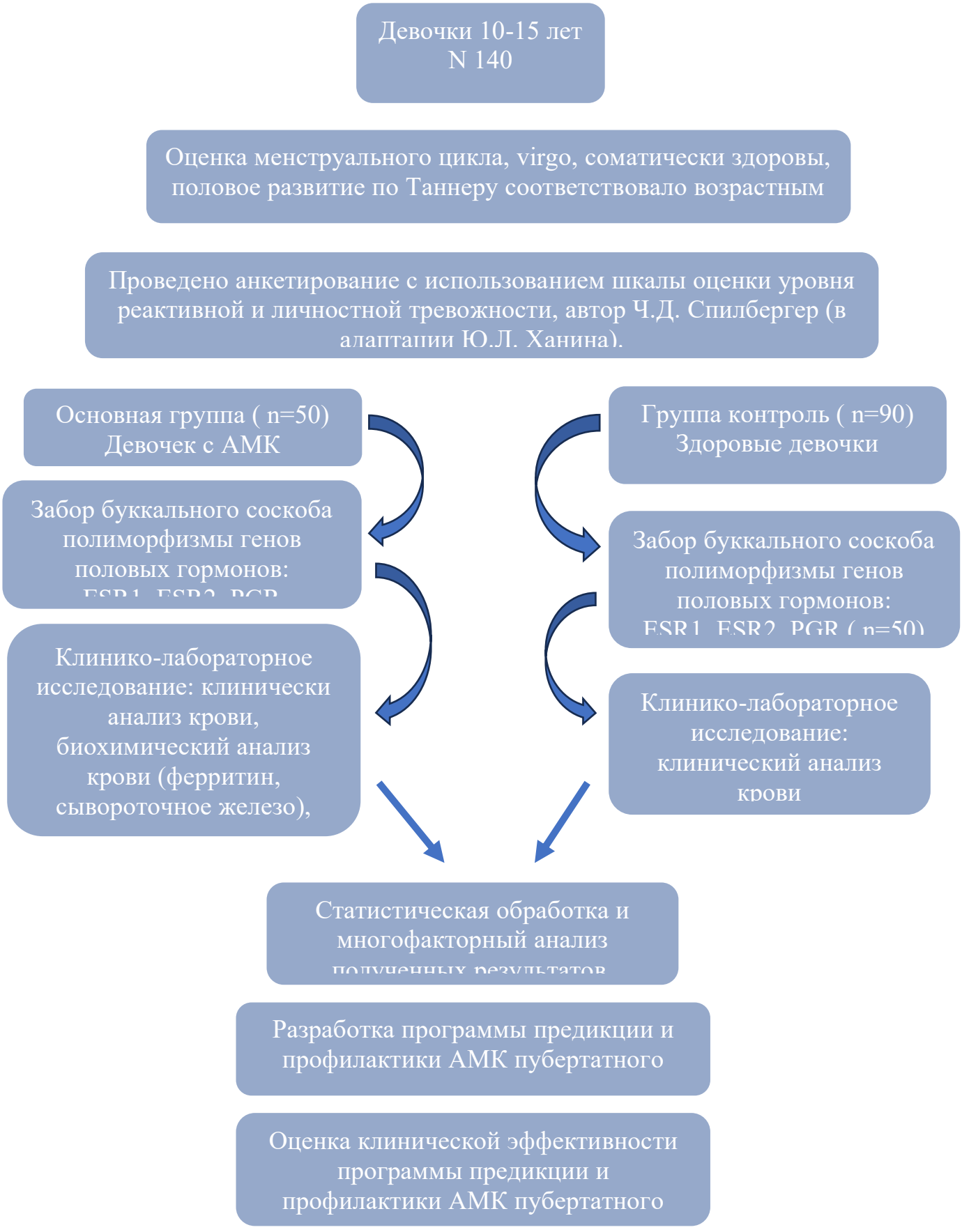


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.3 Методы исследования

Для формирования клинического образа пациента были применены стандартные клинические методы обследования, лабораторные и инструментальные методы.

2.3.1 Общеклинические методы обследования

При сборе анамнеза особое внимание уделяли антенатальным факторам риска, прегравидарной подготовке у мамы девочек, а также уточняли состояние соматического статуса матери и отца ребенка, течение первого года жизни после рождения пациента, способ вскармливания ребенка, продолжительность. Конечно же уточняли информацию о перенесенных инфекционных и хронических заболеваниях, особенно заболеваний системы свертывания, эндокринопатий, наследственных заболеваний, хирургический анамнез, травмы.

При сборе гинекологического анамнеза фиксировали следующие переметры: начала mensrhe, время становления менструального цикла, регулярность, продолжительность, объем, болезненность менструаций, диспептических расстройств, вегетососудистых проявлений.

Оценка психологического статуса девочек позволила определить возможные факторы риска АМК и своевременно провести коррекцию эмоционального состояния. Материалы и объем исследования представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Материалы и объем исследования

Методы исследования	**Число обследованных**
Анкетирование с использованием шкалы оценки уровня реактивной и личностной тревожности, автор Ч.Д. Спилбергер (в адаптации Ю.Л. Ханина).	140
Анкетирование и сбор клинико-анамнестических данных группы здоровых девочек	90
Анкетирование и сбор клинико-анамнестических данных группы девочек с аномальными маточными кровотечениями	50
Всего	280

Антропометрические данные включали тип телосложения, рост, массу тела, с оценкой по перцентильным таблицам. Оценка уровня АД, пульса. Оценка состояния кожных покровов: характер оволосения, наличие стрий, гиперпигментация, акне на лице, теле. Оценка полового развития по шкале Таннера.

При проведении гинекологического осмотра фиксировали строение половых органов, характер оволосения, размерам клитора, строение больших и малых половых губ, оценка гимена, выделения из половых путей (характер, обильность, неприятный запах), бимануальный осмотр на кресле ректо-абдоманильный.

2.3.2 Лабораторно-инструментальные методы

Клинические лабораторные исследования включали в себя общий клинический анализ крови (гемоглобин, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита, среднего объему эритроцита, среднего содержанию гемоглобина в эритроците, средней концентрации гемоглобина в эритроците), биохимический анализ крови, в том числе сывороточное железо, ферритин. Лабораторные методы исследования представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 Лабораторные методы исследования (материал и объем)

Биоматериал	**Метод исследования**	**Число обследуемых**
Периферическая кровь	Клинический анализ крови	50
Периферическая кровь	Гемостазиограмма: МНО, ПТИ, АЧТВ, фибриноген	50
Периферическая кровь	Сывороточный ферритин	50
Периферическая кровь	Сывороточное железо	50
УЗИ органов малого таза		50
Микроскопия		50

влагалищного мазка		
Буккальный соскоб полиморфизмы генов половых гормонов:	ESR1	100
	ESR2	100
	PGR	100

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на УЗ сканере SonoScape трансабдоминально, фиксировали стандартные параметры: положения тела матки и шейки матки, размеры тела матки и шейки матки, соотношение размеров тела матки и шейки матки, форма, контуры, толщина стенок; толщина эндометрия, эхогенность, структура, ширина полости матки, оценка размеров и структуры яичников, визуализация маточных труб, наличие патологических образования.

Для выявления роли полиморфизма генов рецепторов половых гормонов в развитии аномальных маточных кровотечений с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) нами изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов рецепторов прогестерона и эстрогена у девочек с аномальными маточными кровотечения и с нормальной менструацией. Были выполнены исследования полиморфизмов (вариантов) генов рецепторов эстрогена α и β: ESR1 rs2228480 (1782 G>A) и ESR2 rs3020450 (G>A), соответственно, а также гена рецептора прогестерона PGR rs1042838 (1978 G>T).

Взятие биологического материала (буккальный соскоб) проводили с помощью зонда-тампона для отбора, транспортировки и хранения биологических проб (NUOVA APTACA S.R.L., Италия) не ранее, чем через час после еды и питья; зонд с биообразцом высушивали на воздухе в течение 3-х часов при комнатной температуре, затем помещали в пробирку и доставляли в лабораторию. Выделение ДНК из буккального соскоба осуществляли с помощью набора реагентов для выделения ДНК/РНК из клинического материала «НК-Экстра» (ООО ТестГен, Россия) методом, основанном на обратимом связывании

нуклеиновых кислот с поверхностью магнитных частиц. Выявление полиморфизмов генов рецепторов эстрогена и прогестерона осуществляли методом ПЦР в реальном времени с помощью набора реагентов для генотипирования полиморфных маркеров методом ПЦР-РВ (ООО ТестГен, Россия), основанном на использовании процесса амплификации ДНК с введением в амплификационную смесь сигнальных зондов, содержащих флуоресцентные метки FAM и HEX на каждый вариант определяемого полиморфизма. Для проведения реакции использовали детектирующий термоциклер DTlite в комплектации 4s1 (ООО «ДНК-технология», Россия) в режиме RT-ПЦР. На основании температуры плавления сигнальных зондов проводилась интерпретация результатов анализа с помощью программного обеспечения прибора. С образцами выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации, используя две пары аллель-специфичных праймеров, что позволило сделать три типа заключений: гомозигота по аллели 1, гетерозигота, гомозигота по аллели 2. Пример интерпретации результатов представлен в таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Интерпретация результатов выявления полиморфизма ESR1 rs2228480 (1782 G>A)

Амплификационная смесь **Аллель 1 (G)**	Амплификационная смесь **Аллель 2 (A)**	Интерпретация результата
+	-	Гомозигота по Аллелю 1 **(GG)**
+	+	Гетерозигота **(GA)**
-	+	Гомозигота по Аллелю 2 **(AA)**

Для оценки репрезентативности выборок на первом этапе анализа данных определяли соответствие генетических признаков закону Харди-Вайнберга. При подтверждении такого соответствия рассчитывали частоты встречаемости аллелей и генотипов и их ассоциации с патологическим состоянием (АМК) с помощью алгоритмов, описанным в [1, 2]. Оценку соответствия выявленных частот генотипов закону Харди-Вайнберга в сравнении с ожидаемыми частотами

генотипов равновесного распределения проводили с применением критерия Пирсона χ2-квадрат. Для сопоставления двух групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна-Уитни. Различие между группами полагали статистически значимым при $p<0,05$. Для выявления взаимосвязи переменных проводили расчет коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. Рассчитывали отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Анализировали только те полиморфизмы, у которых выявленные частоты генотипов соответствовали распределению Харди-Вайнберга.

Оценку перекрестных ассоциаций генетических, демографических и клинических признаков с АМК выполняли посредством сравнения выборок, ROC-анализа и логистической регрессии. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016 с надстройкой Attestat 12.5, IBM SPSS Statistics v. 26.0.

Переменные, использованные в анализе, включали:

- Экстрагенитальные заболевания: 0 – нет, 1 – да;
- Анемия в анамнезе: 0 – нет, 1 – да;
- Коагулопатии: 0 – нет, 1 – да;
- ХФПН: 0 – нет, 1 – да;
- ПЭ: 0 – нет, 1 – да;
- Угроза прерывания беременности: 0 – нет, 1 – да;
- ВВ беременных: 0 – нет, 1 – да;
- Курение во время беременности: 0 – нет, 1 – да;
- Срок родов: 0 – срочные, 1 – преждевременные;
- Родоразрешение: 0 – самопроизвольные, 1 – ВЭ/АЩ, КС – 2;
- Доношенность: 0 – доношенный, 1 – недоношенный;
- Грудное вскармливание: 0 – да, 1 – нет;
- Развитие 1г жизни: 0 – б/о, 1 – задержка развития;
- Психологические нагрузки: 0 – умеренные, 1 – повышенные, 2- чрезмерные;
- Физические нагрузки: 0 – умеренные, 1 – повышенные, 2- чрезмерные;

– Сон: нагрузки: 0 – 9-10 ч, 1 – < 9-10 ч;

– Menarche мамы: 0 – 10-14 лет, 1 – < 10 лет / > 15 лет;

– НМЦ у мамы: 0 – нет, 1 – да;

– АМК у мамы: 0 – нет, 1 – легкой, 2- средней, 3 –тяжелая;

– Эндометриоз: 0 – нет, 1 – да;

– Миома матки: 0 – нет, 1 – да;

– СПКЯ: 0 – нет, 1 – да;

– Бесплодие: 0 – нет, 1 – да;

– Menarche: 0 – 10-14 лет, 1 – < 10 лет / > 15 лет;

– Thelarche: 0 – соответствует ст. Таннера, 1 – не соответствует ст. Таннера;

– Pubarche: 0 – соответствует ст. Таннера, 1 – не соответствует ст. Таннера;

– Синехии: 0 – нет, 1 – да;

– ВВ: 0 – нет, 1 – да;

– АМК в анамнезе: 0 – нет, 1 – с менархе ; 2- рецидив

– Обильность кровотечения: 0 – скудные, 1 – умеренные, обильные – 2;

– Аллергологический анамнез: 0 – не отягощен, 1 – отягощен;

– Гемотрансфузии: 0 – нет, 1 – да;

– Рост: 0 – ниже нормальных значений, 1 – норма, 2- выше нормальных значений;

– Масса тела: 0 – ниже нормальных значений, 1 – норма, 2- выше нормальных значений;

– Половое развитие по Таннеру: 0 – задержка, 1 – норма, 2- преждевременное;

– St.genitalis: 0 – б/о, 1 – изменения;

– Hymen: 0- сохранен, 1 – нарушен;

– HGB: 0 – норма; 1 – легкой, 2- средней, 3 –тяжелая;

– Ферритин – 0 – норма, 1 – ниже нормы

– СЖ – 0 – норма, 1 – ниже нормы

– Коагулограмма: 0 – норма, 1 – снижены

– Мазок на ст. чистоты: 0-норма, 1 – ¾ ст. чистоты;

– М-эхо: 0 – ниже нормы, 1 – норма, 2 – выше нормы;

– Лечение гемостаз: 0 – симптоматический гемостаз, 1- дюфастон, 2 – регулон;

– Антианемическая терапия: 0-нет, да-1;

– Реактивная тревожность: 0- низкая, 1-умеренная, 2-высокая;

– Личностная тревожность: 0- низкая, 1-умеренная, 2-высокая.

2.3.3 Методы исследования эффективности лечения

Основной характеристикой успешно проведенного лечения было достижение гемостаза, фиксировали на какой день удавалось его добиться и длительность гемостатической терапии. При назначении дальнейшей терапии для достижения регулярного менструального цикла оценивали на протяжении 6 месяцев от начала терапии интервалы между кровотечениями (они не должны быть менее 24 дней и не более 42 дней), регулярность менструального цикла (отклонения не должны быть более 7 дней), продолжительность менструального кровотечения не более 8 дней, объем менструальной кровопотери до 80 мл (смена гигиенических средств не чаще чем каждые 3 часа). При фиксации рецидива АМК за период динамического наблюдение исход лечения признавали неблагоприятным. В случае если менструальный цикл оставался регулярным, не было зафиксировано рецидивов АМК исход лечения признавали благоприятным.

2.3.4 Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы SPSS 25 PS IMAGO 4.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, США, лицензия № 5725-A54), а также программы для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации № No 2025668366 от 17 июня 2025г.). Программный код выполнен на языке программирования Python с использованием библиотек: pandas, numpy, scipy, stastsmodels.api, pingouin, matplotlib, seaborn.

Соответствие распределения количественных признаков теоретическому нормальному распределению определяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для некоторых изучаемых клинико-лабораторных показателей выявлены отличные от нормального асимметричные формы распределения со скосом вправо или влево.

Описательные статистики для количественных признаков представлены средним значением и среднеквадратическим отклонением: M±SD либо медианой и межквартильным размахом: Me (Q1; Q3). Сравнение двух независимых выборок осуществляли при помощи U-критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента в зависимости от распределения количественных признаков. При сравнении двух связанных выборок (до и после лечения); до и после профилактических мероприятий) применяли дисперсионный анализ (ANOVA, точный тест МакНемараи критерий Кохрена.

Для номинальных признаков в работе приводили абсолютное количество наблюдений и проценты. Сопоставление частот проводили с помощью анализа таблиц сопряженности с расчётом критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). При размерности таблицы сопряженности 2 на 2 применяли поправку Йейтса (χ^2*), а при малых абсолютных частотах (<5) или при долях менее 10,0% или более 90,0% использовали точный метод Фишера (ТКФ).

Для всех видов анализов результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для выявления прогностической значимости полиморфизмов рецепторов эстрогена и прогестерона с развитием аномальных маточных кровотечений проводился ROC-анализ. В ходе ROC-анализа и расчета логистической регрессии генетические, демографические и клинические признаки использовали в качестве проверяемых переменных, а наличие или отсутствие АМК – как переменную состояния со значением 1, соответствовавшим наличию заболевания. Расчет логистической регрессии выполняли путем последовательного включения переменных в модель, критерием включения являлся уровень статистически значимых отличий < 0.05.

Для оценки эффективности профилактических мероприятий в отношении рецидивов кровотечений у девочек применялся метод – анализ выживаемости. В качестве зависимой переменной выступало время до первого рецидива после проведения профилактических мероприятий.

Для анализа данных использовалась модель Гомпертца, которая позволяет моделировать изменяющуюся во времени интенсивность событий (рецидивов). Модель Гомпертца была выбрана из соображений соответствия наблюдаемой динамике рецидивов, где риск рецидива может изменяться нелинейно со временем. Оценка параметров модели проводилась с использованием метода максимального правдоподобия. Для учета возможной неоднородности данных использовались различные веса.

Для оценки статистической значимости модели использовался критерий Хи-квадрат. Графическое представление результатов анализа выживаемости включало построение кривых выживаемости, отображающих долю пациенток без рецидивов в зависимости от времени после профилактических мероприятий.

С целью проведения сравнительной оценки эффективности профилактических мероприятий по снижению риска рецидивов АМК были рассчитаны следующие показатели:

Частота благоприятного исхода лечения (ЧБИЛ) в основной группе и группе сравнения:

$$\text{ЧБИЛ}_{\text{осн.гр}} = \frac{a}{a+b}$$

$$\text{ЧБИЛ}_{\text{срав.гр}} = \frac{c}{c+d}$$

Относительный риск (RR)

$$\text{RR} = \frac{\text{ЧБИЛ}_{\text{осн.гр}}}{\text{ЧБИЛ}_{\text{контр.гр}}}$$

Повышение абсолютной пользы (ПАП): $\text{ПАП} = \text{ЧБИЛ}_{\text{осн.гр}} - \text{ЧБИЛ}_{\text{сравн.гр}}$

Отношение шансов для благоприятного исхода (нет АМК после профилактики):

$$OR = \frac{a * d}{b * c}$$

Отношение шансов для неблагоприятного исхода (есть АМК после профилактики):

$$OR = \frac{b * c}{a * d}$$

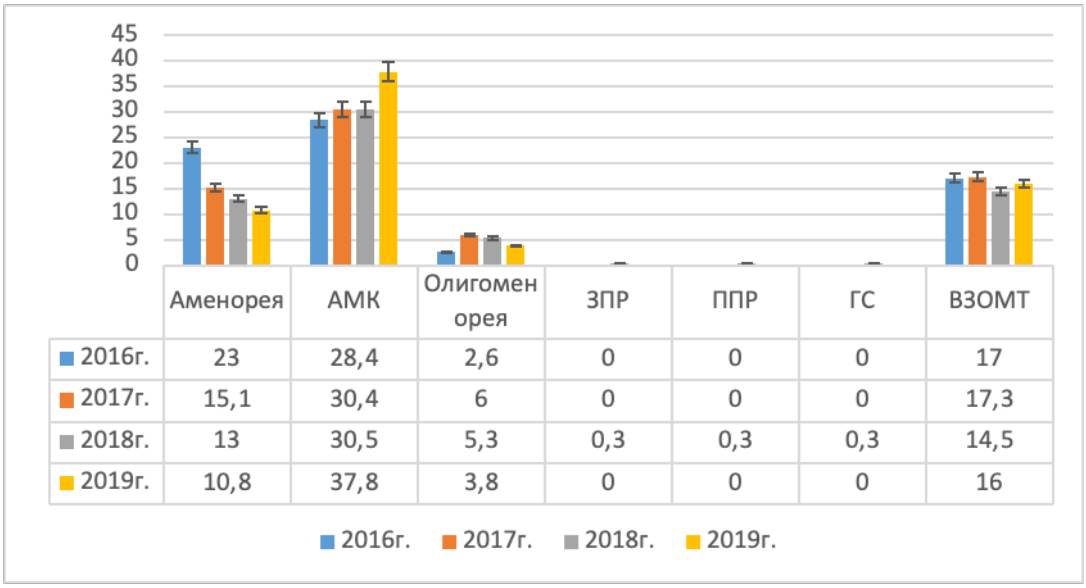
Анализ проводился на основе таблиц сопряженности:

Группы	**АМК – есть**	**АМК – нет**	**Итого**
Основная группа (2a или 2b)	a	b	a+b
Группа сравнения – контрольная группа	c	d	c+d
Итого	a+c	b+d	a+b+c+d

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническое описание групп

Анализ работы службы акушерско-гинекологической помощи девочкам Самарской области и города Тольятти за период 2014-2019 г.г. подчеркнул актуальность выбранной темы. Частота встречаемости гинекологических заболеваний у девочек в возрастной группе 10-15 лет, проживающих в Самарской области, представлена на рисунке 3.1. На основании полученных результатов, отмечалась тенденция снижения встречаемости нарушений менструального цикла таких как олигоменореи и аменореи. Число девочек с диагнозом аменорея в 2019 году снизилось в два раза по сравнению с 2016 годом. Олигоменорея стала встречаться в 1,6 раз реже, чем в 2017 году. Частота встречаемости воспалительных заболеваний органов малого таза составила 16,0% в 2019 году и имела незначительную тенденцию к снижению относительно предыдущего периода. Однако, имел место рост числа аномальных маточных кровотечений с 28,4% в 2016 году до 37,8% в 2019 году.



	Аменорея	АМК	Олигоменорея	ЗПР	ППР	ГС	ВЗОМТ
2016г.	23	28,4	2,6	0	0	0	17
2017г.	15,1	30,4	6	0	0	0	17,3
2018г.	13	30,5	5,3	0,3	0,3	0,3	14,5
2019г.	10,8	37,8	3,8	0	0	0	16

Рисунок 3.1 – Структура гинекологической патологии, выявленной у девочек 10-15 лет в 2016-2019 гг. в Самарской области (%)

Для определения факторов риска и разработки персонифицированной программы профилактики, в исследование были включены 140 девочек города Тольятти в возрасте от 10 до 15 лет.

Основная группа 50 девочек с диагнозом аномальное маточное кровотечение в возрасте 10-15 лет virgo, у которых были исключены хронические соматические заболевания и заболевания, связанные с нарушением системы гемостаза, половое развитие по Таннеру соответствовало возрастным нормам. Пациентки находились на стационарном лечении в отделение детской гинекологии на базе ГБУЗ СО «ТГКБ №5».

Группа сравнения была представлена 90 девочками в возрасте 10-15 лет с нормальным менструальным циклом, virgo, соматически здоровые, половое развитие которых по Таннеру соответствовало возрастным нормам. Пациентки проходили профилактические осмотры на базе ГБУЗ СО ТГКП № 3, АПК №5.

Для обоснования достаточности выборки в 50 девочек был проведен анализ мощности исследования с использованием парного t-теста. Анализ был направлен на оценку способности выявить клинически значимое увеличение уровня гемоглобина на 5 г/л.

Исходными параметрами расчета являлись: размер эффекта (Es) -0,43033 (изменение в стандартизованном виде); уровень значимости α; парный t-критерий; исходная гипотеза. Но: μ1 = μ2 (различий в уровне гемоглобина нет). По результатам проведенной оценки рассчитанная мощность критерия составила 83,0%, что превышает рекомендуемый минимальный уровень 80,0% и обеспечивает высокую вероятность выявления клинически значимого изменения гемоглобина н 5 г/л (рисунок 3.2). Риск ошибки II рода составил всего 17,0%. Следовательно, размер выборки в 50 девочек является статически обоснованным и достаточным для проведения исследования.

Наглядный график зависимости мощности исследования от объема выборки представлен на рисунке 3.2.

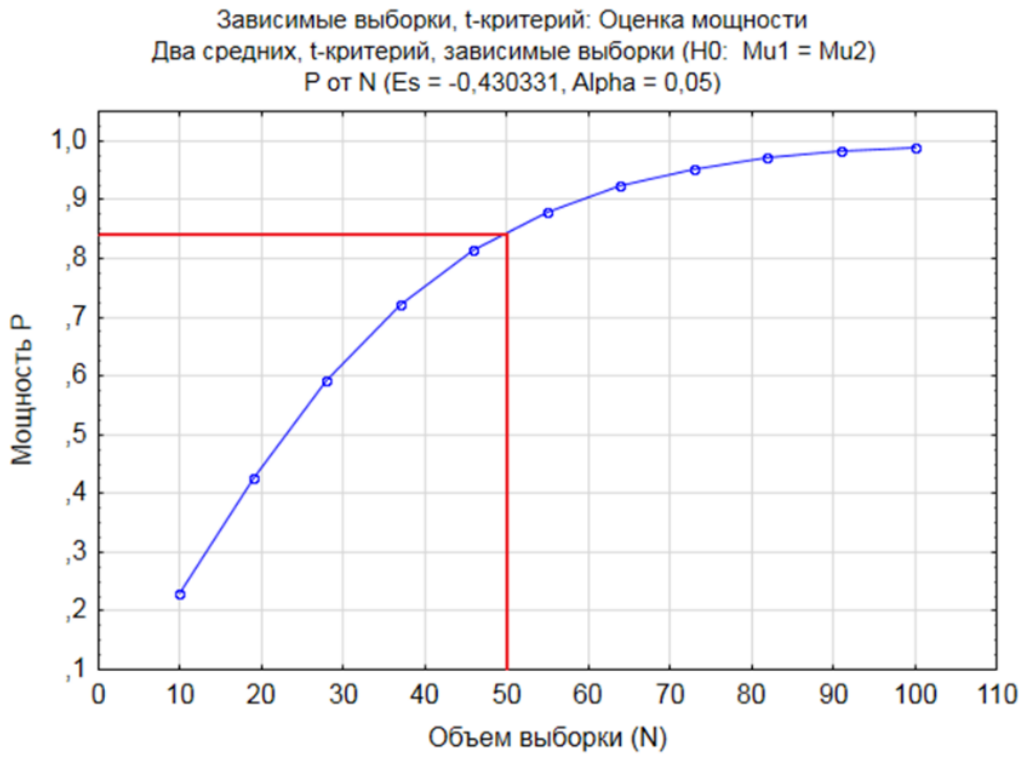


Рисунок 3.2 – Зависимость мощности исследования от объема выборки для оценки увеличения гемоглобина на 5 г/л в парном тесте

Средний возраст в исследуемых группах выглядел следующим образом: в первой группе девочек с АМК показатель составил 12,97±1,34 [12,59–13,35] года, в группе контроля - 14,01±1,37 [13,73–14,30] года. Таким образом, группы были однородны по возрасту (t=-4,35 p=0,0003).

Все участники были включены в исследование после подписания информированного добровольного письменного согласия законными представителями девочек до 14 лет включительно и самими подростками при достижении возраста 15 лет.

Клиническое обследование включало изучение анамнеза, наследственности, наличия соматических заболеваний, особенностей течения пубертатного периода, характера менструальной функции. Был проведен осмотр с оценкой полового развития девочек по Таннеру. Данные осмотра вносились в разработанную карту-опросник детского гинеколога (свидетельство о Государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020619926 26.08.2020).

3.2 Оценка материнского анамнеза и социально-анамнестических факторов риска возникновения АМК подросткового периода

Анализируя анамнез матерей девочек двух групп, были выявлены статистически значимые отличия по следующим параметрам: в группе девочек с АМК, нарушение менструального цикла у матерей 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 (χ^{2*}=18,7 p<0,0001), и у 6,0% АМК пубертатного периода (χ^{2*}=15,84 p<0,0001). Эндометриоз был диагностирован в 46% случаев, миома матки у 48,0% у матерей девочек основной группы; у матерей девочек группы контроля данные показатели встречались соответственно лишь в 30,0% (χ^{2}=2,72 p=0,0993) и 20% (χ^{2}=8,73 p=0,0031) случаев. Бесплодие в анамнезе, как в основной группе, так и в группе сравнения было выявлено в 12,0% случаев (χ^{2*}=0,09 p=0,7583). Результаты данных анамнеза матерей представлены на рисунке 3.3.

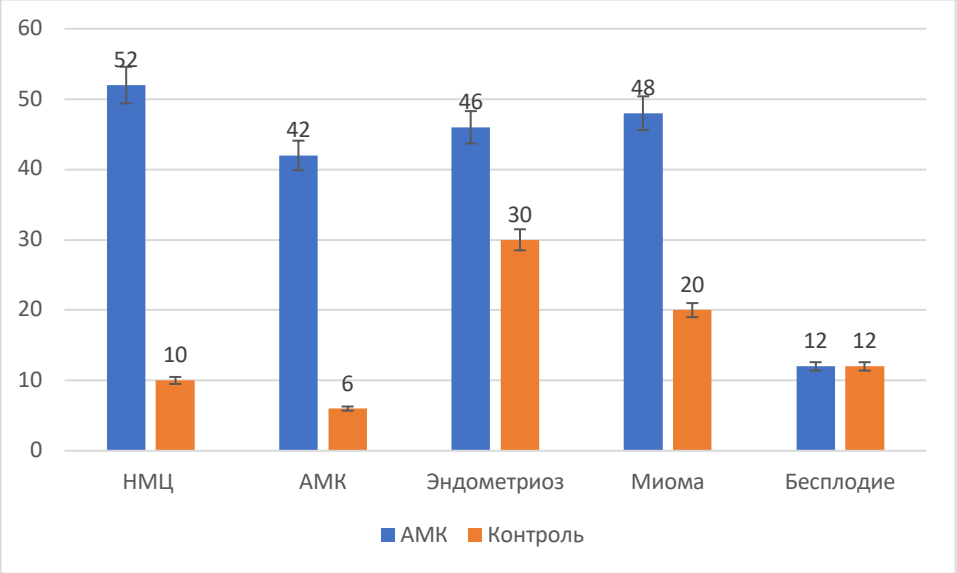


Рисунок 3.3 – Анамнестическое данные гинекологичекой патологии матерей девочек (%)

Анализ антенатального периода развития пациенток, включенных в исследование, выявил некоторые особенности и факторы, ассоциированные с возникновением АМК у девочек. Наиболее часто встречающимися оказались хроническая фетоплацентарная недостаточность (60,0%), угроза прерывания

беременности (60,0%), преждевременные роды (18,0%), преэклампсия (28,0%), тогда как в группе контроля эти показатели составили 52,0% ($\chi2$=0,65 p=0,4204), 30,0% ($\chi2$=9,09, p=0,0026), 0% ($\chi2$*=7,81 p=0,0052), 18,0% ($\chi2$*=0,90 p=0,3419) соответственно. Еще одними из статистически значимых факторов в анамнезе мам оказались инфекции, инфекции передаваемые половым путем (26,6%), и хроническая никотиновая интоксикация (36,6%), тогда как в контрольной группе данные показатели оказались значительно ниже и составили 4,3 ($\chi2$*=11,61 p=0,0006) и 25,1% ($\chi2$*=7,09 p=0,0078) соответственно. Внутриутробная задержка развития плода у девочек, страдающих АМК в анамнезе, составляла 8,0%, и в группе здоровых 8,0% ($\chi2$*=0,14 p=0,7124). Оперативное родоразрешение в первой группе наблюдалось в 24,0% случаев, во второй - в 32,0% ($\chi2$*=0,79 p=0,3730) (рисунок 3.4).

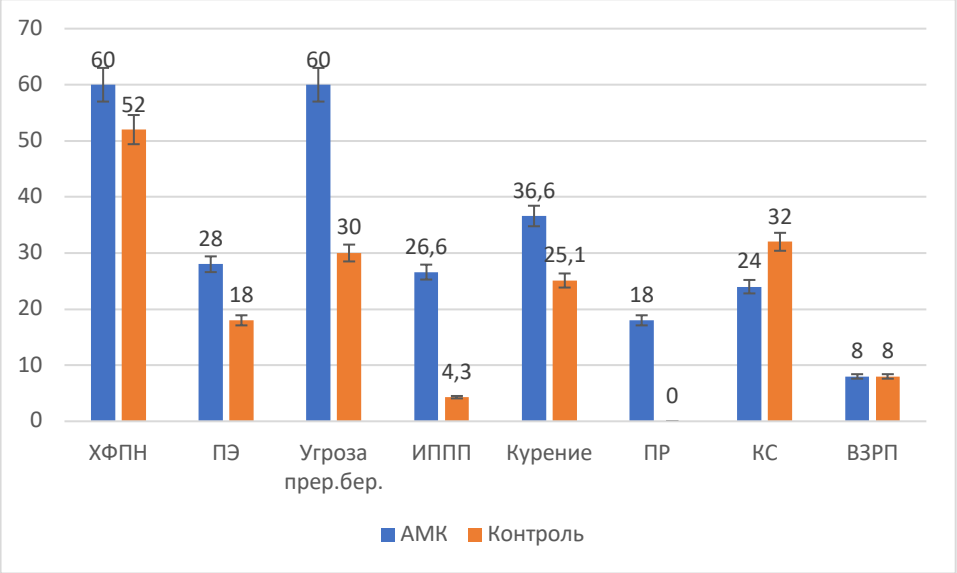


Рисунок 3.4 – Антенатальные/интранательные факторы риска, развития АМК (%)

В группе здоровых девочек наличие грудного вскармливания отметили 76,0%, матерей, в группе с АМК имели грудное вскармливание 68,0% пациенток (χ^2=0,79 p=0,373).

Функциональное формирование всех органов и систем происходит в первый год жизни ребенка, в связи с чем задержка психического и физического развития на первом году жизни, оказывает неотъемлемое негативное влияние репродуктивную систему, что подтверждают данные анамнеза, исследуемых

групп. В группе с АМК данный показатель составил 22,0%, в контрольной – 6,0% (χ^{2*}=4,07 p=0,0437).

У девочек, страдающих АМК, наблюдалось более раннее менархе 11,67±1,51[11,24–12,10] лет, в 82,0% случаев дебют АМК с менархе, 16,0% АМК рецидивирующие (p<0,00001). В группе контроля, первая менструация наступила в 12,70±1,43 [12,29–13,11] лет (t=-3,49 p=0,000715).

Средняя продолжительность менструального цикла в основной группе составляла 34,2±4,6 [31,18–37,12] дня, в контрольной 32,4±5,2 [29,21–35,59] дня (t=2,24 p=0,0378). Продолжительность кровянистых выделений в контрольной группе составила 6,2±1,1 [4,04–8,36] дня, тогда как в группе с АМК, длительность кровотечения на момент поступления в стационар составила 16,9±4,8 [12,49–20,31] дня (t=-14,89 p<0,00001).

Индекс массы тела девочек с АМК в половине случаев (50,0%) соответствовал нормальным значениям, почти каждая третья (30,0%) имела дефицит массы тела, 20,0% - избыточную массу тела. В группе контроля у 56,0% была нормальная масса тела (χ^2=0,36 p=0,5478), у 24,0% наблюдался дефицит массы тела (χ^2=0,46, p=0,4992), и у 20,0% - избыточная масса тела (χ^2=0,00 p=1,00) соответственно.

По данным УЗИ органов малого таза в контрольной группе органической патологии не было выявлено ни у одной пациентки. У девочек с АМК в 59,0% М-эхо в среднем составил 7,8 ±2^1 мм на 8-14 день менструального цикла.

Длительные и обильные АМК ПП чаще всего осложняются постгеморрагической анемией. ЖДА широко распространена в детской популяции и является наиболее частой формой среди всех анемий детского возраста. В исследуемых группах были изучены показатели гемоглобина, сывороточного железа, ферритина с целью скринингового метода диагностики железодефицитной анемии. У девочек, страдающих АМК, железодефицитная анемия диагностировалась в 80,0% случаев, из них 62,5% в легкой степени, 25,0% в средней степени, 12,5% в тяжелой. В группе сравнения железодефицитная анемия была выявлена у 22,0% пациенток (χ^2=33,65 p<0,00001), в 81,8%

наблюдались легкая (χ^{2*}=0,07 p=0,7853) и средней степени (18,2%) тяжести (χ^{2*}=0,07 p=0,7961).

3.3 Анализ уровня реактивной и личностной тревожности в группах

Участницы исследования прошли анкетирование с целью изучения уровня реактивной и личностной тревожности (Ч.Д. Спилбергер, Ю.Л. Ханина,1999 г.).

Была использована шкала оценки уровня реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина. Измерение тревожности как свойства личности особенно важно, так как это свойство во многом обуславливает поведение субъекта. Определенный уровень тревожности – естественная и обязательная особенность активной деятельной личности. У каждого человека существует свой оптимальный или желательный уровень тревожности — это полезная тревожность. Оценка человеком своего состояния в этом отношении является для него существенным компонентом самоконтроля и самовоспитания. Под личностной тревожностью понимается устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге и предполагающая наличие у него тенденции воспринимать достаточно широкий «веер» ситуаций как угрожающие, отвечая на каждую из них определенной реакцией. Как предрасположенность, личная тревожность активизируется при восприятии определенных стимулов, расцениваемых человеком как опасные для самооценки, самоуважения. Ситуативная или реактивная тревожность как состояние характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью. Это состояние возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию и может быть разным по интенсивности и динамичности во времени. Личности, относимые к категории высокотревожных, склонны воспринимать угрозу своей самооценке и жизнедеятельности в обширном диапазоне ситуаций и реагировать весьма выраженным состоянием тревожности. Шкалы реактивной и личностной тревожности представлены на рисунках 3.5 и 3.6.

Ф.И.О. _____
Возраст _____
Шкала реактивной тревожности (РТ)

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себ чувствуете в данный момент. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильны и неправильных ответов нет.

№	Суждение	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я испытываю сожаление	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9	Я не доволен собой	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряженности	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден, и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

Рисунок 3.5 – Шкала реактивной тревожности

Шкала личностной тревожности (ЛТ)

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете обычно. Над вопросами долго не думайте, поскольку правильных или неправильных ответов нет.

№	Суждение	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
21	Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
22	Я очень быстро устаю	1	2	3	4
23	Я легко могу заплакать	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же счастливым, как и другие	1	2	3	4
25	Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
26	Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я принимаю все слишком близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я доволен	1	2	3	4
37	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

Рисунок 3.6 – Шкала личностной тревожности

3.4 Обработка и интерпретация результатов

Показатели РТ и ЛТ подсчитываются по формулам:

$$РТ = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 35, \qquad (3.1)$$

где Σ 1 - сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18; Σ 2 - сумма остальных зачеркнутых цифр по пунктам 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20.

$$ЛТ = Σ1 - Σ2 + 35, \qquad (3.2)$$

где Σ 1 - сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40; Σ 2 - сумма остальных зачеркнутых цифр по пунктам 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Бланк для подсчета результатов представлен на рисунке 3.7.

При интерпретации результат можно оценивать так:

- до 30 - низкая тревожность;
- 31 - 45 - умеренная тревожность;
- 46 и более - высокая тревожность.

Значительные отклонения от уровня умеренной тревожности требуют особого внимания, высокая тревожность предполагает склонность к появлению состояния тревоги у человека в ситуациях оценки его компетентности. В этом случае следует снизить субъективность значимости ситуации и задач и перенести акцент на осмысление деятельности и формирование чувства уверенности в успехе.

Низкая тревожность, наоборот, требует повышения чувства ответственности и внимания к мотивам деятельности. Но иногда очень низкая тревожность активного вытеснения личностью высокой тревоги ставит целью показать себя в «лучшем свете».

Шкалу можно успешно использовать в целях саморегуляции, в целях руководства и психокоррекционной деятельности.

Бланк для подсчета результатов

Подшкала СТ				**Подшкала ЛТ**			
Номер суждения	**Баллы**	**Номер суждения**	**Баллы**	**Номер суждения**	**Баллы**	**Номер суждения**	**Баллы**
3		1		2		1	
4		2		3		6	
6		5		4		7	
7		8		5		10	
9		10		8		13	
12		11		9		16	
13		15		11		19	
14		16		12			
17		19		14			
18		20		15			
				17			
				18			
				20			
∑1 =		∑2 =		∑1 =		∑2 =	

Рисунок 3.7 – Бланк для подсчета результатов

Маточные кровотечения являются наиболее частой причиной госпитализации пациенток в гинекологический стационар, что само является большим стрессом. Известно, что стресс является мощным триггером в развитии экстрагенитальных заболеваний, патологии репродуктивной системы. Стрессовые ситуации возникают ежедневно у каждого человека, однако отношение к ним индивидуума отличается. Это связано с уровнем тревожности, именно поэтому оценка уровня тревожности очень важна, так как именно это свойство объясняет поведение субъекта. Различают оптимальный или желательный уровень тревожности. Понимание этого позволяет более четко контролировать себя в конкретной ситуации.

Личностная тревожность – это устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге и предполагающая наличие у него тенденции воспринимать достаточно широкий «веер» ситуаций как угрожающие, отвечая на каждую из них определенной реакцией. Как предрасположенность, личная тревожность активизируется при восприятии определенных стимулов, расцениваемых человеком как опасные для самооценки, самоуважения.

Ситуативная или реактивная тревожность характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью. Возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию и может быть разным по интенсивности и динамичности во времени.

Подавляющее большинство из известных методов измерения тревожности позволяет оценить только личностную, или состояние тревожности, либо более специфические реакции. Единственной методикой, позволяющей дифференцировано измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние является методика, предложенная Ч.Д. Спилбергером. На русском языке его шкала была адаптирована Ю.Л. Ханиным.

Изучение психологического статуса девочек было проведено с использованием шкал оценки уровня реактивной и личностной тревожности. По данным анкетирования, в группе с АМК психологические и физические нагрузки значительно превышали таковые в группе контроля 37,7%, 17,7% и 10,0% ($\chi 2^*$=11,00 p=0,0009), 2,0% в основной группе соответственно (χ^{2*}=6,09 p=0,0136). Продолжительность сна менее 9 часов у девочек с АМК составлял 28,0% и 1,1% в группе здоровых (χ^{2*}=21,56 p<0,00001), что доказывает вышеизложенное (рисунок 3.8).

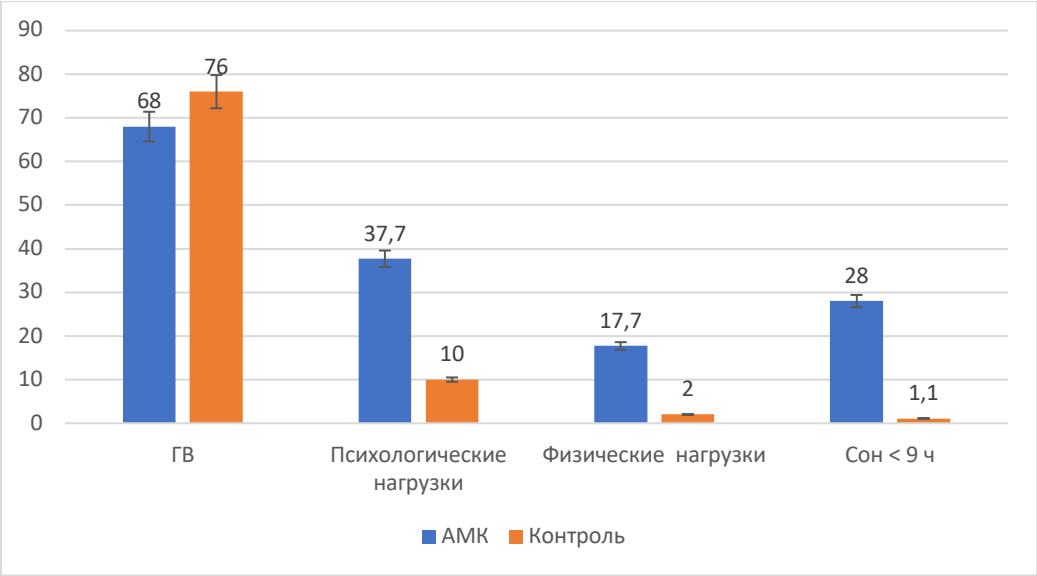


Рисунок 3.8 – Факторы риска развития АМК у девочек

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% (χ^{2*}=0,12 p=0,7338), умеренный в 48,18% (χ^2=4,19 p=0,0408), высокий 34,54% (χ^2=6,13 p=0,0133) случаев ; уровень личностной тревожности низкий в 20,0% (χ^{2*}=0,13 p=0,7216), умеренный в 50,91% (χ^2=2,96 p=0,0855), высокий в 29,09%(χ^2=5,11 p=0,0238) случаев (рисунок 3.9).

Уровень реактивной и личностной тревожности в группе с АМК был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля.

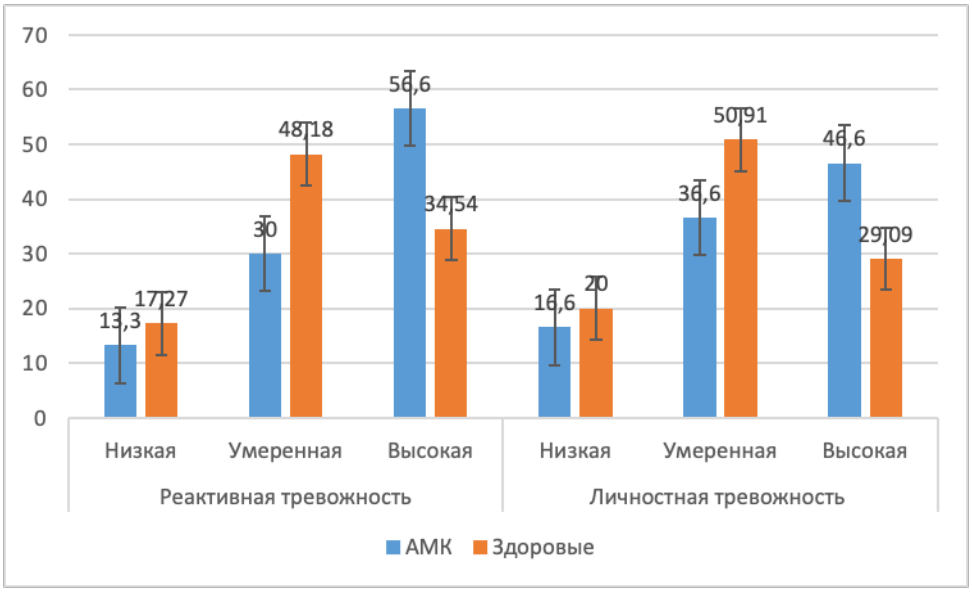


Рисунок 3.9 – Уровень реактивной и личностной тревожности у девочек с АМК и группы контроля

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ПОЛОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ДЕВОЧЕК С АМК

В настоящее время неоспоримо доказана важная роль половых гормонов и их рецепторов в развитии аномальных маточных кровотечений. Эстрогены и прогестерон являются стероидными гормонами, роль и активность которых связаны с комплексными внутриклеточными реакциями и зависят от наличия специфического стероидного рецептора. Наиболее хорошо изучены ядерные рецепторы эстрогена – α и β. Существование полиморфизмов одиночных нуклеотидов в генах человека, кодирующих рецепторы эстрогена и прогестерона, определяет различные уровни их синтеза и, следовательно, плотность экспрессии, а также способность связывать соответствующий гормон, что влияет на ответ клеток, тканей и организма в целом на регулирующее действие половых гормонов. При этом отличия в аллельных вариантах генов могут быть связаны не только с этнической принадлежностью, но и с местом проживания, даже у одной этнической группы. В связи с этим нами были выполнены исследования полиморфизмов генов рецепторов эстрогена ESR1 rs2228480 (1782 G>A) и ESR2 rs3020450 (G>A), а также рецептора прогестерона PGR rs1042838 (1978 G>T) у девочек в возрасте 10-15 лет, проживающих в городе Тольятти.

Нами были проведены исследования полиморфизмов генов рецепторов эстрогена и прогестерона у девочек основной и группы контроля.

На первом этапе исследования мы проанализировали частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов иммунной системы, а также соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга по критерию $\chi 2$, позволяющем судить об адекватном выборе субъектов для проведения генетических исследований. Было обследовано 100 девочек в возрасте 10-15 лет, проживающих в городе Тольятти (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов рецепторов эстрогена и прогестерона у девочек, проживающих в г.о. Самара, соответствие равновесию Харди-Вайнберга по критерию χ2

		Наблюдаемая частота встречаемости абс./%	Расчетная частота встречаемости (абс)	p-value (Пирсон)	P (логарифм отношения правдоподобия)	P (точный тест Фишера)
ESR1 rs2228480 (1782 G>A)						
Генотип	GG	30/61,2	27,94	χ^2=2,5356 p=0,2815	G=2,3587 p=0,1246	0,8373
	GA	14/28,6	18,12			
	AA	5/10,2	2,94			
ESR2 rs3020450 (G>A)						
Генотип	GG	33/38,3	30,25	χ^2=0,6782 P=0,7124	G=0,6762 p=0,4109	0,7835
	GA	88/44,9	93,50			
	AA	75/16,8	72,25			
PGR rs1042838 (1978 G>T)						
Генотип	GG	73/35,1	67,51	χ^2=2,4106 P=0,2996	G=2,4091 p=0,1206	0,6787
	GT	91/43,8	101,98			
	TT	44/21,1	38,51			

Примечание: Жирным шрифтом выделено соответствие равновесию Харди-Вайнберга

По представленным в таблице 4.1 данным, частота встречаемости генотипов полиморфных вариантов всех трех проанализированных генов стероидных гормонов, соответствовала равновесию Харди-Вайнберга, что позволило проводить дальнейший анализ.

Сравнение распределения аллелей и генотипов в общей популяции обследованных жительниц города Самара с другими регионами России и европейской популяцией (данные литературы и доступных баз данных проекта «1000 геномов») продемонстрировало результаты, представленные в таблице 4.2.

Таблица 4.2 - Сравнение распределения аллелей и генотипов в общей популяции обследованных жительниц города Самара с другими регионами России и европейской популяцией

Аллели или генотип		Частота встречаемости, %						
		Европеоиды Проект «1000 геномов»[*] n=378			Популяция здоровых женщин г. Москва[**] n=60			Девочки, лет г. Самары n=74
		Частота встречаемости,%	χ2	p	Частота встречаемости,%	χ2	p	Частота встречаемости,%
ESR1 rs2228480 (1782 G>A)								
	G	35,9	0,06	0,81	35,0	0,001	0,96	34,1±4,4
	A	64,1	0,06	0,81	65,0	0,001	0,96	65,9±4,4
	GG	12,7	0,01	0,92	10,0	0,1	0,75	12,9±3,1
	GA	46,4	0,47	0,49	50,0	0,68	0,41	42,2±4,6
	AA	40,9	0,41	0,52	40,0	0,2	0,65	44,8±4,6
ESR2 rs3020450 (G>A)								
	G	58,3	0,08	0,78	60,0	0,10	0,76	56,3±4,5
	A	41,7	0,04	0,84	40,0	0,07	0,79	43,3±4,5
	GG	36,4	0,37	0,54	43,3	1,48	0,225	32,8±4,3
	GA	43,8	0,28	0,60	33,4	2,53	0,112	47,1±4,6
	AA	19,8	0,00	0,99	23,3	0,18	0,67	19,3±3,6
PGR rs1042838 (1978 G>T)								
	G	76,6	0,00	0,97	83,3	0,55	0,46	77,3±3,8

	T	23,4	0,07	0,80	16,7	0,35	0,55	21,7± 3,8
	GG	59,9	21,2	0	70,0	0	18,0	35,2±4,4
	GT	33,5	4,7	0,03	26,7	0,03	4,9	45,0±4,6
	TT	6,6	16,4	0	3,3	0,01	7,6	19,8±3,7

Как видно из таблицы 4.2, частота встречаемости аллелей и генотипов большинства полиморфных вариантов генов сходны в сравниваемых группах населения, что говорит о стабильности вариаций и позволяет экстраполировать результаты на всю европейскую популяцию женщин.

4.1 Определение ассоциаций полимофизмов генов половых рецепторов у девочек с АМК

Определение ассоциаций полимофизмов генов рецепторов эстрогена и прогестерона с наличием аномальных маточных кровотечений у девочек 10-15 лет.

Анализ аллельных вариантов гена рецепторов эстрогена α ESR1 rs2228480 (1782 G>A) в контрольной группе и группе с АМК представлен в таблице 4.3.

Таблица 4.3 - Сравнительный анализ встречаемости гена рецепторов эстрогена α ESR1 rs2228480 (1782 G>A) в контрольной группе и группе с АМК

ESR1 rs2228480 (1782 G>A)						
	Наблюдаемая частота встречаемости, n / %		**Расчетная частота встречаемости, n**		**Соответствие распределению Харди-Вайнберга, p**	
Генотип	**Основная группа**	**Контрольная группа**	**Основная группа**	**Контрольная группа**	**Основная группа**	**Контрольная группа**
GG	44/88	30/61.2	43,25	27,94	χ^2=2,6901 P=0,2605 G=1,6971 p=0,1927	χ^2=2,5356 P=0,2815 G=2,3587 p=0,1246

GA	5/10	14/28.6	6,51	18,12	
AA	1/2	5/10.2	0,25	2,94	
Аллель	Наблюдаемая частота встречаемости аллелей, % ± СО		Сравнение частот аллелей		
			χ^2	p	
G	93 ± 2.6	75.5 ± 4.3	10,2585	0,0014	
A	7 ± 2.6	24.5 ± 4.3			

Как видно из таблицы 4.3, в обеих группах распределение гомо- и гетерозигот соответствует закону Харди-Вайнберга. И в основной и в контрольной группах преобладали носители аллеля G в локусе 1782 гена, кодирующего рецептор эстрогенов Erα, 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 группе контроля у пациенток без АМК.

Сравнение распределения полиморфизмов генов рецепторов эстрогена ESR2 rs3020450 (G>A) и прогестерона PGR rs1042838 (1978 G>T) не выявило различий в группах сравнения (таблицы 4.3 и 4.4): вне зависимости от наличия АМК преобладало носительство аллеля G в локусе гена рецептора эстрогена β и в локусе 1978 гена рецептора прогестерона.

Таблица 4.4 - Частота встречаемости аллельных вариантов гена рецепторов эстрогена α ESR2 rs3020450 (G>A) в контрольной группе и группе с АМК ESR2 rs3020450 (G>A)

ESR2 rs3020450 (G>A)						
	Наблюдаемая частота встречаемости, n / %		**Расчетная частота встречаемости, n**		**Соответствие распределению Харди-Вайнберга, p**	
Генотип	**Экспериментальная группа**	**Контрольная группа**	**Экспериментальная группа**	**Контрольная группа**	**Экспериментальная группа**	**Контрольная группа**
GG	25/52.1	26/55.3	27	26,06	χ^2=2,3704 P=0,3057	χ^2=0,0024 P=0,9988

					G=2,7842 p=0,0952	G=0,0024 p=0,0,9609
GA	22/45.8	18/38.3	18	17,87		
AA	1/2.1	3/6.4	3	3,06		
	Наблюдаемая частота встречаемости аллелей, % ± CO		Сравнение частот аллелей			
Аллель			χ^2	p		
G	75 ± 4.4	74.5 ± 4.5	0,00	1,0000		
A	25 ± 4.4	25.5 ± 4.5				

Таблица 4.5 - Частота встречаемости аллельных вариантов гена рецепторов прогестерона PGR rs1042838 (1978 G>T)в контрольной группе и группе с АМК

PGR rs1042838 (1978 G>T)						
	Наблюдаемая частота встречаемости, n / %		**Расчетная частота встречаемости, n**		**Соответствие распределению Харди-Вайнберга, p**	
Генотип	**Экспериментальная группа**	**Контрольная группа**	**Экспериментальная группа**	**Контрольная группа**	**Экспериментальная группа**	**Контрольная группа**
GG	33/66	32/65.3	33,62	32,65	χ^2=0,3529 P=0,8382 G=0,3880 p=0,5333	χ^2=0,3872 P=0,8240 G=0,4268 p=0,5136
GT	16/32	16/32.7	14,76	14,7		
TT	1/2	1/2	1.1,62	1,65		
	Наблюдаемая частота встречаемости аллелей, % ± CO		Сравнение частот аллелей			
Аллель			χ^2	p		
G	82 ± 3.8	81.6 ± 3.9	0,00	1,0000		

T	18 ± 3.8	18.4 ± 3.9			

Таким образом, было выявлено статистически значимое отличие в частоте распределения аллелей в локусе 1782 гена рецептора эстрогена альфа у девочек в зависимости от наличий АМК, однако представленный анализ не позволяет прогнозировать в какой степени и какие именно варианты генотипов более неблагоприятны для развития АМК. Поэтому на следующем этапе мы подробно рассмотрели различные комбинации генотипов при попарном их сравнении.

Оценивали варианты носительства соответствующих аллелей 1 и 2: [1]<->[2] - аллель 1 по сравнению с аллелью 2, а также генотипов [11]<->[12] - гомозиготы по аллели 1 по сравнению с гетерозиготами, [11+]<->[22] - гомозиготы по первой и второй аллелям, [11]<->[12+22] - гомозиготы по аллели 1 по сравнению с любым носительством аллели 2 (при условии доминирования аллели 2, предполагающего оценку риска носительства данной аллели в любых сочетаниях, соответственно аллель 1 считается рецессивной). В случае доминирования аллели 1 (аллель 2 - рецессивная) оценивали варианты: [2]<->[1], [22]<->[12], [22+]<->[11] и [11+12]<->[+22]. Для всех случаев дополнительно к критерию хи-квадрат рассчитывали отношение шансов (ОШ), которое позволяет описать в численном выражении ассоциацию отсутствия или наличия определённого исхода (АМК) с наличием или отсутствием определённой аллели или генотипа в группе (ОШ > 1 или ОШ < 1)и границы его 95% доверительного интервала (95% ДИ). Выявленную ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$ (таблица 4.5).

Таблица 4.5 - Анализ ассоциаций полиморфизмов генов рецепторов эстрогена и прогестерона с аномальными маточными кровотечениями у девочек

ESR1 rs2228480 (1782 G>A)				
Аллель А - доминантная				
	[G] <-> [A}	[GG]<->[GA]	[GG]<->[AA]	[GG]<->[GA+AA]
ОШ	0.232	0.244	0.136	0.215

95% ДИ	0.095-0.568	0.079-0.748	0.015-1.227	0.077-0.602
$\chi 2$	11.465	6.662	4.13	9.4
p	**0.001**	**0.01**	**0.042**	**0.002**
Аллель G - доминантная				
	[A] <-> [G}	[AA]<->[GA]	[AA]<->[GG]	[GG+GA]<->[AA]
ОШ	4.309	1.786	7.333	5.568
95% ДИ	1.76-10.551	0.166-19.246	0.815-65.96	0.626-49.519
$\chi 2$	11.465	0.233	4.13	2.926
p	**0.001**	0.629	**0.042**	0.087
ESR2 rs3020450				
Аллель A - доминантная				
	[G] <-> [A}	[GG]<->[GA]	[GG]<->[AA]	[GG]<->[GA+AA]
ОШ	0.972	1.271	0.347	1.139
95% ДИ	0.505-1.871	0.554-2.916	0.034-3.559	0.508-2.553
$\chi 2$	0.007	0.321	0.859	0.1
p	0.933	0.571	0.354	0.752
Аллель G - доминантная				
	[A] <-> [G}	[AA]<->[GA]	[AA]<->[GG]	[GG+GA]<->[AA]
ОШ	1.029	3.667	2.885	3.205
95% ДИ	0.535-1.979	0.351-38.345	0.281-29.613	0.321-31.97
$\chi 2$	0.007	1.312	0.859	1.088
p	0.933	0.252	0.354	0.297
PGR rs1042838				
Аллель T - доминантная				

	[G] <-> [T}	[GG]<->[GT]	[GG]<->[TT]	[GG]<->[GT+TT]
ОШ	0.976	0.97	0.97	0.97
95% ДИ	0.474-2.009	0.416-2.261	0.058-16.173	0.423-2.223
$\chi 2$	0.004	0.005	0	0.005
p	0.947	0.943	0.983	0.942
Аллель G - доминантная				
	[T] <-> [G}	[TT]<->[GT]	[TT]<->[GG]	[GG+GT]<->[TT]
ОШ	1.025	1	1.031	1.021
95% ДИ	0.498-2.111	0.057-17.411	0.062-17.2	0.062-16.791
$\chi 2$	0.004	0	0	0
p	0.947	1	0.983	0.988

При оценке ассоциации генотипов этого гена ESR1 rs2228480 (1782 G>A) с АМК при условии доминантности А получены следующие значения: для сравнения аллелей G и A ОШ = 0,232, 95% ДИ [0,09 – 0,57], p=0,001; для сравнения гомозигот ОШ=0,14, 95,0% ДИ [0,02-1,23], p=0,042; для сравнения гетерозигот и гомозигот GG ОШ=0,24; 95,0% ДИ [0,08-0,75]; p=0,010; для сравнения гомозигот GG и носителей A ОШ=0,22, 95,0% ДИ [0,08-0,50], p= 0,002. При условии доминантности G для сравнения A и G получены значения ОШ=4,31, 95,0% ДИ [1,76-10,55], p= 0,001; для сравнения гомозигот AA и GG - ОШ=7,33; 95,0% ДИ [0,82-65,96]; p=0,042; при сравнении гомозигот AA и гетерозигот, а также гомозигот AA с носителями G результаты не имели статистически значимых отличий. Это указывает на протективную роль аллели A данного полиморфизма в отношении АМК. Для остальных полиморфизмов результаты любых сравнений оказались статистически не значимы, что говорит об отсутствии их ассоциации с АМК.

4.2 Результаты ROC-анализа прогностической значимости полиморфизмов рецепторов эстрогена и прогестерона с развитием аномальных маточных кровотечений у девочек

Для выявления прогностической значимости полиморфизмов рецепторов эстрогена и прогестерона с развитием аномальных маточных кровотечений у девочек нами был выполнен ROC-анализ.

ROC-анализ – вариант статистического анализа, используемый для классификации объектов путем сопоставления двух выборок данных или выборки данных и признака-классификатора. Данный вид анализа изначально использовали в радиотехнике для оценки качества принимаемого сигнала, однако в настоящее время его широко применяют в биомедицинских исследованиях для оценки возможности использования какого-либо диагностируемого признака в качестве показателя или прогностического фактора наличия или отсутствия заболевания у пациента. Он позволяет оценить частоту истинно- или ложноположительных или отрицательных результатов диагностики и ряд других показателей, имеющих отношение к качеству такой диагностики. Список показателей представлен ниже.

Площадь под ROC-кривой – интегральный показатель, демонстрирует соотношение между долей объектов от общего количества носителей признака, верно классифицированных как несущие данный признак (чувствительностью алгоритма классификации), и долей объектов от общего количества объектов, не несущих признака, ошибочно классифицированных как несущие признак. ППК должна превышать 0.5, значения, близкие к 0.5, указывают на случайный характер ассоциации, в то время как значения, существенно меньшие 0.5, указывают на возможный протективный эффект.

– Общее качество модели - должно превышать 0.5; значения, меньшие 0.5, указывают, что признак может использоваться для диагностики не лучше, чем случайное предсказание

– Чувствительность - частота истинно положительных результатов (должна стремиться к 1)

– Специфичность - частота истинно отрицательных результатов (должна стремиться к 1)

– Прогностическая ценность положительного значения (должна стремиться к 1)

– Прогностическая ценность отрицательного значения (должна стремиться к 1)

– Частота ложноотрицательных результатов (должна стремиться к 0)

– Частота ложноположительных результатов (должна стремиться к 0)

– Частота ложного обнаружения (должна стремиться к 0)

– Частота ложного умолчания (должна стремиться к 0)

– Порог встречаемости (должен стремиться к 0)

– Показатель угрозы (должен стремиться к 1)

– Правильность (должна стремиться к 1)

– Сбалансированная правильность (должна стремиться к 1)

– F1 (показатель точности диагностики, гармоническое среднее прогностической ценности положительного результата и чувствительности, должен стремиться к 1)

– Коэффициент корреляции Мэтьюса (коэффициент фи, показатель качества бинарной классификации, должен стремиться к 1)

– Показатель Фолкеса-Мэллоуса (показатель сходства кластеров, должен стремиться к 1)

– Индекс Юдена (J-индекс, показатель эффективности диагностики, должен стремиться к 1, отрицательные значения могут указывать на ассоциацию с отсутствием заболевания)

– Дельта-P (показатель причинно-следственной связи фактора и заболевания, должен стремиться к 1, отрицательные значения могут указывать на протективную роль)

Результаты ROC-анализа представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 - Результаты ROC-анализа прогностической значимости полиморфизмов рецепторов эстрогена и прогестерона с развитием аномальных маточных кровотечений у девочек

Показатели ROC-анализа	**PGR rs1042838 (G)**	**PGR rs1042838 (T)**	**ESR1 rs2228480 (G)**	**ESR1 rs2228480 (A)**	**ESR2 rs3020450 (G)**	**ESR2 rs3020450 (A)**
Основные показатели						
Площадь под кривой	0.51 (0.39 - 0.63)	0.49 (0.36 - 0.61)	0.53 (0.41 - 0.65)	0.38 (0.26 - 0.50)	0.51 (0.39 - 0.63)	0.54 (0.42 - 0.67)
Чувствительность	1.00	0.32	1.00	0.11	0.92	0.51
Специфичность	0.02	0.65	0.06	0.65	0.10	0.57
Общее качество модели	0.39	0.36	0.41	0.26	0.39	0.42
Дополнительные показатели						
Прогностическая ценность положительного значения	0.44	0.41	0.45	0.19	0.44	0.48
Прогностическая ценность отрицательного значения	1.00	0.56	1.00	0.49	0.63	0.61
Частота ложноотрицательных результатов	0.00	0.68	0.00	0.89	0.08	0.49
Частота ложноположительных результатов	0.98	0.35	0.94	0.35	0.90	0.43
Частота ложного обнаружения	0.56	0.59	0.55	0.81	0.56	0.53
Частота ложного умолчания	0.00	0.44	0.00	0.51	0.38	0.39
Порог встречаемости	0.50	6.89	0.49	1.19	-1.30	-1.09
Показатель угрозы	0.44	0.22	0.45	0.07	0.42	0.33
Правильность	0.44	0.51	0.47	0.42	0.45	0.55

Сбалансированная правильность	0.51	0.49	0.53	0.38	0.51	0.54
F1	0.61	0.36	0.62	0.14	0.59	0.49
Коэффициент корреляции Мэтьюса	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Показатель Фолкеса-Мэллоуса	0.66	0.37	0.67	0.14	0.63	0.49
Индекс Юдена	0.02	-0.02	0.06	-0.24	0.02	0.08
Дельта P	0.44	-0.02	0.45	-0.32	0.06	0.08

Данные в таблице 4.6 свидетельствуют, что ни одна из исследованных аллелей не является надежным прогностическим показателем АМК и не может быть использована в диагностических целях в отрыве от других факторов, ассоциированных с данным заболеванием. Вместе с тем, аллель А полиморфизма ESR1 rs2228480 может играть некоторую протективную роль в отношении данного заболевания, что подтверждает результаты анализа ассоциации полиморфизмов с АМК, выявившего статистически значимое увеличение частоты встречаемости аллели G в локусе 1782 гена рецептора эстрогена альфа у девочек с АМК.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Выполнен анализ ассоциаций анамнеза, клинических, психосоциальных и генетических факторов с наличием или отсутствием АМК у пациентов. В анализ были включены 49 пациенток с АМК и 49 девочек контрольной группы. Переменные, использованные в анализе, включали:

- Экстрагенитальные заболевания: 0 – нет, 1 – да;
- Анемия в анамнезе: 0 – нет, 1 – да;
- Коагулопатии: 0 – нет, 1 – да;
- ХФПН: 0 – нет, 1 – да;
- ПЭ: 0 – нет, 1 – да;
- Угроза прерывания беременности: 0 – нет, 1 – да;
- ВВ беременных: 0 – нет, 1 – да;
- Курение во время беременности: 0 – нет, 1 – да;
- Срок родов: 0 – срочные, 1 – преждевременные;
- Родоразрешение: 0 – самопроизвольные, 1 – ВЭ/АЩ, КС – 2;
- Доношенность: 0 – доношенный, 1 – недоношенный;
- Грудное вскармливание: 0 – да, 1 – нет;
- Развитие 1г жизни: 0 – б/о, 1 – задержка развития;
- Психологические нагрузки: 0 – умеренные, 1 – повышенные, 2- чрезмерные;
- Физические нагрузки: 0 – умеренные, 1 – повышенные, 2- чрезмерные;
- Сон: нагрузки: 0 – 9-10 ч, 1 – < 9-10 ч;
- Menarche мамы: 0 – 10-14 лет, 1 – < 10 лет / > 15 лет;
- НМЦ у мамы: 0 – нет, 1 – да;
- АМК у мамы: 0 – нет, 1 – легкой, 2- средней, 3 –тяжелая;

– Эндометриоз: 0 – нет, 1 – да;

– Миома матки: 0 – нет, 1 – да;

– СПКЯ: 0 – нет, 1 – да;

– Бесплодие: 0 – нет, 1 – да;

– Menarche: 0 – 10-14 лет, 1 – < 10 лет / > 15 лет;

– Thelarche: 0 – соответствует ст. Таннера, 1 – не соответствует ст. Таннера;

– Pubarche: 0 – соответствует ст. Таннера, 1 – не соответствует ст. Таннера;

– Синехии: 0 – нет, 1 – да;

– ВВ: 0 – нет, 1 – да;

– АМК в анамнезе: 0 – нет, 1 – с менархе ; 2- рецидив

– Обильность кровотечения: 0 – скудные, 1 – умеренные, обильные – 2;

– Аллергологический анамнез: 0 – не отягощен, 1 – отягощен;

– Гемотрансфузии: 0 – нет, 1 – да;

– Рост: 0 – ниже нормальных значений, 1 – норма, 2- выше нормальных значений;

– Масса тела: 0 – ниже нормальных значений, 1 – норма, 2- выше нормальных значений;

– Половое развитие по Таннеру: 0 – задержка, 1 – норма, 2- преждевременное;

– St.genitalis: 0 – б/о, 1 – изменения;

– Hymen: 0- сохранен, 1 – нарушен;

– HGB: 0 – норма; 1 – легкой, 2- средней, 3 –тяжелая;

– СЖ – 0 – норма, 1 – ниже нормы

– Коагулограмма: 0 – норма, 1 – снижены

– Мазок на степень чистоты: 0-норма, 1 – ¾ ст. чистоты;

– М-эхо: 0 – ниже нормы, 1 – норма, 2 – выше нормы;

– Лечение гемостаз: 0 – симптоматический гемостаз, 1- дюфастон, 2 – регулон;

– Антианемическая терапия: 0-нет, да-1;

– Реактивная тревожность: 0- низкая, 1-умеренная, 2-высокая;

– Личностная тревожность: 0- низкая, 1-умеренная, 2-высокая.

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 отличий, несмотря на уровень 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 подтверждается протективная роль переменной аллель А полиморфизма rs2228480 в гене ESR1 в отношении АМК. Результаты представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 - Статистическая значимость различий/сходства значений переменных имеющих протективную роль в отношении АМК

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)

5.1 Многофакторный анализ прогнозирования АМК подросткового возраста

Выявленные переменные были использованы в анализе логистической регрессии, позволяющем выявить прогностическую значимость анализируемых переменных в отношении возникновения АМК. Для анализа использовали последовательное включение переменных в модель, критерием включения являлся уровень статистической значимости < 0.05. 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 (95,0% ДИ 0.779 - 0.924), чувствительность 0.961, специфичность 0.766, коэффициенты регрессии приведены в таблице 5.2

Таблица 5.2 – 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	

Модель имеет вид $P = \frac{e^{(-0.997-2.384x_1+1,497x_2+1.742x_3+2.871x_4)}}{1+e^{(-0.997-2.384x_1+1,497x_2+1.742x_3+2.871x_4)}}$, (5.1)

где х1 –наличие аллели А полиморфизма rs2228480 в гене ESR1, х2 – ВВ беременных, х3 – наличие миомы матки у мамы, х4 – 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.

В дополнение к расчету логистической кривой, для оценки возможности использования отдельных переменных в качестве диагностических или прогностических маркеров АМК у подростков использовали ROC-анализ. Переменные «вульвовагинит при беременности», миома, НМЦ мамы и аллель А полиморфизма rs2228480 в гене ESR1 использовали в качестве проверяемых переменных, а наличие или отсутствие АМК – как переменную состояния со значением 1, соответствовавшим наличию заболевания. Результаты представлены ниже в таблице 5.3.

Таблица 5.3 - ROC-анализ диагностических и прогностических маркеров АМК у подростков

Переменные	**ВВ б-х**	**НМЦ мамы**	**Миома**	**ESR1 rs2228480 (А)**

Основные показатели				
Площадь под кривой	0.65 (0.54 - 0.76)	0.72 (0.62 - 0.83)	0.64 (0.53 - 0.75)	0.37 (0.26 - 0.48)
Чувствительность	0.41	0.51	0.47	0.08
Специфичность	0.90	0.94	0.82	0.65
Общее качество модели	0.54	0.62	0.53	0.26
Дополнительные показатели				
Прогностическая ценность положительного значения	0.80	0.89	0.72	0.19
Прогностическая ценность отрицательного значения	0.60	0.66	0.61	0.42
Частота ложноотрицательных результатов	0.59	0.49	0.53	0.92
Частота ложноположительных результатов	0.10	0.06	0.18	0.35
Частота ложного обнаружения	0.20	0.11	0.28	0.81
Частота ложного умолчания	0.40	0.34	0.39	0.58
Порог встречаемости	0.09	0.14	0.06	1.13
Показатель угрозы	0.37	0.48	0.40	0.06
Правильность	0.65	0.72	0.64	0.37
Сбалансированная правильность	0.65	0.72	0.64	0.37
F1	0.54	0.65	0.57	0.11
Коэффициент корреляции Мэтьюса	0.00	0.00	0.00	0.00
Показатель Фолкеса-Мэллоуса	0.57	0.67	0.58	0.12
Индекс Юдена	0.31	0.45	0.29	-0.27
Дельта P	0.40	0.55	0.32	-0.39

Данные в вышеприведенной таблице указывают, что все протестированные переменные, за исключением НМЦ мамы, являются слабыми прогностическими показателями АМК, и не могут использоваться для надежного прогнозирования

возникновения АМК в отрыве от других факторов, ассоциированных с данным заболеванием. Переменная НМЦ мамы обеспечивает более высокую прогностическую эффективность, однако приблизительно половина отрицательных результатов, полученных при ее использовании, является ложноотрицательными. Таким образом, ни одна из исследованных переменных по отдельности не может использоваться для прогнозирования или диагностики АМК с достаточной эффективностью. Вместе с тем, комплекс четырех переменных - ВВ беременных, миома, НМЦ мамы и аллель А полиморфизма rs2228480 в гене ESR1 - позволяет достичь приемлемой прогностической эффективности, причем наличие аллели А полиморфизма rs2228480 в гене ESR1 ассоциируется с вероятным отсутствием предрасположенности к АМК. Это согласуется с представлением о многофакторном характере АМК.

5.2 Организационная модель превенции АМК у подростков

На основании данных, полученных в ходе исследования, была разработана организационная модель превенции АМК у подростков. (холистическая модель). Холистическая модель (от английского holism) – целостная общая, система с тремя основными измерениями: физиологическими и социальными.

Первым этап – беседа с матерями девочек, у кого были факторы, ассоциированные с возможностью развития АМК в подростковом возрасте: наличие в анамнезе родительниц пациенток нарушений менструального цикла (аномальные маточные кровотечения, олигоменорея, миомы матки) и воспалительных заболеваний влагалища во время беременности, угрозы прерывания беременности, хронической фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов, преэклампсии, курения во время беременности. Среди постнатальных факторов важно учитывать: повышенные физические и психические нагрузки ребенка, высокий уровень реактивной и личностной тревожности, сон менее 9 часов, аллергологический анамнез, железодефицитная анемия, латентный дефицит железа у дочери.

Консультирование матерей включало следующие темы:

- необходимость регулярного наблюдения гинекологом детского и подросткового возраста, соблюдении режима сна и отдыха их дочерей, консультация психолога с дальнейшей коррекцией психологического состояния с момента менархе;

Второй этап – диспансерное наблюдение девочек согласно приказу N 514н "О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних", Использование разработанных карт «Карты-опросника детского гинеколога» (приложение №). Выделение групп риска по развитию гинекологической патологии (на основании многофакторного анализа и программ ЭВМ № 2020619926 26.08.2020; № 2025668366 14.07.2025.)

У пациентов, попадающих в группу риска по развитию рецидивирующих АМК, по результатам этих факторов рекомендовано проводить ежегодное динамическое наблюдение с момента менархе, а также проводить оценку полиморфизма rs2228480 в гене ESR1, для своевременного назначения превентивной терапии и разработки индивидуального плана наблюдения.

Третий этап – проведение в этих группах профилактических мероприятий, включающих междисциплинарное и межведомственное взаимодействие акушерско-гинекологической службы с педиатрическим звеном и психологической помощью. Работа с психологом, препараты железа, регуляция циркадных ритмов и т.д.

Четвертый этап – профилактика рецидивирования АМК у девочек с поставленным диагнозом.

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, которым был назначен симптоматический гемостаз ингибиторами фибринолиза транексамовая кислота 1000 мг в сутки 5 дней, им с целью профилактической коррекции был назначен препарат железа протеин сукцинилат 800 мг в сутки на 6 месяцев.

Вторая группа сравнения 26 пациенток с диагнозом АМК, у которых был применен был применен гормональный гемостаз эстроген-гестагенными препаратами 30 мкг этинилэстрадиола, 3,0 мг дроспиренона на 3 месяцев и препарат железа протеин сукцинилат 800 мг на 12 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 ± 0,8 дня до 5,2 ± 0,9 дня, также они отметили повышение работоспособности и социальной активности, уменьшение физической слабости во время менструации.

Постгеморрагическая анемия на фоне аномальных рецидивирующих маточных кровотечений при поступлении была зафиксирована в 79,4% случаев. Отмечалась также положительная динамика показателей клинического анализа крови: на фоне приёма препаратов железа. Средняя концентрация гемоглобина увеличилась до 108,4 ± 3,4 г/л через месяц после лечения и до 120,5 ± 1,9 г/л через 3 месяца после лечения, 125±2,4 г/л по сравнению с 95,65 ± 1,8 г/л до лечения.

Рецидивы кровотечений в первые три месяца приема 30 мкг этинилэстрадиола, 3,000 мг дроспиренона не были отмечены.

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, работоспособности) ($p>0,05$).

Таким образом, проведенные мероприятия (рисунок 5.1) с учетом внедрения холистической модели превенции АМК у подростков, базирующейся на междисциплинарном и межведомственном взаимодействии, позволила снизить частоту рецидивов АМК и тем самым повысить индекс гинекологического здоровья подростков.

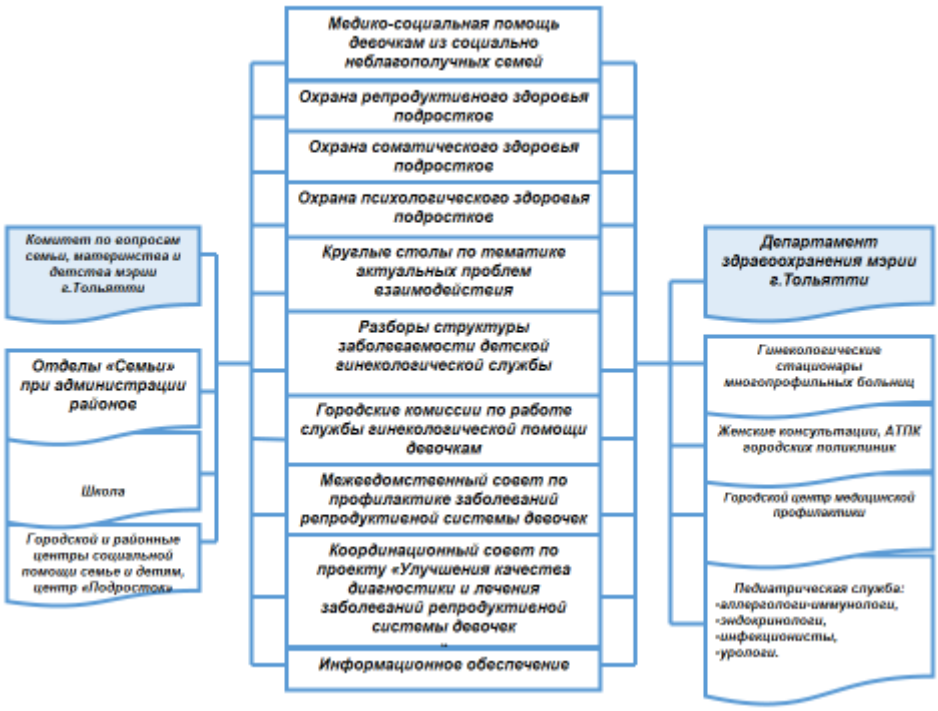


Рисунок 5.1 – Схема межведомственного взаимодействия органов управления и учреждений здравоохранения

Существующие модели охраны репродуктивного здоровья, объединив усилия различных структур и ведомств в реализации своих задач и целей, должны способствовать борьбе с факторами риска, влияющими на репродуктивный потенциал. В связи с этим в субъектах данные мероприятия должны планироваться и проводиться с учетом территориальных и национальных традиций, особенностей экологии, финансовой составляющей, творческого подхода к созданию оптимальной модели охраны репродуктивного здоровья подрастающего поколения.

5.3 Оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий по снижению риска рецидивов АМК у подростков

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

Таблица 5.4 – 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%)

Из таблицы 5.4 видно, что после начала профилактики количество рецидивов резко снизилось с 100,0% до 2,0% через 6 месяцев. Однако с течением времени наблюдается постепенный рост числа рецидивов, достигший 14,0% к 12-му месяцу.

Для анализа динамики рецидивов применялись парные сравнения с помощью точного теста МакНемара и многовременной анализ с использованием критерия Кокрена.

Результаты теста МакНемара для парных сравнений:

Сравнение до профилактики и через 3 месяца: статистика = 0.000, p-value < 0.0001.Результат свидетельствует о статистически значимом снижении частоты рецидивов АМК уже через 3 месяца после начала профилактики.

Сравнение через 3 и 6 месяцев: статистика = 1.000, p-value = 0.3750.

Изменения частоты рецидивов между 3 и 6 месяцами не достигли статистической значимости, что указывает на относительную стабильность состояния в этот период.

Сравнение через 6 и 9 месяцев: статистика = 4.000, p-value = 0.3877

Несмотря на некоторое увеличение числа рецидивов, статистически значимых изменений не выявлено.

Сравнение через 9 и 12 месяцев: статистика = 8.000, p-value = 0.6476.

Аналогично, изменения в частоте рецидивов между 9 и 12 месяцами не являются статистически значимыми.

Сравнение до профилактики и через 12 месяцев: статистика = 0.000, p-value < 0.0001.

Несмотря на некоторый рост рецидивов к 12 месяцу, частота рецидивов остаётся значительно ниже исходного уровня, что подтверждает длительный положительный эффект профилактики.

Результаты критерия Кохрена для всех 5 временных точек:

Q–статистика = 129.581, p-value < 0.0001. Многовременной анализ показал статистически значимые различия в частоте рецидивов АМК на разных этапах наблюдения, что подтверждает влияние профилактических мероприятий на динамику заболевания.

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.

Модель Гомпертца была выбрана для проведения анализа по следующим причинам:

– характеризуется параметром формы (γ), который позволяет описывать процессы с изменяющейся во времени интенсивностью возникновения событий (рецидивов АМК), что особенно важно, поскольку интенсивность рецидивов не является постоянной, а меняется под воздействием профилактических мероприятий и естественного течения заболевания;

– модель позволяет гибко подстроиться под реальные данные и выявить тенденции изменения риска рецидивов: при $\gamma < 1$ модель отражает замедление темпа возникновения рецидивов, что соответствует ожидаемому эффекту успешной профилактики; при $\gamma = 1$ модель сводится к экспоненциальной, описывающей постоянную интенсивность; при $\gamma > 1$ — ускорение событий;

– параметры модели (λ и γ) дают количественные характеристики процесса, что позволяет оценивать эффективность профилактики в числовом выражении;

– в исследовании модель Гомпертца показала высокую статистическую значимость (низкие p-значения, высокая статистика хи-квадрат), что свидетельствует о её адекватности и надёжности для анализа данных по АМК;

– использование различных весов (1, 1/V, N(I)*H(I)) в модели позволяет учитывать неоднородность и вариабельность данных, повышая точность и устойчивость оценок параметров.

В проведенном исследовании модель оценивалась с использованием трёх вариантов весов для повышения точности и надёжности результатов (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Оценка параметров модели Гомпертца

Оцениваемый метод	Оценки параметров; Модель: Гомпертца Веса: 1=1., 2=1./V,3=N(I)*H(I)					
	λ	**Дисперсия λ**	**Стд.ошибка λ**	γ	**Дисперия γ**	**Стд.ошибка γ a**
Вес 1	-5,95655	0,623747	0,389777	0,170252	0,013168	0,114752
Вес 2	-5,86713	0,413520	0,243055	0,327884	0,007115	0,084353
Вес 3	-6,05594	0,695717	0,334096	0,192833	0,015548	0,124692

Оцениваемый метод	**Ковариация γ - λ**	**Логарифм правдоподобия**	**Хи-квадрат**	**p-vlue**
Вес 1	-0,079861	-74,3706	31,49669	0,000244
Вес 2	-0,050473	-80,5989	43,95341	0,000001
Вес 3	-0,093219	-73,9017	30,55902	0,000354

λ – параметр масштаба модели Гомпертца, отражает базовую интенсивность рецидивов. Отрицательное значение указывает на тенденцию к незначительному росту интенсивности рецидивов с течением времени после профилактики.

Дисперсия λ – мера разброса оценок параметра λ. Низкая дисперсия свидетельствует о стабильности и надежности оценки. В нашем исследовании дисперсии умеренные, что говорит о приемлемой точности параметра

Стандартная ошибка λ – показатель точности оценки λ. Чем меньше ошибка, тем надежнее оценка. Значения указывают на достаточную точность параметра для статистического анализа

γ – параметр формы модели, характеризующий изменение интенсивности рецидивов во времени. Значения значительно меньше 1 указывают на замедление темпа возникновения рецидивов по сравнению с начальным этапом, что свидетельствует о положительном эффекте профилактики

Дисперсия γ – мера разброса оценок параметра γ.

Стандартная ошибка γ – показатель точности оценки γ.

Ковариация γ–λ – коэффициент взаимосвязи между параметрами γ и λ. Отрицательное значение указывает на обратную зависимость: при увеличении одного параметра другой уменьшается. Это отражает сбалансированность модели и адекватность описания динамики рецидивов.

Логарифм правдоподобия – мера качества подгонки модели к данным. Чем выше (меньше по абсолютной величине) значение, тем лучше модель описывает наблюдаемые данные. Значения свидетельствуют о хорошей подгонке модели.

Хи-квадрат – статистика проверки статистической значимости модели. Высокие значения указывают на статистически значимое отличие модели от случайной

p-value – значения значительно меньше 0,05 подтверждают статистическую значимость модели и надежность выводов.

Расчеты бы проведены для разных весов — это числовые коэффициенты, которые применяются к наблюдениям и интервалам времени при построении статистических моделей, в том числе при оценке параметров модели Гомпертца. Они позволяют учитывать различную степень надёжности, вариабельности или важности данных в разных временных интервалах. В исследовании применялись три варианта весов: постоянный вес: 1 (все данные равны); Обратный к дисперсии 1/V (учитывает изменчивость данных); комбинированный вес (N(i) * H(i), где N(i) – число наблюдений, H(i) – функция риска в интервале).

Использование весов в методе таблиц времени жизни и модели Гомпертца позволяет: улучшить качество статистической оценки; делать модель более устойчивой к шуму и вариабельности данных; получить более статистически значимые и интерпретируемые результаты.

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. Ниже в таблице 5.6 представлены результаты оценки функции выживаемости для трёх вариантов весов

Таблица 5.6 – Результаты оценки функции выживаемости

Оценки функции выживаемости; Модель: Гомпертца : Веса: 1=1., 2=1./V,3=N(I)*H(I)				
Интервал	**Интервал начало**	**Вес 1**	**Вес 2**	**Вес 3**
Инт. №1	0,000	1,000	1,000	1,000
Инт. №2	1,091	0,997	0,996	0,997
Инт. №3	2,182	0,993	0,991	0,994
Инт. №4	3,273	0,989	0,984	0,989
Инт. №5	4,364	0,983	0,973	0,984
Инт. №6	5,455	0,977	0,958	0,978
Инт. №7	6,545	0,969	0,937	0,970
Инт. №8	7,636	0,960	0,908	0,960
Инт. №9	8,727	0,949	0,867	0,948
Инт. №10	9,818	0,936	0,813	0,934
Инт. №11	10,909	0,921	0,741	0,916
Инт. №12	12,000	0,903	0,649	0,895

Значения функции выживаемости постепенно снижаются, что отражает уменьшение вероятности отсутствия рецидивов с течением времени, однако высокая величина функции на поздних интервалах (около 0.9 для веса 1) свидетельствует о том, что большинство пациенток остаются без рецидивов спустя 12 месяцев.

Графическая оценка функции выживаемости.

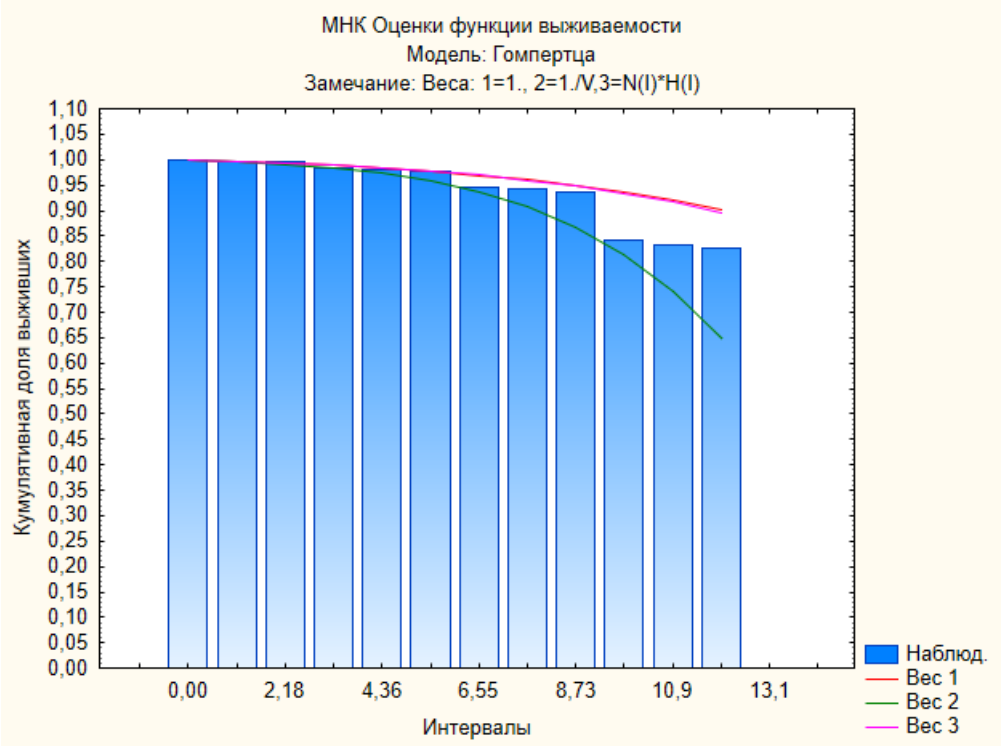


Рисунок 5.2 – МНК Оценки функции риска; Модель: Гомпертца

Функция риска характеризует интенсивность возникновения рецидивов в каждый момент времени. В таблице 5.7 представлены результаты оценки функции риска для трёх вариантов весов.

Таблица 5.7 – Оценки функции риска; Модель: Гомпертца

Оценки функции риска; Модель: Гомпертца Веса: 1=1., 2=1./V,3=N(I)*H(I)				
Интервал	**Интервал начало**	**Вес 1**	**Вес 2**	**Вес 3**
Инт. №1	0,00000	0,002841	0,003385	0,002604
Инт. №2	1,09091	0,003421	0,004841	0,003213
Инт. №3	2,18182	0,004119	0,006923	0,003966
Инт. №4	3,27273	0,004959	0,009900	0,004894
Инт. №5	4,36364	0,005971	0,014157	0,006040
Инт. №6	5,45455	0,007190	0,020245	0,007454
Инт. №7	6,54545	0,008658	0,028951	0,009200
Инт. №8	7,63636	0,010425	0,041401	0,011354
Инт. №9	8,72727	0,012552	0,059205	0,014012
Инт. №10	9,81818	0,015114	0,084664	0,017292
Инт. №11	10,90909	0,018199	0,121072	0,021341
Инт. №12	0,00000	0,002841	0,003385	0,002604

Функция риска возрастает с течением времени, что указывает на постепенное увеличение интенсивности возникновения рецидивов. Однако абсолютные значения остаются низкими, что согласуется с общей тенденцией снижения частоты рецидивов.

На рисунке 5.3 представлена графическая оценка функции риска:

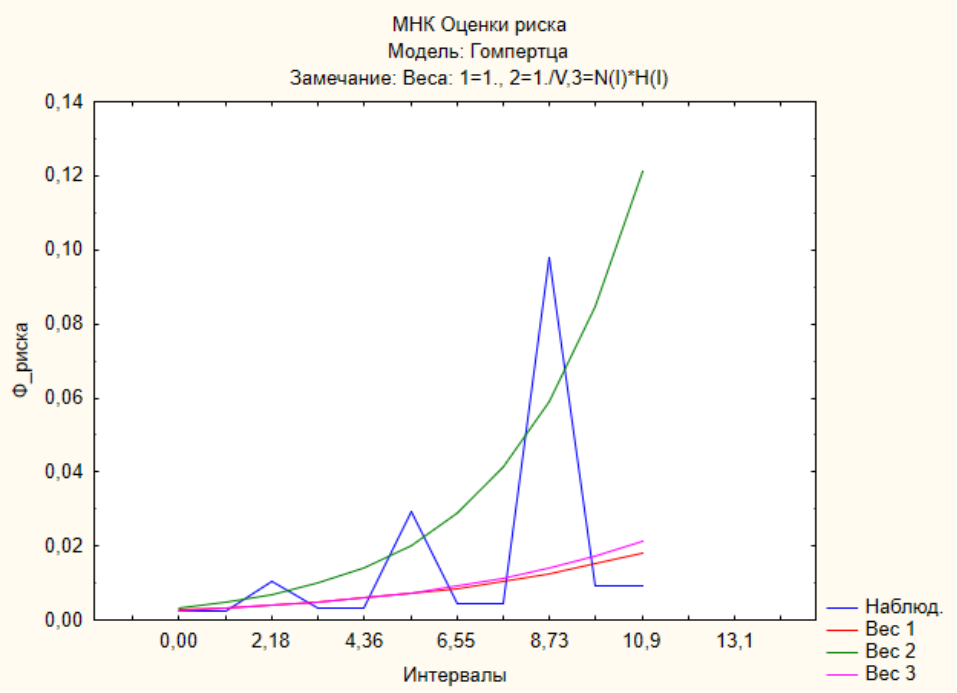


Рисунок 5.3.- Графическая оценка функции риса (Модель Гомпертца)

Плотность вероятности отражает вероятность наступления рецидива в конкретный момент времени. Представлены оценки для трёх вариантов весов (таблица 5.8).

Таблица 5.8 - Оценки функции риска Модели Гомпертца

Оценки плотности вероятности; Модель: Гомпертца Веса: 1=1., 2=1./V,3=N(I)*H(I)				
Интервал	**Интервал начало**	**Вес 1**	**Вес 2**	**Вес 3**
Инт. №1	0,00000	0,002841	0,003385	0,002604
Инт. №2	1,09091	0,003404	0,004812	0,003199
Инт. №3	2,18182	0,004082	0,006837	0,003933
Инт. №4	3,27273	0,004891	0,009689	0,004830
Инт. №5	4,36364	0,005854	0,013677	0,005926
Инт. №6	5,45455	0,006998	0,019198	0,007259
Инт. №7	6,54545	0,008354	0,026735	0,008878
Инт. №8	7,63636	0,009956	0,036807	0,010835

Инт. №9	8,72727	0,011839	0,049853	0,013189
Инт. №10	9,81818	0,014042	0,065964	0,016003
Инт. №11	10,90909	0,016604	0,084417	0,019339
Инт. №12	0,00000	0,002841	0,003385	0,002604

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 5.4).

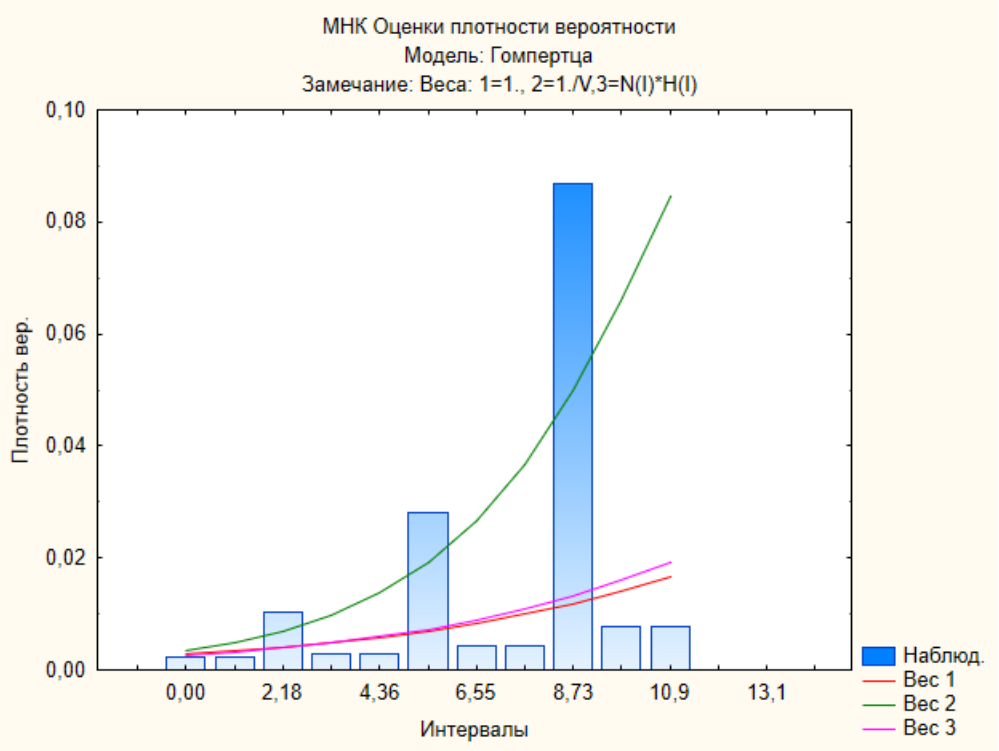


Рисунок 5.4 – Графическая оценка плотности вероятности рецидивов

Таким образом полученные результаты демонстрируют, что профилактические мероприятия оказывают положительное влияние на снижение частоты рецидивов АМК у девочек. Несмотря на то, что все пациентки имели кровотечения в начале исследования, динамика уменьшения рецидивов в течение 12 месяцев подтверждает эффективность применённой профилактики

Функция выживаемости показывает, что большая часть пациенток сохраняет состояние без рецидивов на протяжении года после профилактики. Рост функции риска и плотности вероятности с течением времени отражает

естественную динамику заболевания, однако низкие абсолютные значения этих функций свидетельствуют о контролируемом уровне рецидивов.

Модель Гомпертца, использованная для анализа, адекватно описывает процесс изменения интенсивности рецидивов, что подтверждается статистической значимостью параметров и хорошей подгонкой модели к данным. Это позволяет рекомендовать данный подход для оценки эффективности профилактических мероприятий в клинической практике.

5.4 Оценка изменений показателей HGB, Ферритин и СЖ в результате проведения лечения и профилактических мероприятий.

Для выбора метода проведения статистического анализа изменения показателей через 3, 6 ,9 и 12 месяцев на первом этапе были рассчитаны описательные статистики исследуемых показателей.

В таблице 5.9 представлены описательные статистики для показателей HGB, ферритина и сывороточного железа (СЖ) в различные временные точки после начала лечения и профилактики: исходно, через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

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.

К 12 месяцам средний уровень гемоглобина достиг 122,66 г/л, что свидетельствует об эффективности лечения и профилактики в отношении повышения уровня гемоглобина. Коэффициент вариации снижается со временем, что может говорить об уменьшении разброса значений и более стабильном эффекте лечения.

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.

Таблица 5.9 - Описательные статистики для показателей HGB, Ферритин и СЖ

Показатели	Среднее (M)	Ст.откл (SE)	ДИ -95% (CL -95%)	ДИ +95% (CL+95%)	Медиана (Me)	Минимум (min)	Максим. (ma[)	Процентиль Q_1 (25%)	Процентиль Q_3 (75%)	Коэф.Вар (V).
Начало исследования										
HGB	113,62	15,50	109,22	118,02	120,00	70,00	134,00	105,00	122,00	13,64
Ферритин	16,40	11,25	13,20	19,60	15,00	3,00	50,00	9,00	20,00	68,61
СЖ	12,17	6,18	10,41	13,92	13,60	1,30	26,20	7,00	16,00	50,81
3 месяца										
HGB	115,68	6,33	113,88	117,48	117,00	100,00	126,00	112,00	120,00	5,47
Ферритин	16,00	10,18	13,11	18,89	14,00	3,00	41,00	9,00	20,00	63,60
СЖ	13,00	4,92	11,60	14,40	15,00	4,00	20,00	8,00	16,00	37,89
6 месяцев										
HGB	116,52	6,20	114,76	118,28	118,00	102,00	132,00	112,00	120,00	5,32
Ферритин	16,90	9,74	14,13	19,67	15,00	3,00	46,00	10,00	19,00	57,65
СЖ	14,40	4,78	13,04	15,76	15,10	4,00	25,10	9,00	18,00	33,22
9 месяцев										
HGB	120,12	5,79	118,47	121,77	120,00	109,00	136,00	118,00	123,00	4,82
Ферритин	17,68	9,14	15,08	20,28	15,50	5,00	44,00	11,00	20,00	51,68
СЖ	15,59	4,55	14,30	16,89	17,00	5,00	25,00	14,00	19,00	29,15
12 месяцев										
HGB	122,66	4,74	121,31	124,01	122,00	111,00	131,00	120,00	126,00	3,87
Ферритин	19,26	7,36	17,17	21,35	17,50	5,00	40,00	15,00	22,00	38,22
СЖ	16,23	4,81	14,86	17,60	17,00	5,21	25,00	12,20	20,00	29,65

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). В основе ANOVA лежит разделение общей изменчивости данных на части, связанные с различными источниками вариации. В данном случае, ANOVA используется для оценки влияния фактора «время» (до лечения и через 6,9,12 месяцев после лечения) на уровень гемоглобина у девочек с кровотечением.

Основная идея ANOVA заключается в проверке нулевой гипотезы (H0) об отсутствии различий между средними значениями групп. Если p-value (уровень статистической значимости) меньше выбранного уровня альфа (обычно 0,05), то нулевая гипотеза отвергается, и делается вывод о наличии статистически значимых различий между средними значениями групп.

В таблице 5.10 представлены результаты однофакторного дисперсионного анализа для гемоглобина.

Таблица 5.10 - Однофакторный дисперсионный анализ для гемоглобина.

Показатель	**SS**	**df**	**MS**	**SSE**	**SSE**	**MSE**	**F-**	**p-value**
HGB	106,09	1	106,09	13732,66	98	140,1292	0,7571	0,3864

SS (Sum of Squeare effect) – Сумма квадратов, отражающая изменчивость, связанную с фактором «время» В данном случае, это 106,09

df (Degrees of Freedom effect) – Число степеней свободы, связанных с фактором "время". Здесь это 1, так как сравниваются две группы (до лечения и через 3 месяца)

MS (**Mean of Squeare effect**) – Средний квадрат, полученный путем деления суммы квадратов эффекта на число степеней свободы эффекта (106,09 / 1 = 106,09)

SSE (Sum of Squeare error) Сумма квадратов ошибок, отражающая изменчивость внутри групп, не связанную с фактором «время» Она отражает случайную изменчивость (дисперсию) данных внутри каждой группы. Чем меньше эта сумма, тем более однородны данные в каждой группе

MSE (**Mean of Squeare error**) Средний квадрат ошибки, полученный путем деления суммы квадратов ошибки на число степеней свободы ошибки (13732,66 / 98 = 140,1292)

F-статистика, рассчитываемая как отношение среднего квадрата эффекта к среднему квадрату ошибки (106,09 / 140,1292 = 0,7571). F-статистика используется для проверки нулевой гипотезы об отсутствии различий между средними значениями групп/

p-value – Уровень статистической значимости, представляющий собой вероятность получения наблюдаемого или более экстремального значения F-статистики, при условии, что нулевая гипотеза верна. В данном случае, p-value составляет 0,3864.

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.

Результаты сравнительного анализа через 6 месяцев после лечения представлены в таблице 5.11 и рисунке 5.5.

Таблица 5.11 - Однофакторный дисперсионный анализ для HGB, Ферритина, СЖ через 6 месяцев

Показатель	**SS**	**df**	**MS**	**SSE**	**SSE**	**MSE**	**F-**	**p-value**

HGB	210,25	1	210,25	13656,26	98	139,3496	1,5088	0,2223
Ферритин	6,25	1	6,25	10854,50	98	110,7602	0,0564	0,8127
СЖ	124,5456	1	124,5456	2994,21	98	30,5532	4,0764	0,0462

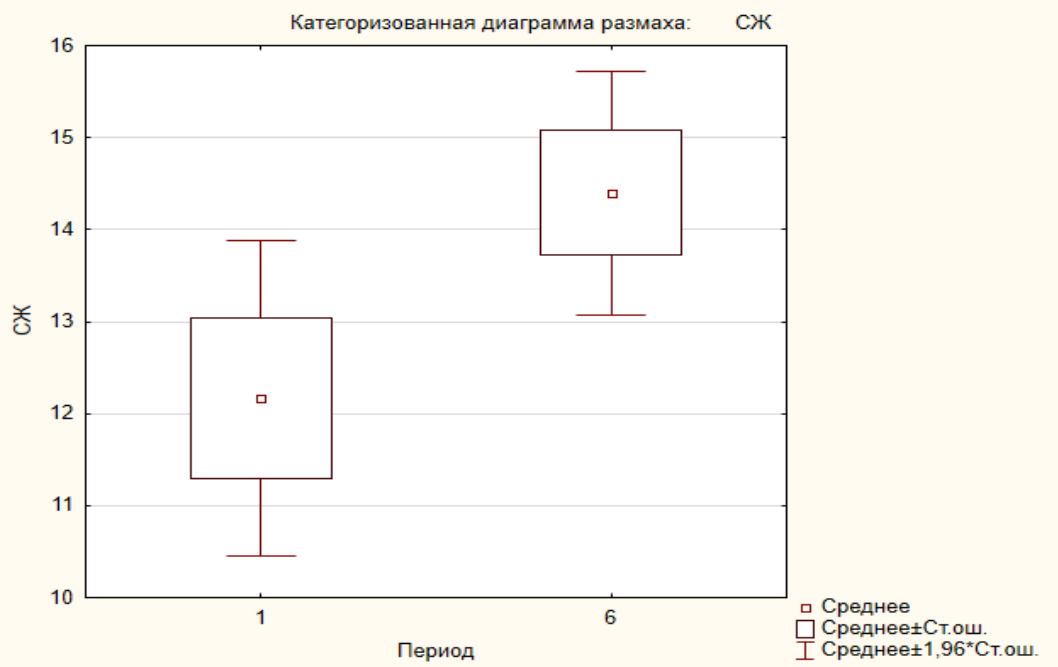


Рисунок 5.5 – Сравнительная диаграмма размаха уровня сывороточного железа через 6 месяцев после лечения

Через 9 месяцев от начала лечения наблюдалось 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. Однако, статистически значимых изменений в уровне ферритина не было выявлено (p-value = 0,533798, что больше 0,05), что представлено в таблице 5,12, рисунках 5.6, 5.7.

Таблица 5.12 Однофакторный дисперсионный анализ для HGB, Ферритина, СЖ через 9 месяцев

Показатель	**SS**	**df**	**MS**	**SSE**	**SSE**	**MSE**	**F-**	**p-value**
HGB	1056,250	1	1056,250	13415,06	98	136,8884	7,716141	0,006559
Ферритин	40,960	1	40,960	10294,88	98	105,0498	0,389910	0,533798
СЖ	293,437	1	293,437	2885,60	98	29,4449	9,965638	0,002120

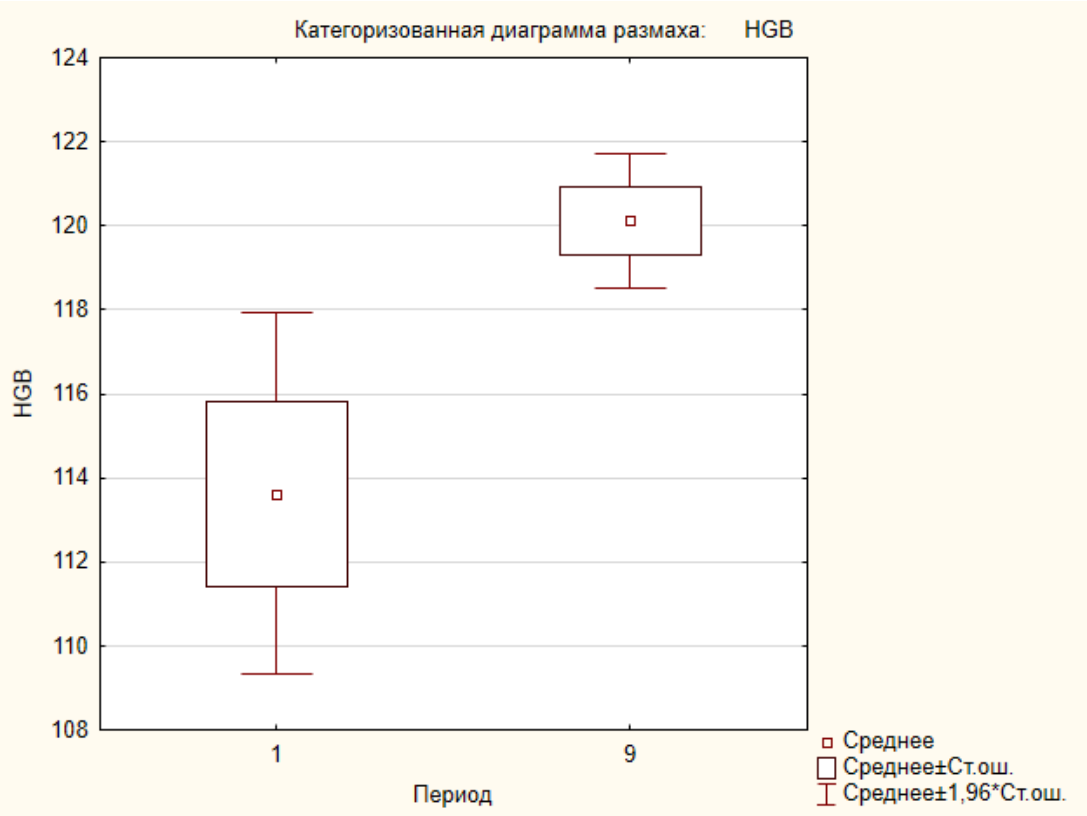


Рисунок 5.6 – Сравнительная диаграмма размаха уровня гемоглобина через 9 месяцев после лечения

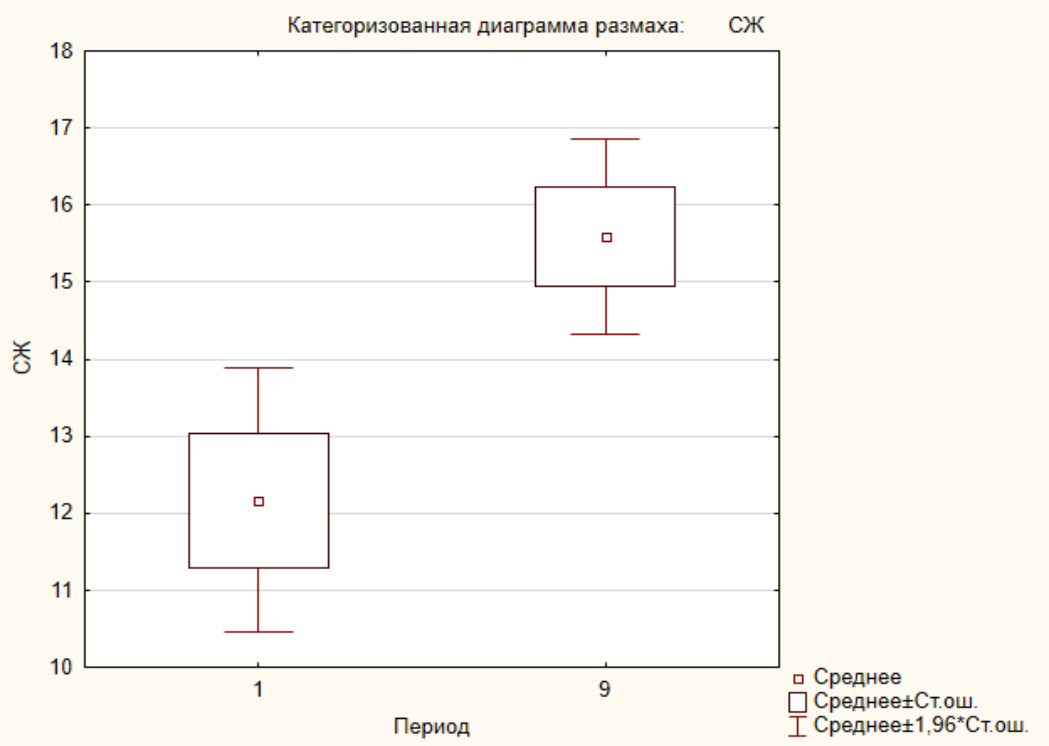


Рисунок 5.7 – Сравнительная диаграмма размаха уровня сывороточного железа через 9 месяцев после лечения

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), что представлено в таблице 5.13, рисунках 5.8, 5.9.

Таблица 5.13 - Однофакторный дисперсионный анализ для HGB, Ферритина, СЖ через 12 месяцев

Показатель	**SS**	**df**	**MS**	**SSE**	**SSE**	**MSE**	**F-**	**p-value**
HGB	2043,040	1	2043,040	12875,00	98	131,3776	15,55091	0,000151
Ферритин	204,490	1	204,490	8859,62	98	90,4043	2,26195	0,135803
СЖ	412,131	1	412,131	3007,27	98	30,6864	13,43039	0,000402

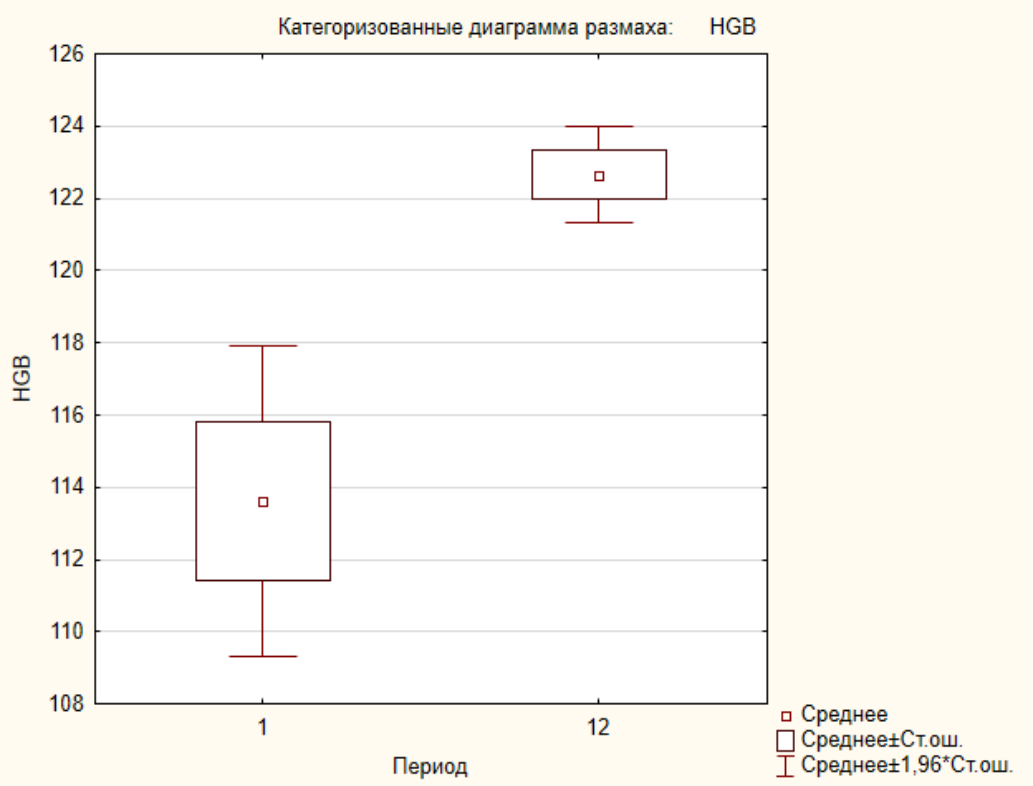


Рисунок 5.8 – Сравнительная диаграмма размаха уровня гемоглобина через 12 месяцев после лечения

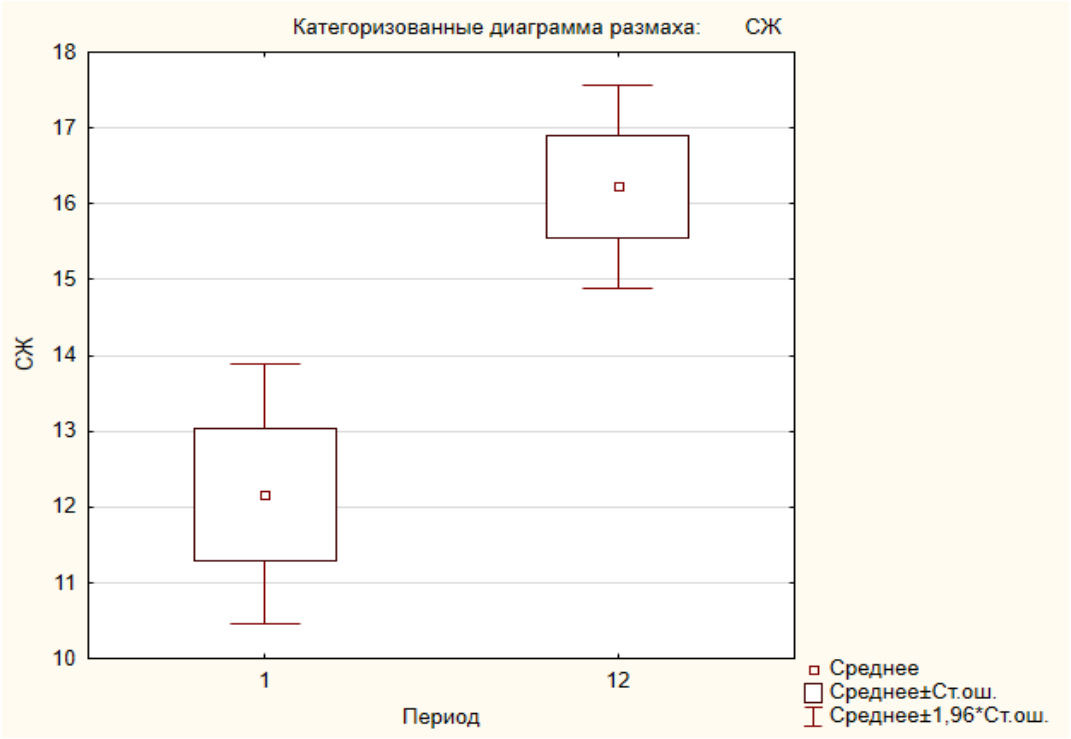


Рисунок 5.9 – Сравнительная диаграмма размаха уровня сывороточного железа через 12 месяцев после лечения

5.5 Результаты оценки эффективности профилактических мероприятий

На следующем этапе исследования была проведения 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 использовались препараты железа (n=24). Подгруппа-Fe+ЭГП - для профилактики использовались 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 5.14 и на рисунке 5.10.

Таблица 5.14 - 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	χ^{2*}=0,0085 p=0,9264	χ^{2*}=0,0177 p=0,8942
Через 6 месяцев	1	1	0	χ^{2*}=0,3536 p=0,5521	χ^{2*}=0,0177 p=0,8942
Через 9 месяцев	6	0	1	**χ^{2*}=5,9841 p=0,0144**	**χ^{2*}=4,1376 p=0,0419**
Через 12 месяцев	9	3	2	**χ^{2*}=4,2864 p=0,03842**	**χ^{2*}=6,7187 p=0,0095**
ИТОГО:	17	4	3	**χ^{2*}=17,7708 p=2,4918 e^{-05}**	**χ^{2*}=21,9250 p=2,8351 e^{-06}**

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

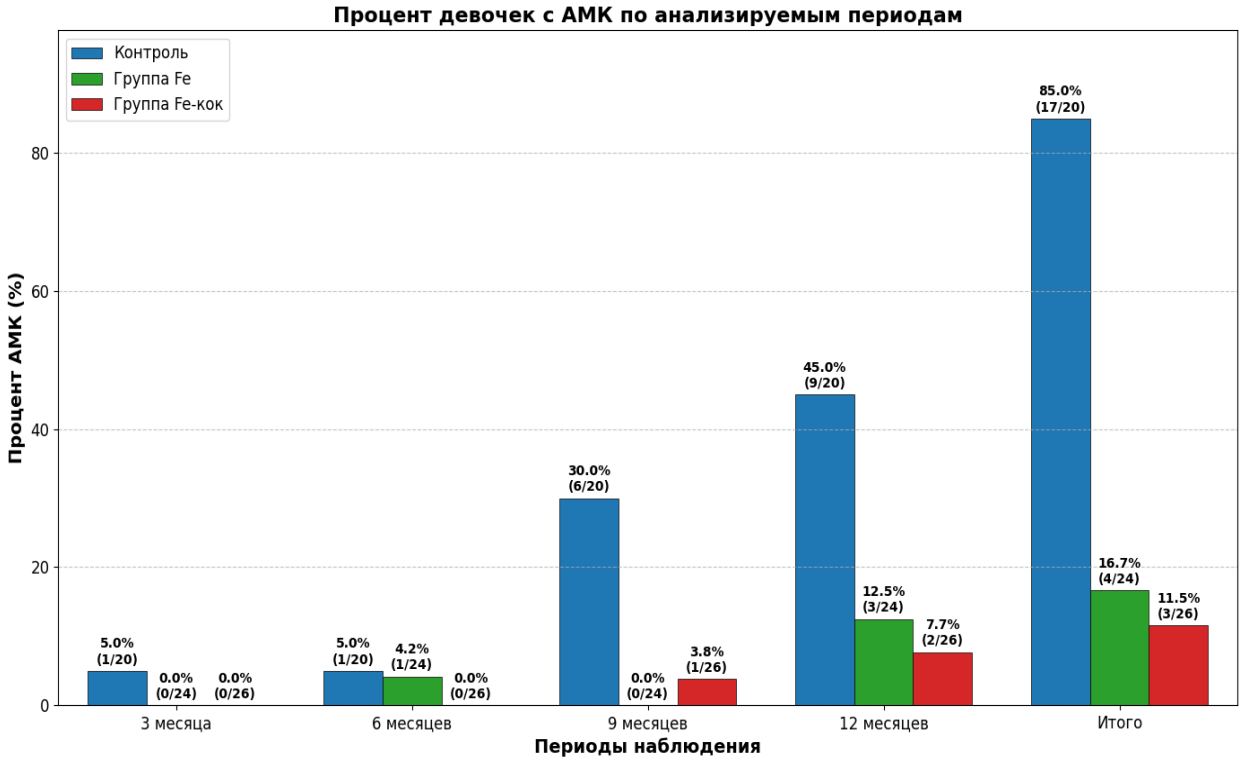


Рисунок 5.10 – АМК у девочек за анализируемый период (%)

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 оказали отсутствие статистически значимых различий между контрольной группой и подгруппой-Fe (χ^{2*}=0,0085, p=0,9264), а также между контрольной группой и подгруппой – Fe+ЭГП (χ^{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 (χ^{2*}=0,3536, p=0,5521), а также между контрольной группой и подгруппой – Fe+ЭГП (χ^{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 χ^{2*}=4,1376 и p=0,0419. В подгруппе Fe рецидивов АМК не было отмечено, что также обеспечило статистически значимые различия - χ^{2*}=5,9841 и p=0,0144.

Рецидивы АМК через 12 месяц 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 (χ^{2*}=43864, p=0,03842), а также между контрольной группой и подгруппой-Fe+ЭГП (χ^{2*}=6,7187, p=0,0095).

Итоговый анализ кумулятивных частот рецидивов АМК за все периоды наблюдения позволили выявить существенные различия в частотах АМК 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 наличие статистически значимых различий между контрольной группой и подгруппой-Fe (χ^{2*}=17,7708, p=2,4918 e^{-05}), а также между контрольной группой и подгруппой Fe+ЭГП (χ^{2*}=21,9250, p=2,8351 e^{-06}).

Значение e^{-05} и e^{-06} является числом Эйлера, основанием натурального логарифма (e=2,71828…) и показывает количество нолей после запятой.

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.

С целью подтверждения полученных результатов контрольной группы и основных подгрупп были рассчитаны показатели:

- ЧБИЛ – частота благоприятного исхода лечения, т.е. доля девочек с отсутствием рецидива АМК;
- RR – относительный риск, показывающий отношение частоты рецидивов в основной группе к частоте рецидивов в контрольной группе;
- ПОП – повышение относительной пользы – снижение относительного риска (в %) рецидива АМК в основной группе по сравнению с контрольной группой.
- ПАП – разница в частотах рецидивов АМК в основной и контрольной группах;
- OR (нет АМК) – отношение шансов, т.е. отношение шансов отсутствия рецидивов АМК в основной группе к шансам в контрольной группе;

- OR (есть АМК) – отношение шансов наличия рецидивов АМК в основной группе к шансам наличия АМК в контрольной группе.

Для каждой аналитической метрики были рассчитаны 95% доверительные интервалы.

Указанные показатели были использованы для сравнительной оценки: контрольной группы и подгруппы-Fe, контрольной группы и подгруппы-Fe+ЭГП, подгруппы-Fe и подгруппы-Fe+ЭГП.

Результаты сравнительной оценки эффективности профилактических мероприятий у девочек, входивших в подгруппу-Fe, по сравнению с контрольной группой представлены в таблице 5.15

Таблица 5.15 – 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]

Как показали результаты проведенного анализа, частота отсутствия рецидивов АМК в подгруппе-Fe составила 83,3% (95% ДИ [63,5%–94,2%], что существенно выше аналогичного показателя в контрольной группе – 15,0% (95% ДИ [3,2%–37,9%]). Отсутствие наложения значений доверительных интервалов (ДИ) свидетельствует о наличии статистически значимых различий между группами.

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. 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.

Значение показателя ПАП = 0,683 указывает, что абсолютная разница в частотах отсутствия рецидивов АМК в подгруппе-Fe и контрольной группе составляет 68,3% в пользу в подгруппы-Fe. Это говорит о том, что для достижения одного дополнительного исхода (отсутствия АМК) необходимо провести профилактическое мероприятие 1,46 девочкам (1 / 0,683), что подтверждает высокую эффективность проведенных профилактических мероприятий.

В виду того, что результат профилактических мероприятий является дихотомическим показателем («есть АМК», «нет АМК») показатель OR был рассчитан для шансов «отсутствие рецидивов АМК» и «наличие рецидивов АМК».

Значение показателя OR = 28,333 говорит о том, что шансы на «отсутствие рецидивов АМК» в подгруппе-Fe в 28,3 раза выше, чем в контрольной группе. Так как нижняя граница доверительного интервала не включает единицу (95% ДИ [5,550–144,700] и 5,50 > 1, это свидетельствует о высокой статистической значимости различий между группами.

Результаты оценки эффективности профилактических мероприятий в подгруппу-Fe+ЭГП и контрольной группе представлены в таблице 5.16.

Таблица 5.16 – Сравнительная оценка эффективности профилактических мероприятий в подгруппе-Fe+ЭГП по сравнению с контрольной группой

Показатели	**Значения показателя**	**95% границы ДИ**
ЧБИЛ – контрольная группа	0,150	[0,032–0,379]
ЧБИЛ – подгруппа-Fe	0,885	[0,699–0,975]
RR	7,367	[2,502–21,700]
ПАП	0,735	[0,536–0,934]

OR – «нет АМК»	43,444	[7,790–242,100]
OR – «есть АМК»	43,444	[7,790–242,100]

По результатам исследования частота отсутствия рецидивов АМК в подгруппе-Fe+ЭГП составила 88,5% (95% ДИ [66,9%–97,5%], что значительно выше аналогичного показателя в контрольной группе – 15,0% (95% ДИ [3,2%–37,9%]). Отсутствие наложения значений доверительных интервалов (ДИ) подтверждают наличие статистически значимых различий между группами.

Значение RR = 7,367 говорит о том, что вероятность снижения рисков рецидивов АМК в подгруппе-Fe+ЭПГ в 7,4 раза выше, чем в контрольной группе. 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 $p< 0,05$.

Значение показателя ПАП = 0,735 указывает, что абсолютная разница в частотах отсутствия рецидивов АМК в подгруппе-Fe+ЭГП и контрольной группе составляет 73,5% в пользу в подгруппы-Fe+ЭГП. Следовательно, для достижения одного дополнительного исхода (отсутствия АМК) необходимо провести профилактическое мероприятие 1,36 девочкам (1 / 0,735), что подтверждает высокую эффективность проведенных профилактических мероприятий в подгруппе-Fe+ЭГП.

Значение показателя OR = 43,4444 говорит о том, что шансы на «отсутствие рецидивов АМК» в подгруппе-Fe+кок в 43,4 раза выше, чем в контрольной группе. Так как нижняя граница доверительного интервала не включает единицу (95% ДИ [7,790–242,100] и 7,79 >1), это говорит о высокой статистической значимости различий между группами.

На завершающем этапе была проведена сравнительная оценка эффективности профилактических мероприятий в основной группе

девочек – подгруппе-Fe и подгруппе- Fe+ЭГП. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 5.17.

Таблица 5.17 – 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]

Проведенный сравнительный анализ двух видов профилактических мероприятий в подгруппе-Fe и подгруппе-Fe+ЭГП не выявил статистически значимых различий в частотах отсутствия рецидивов АМК у девочек. В подгруппе-Fe показатель ЧБИЛ составил 83,3%, в подгруппе-Fe+ЭГП – 88,5%. Следует отметить, что границы 95% доверительных интервалов показателя ЧИБЛ в обеих группах имеют значительное перекрытие (подгруппа-Fe 95% ДИ [0,635–0,942], в подгруппе-Fe+ЭГП 95% ДИ [0,359–5,790]), что свидетельствует об отсутствии значимых различий между подгруппами.

Для точной количественной оценки положительных результатов профилактических мероприятий рассчитан показатель относительного риска (RR). Значение RR = 1,444 говорит о том, что вероятность отсутствия рецидивов АМК в подгруппе-Fe+ЭГП в 1,4 раза выше, чем в подгруппе-Fe. 95% доверительный интервал показателя RR включает в себя единицу (95% ДИ [0,359–5,790] и 0,359 < 1), что подтверждает отсутствие статистический значимости между подгруппами.

Этот же вывод подтверждает и показатель ПАП = -0,051 (95% ДИ [-0,142 –0,245]). Значение показателя ПАП подтверждает присутствие не значительной разницы в пользу подгруппы-Fe+ЭГП. Однако, границы доверительного интервала, включающие ноль (95% ДИ [-0,142 –0,245])

свидетельствует об отсутствии статистической значимости выявленной разницы между подгруппами по показателю ПАП.

Значение показателя OR = 0,652 говорит о том, что шансы на «отсутствие рецидивов АМК» в подгруппе-Fe+кок в 0,7 раза выше, чем в подгруппе-Fe. Так как границы доверительного интервала включает единицу (95% ДИ [0,135–3,147] и 0,135 < 1), это говорит о том, что шансы на отсутствие рецидива АМК в подгруппах статистически не различаются.

Этот вывод подтверждается показателем OR для противоположного результата («есть АМК»), который является обратной величиной. Граница 95% доверительного интервала также включают единицу (95% ДИ [0,318–7,407] и 0,318 < 1), что свидетельствует о не достижении статистической значимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что АМК продолжает оставаться основной причиной госпитализации девочек в отделение детской гинекологии [86]. Железодефицитная анемия, латентный дефицит железа, реактивная и личностная тревожность рассматривается как основной фактор риска АМК [21,35].

АМК является полиэтиолгическим заболеванием. Особое внимание в этиопатогенезе аномальных маточных кровотечений уделяют изучению внутриутробного программирования данного заболевания. Доказано, что у девочек, беременность мам которых протекала на фоне привычного невынашивания, преэклампсии и хронической фетоплацентарной недостаточности, чаще встречаются нарушения менструального цикла, в частности аномальные маточные кровотечения, что обусловлено наследованием определенного полиморфизма генов [62].

Ещё одним важным звеном патогенеза аномальных маточных кровотечений пубертатного периода является дискоординация синтеза гонадотропных гормонов и стероидных гормонов. Мало изученным является связь полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы к половым стероидам и уровнем эстрогенов и прогестерона в сыворотке крови [3].

На сегодняшний день, актуальным является изучение полиморфизмов генов половых гормонов и их связь с гормональным профилем девочек с аномальным маточным кровотечением пубертатного периода. А также дальнейшая разработка персонифицированных профилактических рекомендаций.

Для достижения цели исследования было проведено ретроспективное и проспективное когортное сравнительное исследовании, в котором участвовало 140 девочек г. Тольятти в

возрасте от 10 до 15 лет с 2022 по 2023 год. Все девочки были разделены на 2 группы, основная группа (n=50) и контрольная группа (n=90).

В основную группу были включены – 50 девочек с диагнозом «аномальное маточное кровотечение» в возрасте 10–15 лет *virgo*, которые находились на стационарном лечении на базе ГБУЗ СО «ТГКБ № 5».

Группа сравнения – 90 здоровых девочек в возрасте 10–15 лет, проходивших профилактические осмотры, имеющие нормальный менструальный цикл, *virgo*, которые проходили 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).

Были получены следующие результаты. Анализируя анамнез матерей девочек двух групп, 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 (χ^{2*}=18,7 p<0,0001), и у 6,0% АМК пубертатного периода

(χ^{2*}=15,84 p<0,0001). Миома матки (рисунок 6.1) значимо чаще (48,0%) была диагностирован у матерей девочек основной группы (χ^2=8,73 p=0,0031).

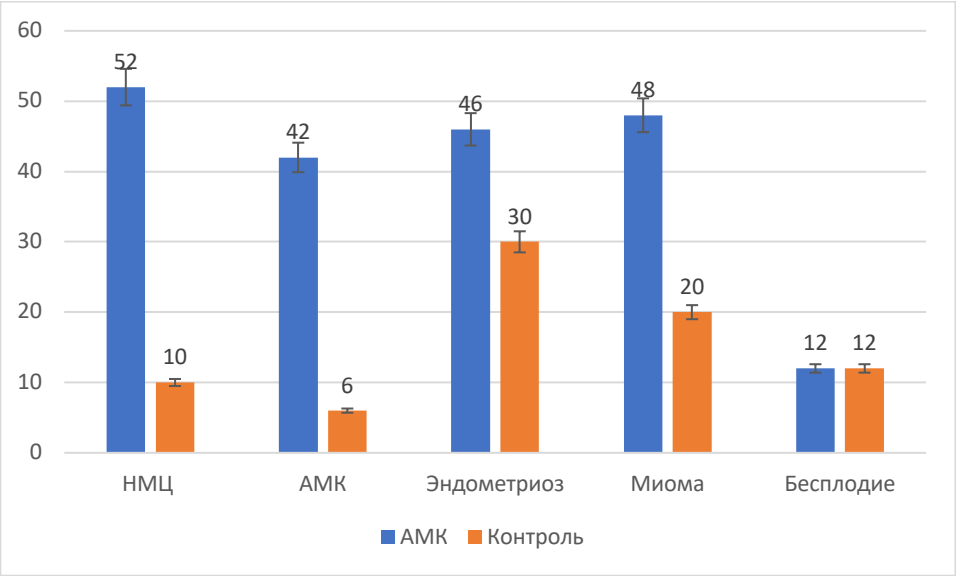


Рисунок 6.1 – Анамнестическое данные гинекологичекой патологии матерей девочек (%)

Анализируя антенатальный период развития организма, определены следующие факторы, ассоциированные с возникновением АМК у девочек, такие как: угроза прерывания беременности 60,0% (χ^2=9,09, p=0,0026); преждевременные роды 18,0%(χ^{2*}=7,81 p=0,0052), инфекция передающаяся половым путем в анамнезе-26,6% (χ^{2*}=11,61 p=0,0006) и хроническая никотиновая интоксикация-36,6% (χ^{2*}=7,09 p=0,0078) у матерей (рисунок 6.2).

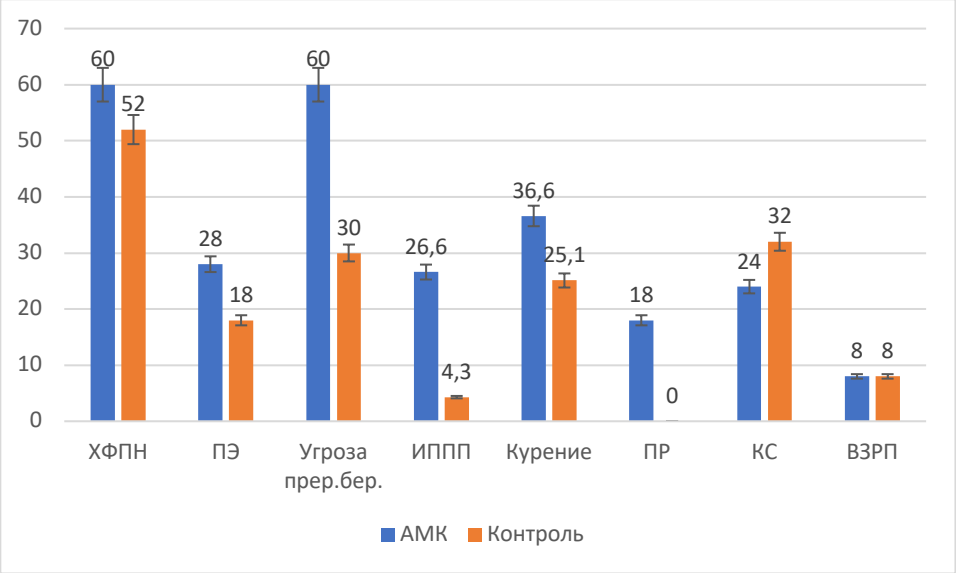


Рисунок 6.2 – Антенатальные/интранательные факторы риска, развития АМК ПП (%)

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 репродуктивную систему, что подтверждают данные анамнеза, исследуемых групп. В группе с АМК данный показатель составлял 22,0%, в контрольной 6,0% (χ^{2*}=4,07 p=0,0437).

В группе с АМК психологические (χ^{2*}=11,00 p=0,0009) и физические нагрузки (χ^{2*}=6,09 p=0,0136) были значительно выше, чем в группе контроля (рисунок 6.3).

У девочек, страдающих АМК, наблюдалось более раннее менархе 11,67±1,51[11,24–12,10] лет, в 82,0% случаев дебют АМК с менархе из которых 16,0% рецидивирующие АМК (p<0,00001). В группе контроля, первая менструация наступила в 12,70±1,43 (12,29–13,11 лет (t=-3,49 p=0,000715)).

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 (χ2=33,65 p<0,00001).

Согласно анкетированию, в группе с АМК психологические и физические нагрузки значительно превышали такие в группе контроля 37,7%, 17,7% и 10,0% ($\chi2^*$=11,00 p=0,0009), 2,0 % в основной группе соответственно ($\chi2^*$=6,09 p=0,0136). Сон менее 9 часов у девочек с АМК составлял 28,0% и 1,1% в группе здоровых ($\chi2^*$=21,56 p<0,00001), что доказывает вышеизложенное (рисунок 6.3).

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.

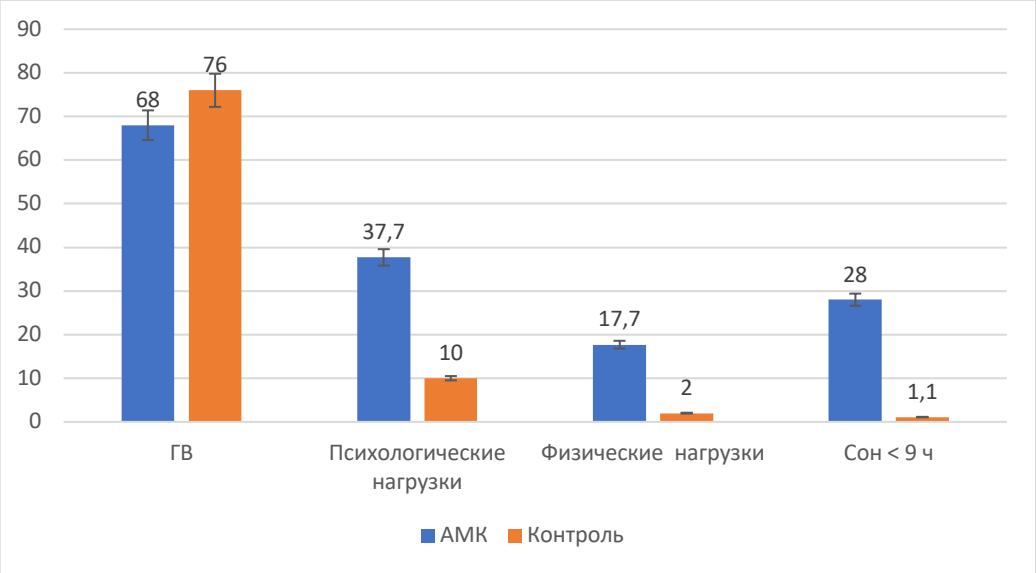


Рисунок 6.3 – Факторы риска развития АМК у девочек

В контрольной группе уровень реактивной тревожности был низкий в 17,27% ($\chi2^*$=0,12 p=0,7338), умеренный в 48,18% ($\chi2$=4,19 p=0,0408), высокий 34,54% ($\chi2$=6,13 p=0,0133) случаев ; уровень личностной тревожности низкий в 20,0% ($\chi2^*$=0,13 p=0,7216), умеренный в 50,91% ($\chi2$=2,96 p=0,0855), высокий в 29,09%($\chi2$=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 6.5).

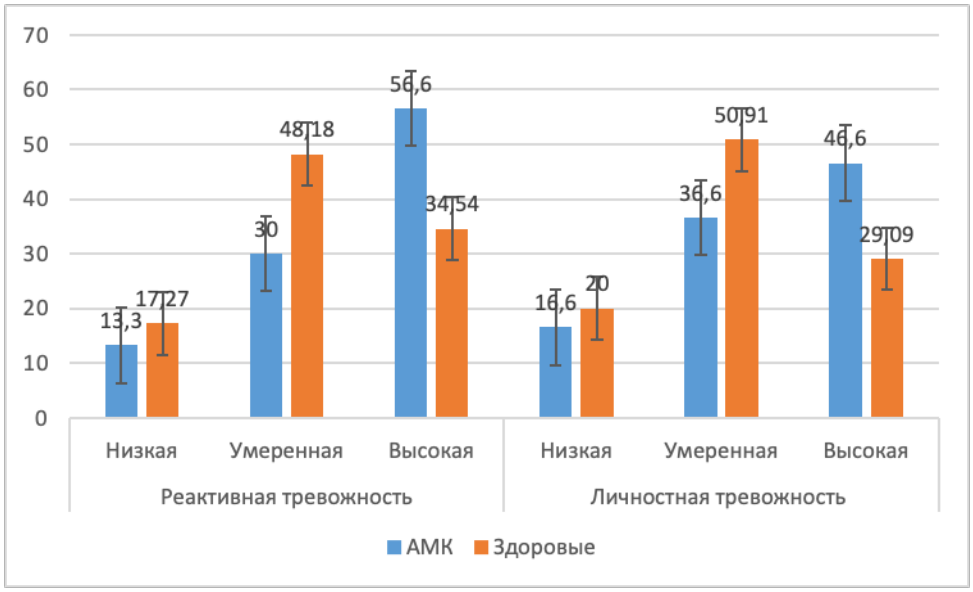


Рисунок 6.5 – Уровень реактивной и личностной тревожности у девочек с АМК и группы контроля

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 Erα, 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 6.1.

Таблица 6.1 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)

Был проведен анализ логистической регрессии, позволяющий выявить прогностическую значимость анализируемых переменных в отношении возникновения АМК таблица 6.2. Для анализа использовали последовательное включение переменных в модель, критерием включения являлся уровень статистической значимости < 0.05. 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 6.2 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	

Модель имеет вид $P = \frac{e^{(-0.997-2.384x_1+1,497x_2+1.742x_3+2.871x_4)}}{1+e^{(-0.997-2.384x_1+1,497x_2+1.742x_3+2.871x_4)}}$, (6.1)

где х1 –наличие аллели А полиморфизма rs2228480 в гене ESR1, х2 – ВВ беременных, х3 – наличие миомы матки у мамы, х4 – 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), заключительным этапом которой было проведение профилактической программы, рассчитанной на 12 месяцев лечебно-диагностических мероприятий. 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, которым был назначен симптоматический гемостаз ингибиторами фибринолиза транексамовая кислота 1000 мг в сутки 5 дней, им с

целью профилактической коррекции был назначен препарат железа протеин сукцинилат 800 мг в сутки на 6 месяцев.

Вторая группа сравнения 26 пациенток с диагнозом АМК, у которых был применен был применен гормональный гемостаз эстроген-гестагенными препаратами 30 мкг этинилэстрадиола, 3,0 мг дроспиренона на 3 месяцев и препарат железа протеин сукцинилат 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 ± 0,8 дня до 5,2 ± 0,9 дня, также они отметили повышение работоспособности и социальной активности, уменьшение физической слабости во время менструации.

Постгеморрагическая анемия на фоне аномальных рецидивирующих маточных кровотечений при поступлении была зафиксирована в 79,4% случаев. Отмечалась также положительная динамика показателей клинического анализа крови: на фоне приёма препаратов железа. Средняя концентрация гемоглобина увеличилась до 108,4 ± 3,4 г/л через месяц после лечения и до 120,5 ± 1,9 г/л через 3 месяца после лечения, 125±2,4 г/л по сравнению с 95,65 ± 1,8 г/л до лечения.

Рецидивы кровотечений в первые три месяца приема 30 мкг этинилэстрадиола, 3,000 мг дроспиренона не были отмечены.

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, работоспособности и сексуальной жизни) ($p>0,05$).

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

Таблица 5.4 – 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%)

Из таблицы 5.4 видно, что после начала профилактики количество рецидивов резко снизилось с 100,0% до 2,0% через 6 месяца. Однако с течением времени наблюдается постепенный рост числа рецидивов, достигший 14,0% к 12-му месяцу.

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 5.4).

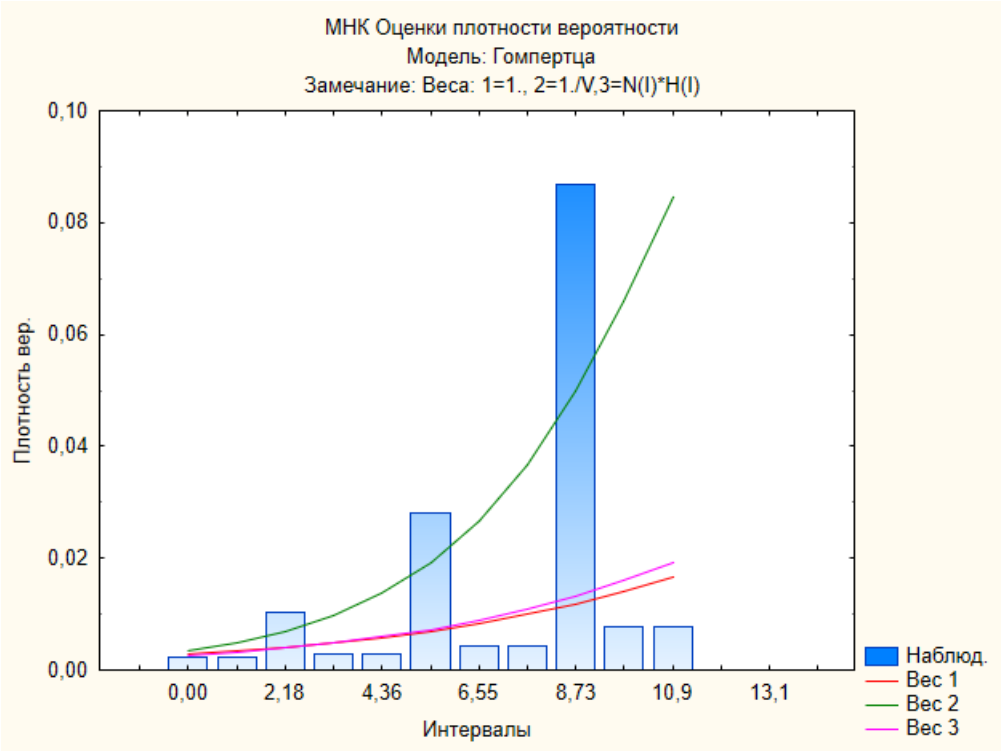


Рисунок 5.4 – Графическая оценка плотности вероятности рецидивов

Таким образом полученные результаты демонстрируют, что профилактические мероприятия оказывают положительное влияние на снижение частоты рецидивов АМК у девочек. Несмотря на то, что все пациентки имели кровотечения в начале исследования, динамика уменьшения рецидивов в течение 12 месяцев подтверждает эффективность применённой профилактики

Функция выживаемости показывает, что большая часть пациенток сохраняет состояние без рецидивов на протяжении года после профилактики. Рост функции риска и плотности вероятности с течением времени отражает естественную динамику заболевания, однако низкие абсолютные значения этих функций свидетельствуют о контролируемом уровне рецидивов.

Модель Гомпертца, использованная для анализа, адекватно описывает процесс изменения интенсивности рецидивов, что подтверждается статистической значимостью параметров и хорошей подгонкой модели к данным. Это позволяет рекомендовать данный

подход для оценки эффективности профилактических мероприятий в клинической практике.

Для выбора метода проведения статистического анализа изменения показателей HGB, ферритин 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. Коэффициент вариации снижается со временем, что может говорить об уменьшении разброса значений и более стабильном эффекте лечения.

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 наблюдалось 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. Однако, статистически значимых изменений в уровне ферритина не было выявлено (p-value = 0,533798, что больше 0,05).

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 проведения 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 использовались препараты железа (n=24). Подгруппа-Fe+ЭГП - для профилактики использовались 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 5.14 и на рисунке 5.10.

Таблица 5.14 - 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	χ^{2*}=0,0085 p=0,9264	χ^{2*}=0,0177 p=0,8942
Через 6 месяцев	1	1	0	χ^{2*}=0,3536 p=0,5521	χ^{2*}=0,0177 p=0,8942
Через 9 месяцев	6	0	1	**χ^{2*}=5,9841 p=0,0144**	**χ^{2*}=4,1376 p=0,0419**
Через 12 месяцев	9	3	2	**χ^{2*}=4,2864 p=0,03842**	**χ^{2*}=6,7187 p=0,0095**
ИТОГО:	17	4	3	**χ^{2*}=17,7708 p=2,4918 e^{-05}**	**χ^{2*}=21,9250 p=2,8351 e^{-06}**

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

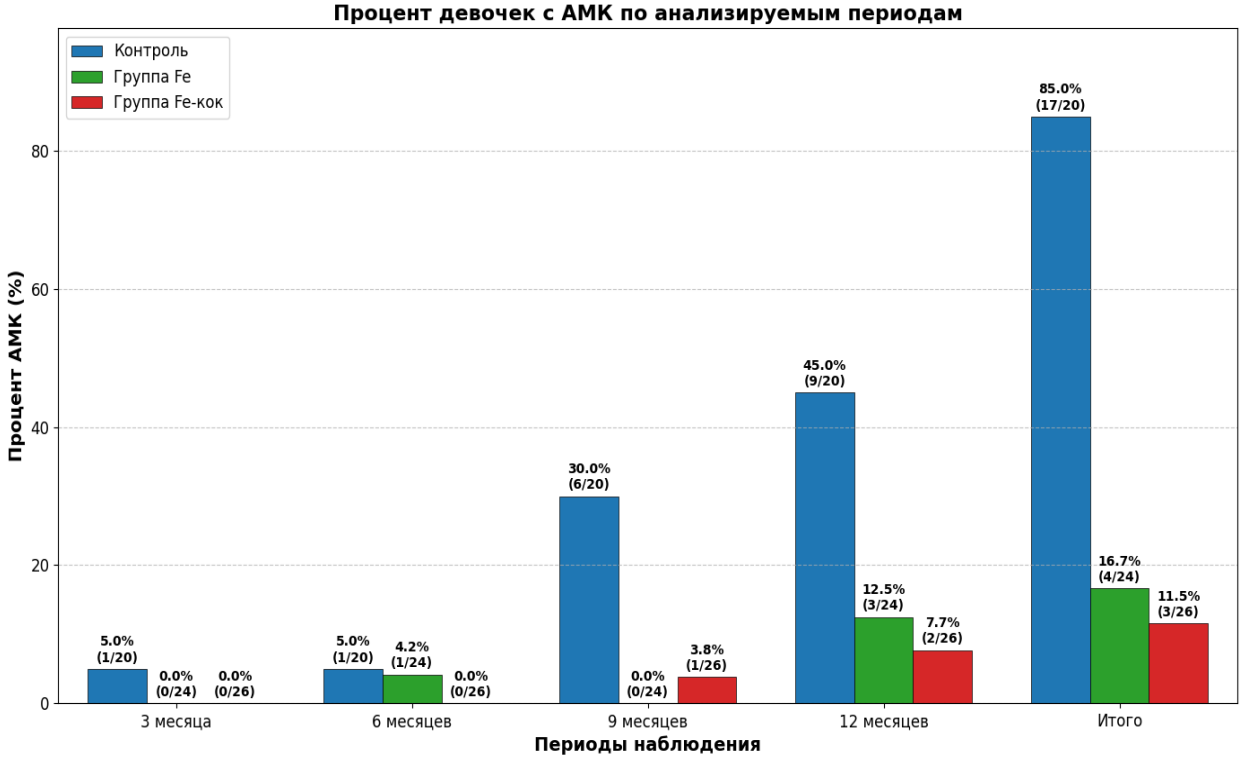


Рисунок 5.10 – АМК у девочек за анализируемый период (%)

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 оказали отсутствие статистически значимых различий между контрольной группой и подгруппой-Fe (χ^{2*}=0,0085, p=0,9264), а также между контрольной группой и подгруппой – Fe+ЭГП (χ^{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 (χ^{2*}=0,3536, p=0,5521), а также между контрольной группой и подгруппой – Fe+ЭГП (χ^{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 χ^{2*}=4,1376 и p=0,0419. В подгруппе Fe рецидивов АМК не было отмечено, что также обеспечило статистически значимые различия - χ^{2*}=5,9841 и p=0,0144.

Рецидивы АМК через 12 месяц 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 (χ^{2*}=43864, p=0,03842), а также между контрольной группой и подгруппой-Fe+ЭГП (χ^{2*}=6,7187, p=0,0095).

Итоговый анализ кумулятивных частот рецидивов АМК за все периоды наблюдения позволили выявить существенные различия в частотах АМК 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 наличие статистически значимых различий между контрольной группой и подгруппой-Fe (χ^{2*}=17,7708, p=2,4918 e^{-05}), а также между контрольной группой и подгруппой Fe+ЭГП (χ^{2*}=21,9250, p=2,8351 e^{-06}).

Значение e^{-05} и e^{-06} является числом Эйлера, основанием натурального логарифма (e=2,71828…) и показывает количество нолей после запятой.

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.

С целью подтверждения полученных результатов контрольной группы и основных подгрупп были рассчитаны показатели:

- ЧБИЛ – частота благоприятного исхода лечения, т.е. доля девочек с отсутствием рецидива АМК;
- RR – относительный риск, показывающий отношение частоты рецидивов в основной группе к частоте рецидивов в контрольной группе;
- ПОП – повышение относительной пользы – снижение относительного риска (в %) рецидива АМК в основной группе по сравнению с контрольной группой.
- ПАП – разница в частотах рецидивов АМК в основной и контрольной группах;

- OR (нет АМК) – отношение шансов, т.е. отношение шансов отсутствия рецидивов АМК в основной группе к шансам в контрольной группе;
- OR (есть АМК) – отношение шансов наличия рецидивов АМК в основной группе к шансам наличия АМК в контрольной группе.

Для каждой аналитической метрики были рассчитаны 95% доверительные интервалы.

Указанные показатели были использованы для сравнительной оценки: контрольной группы и подгруппы-Fe, контрольной группы и подгруппы-Fe+ЭГП, подгруппы-Fe и подгруппы-Fe+ЭГП.

Результаты сравнительной оценки эффективности профилактических мероприятий у девочек, входивших в подгруппу-Fe, по сравнению с контрольной группой представлены в таблице 5.15

Таблица 5.15 – 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]

Как показали результаты проведенного анализа, частота отсутствия рецидивов АМК в подгруппе-Fe составила 83,3% (95% ДИ [63,5%–94,2%], что существенно выше аналогичного показателя в контрольной группе – 15,0% (95% ДИ [3,2%–37,9%]). Отсутствие наложения значений доверительных интервалов (ДИ) свидетельствует о наличии статистически значимых различий между группами.

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. 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 $p< 0,05$.

Значение показателя ПАП = 0,683 указывает, что абсолютная разница в частотах отсутствия рецидивов АМК в подгруппе-Fe и контрольной группе составляет 68,3% в пользу в подгруппы-Fe. Это говорит о том, что для достижения одного дополнительного исхода (отсутствия АМК) необходимо провести профилактическое мероприятие 1,46 девочкам (1 / 0,683), что подтверждает высокую эффективность проведенных профилактических мероприятий.

В виду того, что результат профилактических мероприятий является дихотомическим показателем («есть АМК», «нет АМК») показатель OR был рассчитан для шансов «отсутствие рецидивов АМК» и «наличие рецидивов АМК».

Значение показателя OR = 28,333 говорит о том, что шансы на «отсутствие рецидивов АМК» в подгруппе-Fe в 28,3 раза выше, чем в контрольной группе. Так как нижняя граница доверительного интервала не включает единицу (95% ДИ [5,550–144,700] и 5,50 > 1) , это свидетельствует о высокой статистической значимости различий между группами.

Результаты оценки эффективности профилактических мероприятий в подгруппу-Fe+ЭГП и контрольной группе представлены в таблице 5.16.

Таблица 5.16 – Сравнительная оценка эффективности профилактических мероприятий в подгруппе-Fe+ЭГП по сравнению с контрольной группой

Показатели	**Значения показателя**	**95% границы ДИ**
ЧБИЛ – контрольная группа	0,150	[0,032–0,379]
ЧБИЛ – подгруппа-Fe	0,885	[0,699–0,975]
RR	7,367	[2,502–21,700]
ПАП	0,735	[0,536–0,934]
OR – «нет АМК»	43,444	[7,790–242,100]
OR – «есть АМК»	43,444	[7,790–242,100]

По результатам исследования частота отсутствия рецидивов АМК в подгруппе-Fe+ЭГП составила 88,5% (95% ДИ [66,9%–97,5%], что значительно выше аналогичного показателя в контрольной группе – 15,0% (95% ДИ [3,2%–37,9%]). Отсутствие наложения значений доверительных интервалов (ДИ) подтверждают наличие статистически значимых различий между группами.

Значение RR = 7,367 говорит о том, что вероятность снижения рисков рецидивов АМК в подгруппе-Fe+ЭПГ в 7,4 раза выше, чем в контрольной группе. 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 $p< 0,05$.

Значение показателя ПАП = 0,735 указывает, что абсолютная разница в частотах отсутствия рецидивов АМК в подгруппе-Fe+ЭГП и контрольной группе составляет 73,5% в пользу в подгруппы-Fe+ЭГП. Следовательно, для достижения одного дополнительного исхода (отсутствия АМК) необходимо провести профилактическое мероприятие 1,36 девочкам (1 / 0,735), что подтверждает высокую эффективность проведенных профилактических мероприятий в подгруппе-Fe+ЭГП.

Значение показателя OR = 43,4444 говорит о том, что шансы на «отсутствие рецидивов АМК» в подгруппе-Fe+кок в 43,4 раза выше, чем в контрольной группе. Так как нижняя граница доверительного интервала не включает единицу (95% ДИ [7,790–242,100] и 7,79 > 1) , это говорит о высокой статистической значимости различий между группами.

На завершающем этапе была проведена сравнительная оценка эффективности профилактических мероприятий в основной группе девочек – подгруппе-Fe и подгруппе- Fe+ЭГП. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 5.17.

Таблица 5.17 – 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]

Проведенный сравнительный анализ двух видов профилактических мероприятий в подгруппе-Fe и подгруппе-Fe+ЭГП не выявил статистически значимых различий в частотах отсутствия рецидивов АМК у девочек. В подгруппе-Fe показатель ЧБИЛ составил 83,3%, в подгруппе-Fe+ЭГП – 88,5%. Следует отметить, что границы 95% доверительных интервалов показателя ЧИБЛ в обеих группах имеют значительное перекрытие (подгруппа-Fe 95% ДИ [0,635–0,942], в подгруппе-Fe+ЭГП 95% ДИ [0,359–5,790]), что свидетельствует об отсутствии значимых различий между подгруппами.

Для точной количественной оценки положительных результатов профилактических мероприятий рассчитан показатель относительного риска (RR). Значение RR = 1,444 говорит о том, что вероятность

отсутствия рецидивов АМК в подгруппе-Fe+ЭГП в 1,4 раза выше, чем в подгруппе-Fe. 95% доверительный интервал показателя RR включает в себя единицу (95% ДИ [0,359–5,790] и 0,359 < 1), что подтверждает отсутствие статистический значимости между подгруппами.

Этот же вывод подтверждает и показатель ПАП = -0,051 (95% ДИ [-0,142 –0,245]). Значение показателя ПАП подтверждает присутствие не значительной разницы в пользу подгруппы-Fe+ЭГП. Однако, границы доверительного интервала, включающие ноль (95% ДИ [-0,142 –0,245]) свидетельствует об отсутствии статистической значимости выявленной разницы между подгруппами по показателю ПАП.

Значение показателя OR = 0,652 говорит о том, что шансы на «отсутствие рецидивов АМК» в подгруппе-Fe+кок в 0,7 раза выше, чем в подгруппе-Fe. Так как границы доверительного интервала включает единицу (95% ДИ [0,135–3,147] и 0,135 < 1) , это говорит о том, что шансы на отсутствие рецидива АМК в подгруппах статистически не различаются.

Этот вывод подтверждается показателем OR для противоположного результата («есть АМК»), который является обратной величиной. Граница 95% доверительного интервала также включают единицу (95% ДИ [0,318–7,407] и 0,318 < 1), что свидетельствует о не достижении статистической значимости.

Таким образом, проведенные мероприятия (рисунок 5.1) 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 персонифицированной 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 персонифицированных 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 и восстановления менструальной функции и формирование длительной ремиссии.

ВЫВОДЫ

1. Факторами ассоциированными с риском развития АМК пубертатного периода явились: высокая встречаемость нарушений менструального цикла (χ^{2*}=18,7 p<0,0001); миомы матки (χ^2=8,73 p=0,0031); угрозы прерывания беременности (χ^2=9,09, p=0,0026), преждевременных родов (χ^{2*}=7,81 p=0,0052), инфекции передаваемые половым путем (χ^{2*}=11,61 p=0,0006); хронической никотиновой интоксикации (χ^{2*}=7,09 p=0,0078) у матерей в группе девочек с АМК, а также: сон менее 9 часов (χ^{2*}=21,56 p<0,00001), задержка психического и физического развития на первом году жизни (χ^{2*}=4,07 p=0,0437), высокие психологические (χ^{2*}=11,00 p=0,0009) и физические нагрузки (χ2*=6,09 p=0,0136), высокий уровень реактивной (χ2=17,64 p<0,00001) и личностной тревожности (χ2=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 А 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 сукцинилат 800 мг в 5 раз, а в группе, которая принимала комбинацию: железа протеин сукцинилат 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 комплементарной терапии препаратами железа (железа протеин сукцинилат) с дальнейшим противорецидивным лечением в течении 3 менструальных циклов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМК – аномальное маточное кровотечение
АМК ПП – аномальное маточное кровотечение пубертатного периода
УЗИ – ультразвуковое исследование
ВИП – вазоинтестинальный пептид
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ДГЭА- С – дегидроэпиандростерона-сульфата
ПРЛ – пролактина
Д-АЛК – Д-аминолевулиновой кислоты
ХЭ – химических элементов
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
АКТГ – адренокортикотропный гормон
ГС – гипоталамический синдром
АТФ – натрия аденозинтрифосфат
ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода
NOS3 – ген, кодирующий фермент эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS)
СЗРП – синдром задержки роста плода
HESC – секреторные стромальные клетки эндометрия тканевых гемостатических факторов
ТФ – тканевого фактора основного фактора локальной коагуляции,
PAI-1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена-1
ТФР – трансформирующего фактора роста
ММР – матриксных металлопротеиназ
VII фактора свертывания крови - проконвертин
ИЛ (IL) – интерлейкина
NK – натуральные киллеры
ФНО (TNF) – фактор некроза опухоли
СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста
HIF-1α – гипоксия-индуцирующего фактора 1α
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
Ang-2 – ангиопоэтина-2
М – микровезикулы
ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания
PR – рецептор прогестерона
NR3C3 – член 3 группы С подсемейства 3 ядерных рецепторов, внутриклеточный белок, активируемый прогестероном
ERα – альфа-рецептор эстрогенов (NR3A1 член 1 группы А подсемейства 3 ядерных рецепторов)
ERβ – бета-рецептор эстрогенов, также известный как NR3A2 (член 2 группы А подсемейства 3 ядерных рецепторов
ApoA-1 – аполипопротеин А1
ССЗ – сердечно-сосудистых заболеваний
ЕМТ – эпителиально-мезенхимальный переход

FSHR – рецептора фолликостимулирующего гормноа
PGR – ген рецептора прогестерона
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
АД – артериальное давления
ЧСС – частоты сердечных сокращений
МНО – международное нормализованное отношение
ПТИ – протромбиновый индекс
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ПЦР-РВ – полимеразной цепной реакции в реальном времени
ОШ – отношения шансов
ДИ – доверительного интервала
ПЭ – преэклампсия
ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность
ВВ – вульвовагинит
СПЯ – синдром поликистозных яичников
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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасова С. Г. Онкологические заболевания и растворимый Fas / С. Г. Аббасова, М. Н. Об-ушева, Л. К. Овчинникова, М. А. Дигаева, У. Р. Мамедов, Д. Н. Кушлинский, Т. А. Бритвин, И. А. Казанцева, К. А. Бахоева, М. М. Высоцкий, В. М. Липкин, М. И. Давыдов // Endosk Hir. 2010. Vol. 1, N 32. P. 32-37.
2. 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. - 2024. - № 4. - С. 109-113.
3. Адамян, Л.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы) / Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, И.Е. Колтунова [и др.] // Проблемы репродукции. - 2020. - Т. 22. - №6. - С. 19 - 23.
4. Адамян Л.В. Оценка нарушений репродуктивной функции у девочек пубертатного периода / Л.В. Адамян, М.Г. Салий, И.Ю. Налимова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2019. - № 12. - С. 19-13.
5. Адамян, Л.В. Современные методы лечения маточных кровотечений пубертатного периода в ургентной гинекологии (обзор литературы) / Л.В. Адамян, Е.А. Богданова, Т.М. Глыбина [и др.] // Проблемы репродукции. - 2018. - № 1. - С. 18-21.
6. Андреева В.О. НМЦ у девочек-подростков с нервной анорексией / В.О. Андреева // Репродуктивные технологии / Ростов-на-Дону. – 2021. – С.40.
7. Арсланян К.Н. Еще один взгляд на лечебные аспекты применения комбинированных оральных контрацептивов / К.Н. Арсланян, Г. Р. Байрамова // Акушерство и гинекология / Москва / 2016 – С. 5.

8. Бабичев В.Н. Нейрогуморальная регуляция репродуктивной системы/ В.Н. Бабичев. — М.; Отдел научно-техн. информации Пущинского научного центра РАН, 1995. 225 с.
9. Бабичев В.Н. Состояние и перспективы нейроэндокринных исследований в физиологии репродуктивной системы/ В.Н. Бабичев // Проблемы эндокринологии.- 2017,- №6. С.6-12.
10. Бабичев В.Н. Витамины и их роль в функционировании репродуктивной системы/ В.Н. Бабичев, Т.В. Ельцева // Проблемы эндокринологии.-1993.-№2. С.51-54.
11. Баранов А.А. Особенности репродуктивного здоровья современных девочек-подростков / А.А. Баранов // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2017. - № 4. - С. 14
12. Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС, 2002.
13. Башмакова Н.В., Мелкозёрова О.А., Данькова И.В., Волкова Е.В., Чистякова Г.Н. Маркеры дисфункции эндотелия при аномальных маточных кровотечениях пубертатного периода у девочек, рожденных с задержкой внутриутробного роста. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;15(2):19-24.
14. Bashmakova NV, Melkozerova OA, Dankova IV, Volkova EV, Chistiakova GN. Endothelial dysfunction markers in abnormal uterine bleeding in pubertal girls born with intrauterine growth retardation. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2015;15(2):19-24. (In Russ.)
15. https://doi.org/10.17116/rosakush201515219-24
16. Богданова Е.А. Этиология, патогенез и клиника маточных кровотечений пубертатного периода (обзор литературы) / Е.А. Богданова, Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская // Проблемы репродукции. - 2021. - № 5. - С. 15 -17.

17. Будкевич Е.В. Механизмы нарушения суточных ритмов нейрогуморальной регуляции / Е.В. Будкевич // Неврология. – 2020. – С. 25.
18. Быстрицкая Т.С. Репродуктивный потенциал девочек и девочек-подростков Амурской области / Т.С. Быстрицкая, С.А. Филатов, Д.С. Лысяк // Амурский медицинский журнал. - 2017. - № 2. - С. 42-46.
19. Веселова Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода / Н.М. Веселова;/ Медицина и фармация. – Москва, 2014. - 12 с.
20. Вихляева Е.М. Современные аспекты изучения гиперпластических процессов репродуктивной системы у женщин/ Е.М. Вихляева // Охрана материнства. - 2010.- 15 с.
21. Вовк И.Б. Лечение тяжёлых форм пубертатных маточных кровотечений/ И.Б. Вовк, Т.Д. Задорожная и др. // Репродуктивное здоровье женщины. 2015. – №2 – С. 13 – 14.
22. Гармаш О.И Функциональные отклонения вегетативной нервной системы у девочек с гинекологической патологией и их динамика под влиянием санаторно-курортного лечения / Гармаш О.И., Курганова А.В., Татаурова В.П., Гаврилова О.Ф. // Вестник восстановительной медицины. – № 4 (98). – 2020
23. Гуркин Ю.А. Факторы риска аномальных маточных кровотечений. - Москва: Издательство " Медицина", 2017. - 205 с.5.
24. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. - 2015. Гинекология - 15 с.
25.. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей. - М., 2009 - 692 - 696 с.
26. Гуркин. Ю.А. Основы ювенильного акушерства / Ю.А. Гуркин, Л.А., Суслопаров, Е.А. Островская - СПб: Фолиант, 2019 - 35с.

27. Гуркин Ю.А. Дисфункция яичников у девочек и девушек: Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, терапии, диспансеризации: Автореф. дисс. . докт. мед. наук. Ю.А. Гуркин. Ленинград. - 1986. - 38 с.
28. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков/ Ю.А. Гуркин. СПб: Фолиант, 2000. - 574 с.
29. Гуркин Ю.А. Учёт особенностей антенатального развития при диагностике и лечении овариальных расстройств у девочек Ю.А. Гуркин //Тезисы докладов XIV Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. М., 1983. — С. 63
30. Гуркина Е.Ю. Особенности течения препубертатного и пубертатного периода у девочек с врождённой гиперплазией коры надпочечников: Авто-реф. дисс. . канд. мед наук/Е.Ю. Гуркина. СПб., 2002. - 23 с.
31. Гомболевская, Н.А Репродуктивный потенциал девочек и девочек-подростков / Н.А. Гомболевская, С.А. Филатов, Д.С. Лысяк // Амурский медицинский журнал. - 2017. - № 2. - С. 42-46.
32. Данькова, И.В., Особенности гормонально-метаболических показателей у девочек с различными вариантами течения гипоталамического синдрома / И.В. Данькова // Фундаментальные исследования. - 2017. - № 4. - С. 4-7.
33. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Филатова Л.А., Нариманова М.Р. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2020; 1: 55-60.
34. Довжикова И.В. Прогестерон в плаценте при беременности, осложненной обострением герпес-вирусной инфекции // Фундаментальные исследования. 2010. №4. С.44-49.
35. Ильясова А.П., Ильясов П.В., Лимарева Л.В., Грищук Я.К. Калькулятор Генетических Ассоциаций. Свидетельство о

регистрации программы для ЭВМ RU 2023687916, 19.12.2023. Заявка № 2023687371 от 04.12.2023].

36. Казакова А.В. «Способ прогнозирования бактериального вульвовагинита у девочек в зависимости от стадии полового развития согласно шкале Танера / А.В. Казакова, Е.В. Уварова, Л.В. Лимарева, А.А. Трупакова, А.И. Мишина // Вестник РГМУ. – Москва – 2019.
37. Калашникова И.В. Патогенетически значимые факторы аномальных маточных кровотечений в пубертатном периоде / Калашникова И.В. // Медицина. – 2016 – С 18.
38. Каюшева И.В. Дифференциальная диагностика гипоталамического синдрома пубертатного периода/И.В. Каюшева //Педиатрия. 1984. - №5. -С.58-60.
39. Каюшева И.В. Лечение, профилактика и прогноз пубертатного юношеского диспитуитаризма/И.В. Каюшева. Учебно-методическое пособие. -Пермь, 2016,- 20 с.
40. Колчанов Н.А. Межгенные ассоциации / Н.А. Колчанов // Медицинская генетика. – Москва. – 2018. – С. 23-25.
41. Колесникова Л.И. Особенности гормонально-метаболических показателей у девочек 8-12 лет с различными вариантами течения гипоталамического синдрома / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Л.В. Рычкова // Фундаментальные исследования. - 2016. - № 5. - С. 744-747.
42. Карахалис, Л.Ю. Влияние массы тела на состояние соматического и репродуктивного здоровья подростков // Л.Ю. Карахалис, А. В. Бурлуцкая, Д. В. Сутовская [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2018. - Т.14. - N3. - С. 51-57.
43. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Рычкова Л.В. Особенности гормонально-метаболических показателей у девочек 8-12 лет с

различными вариантами течения гипоталамического синдрома // Фундаментальные исследования. - 2016. - № 5. - С. 744-747.

44. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология/ В.Ф. Коколина. - М.: Медпрактика, 2019. - 340 с.

45.. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей / В.Ф. Коколина. - М.: Медпрактика - М., 2016. - 640 с.

46. Кондриков Н.И. Структурно-функциональные основы гиперпластических изменений эндометрия женщины: Автореф. дисс. . докт. мед. наук/ Н.И. Кондриков. Москва, 1991.- 46 с.

47. Кондриков Н.И. Структурные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов//Российский медицинский журнал.-1999.-том1,-№1.- С. 12-15.

48. Коколина В.Ф. Репродуктивная система у девочек /. В.Ф. Коколина Москва, 2017. - 47 с.

49. Коколина В.Ф. Аномальные маточные кровотечения у девочек/ В.Ф. Коколина. -М.: Медик, 2017. 16 с.

50. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков/ В.Ф. Коколина М.: Медицина и наука. - 2018. - 27 с.

51. Коколина В.Ф. Гинекология детского возраста/В.Ф. Коколина. М.: Мед-практика. - 2013. - 28 с.

52. Коколина В.Ф. Маточные кровотечения пубертатного периода. Пособие для врачей. - М.: «Адамантъ»,2017.-40с.

53. Кузнецова И.В. Возрастные аспекты комбинированных оральных контрацепции // Русский медицинский журнал. - 2009. - №1. - 20-23 с.

54. Кузнецова М.Н. Ювенильные маточные кровотечения //Руководство по эндокринной гинекологии под ред. Е.М.Вихляевой. - М., МИА.-2016.-С.274-292.

55. Кулаков В.И., Богданова Е.А. Руководство по гинекологии детей и подростков - М.: Триада-Х, 2005. - 332 с.
56. Кулаков В.И., Кузнецова М.Н., Мартыш Н.С. Ультразвуковая диагностика в гинекологии детского и подросткового возраста. - М.: Медицина, 1994. - 112с.
57. Кулаков В.И. Основные тенденции репродуктивного здоровья девочек в современных условиях // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2005. № 1.-22-26 с.
58. Куликов А.М. Заболевания внутренних органов при расстройствах менструального цикла в пубертатном периоде: дис. ... д-ра мед. наук: Спб МАПО. - 1999.- 345 с.
59. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 – С. 501
60. Левенец С.А. Особенности становления функции половой системы:/ С.А. Левенец. // медицина 2018. - 11 с.
61. Линева О.И., Филиппова Т.Ю., Лашкина А.А. Холистическая модель охраны репродуктивного здоровья. Самара : Акцент, 2007. 205 с.
62. Логинова О.Н. Кровотечения пубертатного периода и мутации в системе гемостаза / Логинова О.Н., Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Арсланян К.Н. // «Репродуктивная медицина». - М., 2020. - С. 25-27.
63. Лободина И.М. Диагностическое применение компьютерной морфометрии тромбоцитов при маточных кровотечениях у подростков / Лободина И.М. [и др.] // Проблемы репродукции. — 2008. — Т.14, №3. — С. 43-47
64. Крупко — Большова Ю.А. Гинекологическая эндокринология девочек и девушек. - Киев, 1986. 184 с.

65. Максимова Т.М. Здоровье населения и социально-экономические проблемы общества / Т.М. Максимова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2018. - № 1. - С. 3-7.
66. Мелкозерова О.А. Молекулярно-генетические предикторы аномальных маточных кровотечений у девочек, рожденных с СЗРП / О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, Т.Б. Третьякова и др. // Акушерство и гинекология. – 2019.
67. Михайлин Е.С. Особенности репродуктивного здоровья современных девочек-подростков (аналитический обзор) / Е.С. Михайлин, Л.А. Иванова, А.Г. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2016. - № 2.
68. Петров И.М. Современные особенности питания и иммунная система / Петров И.М., Гагина Т.А. // Медицина. - №6 . – 2017. С. 16-18.
69. Савельева Г.М. Оценка аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков / Г.М. Савельева, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2017. - № 2. - С. 10-11.
70. Серов В.Н., Орджоникидзе Н.В. Анемия — акушерские и перинатальные аспекты / Медицина // 2018. - № 12. - С. 14-16.
71. Серов В.Н. Нейроэндокринные нарушения менструального цикла/ В.Н. Серов, А.А. Кожин, Х.С. – Медицина 2017. - 13 с.
72. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Яцык С.П., Тин И.Ф., Гераськина С.Г. аномальное маточное кровотечение пубертатного периода — состояние гормонального фона. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(4):136-139. https://doi.org/10.15690/vsp.v13i4.1098
73. Сирота О.М., Момот А.П., Фадеева Н.И. Медикаментозная коррекция системы гемостаза при хирургическом лечении

геморрагической формы апоплексии яичника. Бюллетень сибирской медицины. 2008. Приложение 2 Актуальные вопросы педиатрии и гемостазиологии, г. Новосибирск, 1—2 октября 2008 г.-С.139-145

74. Сонова М. М. Прогестерон и миома матки. Обзор литературы/ Логинова О.Н., Сонова М.М., Арсланян К.Н // Здоровье и образование. – 2018. – С.7
75. Ч. Спилбергер // Психология: Биографический библиографический словарь / Под ред. Н. Шихи, Э. Дж. Чепмана, У. А. Конроя. СПб.: Евразия, 1999.
76. Султанова Д.А., Петров Ю.А., Елесина И.Г., Чеботарева ІО.ІО. Эхографические особенности при нарушении менструального цикла в подростковом периоде// Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - М., 2013. — С.396-397
77. Терещенко И.В. Гипоталамический пубертатный синдром: этиология, патогенез, принципы терапии/ И.В. Терещенко. Москва // 2015. Медицина - 16 с.
78. Терещенко И.В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде/ И.В. Терещенко. М.: НПО Союзмединформ, 2015. -66 с.
79. Терещенко И.В. Современные проблемы лечения ожирения/ И.В. Терещенко//Проблемы эндокринологии. 1993. - №2. - С.57-60.
80. Ткаченко J1.B. Трехэтапный метод лечения ювенильных маточных кровотечений // Научно-информационный специализированный медицинский журнал. - 2016. Женское здоровье.- С. 12-13.
81. Чеботарева Ю.Ю. Петров Ю.А., Султанова Д.А., Елесина И.Г., Колодяжная Е.Г. Некоторые особенности полового развития и гормональный статус девочек-подростков при первичной дисменорее // Научная конференция «Особенности

формирования висцеральной боли»/ Материалы конференции (28 марта 2013 г.). - Ростов-н/Д.: Учебная типография ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2013, —С.39-43

82. Султанова Д.А., Петров Ю.А., Чеботарева Ю.Ю. Некоторые особенности безмедикаментозного лечения при маточных кровотечениях пубертатного периода // Материалы VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине,-М., 2014 —С.215-217.
83. Султанова Д.А., Петров Ю.А., Чеботарева Ю.Ю. Бионеорганическая диагностика микроэлементозов и их роль при нарушениях менструального цикла у девочек-подростков // Материалы VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. —М., 2014 - С.217-219.
84. Султанова Д.А., Петров Ю.А. Микроэлементозы при маточных кровотечениях пубертатного периода// Юбилейный Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь — в эпицентре женского здоровья» Сборник тезисов. -М., 2014 — С.304-306.
85. Султанова Д.А., Петров Ю.А. Микроэлементозные расстройства при аномальных маточных кровотечениях у девочек-подростков// Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения: Материалы II региональной научно-практической конференции — Ростов-н/Д, 2014. — С.126.
86. Султанова Д.А., Петров Ю.А. Некоторые особенности рефлексотерапии при аномальных маточных кровотечениях // Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения: Материалы II региональной научно-практической конференции — Ростов-н/Д, 2014. — С.127
87. Трупакова А.А. Анализ факторов риска гинекологических заболеваний детского возраста / А.А. Трупакова, А.А. Мишина,

А.В. Казакова, О.И. Линева // SCIENTIFIC RESEARCH OF THE SCO COUNTRIES: SYNERGY AND INTEGRATION. – Пекин. – 2020.

88. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Рациональная терапия и современные принципы диагностики железодефицитных состояний в акушерско-гинекологической практике / Медицинский вестник // 2019. - № 1. - С. 13-15.
89. Уварова Е.В. Здоровье населения и социально-экономические проблемы общества / Е.В.Уварова, В.И. Кулаков // Проблемы детской гинекологии в современном обществе. - 2024. - № 2. - С. 3-4.
90. Уварова Е.В. Клиническое значение применения препарата Транексам для остановки маточного кровотечения в пубертатном периоде / Е.В. Уварова, И.М. Лободина, Н.М. Веселова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2021. — №1. — С.9
91. Уварова Е.В., Веселова Н.М., И.М. Лободина. Патомимические нарушения при маточных кровотечениях у подростков/ Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016.- №5. — С.55
92. Уилсон П. Гинекологические заболевания: справочник / П. Уилсон; под ред. В. Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 56 с.
93. Федина Е. В. Значение исследования системы гемостаза для выбора тактики ведения больных репродуктивного периода с гиперпластическими процессами эндометрия: автореф. дис. …канд. мед. наук / Е. В. Федина; Моск. мед. акад. им. И.М.Сеченова. — М., 2017. — 26 с.
94. Яглов В.В. Маточные кровотечения и гемостаз /В.В. Яглов // Consilium medicum. Гинекология. 2007. - Т. 9, №6. - С. 24 - 28.

95. Ali S.M. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia / S.M. Ali, A. Leanos-Miranda et al. // J. Hypertens. - 2015. - Vol. 30, N 11. - P. 21-22.

96. Adachi S., Tajima A., Quan J. et al. Meta-analysis of genome-wide association scans for genetic susceptibility to endometriosis in Japanese population. J Hum Genet. 2020;55(12):816-21. https://doi.org/10.1038/ jhg.2010.118.

97. AH G, Donati V, Loggini B. et al. Different estrogen receptor beta expression in distinct histologic subtypes of lung adenocarcinoma. Hum Pathol 2008; 39: 10:1465—1473.

98. Alleyne, A. T. and Bideau V. S. “Haplotypes of CYP1B1 and CCDC57 Genes in an Afro-Caribbean Female Population with Uterine Leiomyoma”. Molecular Biology Reports. Vol. 46, no. 3. 2019.

99. Audet MC, Moreau M, Koltun WD. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2347-54.

100. Babaki, A., E. Zare Mehrjardi, R. Dehghani Firouzabadi, A. Aflatoonian and S. M. Seifati (2018). "Relationship between MspI polymorphism of CYP1A1 gene and the risk of endometriosis in an Iranian population: A case-control study." Int J Reprod Biomed 16(10): 637-640.

101. Bauman D. Diagnostic methods in pediatric and adolescent gynecology. - Endocrine development - 2019 - Vol. 14. - P. 10-15.

102. Barker D. J. The developmental origins of chronic adult disease // Acta Paediatr. 2018.

103. Black A, Fleming N, Pymar H, Brown T, Smith T. Combined hormonal contraception. In: Canadian contraception consensus SOGC Clinical Practice Guidelines, No. 143: Part 2 of 3, March 2004. JOGC 2004;26:219-36.

104. Biswas Shivhare, S., Q. Lu, D. Sun, H. Hou, J. N. Bulmer, B. A. Innes, D. K. Hapangama and G. E. Lash (2022). "Platelet-derived growth factor BB is reduced in endometrial endothelial cells of women with abnormal uterine bleeding-endometrial disorder." Reprod Biomed Online 45(3): 531-543.

105. Bitzer J., Heikinheimo O., Nelson A.L. et al. Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature. Obstet. Gynecol. Surv. 2015; 70 (2): 115-130.

106. Bofill Rodriguez M., Lethaby A., Grigore M. et al. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. Cohrane Database Syst. Rev. 2019; 1 (1): CD001501.

107. Bofill Rodriguez M., Lethaby A., Low C., Cameron I.T. Cyclic progestogens for severe menstrual bleeding. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; 8: CD001016. Lethaby A., Wise M.R., Weterings M.A. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; 2: CD000154.

108. Bouaziz J., Mashiach R., Cohen S. et al. How artificial intelligence can improve our understanding of the genes associated with endometriosis: Natural Language Processing of the PubMed Database. Biomed Res Int. 2018;2018:6217812. https://doi.org/10.1155/2018/6217812.

109. Bryant-Smith A.C., Lethaby A., Farquhar C., Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 4: CD000249.

110. Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. AJOG 2002;186:389-95.

111. Cree I.A., White V.A., Indave B.I., Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. His-topathology. 2020; 76 (1): 151-156.

112. Chernausek, S.D. Prevalence and knowledge of heavy menstrual bleeding among gynecology outpatients by scanning a WeChat QR Code / S.D.Chernausek, , S. Su, X. Yang et al. // PLoS. One. – 2016. – Apr 2. – Vol. 15.

113. Chan S., Yiu K., Yuen P. et al: Menstrual problems and health-seeking behaviour in Hong Kong Chinese girls // Hong Kong Medical Journal.- 2019,- Vol.2.- P. 8.

114. Chu S., Mamers P., Burger H. G., Fuller P. J. Estrogen receptor isoform gene expression in ovarian stromal and epithelial tumors. J Clin Endocrinol Metab 2019; 85: 3: 1200—1205.

115. Circulating microparticles as a marker of recombinant activated FVIII (NovoSeven) efficacy in patients with FVIII or FIX inhibitors / V. Proulle [et al.] // Thromb Haemost. — 2001. — Vol. 86(7). — P. 345-347.

116. Dabbs D. J., Landreneau R. J., Liu Y. et al. Detection of estrogen receptor by immunohistochemistry in pulmonary adenocarcinoma. Ann Thorac Surg 2021; 73: 2:403—406.

117. Dakshinamoorthy, J., P. R. Jain, T. Ramamoorthy, R. Ayyappan and U. Balasundaram (2020). "Association of GWAS identified INSR variants (rs2059807 & rs1799817) with polycystic ovarian syndrome in Indian women." Int J Biol Macromol 144: 663-670.

118. Davila J., Alderman E.M. Heavy menstrual bleeding in adolescent girls // Pediatr. Ann. 2020. Vol. 49. P. 163–169.

119. Davis A, Godwin A, Lippman J, Olson W, Kafrissen M. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. Obstet Gynecol 2000;96:913-20.

120. Douma, Z., M. Dallel, W. Bahia, A. Ben Salem, F. Hachani Ben Ali, W. Y. Almawi, C. Lautier, S. Haydar, F. Grigorescu and T. Mahjoub (2020). "Association of estrogen receptor gene variants (ESR1 and ESR2) with polycystic ovary syndrome in Tunisia." Gene 741: 144560.

121. Dural Ö., Taş İ.S. et al. Management of menstrual and gynecologic concerns in girls with special needs // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2020. Vol. 12. P. 41–45.

122. Eriksson, J.G. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health // Birth Defects Res. C Embrio Today. 2017; 93: 12–18.

123. Elmaogullari, S. and Z. Aycan (2018). «Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents» J Clin Res Pediatr Endocrinol 10(3): 191-197.

124. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2009;4:CD000154.

125. Fasco M. J., Hurteau G. J., Spivack S. D. Gender-dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue. Mol Cell Endocrinol 2002; 188: 1—2: 125—140.

126. Ferrara N. Management of Menstrual and Gynecologic Concerns in Girls with Special Needs / N. Ferrara, İ.S. Taş et al. // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2020. – Feb 6. – Vol. 12. – P. 41-45.

127. Fujimoto J., Hirose R., Sakaguchi H., Tamaya T. Clinical significance of expression of estrogen receptor alpha and beta mRNAs in ovarian cancers. Oncology 2012; 58: 4: 334—341.

128. Garrido-Gómez T. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescent Girls / T.J. Garrido-Gómez, Davila, E.M. Alderman // Pediatr. Ann. – 2020. – Apr 1. – Vol. 49. – P. 163-169.

129. Gai MY, Wu LF, Su QF, Tatsumoto K.Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Feb 10; 112(2):154-7.

130. Gultekin M, Diriba^ K, Buru E, Gök9eoglu MA. Role of a non-hormonal oral anti-fibrinolytic hemostatic agent (tranexamic acid) for management of patients with dysfunctional uterine bleeding. Clin Exp Obstet Gynecol. 2009; 36(3):163-5.

131. Heidarzadehpilehrood, R., M. Pirhoushiaran, R. Abdollahzadeh, M. Binti Osman, M. Sakinah, N. Nordin and H. Abdul Hamid (2022). "A Review on CYP11A1, CYP17A1, and CYP19A1 Polymorphism Studies: Candidate Susceptibility Genes for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Infertility." Genes (Basel) 13(2).

132. Hong, D. G., J. Y. Park, G. O. Chong, Y. H. Lee, H. J. Lee, J. U. Shinn, Y. S. Lee and W. J. Seong (2019). "Transmembrane G protein-coupled receptor 30 gene polymorphisms and uterine adenomyosis in Korean women." Gynecol Endocrinol 35(6): 498-501.

133. Horstman L.L. Clinical significance of platelet microparticles in autoimmune thrombocytopenias / L.L. Horstman, M. Arce, Y.S. Ahn // J. Lab. Clin. Med. — 1992. — Vol. 119(6) — P. 334-345

134. 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. - N1. – P.10.

135. Kabra, R. and M. Fisher (2022). "Abnormal uterine bleeding in adolescents." Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 52(5): 101185.

136. Kaur, M., S. Singh, R. Kaur, A. Beri and A. Kaur (2023). «Analyzing the Impact of FSHR Variants on Polycystic Ovary Syndrome-a Case-Control Study in Punjab» Reprod Sci.

137. Kawai H, Ishii A., Washiya K. et al. Estrogen receptors alpha and beta are prognostic factors in non-small cell. Clin Cancer Res 2005; 11: 14: 5084—5089.

138. Kurman R., Carcangiu M., Herrington C., Young R. World Health Organisation classification of tumors of female reproductive organs. 4th edn. Lyon France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014. Pennant M.E., Mehta R., Moody P. et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. BJOG. 2017; 124: 404-411.

139. Lango, A.H. Why Are Genetics Important for Nutrition? / Lessons from Epigenetic Research // Ann. Nutr. Metab. 2016. – P. 38–43.

140. Lagana A.S., Garzon S., Götte M. et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. Int J Mol Sci. 2019;20(22):5615. https://doi.org/10.3390/ijms20225615.

141. Lethaby A., Irvine G. A., Cameron I. T. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – 2020. – P. 14.

142. Livingstone M. Mechanisms of abnormal uterine bleeding / M. Livingstone, I.S. Fraser // Human Reproduction Update. 2002. - Vol. 8(1). - P. 60-67.

143. Li, Y. W., C. X. Wang, J. S. Chen, L. Chen, X. Q. Zhang, Y. Hu, X. B. Niu, D. X. Pei, X. W. Liu and Y. Y. Bi (2018). "Catechol-O-methyltransferase 158G/A polymorphism and endometriosis/adenomyosis susceptibility: A meta-analysis in the Chinese population." J Cancer Res Ther 14(Supplement): S980-S984.

144. Liu, Z., Z. Wang, C. Hao, Y. Tian and J. Fu (2018). "Effects of ADIPOQ polymorphisms on PCOS risk: a meta-analysis." Reprod Biol Endocrinol 16(1): 120.

145. Lockwood C.J. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review / C.J. Lockwood, Y. Giguere et al. // Clin. Chem. - 2018. -Vol. 56, N 3. - P. 361-375.

146. Interaction of P-selectin and PSGL-1 generates microparticles that correct hemostasis in a mouse model of hemophilia A / I. Hrachovinová [et al.] // Nat. Med. — 2003. — Vol. 9(8). — P. 1020-1025.

147. Maybin, J. A., A. A. Murray, P. T. K. Saunders, N. Hirani, P. Carmeliet and H. O. D. Critchley (2018). "Hypoxia and hypoxia inducible factor-1alpha are required for normal endometrial repair during menstruation." Nat Commun 9(1): 295.

148. Mir, R., M. A. Altayar, A. Hamadi, F. J. Tayeb, N. H. Saeedi, M. M. Jalal, J. Barnawi, S. E. Alshammari, N. Mtiraoui, M. E. M. Ali, F. M. Abuduhier and M. F. Ullah (2022). "Molecular determination of progesterone receptor's PROGINS allele (Alu insertion) and its association with the predisposition and susceptibility to polycystic ovary syndrome (PCOS)." Mamm Genome 33(3): 508-516.

149. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int. J. Gynecol. Obstet. 2011; 113 (1): 3-13.

150. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S., FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int. J. Gynecol. Obstet. 2018; 143 (3): 393-408.

151. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE guideline [NG88]. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. March 2018.

152. Okamoto S., Sato S., Takada Y., et al. An active isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo. Keio J Med 1964; 13:177-185.

153. Ramalho, I., H. Leite and F. Aguas (2021). "Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents: A Multidisciplinary Approach." Acta Med Port 34(4): 291-297.

154. Raffone A., Travaglino A., Saccone G. et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet. 2019. Шмидт А.А., Безменко А.А., Гайворонских Д.И. и др. Клинические протоколы (гинекология). 3-е изд., доп. СПб.: СпецЛит, 2019. 160 с.

155. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding / J.G. Woolcock et al. // Fertil. Steril. -2008. Vol. 5(3). - P. 37-39.

156. Rosen M.W. Trends in Emergency Department Visits Among Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding / M.W. Rosen, E. Giuliani et al. // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2020. – Mar 9.

157. Roux F. Developing and trialling a school-based ovulatory-menstrual health literacy programme for adolescent girls: a quasi-experimental mixed-method protocol / F. Roux, S. Burns et al. // B.M.J. Open. – 2019. – Mar 20. – Vol. 9.

158. Rosen M.W., Giuliani E. et al. Trends in emergency department visits among adolescents with abnormal uterine bleeding // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2020. Vol. 33, N 5. P. 484–488.

159. Roux F., Burns S. et al. Developing and trialling a school-based ovulatory-menstrual health literacy programme for adolescent girls: a quasi-experimental mixed-method protocol // BMJ Open. 2019. Vol. 9, N 3. Article ID e023582.

160. Salamonsen L.A. Current concepts of the mechanisms of menstruation / L.A. Salamonsen, G.T. Kovacs, J.K. Findlay // Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 1999. - Vol. 13(2). - P. 161-179.

161. Schwartz A. G, Prysak G. M., Murphy V. et al. Nuclear estrogen receptor beta in lung cancer: expression and survival differences by sex. Clin Cancer Res 2005; 11: 20: 7280—7287.

162. Sahin, Bayramoglu CYP1A1 gene haplotypes et al., 2018

163. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada / C. Demers et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006. - Vol. 95(1). - P. 75-87.

164. Skov B. G, Fischer B. M., Pappot H. Oestrogen receptor beta over expression in males with non-small cell lung cancer is associated with better survival. Lung Cancer 2008; 59: 1: 88—94.

165. Stewart FH, Kaunitz AM, Laguardia KD. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. Obstet Gynecol 2005;105:1389-96.

166. Su S., Yang X. et al. Prevalence and knowledge of heavy menstrual bleeding among gynecology outpatients by scanning a WeChat QR Code // PLoS One. 2020. Vol. 15, N 4. Article ID e0229123.

167. Toczek, J., Z. Jastrzebska-Stojko, R. Stojko and A. Drosdzol-Cop (2021). "Endometriosis: New Perspective for the Diagnosis of Certain Cytokines in Women and Adolescent Girls, as Well as the Progression of Disease Outgrowth: A Systematic Review." Int J Environ Res Public Health 18(9).

168. Xu, X., K. Hu, H. Shi, Y. Yu, J. Xu and Y. Sun (2021). "The single-nucleotide polymorphism rs743572 of CYP17A1 shows significant association with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis." Reprod Biomed Online 43(5): 941-951.

169. Clarke GM, Anderson CA, Pettersson FH, Cardon LR, Morris AP, Zondervan KT. Basic statistical analysis in genetic case-control studies. Nat Protoc. 2011;6(2):121-33, 10.1038/nprot.2010.182.Sasieni PD. From Genotypes to Genes: Doubling the Sample Size. Biometrics. 1997;53(4):1253-61, https://doi.org/10.2307/2533494].

170. info@ncbi.nlm.nih.gov.

171. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia / C.S. Philipp [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 1(3). — P. 477-484

172. Preanalytical conditions that affect coagulation testing, including hormonal status and therapy / M. Blombäck [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2007. — Vol.5 (4). — P. 855 — 858.

173. Painter J.N., Anderson C.A., Nyholt D.R. et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. Nat Genet. 2020;43(1):51-4. https://doi.org/10.1038/ng.731.

174. Pineda B., Hermenegildo C., Tarin J.J. et al. Alleles and haplotypes of the estrogen receptor alpha gene are associated with an increased risk of spontaneous abortion // Fertil and Steril. – 2010. – Vol. 93, № 6. – P. 1809–1815.

175. Qi-lian Liang, Zhou-yu Li, Guo-qiang Chen, Zhen-nan Lai, Bi-rong Wang, Jie Huang. Prognostic value of serum soluble Fas in patients with locally advanced unresectable rectal cancer receiving

concurrent chemoradiotherapy // J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2010. December. Vol. 11, N 12. P. 912-917. doi: 10.1631/jzus. B1000277.

176. Wu C. T, Chang Y. L., Shih J. Y., Lee Y. C. The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers. J. Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 4: 979—986

177. Witte D., Chirala M., Younes A. et al. Estrogen receptor beta is expressed in human colorectal adenocarcinoma. Hum Pathol 2023; 32: 9: 40—44.

178. Wang C, X Chen GTA and the Asp449Asp polymorphism of the cytochrome P 450 CYP1B1 gene / X Chen, C Wang, - Scientific reports, 2015

179. Wellington K., Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia // Drugs. - 2003. - Vol. 63. (N 13). - P.1417-1433.

180. Yang M. H. Estrogen receptor in female lung carcinoma. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 1992; 15: 3: 138—140, 189.

181. Xing D., Nozell S., Chen Y.F. et al. Estrogen and mechanisms of vascular protection // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 289–295.

Приложение 1

Индивидуальная регистрационная карта случая

Карта-опросник детского гинеколога

Дата:_ _____
ФИО ребенка:_____
_____
Дата рождения:_____
_____
ФИО законного представителя:_____
__
Проживание:_____
_____
_____
Номер телефона:_____
_____
Анамнез жизни:

Экстрагенитальные заболевания

Детские инфекции:_____
_____
Заболевания верхних дыхательных путей:_____
Заболевания мочевыводящих путей:_____
Сердечно-сосудистые заболевания:_____
Заболевания нервной системы:_____
Эндокринные заболевания (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет):_____
_____
Заболевания системы крови:_____
Анемия:
Hb___г/л_____
_____

Травмы:_____
_____
Операции:_____
_____
Вирусные
гепатиты:_____
_____
Туберкулез:_____
_____
Венерические
заболевания:_____
____

Личный анамнез мамы:

Ребенок от какой
беременности_____
_

Особенности течения данной беременности:

Роды в
срок_____
_____
Преждевременные роды
(срок)_____
Переношенная беременность
(срок)_____
Плацентарная
недостаточность_____
____
Преэклампсия_____
_____
Угроза прерывания
беременности_____
Вульвовагиниты во время беременности (этиология, лечение)
_____
_____
_____
Вредные факторы во время
беременности_____
Рост и вес при рождении
дочери_____
Особенности развития ребенка в период новорожденности,
младенчества и
детства_____
_____
Особенности питания
ребенка_____

Грудное вскармливание (до какого возраста)_____
Психологические нагрузки_____
Физические нагрузки_____
_____
Сон (дневной сон)_____
_____
Наследственность: не отягощена,_____

Гинекологический анамнез мамы, бабушки

Время наступления менархе, телархе, пубархе_____
Наличие синехий_____
_____
Самопроизвольные выкидыши_____
Внематочная беременность_____
_____
Нарушение менструального цикла_____
Дисменорея_____
_____
Эндометриоз_____
_____
СПКЯ_____
_____
Миома матки_____
_____
Бесплодие_____
_____
ИППП_____
_____
Кандидоз_____
_____
Бактериальный вагиноз_____
__

Вирусные
инфекции_____
_____
Врожденная патология у близких
родственников_____
Гинекологический анамнез девочки:
Время наступления
менархе_____
Телархе_____
_____
Пубархе_____
_____
Наличие
синехий_____
_____
Вульвовагиниты_____
_____
НМЦ (частые, редкие
менстуации)_____
Дисменорея_____
_____
Сколько дней менструальные выделения_____дн , через
сколько_____дн
Обильность (количество прокладок за день,
сгустки)_____
Страдает ли общее состояние во время менструации:слабость,
утомляемость, головокружение, мелькание мушек, потеря
сознания_____
_____
_____
Регулярность: регулярные, нерегулярные;
болезненные,безболезненные.
Кандидоз_____
_____
Бактериальный
вагиноз_____
__
Вирусные
инфекции_____
_____
Аллергологический анамнез:
**Лекарственная
непереносимость_____**
_____

Гемотрансфузии_____
_____

Половая формула: Ма___Р___Ах___Ме___

Жалобы:_____
_____

Объективный статус:

Общее
состояние_____
_____

Кожные покровы, видимые
слизистые_____
Пигментация_____
_____

Состояние лимфатических узлов (подмышечные, подчелюстные, паховые)_____
_____

Осмотр
ротоглотки_____
_____

Телосложение

Рост_____см Вес _____кг

Стул_____

Диурез_____

Гинекологический статус:

Форма и размер клитора, больших и малых половых
губ_____
_____
_____

Особенности
гимена_____
_____

Особенности
уретры_____
_____

Влагалище: емкое/узкое. Virgo! Слизистая розовая, гиперемированная, синюшная, бледная, атрофичная.

Выделения: слизистые, серозные, водянистые, молочные, творожистые, гноевидные, сукровичные, кровянистые, со сгустками, пенистые, с запахом, без запаха; скудные, умеренные, обильные, отсутствуют.

ОАК (__.__.20__): HGB___г/л, RBS____*10^{12}/л, PLT____*10^{9}/л, WBC____*10^{9}/л,
дата
BAND___%, NEU___%, EOU___%, MON___%, LIM___%, СОЭ___мм/ч, HCT___%, MCV___фл, MCHC___г/дл.

Биохимический анализ крови (__.__.20__): СЖ_____мкмоль/л; СФ_____нг/мл.

дата

Коагулограмма (__.__.20__):

_____

дата

_____

Полиморфизмы:

1) ESR1
2) ESR2
3) PGR

Мазок на степень чистоты (__.__.20__):

Показатель	**Значения нормальных показателей**		
	Влагалище (V)	Канал шейки матки (C)	Уретра (U)
Лейкоциты			
Эпителий			
Слизь			
Гонококки(Gn)			
Трихомонады			
Ключевые клетки			
Кандиды (дрожжи)			
Микрофлора			

_____

Заключение УЗИ (__.__.20__): М-эхо_____мм,_____

дата

_____

_____

Диагноз:

_____