

## **1. Актуальность проекта, цель проекта (обоснование целесообразности реализации проекта)**

На протяжении жизни современная женщина нуждается в высокоэффективном методе контрацепции в течение около 35 лет, то есть на протяжении всего фертильного периода с 15 до 49 (**34 млн. женщин в РФ**). Исключение составляет лишь промежуток времени от подготовки к беременности, беременности и до 6 месяцев лактации. Учитывая необходимость в длительном применении контрацептивов метод должен быть тщательно подобран, учитывать индивидуальные особенности женщины, наличие сопутствующей патологии, регулярность половой жизни, репродуктивные планы, расчет рисков побочных реакций. Кроме этого, существует необходимость регулярного диспансерного наблюдения за приемом гормональных контрацептивов (ГК), динамическая переоценка рисков развития нежелательных эффектов. В настоящее время в России высокоэффективную гормональную контрацепцию используют только 8–13% женщин фертильного возраста [2-7]. При этом более **95% жителей России в возрасте 20–40 лет заинтересованы** в надежной контрацепции [5].

На сегодняшний день не создан идеальный контрацептив, поэтому мировой и российский рынок контрацептивных средств активно растёт, достаточно разнообразен и насчитывает более 200 видов. Современному врачу, а тем более женщине очень сложно разобраться в таком широком ассортименте, т.к. отсутствует универсальный способ выбора персонального средства, что приводит к высокой частоте побочных эффектов и **самостоятельной его отмене в 68 % случаев к концу 1 года** использования. Средний срок использования не превышает 6–7 месяцев, и только 4% соотечественниц принимают высокоэффективные с лечебными свойствами комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы (КОК) 13 месяцев и более (что не противоречит данным фармпроизводителей и аптечных продаж). Наиболее частые причины отказов от КОК и низкая

приверженность данному методу – страх осложнений, реальное побочное действие препарата, высокая стоимость [1].

Наиболее грозные тромботические осложнения ГК встречаются не часто. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) редко встречается у здоровых женщин репродуктивного возраста (частота 5-10 случаев на 10 000 женщин-в год), среди женщин, принимающих КОК ВТЭ встречается чаще (8-10 случаев на 10 000 женщин-за год). Значимое влияние на риск развития тромботических осложнений оказывают такие факторы, как курение, возраст старше 40 лет, гипертония, гиподинамия, дислипидемия, ожирение и сахарный диабет. Все они, будучи независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, могут увеличивать риск развития инсульта и инфаркта у женщин, использующих ГК с этинилэстрадиолом. У женщин с ТО, развивающимися в течение первых месяцев приема КОК, значительно чаще выявляются наследственные нарушения гемостаза, чем у женщин, у которых ТО происходили при более длительном приеме ГК. В то время как дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III являются довольно редкими формами генетической тромбофилии (0.02-0.2% случаев в общей популяции), мутация фактора V Leiden и мутация протромбина G20210A встречается у 2-15% населения. В настоящее время мутация фактора V Leiden (F5) считается наиболее частой причиной генетически обусловленных ВТЭО и в 4 раза повышает риск ВТО, в 7 раз у гетерозиготных носителей. У носителей гетерозиготной формы мутации фактора V Leiden риск ВТЭО при применении ОК II поколения возрастает в 20-30 раз, а при применении (ОК) III поколения – в 50 раз, по сравнению со здоровыми женщинами, не использующими ОК. У женщин с гомозиготной формой мутации фактора V Leiden риск ВТЭО при использовании ОК возрастает еще в большей степени. Современные ГК нередко используют молодые женщины, еще не имеющие тромботического анамнеза, что не исключает наличие у них генетической предрасположенности к тромбозам. Поэтому часто диагностика

генетической формы тромбофилии осуществляется уже после тромботического эпизода. [8] Стоит отметить, что затраты только на лечение ВТЭО составляют **525 млн. руб. год в РФ**, а при наступлении беременности приводят к удорожанию ее ведения на 100 тыс. рублей в каждом случае. Факторы риска повышенной гиперкоагуляции, или тромбофилии, включают резистентность к активированному протеину С/фактору V Лейдена, мутацию протромбина G20210A, дефицит природных антикоагулянтов (антитромбин, белки С и S), антифосфолипидные антитела, гипергомоцистеинемию и повышенную активность фактора VIII. Не все пациенты с ВТЭ нуждаются в тестировании на наличие таких факторов риска, но пациенты с тромбофилией должны быть обследованы на предмет наличия всех возможностей для лучшей оценки риска. Вопрос скрининга на врожденную тромбофилию окончательно не решен до настоящего времени. В то же время тестирование должно быть специфичным для конкретного пациента, поскольку на результаты анализа влияют преданалитические, аналитические и постаналитические переменные [10, 11, 12, 13,14,15, 16, 17, 18, 19].

Развитию сосудистой катастрофы всегда предшествует состояние гиперкоагуляции, которое не имеет специфических клинических проявлений, нередко протекает скрытно и сводится к общим симптомам: повышенной утомляемости, чувству постоянной усталости, слабости, апатии, сонливости, рассеянности, частым головным болям, ощущению покалывания, онемения в кончиках пальцев, кончике носа, в области ушных раковин и прочим, неприятным и клинически малозначимым проявлениям, которые в свою очередь снижают качество жизни пользователя ГК и приводят к обращению за медицинской помощью без установления диагноза заболевания и в последствии к прекращению ее использования. Отсутствие своевременной диагностики и лечения повышенной свертываемости крови может стать причиной тяжелых сосудистых катастроф в виде закупорок артериальных и венозных сосудов с самыми

неблагоприятными последствиями: инфаркт миокарда, ишемический инфаркт головного мозга (инсульт), инфаркт кишечника, инфаркт легкого, инфаркт почки, гангрена конечностей, тромбозы вен конечностей, тромбоэмболия легочной артерии.

Отсутствие диспансерного наблюдения на фоне ГК и обилие мифов в условиях дефицита экспертных информационных ресурсов для врачей и женщин приводит к низкой частоте использования высокоэффективных ГК с лечебными эффектами, что увеличивает число аборт и их последствий. Прямые затраты на **прерывание беременности в РФ из фонда ОМС составляют 5 млрд рублей в год на фоне снижения количества женщин фертильного возраста 18 - 39 лет и снижения естественного прироста населения как в РФ, так и в ТО.** Отсутствие надежных методов контрацепции неблагоприятно влияет на репродуктивное здоровье и приводит к высоким репродуктивным потерям. В Тюменской области, как и во всем мире, охрана сексуального и репродуктивного здоровья женщин несовершенна. **Репродуктивные потери в ТО по частоте конкурируют с родами.** [9] Доминирование медицинского аборта (58% в структуре репродуктивных потерь) – потенциально управляемой причины репродуктивных потерь – свидетельствует о недостаточной продуктивности региональных и федеральных мер по предотвращению нежелательной беременности. Очевидна чрезвычайная необходимость охраны сексуального и репродуктивного здоровья женщин с раннего возраста.

Еще одна проблема — отсутствие современного регламентирующего национального нормативного документа, который бы стал единым стандартом для работы врачей разных специальностей. До настоящего времени основным документом по использованию средств контрацепции в Российской Федерации являются Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (2022) — адаптированный документ ВОЗ, который носит рекомендательный характер, содержит только ограничения и противопоказания, не позволяет проводить

персонализированный подбор, минимизируя побочные эффекты и учитывая лечебные преимущества. Недостаточная осведомленность врача ведет к дефектам консультирования, и пациентка либо получает искаженную информацию об эффектах и безопасности ГК, либо совсем не получает сведений о ГК как терапии первого выбора. Кроме того, если не учитывать индивидуальных особенностей организма пациентки, может потребоваться неоднократная замена препарата, что подрывает приверженность пациенток данному методу контрацепции [7].

**2. Цель проекта.** В результате реализации проекта будет разработан комплекс систем поддержки принятия врачебных (СППВР) и пациентских решений (СПППР) по вопросам подбора гормональных контрацептивов. Комплекс представляет собой линейку продуктов (программного комплекса: чат бот, мобильное приложение, модуль для МИС, ИИ - нейросеть с машинным обучением) для автоматизированного персонализированного подбора контрацепции и мониторинга ее использования с учетом тромбофильности генома.

В основе принципа действия систем поддержки принятия решений лежит авторское научное исследование по взаимосвязи генетических полиморфизмов с параметрами сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, противосвертывающего и фибринолитического звеньев гемостаза на фоне использования препаратов половых стероидов, прогностической значимости генетических полиморфизмов генов системы свертывания крови и ферментов фолатного цикла в прогрессировании гемостатических сдвигов.

Создаваемая СППВР призвана помочь врачу выявить целесообразность назначения ГК, а также подобрать оптимальный режим дозирования витаминов-антиоксидантов для коррекции гемокоагуляционных сдвигов у женщин на фоне использования ГК в зависимости от состава, длительности их приема, возраста женщины и сочетания тромбогенных полиморфизмов.

В дальнейшие периоды реализации проекта предполагается непрерывная доработка СППВР, связанная с появлением новых видов гормональных контрацептивов, а также с доработкой способов профилактики тромботических осложнений, включая гипокситерапию и гирудотерапию.

СПППР (чат-бот) предназначается для женщин, использующих препараты для ГК, с целью контроля состояния здоровья. Предполагается, что женщина с определенной периодичностью (в зависимости от группы риска тромботических осложнений) вносит в программный продукт ряд показателей (информацию о перенесенных заболеваниях, о параметрах веса, о вредных привычках, о имеющихся жалобах на состояние здоровья и др.). Система выдает рекомендации о необходимости сдачи перечня анализов и осуществляет дальнейшую маршрутизацию пациента.

### **3. Задачи.**

1. Изучить причины низкой частоты использования ГК, а также высокой частоты отказа от нее в ТО у женщин 15-49 лет.
2. В результате фундаментальных исследований, многофакторного регрессионного анализа оценить взаимосвязи медико-биологической характеристики, генетических полиморфизмов с параметрами сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, противосвертывающего и фибринолитического звеньев гемостаза на фоне использования ГК и выявить прогностическую значимость полиморфизмов генов системы свертывания крови и ферментов фолатного цикла в реализации гемостатических сдвигов у женщин, использующих ГК.
3. На основе математического анализа разработать калькулятор риска тромботических осложнений на фоне ГК, а также персонифицированный алгоритм подбора и мониторинга ГК в зависимости от тромбофильного риска генома.
4. В результате изучения активности процессов липидпероксидации и антиоксидантной активности крови разработать персонифицированные

способы профилактики оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и гемокоагуляционных нарушений на фоне гормональной контрацепции – медикаментозные, биологические, экологические.

5. Разработать программное обеспечение для подбора и мониторинга ГК с использованием дистанционных технологий (чат-бот, сайт, мобильное приложение, облачный сервис) с созданием систем поддержки принятия пациентского и врачебного решений, а также модуля для медицинской информационных систем. Реализации технологий облачного сервиса позволит в дальнейшем использовать для научных разработок Цифровую платформу (Big DATA) и искусственный интеллект.

6. Снизить число отказа от ГК на 5% в Тюменском ГМУ к 2025 г. и ТО к 2030 г.

7. Снизить число побочных эффектов ГК на 5% в Тюменском ГМУ к 2025 г. и ТО к 2030 г.

8. Снизить число аборт на 5% в Тюменском ГМУ к 2025 г. и ТО к 2030 г.

#### **4. Высокоуровневое описание содержания проекта**

1. Маркетинговые исследования целевой аудитории, ее проблем и потребностей в области контрацепции и ее мониторинга в Тюменском ГМУ, г. Тюмени и ТО.

2. Разработка маркетинговой стратегии продуктовой линейки и ее сопровождения.

3. Изучить клинико-anamnestическую характеристику женщин, не использующих и использующих ГК и оценить клиническую эффективность и переносимость ГК.

4. Изучить сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный гемостаз, фибринолитическую и противосвертывающую систему, а также состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и тромбогенные полиморфизмы у женщин на фоне ГК.

5. Оценить взаимосвязи генетических полиморфизмов с параметрами клинико-биологической характеристики, сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, противосвертывающего и фибринолитического звеньев гемостаза на фоне использования ГК и выявить прогностическую значимость генетических полиморфизмов в прогрессировании гемостатических сдвигов.

6. Изучить состояние ПОЛ, антиоксидантной активности крови и разработать персонифицированные способы коррекции оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, гемокоагуляционных сдвигов у женщин на фоне ГК.

7. Разработать алгоритм индивидуального скрининга на тромбофилию, подбора контрацептива, а также динамического наблюдения женщин на фоне его использования в зависимости от степени тромбофильного риска. Разработать мультипрограммное обеспечение по персонифицированному подбору и мониторингу метода контрацепции в зависимости от тромбофильности генома для системы поддержки принятия пациентского и врачебного решения (программа ЭВМ для ПК, чат-бот, сайт, мобильное приложение, модуль для МИС, облачные продажи, ИИ с машинным обучением).



## 5. Список литературы

1. Бояться не надо — надо знать! Контрацепция, основанная на доказательствах: безопасный выбор / М.Б. Хамошина, Ю.А. Бриль; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2019. — 20 с. Лебедева М.Г., Хамошина М.Б., Вострикова Т.В. и др. Медико-географические особенности формирования репродуктивного здоровья девушек-подростков // Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. — 2012. — №7 (75). — С. 35–41.
2. Кузнецова И.В. Гормональная контрацепция у подростков и молодежи. Трудный пациент. 2010;8(8):14–19.
3. Андреева Е.Н., Соколова Д.А., Григорян О.Р. Контрацепция у женщин с ожирением. Ожирение и метаболизм. 2016;13(3):65–69. DOI: 10.14341/OMET2016365-69.
4. Акопян А.Н., Межевитинова Е.А., Бебнева Т.Н., Назарова Н.М. Поздний репродуктивный период, перименопауза и гормональная контрацепция. Опыт применения препарата Новинет. Гинекология. 2007;9(2):12–18.
5. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. Время мастера боится. Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017;1(37):97–106.
6. Баранов И.И. Комбинированные оральные контрацептивы: принципы индивидуального подбора, предупреждение нежелательной беременности и возможных побочных эффектов, лечебное и профилактическое действие. РМЖ. Мать и дитя. 2013;21(14):745–750.
7. Олина А.А., Метелева Т.А. Гормональная контрацепция: алгоритм выбора. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(2):76-82. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-76-82.
8. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks: CHMP endorses PRAC recommendation. European Medicines Agency, 2014. — URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/11/WC500155455.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/11/WC500155455.pdf).
9. Матейкович Е.А., Новикова В.А., Радзинский В.Е., Матейкович М.С. Структура репродуктивных потерь девушек-подростков и женщин репродуктивного возраста в Тюменской области. Медицинский совет. 2022;16(14):154–163. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-154-163>.
10. Asmis L, Hellstern P. Thrombophilia Testing - a Systematic Review. Clin Lab. 2023 Apr 1;69(4). doi: 10.7754/Clin.Lab.2022.220817. PMID: 37057948.
11. Ballard RB, Marques MB; Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology consultation on the laboratory evaluation of thrombophilia: when, how, and why. Am J Clin Pathol. 2012 Apr;137(4):553-60. doi: 10.1309/AJCP5SQT3ZKYQFBM. PMID: 22431530.
12. Differences of Contraception Methods with and without Estrogen. Hamostaseologie. 2019 Feb;39(1):42-48. doi: 10.1055/s-0039-1677806. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30669160.
13. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2018 Mar;24(2):217-225. doi: 10.1177/1076029616683802. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28049361; PMCID: PMC6714678.
14. Kujovich JL. Factor V Leiden Thrombophilia. 1999 May 14 [updated 2018 Jan 4]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301542.
15. Oguz SH, Yildiz BO. An Update on Contraception in Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinol Metab (Seoul). 2021 Apr;36(2):296-311. doi: 10.3803/EnM.2021.958. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33853290; PMCID: PMC8090477.
16. Tang X, Fang M, Cheng R, Zhang Z, Wang Y, Shen C, Han Y, Lu Q, Du Y, Liu Y, Sun Z, Zhu L, Mwangi J, Xue M, Long C, Lai R. Iron-Deficiency and Estrogen Are Associated With Ischemic Stroke by Up-Regulating Transferrin to Induce Hypercoagulability. Circ Res. 2020 Aug 14;127(5):651-663. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316453. Epub 2020 May 26. PMID: 32450779.
17. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2016 Jul;14(7):1393-403. doi: 10.1111/jth.13349. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27121914.
18. Varga EA, Kerlin BA, Wurster MW. Social and ethical controversies in thrombophilia testing and update on genetic risk factors for venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost. 2008 Sep;34(6):549-61. doi: 10.1055/s-0028-1103366. Epub 2008 Nov 28. PMID: 19085654.
19. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer I. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess. 2006 Apr;10(11):1-110. doi: 10.3310/hta10110. PMID: 16595080.