



Емельянова Анна Владимировна

**ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ РИСКА И ПРЕВЕНТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА МАТОЧНЫХ
КРОВОТЕЧЕНИЙ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С
СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

3.1.21. педиатрия

3.1.4. акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Шайтор Валентина Мироновна**
доктор медицинских наук, профессор **Ульрих Елена Александровна**

Официальные оппоненты:

Малявская Светлана Ивановна - д.м.н., профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии, заведующая

Новиков Евгений Иванович - д.м.н., профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» февраля 2022 г. в 12-00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., дом 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП) являются результатом функциональной незрелости высших отделов системы регуляции репродуктивной системы. В отечественной и зарубежной литературе имеются разнообразные данные об этиологии, патогенезе и лечении маточных кровотечений пубертатного периода. Однако, практически отсутствуют сведения о значении влияния сопутствующей соматической патологии на риск возникновения маточных кровотечений у девочек-подростков. Пубертатный возраст является наиболее уязвимым периодом развития ребенка к различным патологическим воздействиям, поэтому соматическая патология часто рассматривается как фактор, негативно влияющий на возможное возникновение и утяжеление проявлений маточных кровотечений у девочек-подростков. Холистический подход к проблеме маточных кровотечений пубертатного периода предполагает более целостные взгляды на данную патологию, что улучшит возможности прогнозирования и проведения лечебно-диагностических мероприятий.

Степень разработанности темы исследования

Известны предрасполагающие факторы в реализации МКПП – это наличие хронической соматической патологии, нейроэндокринные нарушения (Сибирская Е.В., Адамян Л.В., 2014 и др.), перенесенные вирусные инфекции, хронический тонзиллит, влияние стресса (Тучкина И.А., Гиленко Ж.О., 2014, Уварова Е.В., 2018), осложненное течение беременности и родов у матерей пациенток (Яхонтова М.А., 2012, Булганина О.В., 2012 и др.).

В ряде исследований выявлена взаимосвязь между нарушениями менструальной функции и наличием экстрагенитальной патологии у девочек-подростков. Данные многих исследователей показывают значение нарушений циклической функции, вследствие незрелости центральных механизмов регуляции менструального цикла и органов-мишеней на проявления МКПП у девочек-подростков (Гоготадзе И.Н., Кротин П.Н., 2015, Уварова Е.В., 2018 и др.).

Результаты проведенных исследований приводят к необходимости проведения комплексного изучения влияния хронической соматической патологии на риск возникновения МКПП у девочек-подростков (Уварова Е.В., 2018 и др.). На современном этапе представляет интерес анализ состояния энергообеспечения центральных механизмов регуляции репродуктивной системы у девочек-подростков в периоде ее становления.

Цель исследования

Для улучшения прогнозирования и профилактики маточных кровотечений пубертатного периода определить факторы риска их возникновения и значение сопутствующей хронической соматической патологии.

Задачи исследования

1. Определить клинико-anamnestические особенности девочек-подростков, страдающих маточными кровотечениями, включая акушерско-гинекологический анамнез их матерей, а также выявить лабораторные маркеры, ассоциированные с маточными кровотечениями пубертатного периода.
2. Проанализировать значение перенесенной постгипоксической энцефалопатии перинатального периода с последующим возникновением энергодефицитного состояния головного мозга в возникновении дисфункциональных маточных кровотечений пубертатного периода у девочек-подростков с хронической соматической патологией.
3. Выявить наиболее значимую хроническую соматическую патологию в реализации возникновения маточных кровотечений пубертатного периода.
4. Выделить и обосновать основные критерии риска возникновения маточных кровотечений в пубертатном периоде у девочек с хронической соматической патологией и разработать соответствующие профилактические мероприятия.

Научная новизна результатов исследования

Выделены и обоснованы основные факторы риска возникновения маточных кровотечений у девочек-подростков с разнообразной соматической патологией, включая степень физической и половой зрелости организма.

Показано значение функциональной незрелости центральных регуляторных механизмов и влияния хронического энергодефицитного состояния коры головного мозга на риск возникновения маточных кровотечений у девочек-подростков с хронической соматической патологией, перенесших перинатальную постгипоксическую энцефалопатию.

Впервые разработаны и обоснованы типы вариантов основных клинико-лабораторных критериев для прогнозирования риска маточных кровотечений у девочек-подростков с хронической соматической патологией. Определены пороговые значения факторов риска возникновения маточных кровотечений у девочек пубертатного периода с хронической соматической патологией.

Установлено значение сочетания различных факторов риска к частоте возникновения маточных кровотечений у девочек-подростков.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработан доступный в амбулаторно-поликлинических условиях комплекс диагностических мероприятий для определения риска возникновения маточных кровотечений пубертатного периода.

Применение разработанных комплексных критериев риска позволяет прогнозировать возникновение МКПП, своевременно проводить профилактические мероприятия, что улучшает качество жизни девочек-подростков и реализацию в будущем их репродуктивной функции. На основании полученных результатов разработанный диагностический комплекс внедрён в практическое здравоохранение с целью предупреждения МКПП у девочек-подростков с хронической соматической патологией.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала анализ данных анамнеза течения беременности и родов матерей девочек-подростков, страдающих МКПП и сопутствующей хронической соматической патологией. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Для достижения поставленной цели и решения задач использовались клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования оценки состояния пациенток и общепринятая статистическая обработка полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Значительную роль в возникновении МКПП у девочек-подростков имеет наличие в анамнезе проявлений нарушения течения беременности и родов у матерей обследуемых: угроза прерывания беременности, тазовое предлежание плода, преэклампсия умеренной и тяжелой степени тяжести, выраженная внутриутробная гипоксия плода, оценка по шкале Апгар на 5 минуте после рождения 7 баллов (легкая асфиксия) и ниже, перинатальная постгипоксическая энцефалопатия на 1 году жизни.

2. МКПП у девочек-подростков чаще возникают при наличии комплекса неблагоприятных факторов в виде перенесенной перинатальной энцефалопатии, хронической соматической патологии и признаков снижения компенсаторных механизмов устойчивости к транзиторной гипоксии по пробе Штанге.

3. Определение основных критериев риска возникновения маточных кровотечений пубертатного периода у девочек с хронической соматической патологией, имеющих в анамнезе перинатальную постгипоксическую энцефалопатию и ее последствия, позволяет своевременно, с момента начала формирования

вторичных половых признаков, прогнозировать риск маточных кровотечений на этапе диспансерного осмотра врачом-педиатром и при необходимости - направлять девочку-подростка к детскому гинекологу, эндокринологу, неврологу, гематологу.

Степень достоверности результатов исследования

Полученные результаты исследования обработаны с помощью программной системы STATISTICA for Windows. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах проанализировано с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p \leq 0,05$. Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировался в случае, когда полученные результаты имели одинаковые значения по всему комплексу применявшихся статистических критериев.

Апробация работы

Основные положения, предварительные и окончательные результаты диссертационного исследования представлены в докладах и обсуждены на научно-практических конференциях: 2-й научно-практической конференции с международным участием Сибири и Дальнего Востока «Актуальные вопросы внедрения инновационных технологий в практику скорой медицинской помощи» 1-2 марта 2018 года г. Новосибирск; 2-й научно-практической конференции с международным участием Центрального региона России «Актуальные вопросы внедрения инновационных технологий в практику скорой медицинской помощи» г. Тула - 28 февраля - 1 марта 2019 год; 18-м Всероссийском конгрессе с международным участием, посвященном 120-летию скорой медицинской помощи в России «Скорая медицинская помощь -2019» Санкт-Петербург, 30-31 мая 2019 год.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Лично проведено клинико-педиатрическое обследование детей (доля участия 100%), самостоятельно проводился набор материала по теме диссертации, проведен анализ медицинской документации обследуемых девочек-подростков и их матерей, выполнена систематизация и компьютерная обработка полученных результатов. Проведен анализ и интерпретация результатов исследования, автором лично обоснованы выводы и сформулированы практические рекомендации.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в лечебную практику клинической больницы ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, СПб ГБУЗ Городская поликлиника №49.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 статьи в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций, одного приложения, 81 таблицы, 12 рисунков. Библиографический указатель включает 186 источников, 127 отечественных и 59 зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Организация и материалы исследования

Настоящая работа проводилась на базе СПб ГБУЗ ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова, на отделении детской и подростковой гинекологии и педиатрических отделений стационара с 2011 по 2019 гг.

В проспективное сравнительное клиническое исследование вошла 151 пациентка в возрасте от 9 до 17 лет, из них 51 девочка-подросток с маточными кровотечениями пубертатного периода с сопутствующей хронической соматической патологией, 50 чел. с маточными кровотечениями пубертатного периода и 50 пациенток с хронической соматической патологией. Все обследуемые были отобраны в исследование в соответствии с критериями включения и исключения, после получения разрешения и получения положительного заключения локального этического комитета о соответствии данной работы Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека (2000) и «Правил клинической практики Российской Федерации» (2003). Все больные и/или их законные представители были осведомлены об участии в исследовании и добровольно подписали информированное согласие. Протокол исследовательской работы был одобрен этическим комитетом при ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации - протокол №1/8 от 12 апреля 2011 года, протокол №2/3 от 05 февраля 2019 г.

Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от наличия маточных кровотечений и сопутствующей хронической соматической патологии.



Рисунок - 1 Дизайн исследования

Основную группу (n=51) составили пациентки с маточными кровотечениями пубертатного периода и сопутствующей хронической соматической патологией.

1-я контрольная группа (n=50) включала пациенток, имеющих маточные кровотечения пубертатного периода без хронической соматической патологии.

2-ю контрольную группу (n=50) составили пациентки, имеющие хроническую соматическую патологию при отсутствии МКПП.

Критерии включения: исследование проводилось у девочек в возрасте от 9 до 17 лет с периода менархе - с наличием маточного кровотечения на момент обследования и/или с сопутствующей хронической соматической патологией: синдромом вегетативной дисфункции, функциональными нарушениями ЦНС, патологией эндокринной системы, врожденными компенсированными пороками сердца, функциональными нарушениями ритма сердца, хроническими заболеваниями мочевыделительной системы, органов дыхания и пищеварения, атопическим

дерматитом, патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани, заболеваниями крови: приобретенные анемии, геморрагический диатез; обязательное согласие родителей (или законного представителя) или самой девочки, если ее возраст от 15 лет и старше на участие в обследовании.

Критериями исключения явились: отсутствие согласия родителей (или законного представителя) или самой девочки, если ее возраст от 15 лет и старше на участие в обследовании, наличие беременности, половой жизни, травмы половых органов, острые гинекологические заболевания, острые инфекционные и соматические заболевания, органическое поражение головного мозга; преждевременное половое развитие; онкологические заболевания и генетические хромосомные аномалии (включая хромосомы 21-й трисомии синдром, хромосомы XXУ синдром, хромосомы X моносомии синдром, фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз).

Обследование пациенток включало клинико-лабораторные методы, инструментальные и нейрофизиологические методы, функциональную диагностику.

Клинико-педиатрическое обследование проводилось со сбором анамнеза - выяснение жалоб, анамнез заболевания и жизни, анамнеза течения беременности и родов у матерей обследуемых пациенток, наличие в анамнезе у матери МКПП, семейного анамнеза - данных о наследственных заболеваниях отца/матери обследуемых пациенток, склонность к носовым кровотечениям у пациенток и наличие у них хронической соматической патологии.

Использовались лабораторные методы исследования; инструментальные методы (эхографическое исследование щитовидной железы и органов малого таза, электроэнцефалография), оценку состояния механизмов центральной регуляции кислородозависимых систем энергообеспечения организма проводили при помощи пробы Штанге. Всем пациенткам с МКПП проводилось гинекологическое обследование.

Клинико-педиатрическое обследование включало стандартный педиатрический осмотр с оценкой физического развития (измерение роста, массы тела, оценка индекса массы тела) и полового развития (И.М. Воронцов, А.В. Мазурин, 1985г. - модификация шкалы Prader A., 1955), (таблица 1).

Таблица 1 - Балльная значимость стадий развития вторичных половых признаков у девочек (по А.В.Мазурин, И.М.Воронцов, 1985, - модификация методики по Prader, 1955)

Признаки	Стадия	Оценка в баллах
• Развитие молочной железы		
Железы не выдаются над поверхностью грудной клетки	Ma0	0,0
Железы несколько выдаются: околососковый кружок вместе с соском образуют единый конус	Ma1	1,2
Железы значительно выдаются, имеют форму конуса	Ma2	2,4
Тело железы принимает округлую форму, соски приподнимаются над околососковым кружком	Ma3	3,6
Зрелая молочная железа	Ma4	4,0
• Оволосение лобка		
Отсутствие волос	Pb0	0,0
Единичные волосы	Pb1	0,3
Волосы на центральной части лобка редкие, длинные	Pb2	0,6
Волосы на всем треугольнике лобка длинные, вьющиеся, густые	Pb3	0,9
• Рост волос в подмышечной впадине		
Отсутствие волос	Ax0	0,0
Единичные волосы	Ax1	0,4
Волосы на центральном участке впадины	Ax2	0,8
Волосы длинные, вьющиеся, густые по всей впадине	Ax3	1,2
• Становление менструальной функции		
Отсутствие менструаций	Me0	0,0
1-2 менструации к моменту осмотра	Me1	2,1
Нерегулярные менструации	Me2	4,2
Регулярные менструации	Me3	6,3

Где - Ma (0-4) – стадии развития молочных желез, Pb (0-3) – стадии оволосения лобка, Ax (0-3) – стадии роста волос в подмышечной впадине, Me – стадии становления менструальной функции

У каждой пациентки проводилась оценка выраженности вторичных половых признаков по стадиям, а выявленные стадии оценивались в баллах, которые суммировались по формуле: $Ma + Pb + Ax + Me$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Пациентки с МКПП поступали в стационар в экстренном порядке по направлению бригад скорой и неотложной медицинской помощи.

Все пациентки, вошедшие в исследование, находились в пубертатном периоде развития, начиная с периода менархе и имели вторичные половые признаки в различной стадии развития. Средний возраст девочек-подростков в основной группе составил $12,98 \pm 0,22$ года, в 1-ой контрольной группе $13,16 \pm 0,25$ года, во 2-ой контрольной группе $13,14 \pm 0,17$ лет.

При анализе хронической соматической патологии у девочек-подростков выявлено, что у обследуемых основной группы преобладала патология сердечно-сосудистой системы в 28,4% случаев (Рисунок 2).



* $p < 0,05$ достоверность различия основной группы по отношению к 2-ой контрольной группе по χ^2 критерию

Рисунок 2 – Структура выявленной хронической соматической патологии у пациенток исследуемых групп

У девочек-подростков основной группы среди всей хронической соматической патологии достоверно чаще встречаются: патология сердечно-сосудистой системы – в 28,4% случаев, среди которой представлены - синдром вегетативной дистонии – в 51,9% случаев, аритмии в 25,9% случаев, малые аномалии развития сердца – в 14,8% случаев, врожденные пороки сердца – в 7,4% случаев; заболевания эндокринной системы – в 15,8% случаев, которые представлены - аутоиммунным тиреоидитом в 33,3% случаев, ожирением в 20,0%, гипоталамическим синдромом периода полового созревания в 13,3%,

диффузным нетоксическим зобом в 13,3%, кистой доли щитовидной железы в 13,3%, гипоплазией щитовидной железы в 6,7% случаев; патология свертывающей системы крови выявлялась в 3,2%, которая представлена тромбоцитопенией $n=2$ и тромбоцитопатией $n=1$.

Патология гемостаза выявлялась в 3,2% случаев у пациенток основной группы, тогда как во 2-й контрольной группе данная патология отсутствовала ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию). В основной группе наиболее часто выявлялся синдром вегетативной дистонии в 14,7% случаев ($n=14$), во 2-й контрольной группе - в 4,3% случаев ($n=4$) ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

Анализ результатов оценки физического развития обследуемых выявил, что девочки-подростки исследуемых групп были сопоставимы по массе тела, средняя масса тела в основной группе составила $53,78 \pm 1,6$ кг, в 1-й контрольной группе $51,16 \pm 1,28$ кг, во 2-й контрольной группе $52,74 \pm 2,0$ кг, ($p > 0,05$).

Рост пациенток во всех исследуемых группах был сопоставим и составлял в основной группе $161,33 \pm 0,91$ см, в 1-й контрольной группе - $160,22 \pm 1,02$ см, во 2-й контрольной группе - $160,52 \pm 0,88$ см, ($p > 0,05$).

Индекс массы тела девочек-подростков всех исследуемых группах был сопоставим: в основной группе составил $20,54 \pm 0,49$, в 1-й контрольной группе $19,92 \pm 0,43$, во 2-й контрольной группе $20,31 \pm 0,61$, ($p > 0,05$).

Беременность матерей девочек основной группы достоверно чаще - в 21,6% случаев ($n=11$) была отягощена проявлениями преэклампсии при сроке гестации более 34 недель (поздняя преэклампсия), из которых умеренная преэклампсия составила 72,7% ($n=8$) случаев, тяжелая 27,3% ($n=3$) случаев, тогда как в 1-й контрольной группе было выявлено всего 6,0% случаев ($n=3$) поздней преэклампсии умеренной степени тяжести ($p \leq 0,05$ достоверность по χ^2 критерию). Полученный результат подтверждает мнение многих исследователей о значении гестоза в этиологии маточных кровотечений пубертатного периода (Каде А.Х., 2011 и др.).

Течение беременности матерей обследуемых осложнялось угрозой ее прерывания на сроке до 12 недель гестации, что достоверно чаще отмечалось в основной группе в 25,5% случаев, в 1-й контрольной группе в 6,0% случаев ($p \leq 0,05$ достоверность по χ^2 критерию).

Анализ анамнестических данных течения беременности и родов у матерей обследуемых основной и контрольных групп представлен в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика течения беременности и родов матерей обследуемых девочек-подростков

Признак	Основная группа (n=51)		1-ая контрольная группа (n=50)		2-ая контрольная группа (n=50)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Физиологическое течение родов	38	74,5	44	88,0	43	86,0
Токсикоз	9	17,7	5	10,0	5	10,0
Роды путем кесарева сечения	13	25,5	6	12,0	7	14,0
Угроза прерывания беременности	13	25,5*	3	6,0	9	18,0
Преэклампсия	11	21,6*	3	6,0	10	20,0
Анемия беременных	10	19,6	3	6,0	7	14,0
Тазовое предлежание плода	8	15,7**	1	2,0	1	2,0
Патология плаценты	8	15,7	4	8,0	2	4,0
Аномалии родовой деятельности	7	13,7	6	12,0	6	12,0
Многоводие	6	11,8	3	6,0	2	4,0
Обвитие пуповины вокруг шеи плода	4	7,8	2	4,0	5	10,0

* $p \leq 0,05$ достоверность различия основной группы по отношению к 1-ой контрольной группе по критерию χ^2 ;

** $p \leq 0,05$ достоверность различия основной группы по отношению к 1-ой контрольной группе и 2-ой контрольной группе по критерию χ^2

Выявлена достоверно более частая встречаемость тазового предлежания плода в основной группе - в 15,7% случаев (n=8), в 1-й (n=1) и 2-й (n=1) контрольных группах соответственно по 2,0% случаев ($p \leq 0,05$).

При оценке состояния обследуемых девочек в периоде новорожденности выявлено, что в основной группе оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни была 7 баллов и ниже, что составило 47,1% случаев, в 1-й контрольной - 24,0% случаев, во 2-й контрольной группе - 30,0% случаев ($p \leq 0,05$ достоверность по χ^2 критерию).

Оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте жизни после рождения в 7 баллов и ниже чаще выявлялась в основной группе в 47,7% случаев, у девочек-подростков 1-й контрольной группы в 29,6% случаев, во 2-й контрольной - в 22,7% случаев ($p \leq 0,05$ достоверность по χ^2 критерию).

Данные анамнеза девочек-подростков в периоде новорожденности и на первом году жизни позволили выявить частые проявления затяжной физиологической желтухи, гипоксическо-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) и заболеваний верхних дыхательных путей (таблица 3).

Таблица 3 - Особенности течения периода новорожденности и первого года жизни обследуемых девочек-подростков по данным анамнеза

Признак	Основная группа, (n=51)		1-ая контрольная группа, (n=50)		2-ая контрольная группа, (n=50)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия	15	29,4*	8	16,0	4	8,0
Желтуха новорожденных	4	7,8	0	0	7	14,0
Обструктивный бронхит	6	11,8	2	4,0	1	2,0

* $p \leq 0,05$ достоверность различия основной группы по отношению к 2-ой контрольной группе по χ^2 критерию.

ГИЭ достоверно чаще отмечалась у девочек основной группы - в 29,4% случаев, в 1-й контрольной группе - в 16,0% случаев, а у обследуемых 2-й контрольной группы - в 8,0% случаев ($p \leq 0,05$ по χ^2 критерию).

Средняя масса тела при рождении девочек основной группы составляла $3187,65 \pm 69,07$ гр, 1-й контрольной $3166,60 \pm 47,01$, 2-й контрольной группы $3308,60 \pm 58,12$ ($p > 0,05$).

При оценке полового развития достоверной разницы в стадиях подмышечного и лобкового оволосения у девочек-подростков обследуемых групп выявлено не было ($p > 0,05$).

При оценке менструальной функции девочек-подростков выявлен регулярный менструальный цикл во 2-й контрольной группе (без МКПП) в 65,3% случаев ($n=32$), в основной - в 42,9% случаев ($n=21$) ($p > 0,05$).

Оценка полового развития девочек-подростков выявила более частую встречаемость развития молочных желез в стадии Ma3 (тело молочной железы округлой формы, сосок приподнят над околососковым кружком) у пациенток 2-й контрольной группы в 74,0% случаев, а в основной группе в 54,9% случаев, в 1-й контрольной группе в 64,0% случаев, ($p \leq 0,05$ по χ^2 критерию), (Рисунок3).



* $p \leq 0,05$ достоверность различия основной группы по отношению к 2-ой контрольной группе по χ^2 критерию

Рисунок 3 - Стадии развития молочных желез у девочек-подростков исследуемых, где Ma1, Ma2, Ma3, Ma4 - степени развития молочных желез

Сотрясение головного мозга по данным анамнеза достоверно чаще отмечалось в основной группе - в 15,7% случаев ($n=8$), в 1-й контрольной в 2,0% ($n=2$) случаев, а во 2-й контрольной группе в 14,0% случаев ($n=7$) ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

Всего было выявлено наличие кожных стрий на туловище и нижних конечностях различного цвета у 17 обследуемых с нормальным индексом массы тела, при этом у пациенток основной и 1-й контрольной групп стрии были только красно-фиолетового и розового цвета соответственно в 18,0% случаев ($n=9$) и 4,0% ($n=2$), а во 2-й контрольной группе отмечались стрии только белого цвета - в 12,0% случаев ($n=6$). По-видимому, наличие стрий на фоне нормального индекса массы тела свидетельствует о возможном проявлении синдрома дисплазии соединительной ткани в основной группе и 1-ой контрольной группы ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

Осложнение МКПП в виде постгеморрагической анемии выявлялись у пациенток основной группы в 23,5% случаев ($n=12$), в 1-й контрольной группе - в 44,0% случаев ($n=22$), тогда как во 2-й контрольной группе - значительно реже в 10,0% случаев ($n=5$), ($p > 0,05$).

Среди выявленных случаев анемии у пациенток основной группы встречалась анемия легкой степени тяжести в 83,3% случаев, а средней и тяжелой степени тяжести соответственно по 8,3% случаев, а в 1-й и 2-й контрольных группах тяжелой степени анемии выявлено не было.

По данным ультразвукового исследования органов малого таза у девочек-подростков основной группы выявлялись функциональные кисты яичников в 15,7% случаев ($n=8$), тогда как во 2-й контрольной группе данная патология отсутствовала ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

По результатам электроэнцефалографического обследования (ЭЭГ) выявлено снижение амплитуды основного ритма мозга (α -ритм) в покое менее 50 мкВ у девочек-подростков основной и 2-й контрольной групп (Рисунок 4).



Рисунок 4 - Максимальные и минимальные отклонения амплитуды α -ритма в покое у девочек-подростков при ЭЭГ исследовании

У пациенток основной группы колебания амплитуды основного α -ритма в покое составили минимально $34,1 \pm 3,3$ мкВ, максимально $37,50 \pm 4,70$ мкВ, что было достоверно ниже, чем у обследуемых 1-ой и 2-ой контрольной группы ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию), что косвенно указывает на функциональную незрелость коры головного мозга.

Данные по показателям ЭЭГ (частота, амплитуда основного ритма) различных групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Данные ЭЭГ девочек различных исследуемых групп

Параметры ЭЭГ	Основная группа, n=51	1-ая контрольная группа, n=50	2-ая контрольная группа, n=50
	М $\pm$ Sd		
а-ритм частота min, кол/сек	9,0 $\pm$ 0,3	8,75 $\pm$ 0,9	9,0 $\pm$ 0,6
а-ритм частота max, кол/сек	10,0 $\pm$ 0,3	10,0 $\pm$ 0,4	10,2 $\pm$ 0,5
амплитуда а-ритма min, мкВ	34,1 $\pm$ 3,3*	58,0 $\pm$ 4,6	36,25 $\pm$ 3,2
амплитуда а-ритма max, мкВ	37,5 $\pm$ 4,7*	66,4 $\pm$ 6,5	42,0 $\pm$ 3,7

* $p \leq 0,05$ - достоверность различия основной группы по отношению к 1-ой контрольной группе и 2-ой контрольной группе

С целью выявления чувствительности к транзиторной гипоксии головного мозга проводилась проба Штанге. Результат пробы Штанге - произвольное пороговое апноэ (ППА) у пациенток основной и 1-й контрольной групп составил соответственно $29,14 \pm 0,86$ секунд и $29,16 \pm 0,69$ секунд, тогда как во 2-й контрольной группе - $31,64 \pm 0,64$ секунд, что свидетельствует о низкой устойчивости к транзиторной гипоксии в группах с МКПП ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию) (таблица 5).

Таблица 5 – Результат пробы Штанге у обследуемых девочек-подростков

Параметры пробы Штанге	Основная группа, n=51	1-ая контрольная группа, n=50	2-ая контрольная группа, n=50
Время (сек.)	$29,14 \pm 0,86^*$	$29,16 \pm 0,69^*$	$31,64 \pm 0,51$

* $p \leq 0,05$ – достоверность различия основной и 1-ой контрольной группы по отношению ко 2-ой контрольной группе по χ^2 критерию

Анализ степени физического и полового развития в объединенной группе (ООГ) (основная и 1-я контрольная – девочки с МКПП, n=101) выявил, что средняя масса тела составила $52,48 \pm 1,03$ кг (Q46; Q56), средний рост - $160,78 \pm 0,68$ см, среднее значение индекса массы тела составляло $20,23 \pm 0,33$, а во 2-й контрольной группе эти показатели были незначительно выше по массе тела и индексу массы тела, что составило соответственно $52,74 \pm 2,0$ кг, $160,52 \pm 0,88$, $20,31 \pm 0,61$ ($p > 0,05$).

У девочек ООГ в периоде новорожденности оценка по шкале Апгар на 5 минуте после рождения была 7 баллов и менее в 79,17% случаев, а во 2-й контрольной группе (без кровотечений) значительно меньше – всего у 20,83% респонденток ($p \leq 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 - Значения шкалы Апгар на 5 минуте жизни обследуемых девочек-подростков

Значение по шкале Апгар на 5 минуте	Основная объединенная группа (n=101)		2ая контрольная группа (n=50)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
8 баллов и более	63	61,17%	40	38,83%
7 баллов и менее	38*	79,17%	10	20,83%

* $p \leq 0,05$ - достоверность различия основной объединенной группы по отношению ко 2-ой контрольной группе по χ^2 критерию

Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни, равная 7 баллов и менее, предположительно повышает риск возникновения МКПП в 2,4 раза ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

Анализ результатов наблюдения неврологом девочек ООГ в возрасте до одного года жизни выявил проявления ГИЭ в 85,2% случаев (n=23), а у пациенток 2-й

контрольной группы лишь в 14,8% случаев ($n=4$) ($p \leq 0,05$). Показано, что наличие ГИЭ в анамнезе у пациенток повышает риск возникновения МКПП в 3,39 раза по сравнению с обследуемыми 2-й контрольной группы, ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию), (таблица 7).

Таблица 7 - Встречаемость гипоксически-ишемической энцефалопатии на первом году жизни у обследуемых

ГИЭ	Основная объединенная группа, $n=101$		2-ая контрольная группа $n=50$	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Диагностирована	23*	85,19%	4	14,81%
Не диагностирована	78	62,90%	46	37,10%

* $p \leq 0,05$ - достоверность различия основной объединенной группы по отношению ко 2-ой контрольной группе по χ^2 критерию

Полученные результаты показали, что средняя длительность менструации у девочек ООГ до возникновения МКПП составила $6,45 \pm 0,26$ дней, тогда как у девочек 2-й контрольной группы всего $4,98 \pm 0,13$ дней, ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию), (таблица 8).

Таблица 8 – Длительность периода менструации до развития МКПП у девочек-подростков

Длительность Менструации (дней)	Основная объединенная группа ($n=101$)	2-ая контрольная группа ($n=50$)
	$6,45 \pm 0,26^*$	$4,98 \pm 0,13$

* $p \leq 0,05$ – достоверность различия основной объединенной группы по отношению ко 2-ой контрольной группе по χ^2 критерию

Средняя длительность менструации до проявления МКПП у девочек пубертатного периода от 6,5 дней и более достоверно чаще выявлялась у пациенток объединенной основной группы в 86,21% случаев ($n=50$), тогда как у девочек 2-й контрольной группы всего в 13,79% случаев ($n=8$), ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

При оценке полового развития, анализ показателя становления менструальной функции (Ме) выявил в ООГ оценку в баллах $\leq 5,25$ в 76,3% случаев ($n=58$), во 2-й контрольной группе - в 23,6% случаев ($n=18$). Балльная оценка ниже 6,3 может свидетельствовать о замедлении становления регулярного менструального цикла у девочек с МКПП ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

Выявлено пороговое значение суммарной оценки баллов полового развития у девочек с МКПП значимостью $\leq 9,75$ баллов, что показывает вероятность реализации МКПП в 3,67 раза ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию). При анализе суммарных показателей балльной оценки выраженности всех вторичных половых признаков в

ООГ значение $\leq 9,75$ баллов выявлено в 85,29% случаев, среди девочек 2-ой контрольной группы данное значение встречалось только у 14,71% пациенток ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию), (таблица 9).

Таблица 9 - Суммарная оценка выраженности вторичных половых признаков в баллах у девочек-подростков исследуемых групп

Суммарный балл полового развития	Основная объединенная группа, n=101		2ая контрольная группа, n=50	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
$\leq 9,75$	29*	85,29%	5	14,71%
$> 9,75$	71	61,21%	45	38,79%

* $p \leq 0,05$ достоверное различие между основной объединенной группой и 2-ой контрольной группой по χ^2 критерию

Оценка свертывающей системы крови в ООГ проводилась на $5,84 \pm 0,45$ день маточного кровотечения. Длительность кровотечения по Дюке в ООГ, равная $< 2,38$ мин., выявлена в 93,67% случаев ($n=74$), тогда как во 2-ой контрольной группе всего в 6,33% случаев ($n=5$) ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию). При значении времени длительности кровотечения по Дюке $< 2,38$ мин. вероятность МКПП достоверно повышается в 121,90 ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию).

При оценке коагуляционного звена гемостаза по уровню протромбинового индекса (ПТИ) гемостазиограммы выявлено, что у девочек ООГ уровень значения $\text{ПТИ} \leq 71,25\%$ был определяющим для риска возникновения МКПП в 22,77 раз ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию), (таблица 10).

Таблица 10 - Уровень протромбинового индекса у девочек исследуемых групп

Уровень ПТИ, %	Основная объединенная группа, n=101		2ая контрольная группа, n=50	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
$\text{ПТИ} > 71,25$	74	63,25%	43	36,75%
$\text{ПТИ} \leq 71,25$	19*	100%	0	0

* $p \leq 0,05$ достоверное различие между основной объединенной группой и 2-ой контрольной группой по χ^2 критерию, $p=0,041$

У девочек-подростков объединенной основной группы уровень фибриногена более 4,45 г/л выявлялся в 90,91% случаев, тогда как у девочек-подростков 2-ой контрольной группы всего в 9,09% случаев, ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию), (таблица 11).

Таблица 11 - Уровень фибриногена у пациенток исследуемых групп

Уровень фибриногена, г/л	Основная объединенная группа, n=101		2ая контрольная группа, n=50	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
$< 4,45$	74	63,79%	42	36,21%
$\geq 4,45$	20*	90,91%	2	9,09%

* $p \leq 0,05$ достоверное различие между основной объединенной группой и 2-ой контрольной группой по χ^2 критерию, $p=0,012$

У девочек ООГ выявлялись кожные цветные стрии на фоне нормальной массы тела ($n=11$), тогда как у девочек 2-ой контрольной группы данные кожные изменения не встречались ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию). Выявлено, что наличие стрий, имеющих цвет, на коже в пубертатном периоде повышает риск реализации МКПП в 12,97 раза.

Определено пороговое значение результата произвольного порогового анноз при проведении пробы Штанге $>27,5$ сек., при котором риск возникновения МКПП возрастает в 6,5 раз ($p \leq 0,05$ достоверно по χ^2 критерию) (таблица 12).

Таблица 12 – Результат пробы Штанге у девочек-подростков исследуемых групп

Группы	Me	Sd	min	max	Q25	Median	Q75
2-ая контрольная группа, $n=50$	31,6	3,66	26,0	44	29	31	33
ООГ, $n=101$	29,5*	3,58	20,0	36	27	29	32

* $p \leq 0,05$ – достоверность различия основной группы по отношению ко 2-ой контрольной группе по χ^2 критерию

Выявленные основные факторы риска, имеющие пороговые значения для развития МКПП (количественные), были объединены в комплексные основные критерии:

- оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте жизни в 7 баллов и ниже;
- длительность менструации до возникновения МКПП от 6,5 дней и более;
- уровень протромбинового индекса равный $\leq 71,25\%$;
- минимальная суммарная балльная оценка вторичных половых признаков равная $\leq 9,75$.

Уровень риска возникновения МКПП у девочек-подростков был сопоставим с количеством выявленных основных факторов риска. Отсутствие факторов риска возникновения МКПП соответствует значению «0» (таблица 13).

Таблица 13 - Уровень риска МКПП в зависимости от выявленных факторов у обследуемых девочек различных групп (статистическая обработка данных методом построения классификационных деревьев)

Риск МКПП от количества факторов	Риск МКПП у пациенток объединенной основной группы (%) (n=101)		Риск МКПП у пациенток 2 контрольной группы (%) (n=50)		Частота риска МКПП у пациенток объединенной основной группы по сравнению со 2-й контрольной
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Отсутствие риска МКПП (0 факторов)	10	29,41%	24	70,59%	0
Легкий (настораживающий) (1 фактор)	30	68,18%	14	31,84%	в 5,14 раз
Средний (2 фактора)	23	85,19%	4	14,81%	в 13,8 раз
Высокий (3-4 фактора)	22	95,65%	1	4,35%	в 52,8 раз

Частота возникновения МКПП у девочек-подростков значительно увеличивается при выявлении у одной пациентки 3-х и более основных факторов риска.

Дополнительные факторы (критерии) риска – перенесенная ГИЭ на первом году жизни и наличие цветковых стрий на коже в пубертатном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что маточные кровотечения у девочек пубертатного периода обусловлены наличием в анамнезе - оценки по шкале Апгар на 5 минуте жизни после рождения 7 баллов и ниже, гипоксическо-ишемической энцефалопатии в возрасте до одного года, наличием кожных цветковых стрий в пубертатном периоде, выраженности вторичных половых признаков с оценкой суммарного балла $\leq 9,75$ (по шкале Воронцова И.М. и др.), и длительности менструации до дебюта МКПП от $5,86 \pm 3,16$ дней до $7,39 \pm 3,68$ дней, снижение показателя ПТИ $\leq 71,25\%$ (риск МКПП выше в 22 раза, $p \leq 0,05$).

2. Доказано, что перенесенная постгипоксическая энцефалопатия перинатального периода и ее последствия, подтвержденные низкими показателями пробы Штанге, по оценке произвольного порогового апноэ 27,5 секунд и менее определяют увеличение риска возникновения МКПП в 6,5 раз ($p \leq 0,05$).

3. Установлено, что возникновение МКПП у девочек-подростков достоверно чаще встречается при наличии хронической соматической патологии: аутоиммунного тиреоидита, ожирения, гипоталамического синдрома периода полового созревания,

диффузного нетоксического зоба, кисты доли щитовидной железы, гипоплазии щитовидной железы, патологии свертывающей системы крови - тромбоцитопении и тромбоцитопатии, синдрома вегетативной дистонии ($p \leq 0,05$).

4. Критериями риска МКПП у девочек с соматической хронической патологией является совокупность различных факторов: сочетание 3-х и более факторов риска (максимально 6-ти), ассоциированных с вероятностью кровотечений у девочек с соматической хронической патологией – определяет «высокий риск» МКПП (увеличение в 52,8 раза), 2-х факторов - «средний уровень» риска (увеличение в 13,8 раз, $p < 0,05$) и наличие только одного из достоверных факторов риска определяется как «легкий - настораживающий» уровень (увеличение в 5,14 раза).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Девочки пубертатного возраста, имеющие в анамнезе внутриутробную гипоксию и ишемически-гипоксическую энцефалопатию на первом году жизни, наблюдающиеся по поводу хронической соматической патологии, включая эндокринную и патологию свертывающей системы крови, синдром вегетативной дистонии относятся к группе риска по возникновению МКПП. Рекомендовано превентивное выявление риска МКПП у данной группы девочек-подростков путем диспансерного наблюдения узкими специалистами: детским гинекологом, гематологом, эндокринологом и неврологом, начиная с препубертатного периода и периода появления менархе.

2. Все девочки, имеющие выявленные факторы риска возникновения МКПП, при наступлении пубертатного периода должны проходить комплексное обследование, включающее: оценку физического и полового развития, лабораторные данные гемостаза (уровень протромбинового индекса, фибриногена) и содержания гормонов щитовидной железы, ЭЭГ-исследование с функциональной оценкой биоэлектрической активности мозга, пробу Штанге на транзиторную гипоксию.

3. С учетом полученных клинико-лабораторных данных должен быть выработан индивидуальный план профилактических мероприятий риска возникновения МКПП у девочек, начиная с препубертатного периода, имеющих хроническую соматическую патологию.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты данного исследования определяют возможность использования выявленных критериев риска возникновения МКПП у девочек с хронической соматической патологией для разработки лечебно-профилактических мероприятий.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Емельянова, А.В. Ургентная акушерско-гинекологическая патология у девочек, как причина обращения за скорой медицинской помощью / А.В. Емельянова // Репродуктивная медицина – 2012: Материалы III ежегодной конференции молодых ученых и специалистов 20 апреля 2012 года. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 47.
2. Емельянова, А.В. Анализ соматической патологии при дисменорее у девочек-подростков на этапе оказания скорой медицинской помощи / А.В. Емельянова // Скорая медицинская помощь – 2017 [Электронное издание]: Материалы 16-го Всероссийского конгресса (научно-практической конференции с международным участием), посвященного 85-летию Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и 35-летию кафедры скорой медицинской помощи Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (8-9 июня 2017 года) / Гл. ред. С.Ф. Багненко. – СПб.: ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, 2017. – С. 47 – 48.
3. Емельянова, А.В. Маточные кровотечения пубертатного периода у девушек-подростков / А.В. Емельянова, В. М. Шайтор, Е. А. Ульрих // **Скорая медицинская помощь.** – 2017. - №2. – С. 50 – 55.
4. Емельянова, А.В. Маточные кровотечения пубертатного периода у девушек-подростков с соматической патологией (лечебно-диагностическая тактика) / А.В. Емельянова, В. М. Шайтор, Е. А. Ульрих, А.А. Бойков // **Скорая медицинская помощь.** – 2018. - №2. – С. 53 – 57.
5. Емельянова, А.В. Влияние соматической патологии у девочек-подростков на возникновение маточных кровотечений в пубертатном периоде / А.В. Емельянова, В. М. Шайтор, Е. А. Ульрих // **Скорая медицинская помощь.** – 2019. - №2. – С. 46 – 50.
6. Емельянова, А.В. Маточные кровотечения пубертатного периода / А.В. Емельянова // Скорая медицинская помощь – 2019 [Электронное издание]: Материалы 18-го Всероссийского конгресса (Всероссийский научно-практической конференции с международным участием), посвященного 120-летию скорой медицинской помощи в России (30-31 мая 2019 года) / Гл. ред. С.Ф. Багненко. – СПб.: ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, 2019. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

7. Емельянова, А.В. Критерии риска дисфункциональных маточных кровотечений у девушек-подростков // А.В. Емельянова, В.М. Шайтор, О.А. Клиценко // **Скорая медицинская помощь.** – 2020. - №1. – С. 46 – 50. – С. 57-60.