

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Никулина Елена Николаевна

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ СНИЖЕНИЯ
ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ, РОЖДЕННЫХ
НЕДОНОШЕННЫМИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Елгина Светлана Ивановна

Кемерово – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕВУШЕК В ПУБЕРТАТНЫЙ ПЕРИОД. ВЛИЯНИЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ДЕВОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Репродуктивное здоровье девушек в пубертатный период, методы оценки, показатели.....	14
1.2 Понятие овариального резерва, методы оценки, показатели.....	22
1.3 Преждевременные роды как фактор риска, влияющий на репродуктивное здоровье и овариальный резерв девушек-подростков.....	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Дизайн исследования	35
2.2 Общая характеристика новорожденных девочек и девушек-подростков	39
2.3 Методы исследования.....	52
2.3.1 Клиническое обследование новорожденных девочек и девушек-подростков.....	52
2.3.2 Исследование основных гормональных показателей репродуктивной системы и овариального резерва	54
2.3.3 Ультразвуковое исследование репродуктивной системы и овариального резерва	55
2.3.4 Статистическая обработка материала.....	56
ГЛАВА 3 СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕВОЧЕК	59

3.1 Клиническая характеристика состояния здоровья новорожденных девочек, рожденных недоношенными и доношенными.....	59
3.2 Основные гормональные показатели овариального резерва у новорожденных девочек, рожденных недоношенными и доношенными.....	62
3.3 Основные ультразвуковые показатели овариального резерва у новорожденных девочек, рожденных недоношенными и доношенными.....	67
ГЛАВА 4 СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ.....	77
4.1 Клиническая характеристика состояния репродуктивного здоровья девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.....	77
4.2 Основные гормональные показатели овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.....	83
4.3 Основные ультразвуковые показатели овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.....	88
ГЛАВА 5 КОМПЛЕКСНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СНИЖЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЕЕ ВНЕДРЕНИЯ	98
5.1 Комплексная компьютерная программа прогнозирования снижения овариального резерва у девушек-подростков.....	98
5.2 Сравнительная оценка информативности гормональных и ультразвуковых маркеров в прогнозировании снижения овариального резерва у девушек-подростков.....	106
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одной из приоритетных задач государства является сохранение репродуктивного здоровья нации [13, 34, 35]. В указе Президента Российской Федерации от 9.10.2007 № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» одной из задач является укрепление репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков. В государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденную постановлением Правительства Российской Федерации от 26.12.2017 № 1640, входят федеральные проекты «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям» и «Укрепление общественного здоровья».

Анализ репродуктивного здоровья детей и подростков представляет интерес, в связи с возможностью реализации ими детородной функции. Особую тревогу государства вызывает состояние здоровья девушек-подростков, формирующих репродуктивный потенциал нации [1, 6, 22, 50, 172]. В последних литературных данных, отражен значительный ряд исследований, посвященных репродуктивному здоровью детей и подростков [21, 77, 89, 108, 126]. Проблема формирования, сохранения и укрепления здоровья детей и подростков связана в настоящее время с прогрессирующим снижением доли здоровых детей [30, 31, 36, 123, 141].

В последние десятилетие в мировой литературе широко используется понятие «овариальный резерв» [29, 48, 142, 220, 297]. Под этим термином понимают функциональный запас яичников, определяющий их способность к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и возможность адекватного ответа на гормональную стимуляцию в циклах ВРТ [279, 285, 289, 293, 298].

Научные исследования значительно расширили знания о репродуктивной системе женщины и сформировали представление о ее составляющей части – овариальном резерве [221, 249, 252, 284, 291].

На репродуктивное здоровье и овариальный резерв женщин оказывают влияние различные факторы [87, 98, 100, 138, 145]. Хронические соматические заболевания, гестационные и неонатальные осложнения, наследственность, экологические, географические, климатические, социальные (употребление алкоголя и наркотиков, курение), гигиенические и другие приводят к его снижению [43, 60, 91, 135, 171].

Количество преждевременных родов в настоящее время не имеет тенденцию к снижению [137]. Проблема недонашивания имеет важное медицинское и социальное значение [45, 61, 62, 136, 154]. У недоношенных детей 70 % патологических состояний приходится на перинатальное поражение ЦНС.

В современной литературе недостаточно информации о состоянии репродуктивного здоровья, гормональных и ультразвуковых показателях овариального резерва у рожденных недоношенным девушкам-подросткам, что диктует необходимость проведения комплексного исследования для определения их сравнительной оценки с рожденными доношенными и выявления маркеров снижения овариального резерва.

Степень разработанности темы

Артымук Н. В., Панащатенко А. С., Денисовым М. С., Федоровым А. А., Денисовой Т. Г., Bhide P., Pundir J., Homburg R., Acharya G., Merino P. M., Lopez P., Salinas A. проведен ряд исследований об изучении основных показателей репродуктивного здоровья у новорожденных девочек и девушек-подростков [9, 115, 129, 187, 245]. В меньшей степени исследован их овариальный резерв [41, 118, 166, 195, 276]. Фоминой М. М., Богатовой И. К., Кузьменко Г. Н., Поповой И. Г., Киселевой М. М., Кошкиной О. В., Соловьевой Т. А., Ranke M. B., Mullis P. изучены различные социальные, экологические, экономические факторы, наличие соматических заболеваний, оказывающих влияние на формирование

репродуктивного здоровья, в том числе невынашивания беременности [24, 104, 109, 162, 195]. Однако отсутствуют методы диагностики и прогнозирования снижения овариального резерва у девушек-подростков [43, 66, 103, 106, 163, 52]. Недостаточно данных о возможности прогнозирования снижения овариального резерва на основе гормональных и ультразвуковых маркеров [17, 44, 63, 70, 97, 52].

Цель исследования

Усовершенствовать систему прогнозирования снижения овариального резерва на основании определения гормональных и ультразвуковых маркеров у девушек-подростков, рожденных недоношенными.

Задачи исследования

1. Определить состояние здоровья и овариального резерва у новорожденных девочек, рожденных недоношенными в сравнении с доношенными.
2. Определить состояние репродуктивного здоровья и овариальный резерв у рожденных недоношенными девушек-подростков, в сравнении с доношенными.
3. Оценить у девушек-подростков маркеры снижения овариального резерва.
4. Разработать комплексную компьютерную программу диагностики и прогнозирования снижения овариального резерва у рожденных недоношенными девушек-подростков.

Научная новизна

Расширены представления о влиянии невынашивания беременности на формирование репродуктивного здоровья и овариального резерва в пубертатном периоде.

Установлено, что гормональные показатели и ультразвуковые маркеры овариального резерва новорожденных девочек, рожденных недоношенными, отличаются от доношенных. Уровни ФСГ ($p=0,001$) и ЛГ ($p=0,003$) – выше, Е₂ ($p=0,026$), АМГ ($0,001$), ингибина В ($p=0,019$) – ниже, размеры матки (длина ($p=0,001$), ширина ($p=0,001$), толщина ($p=0,001$)), объема яичников ($p=0,001$),

количества вторичных (антральных) фолликулов в яичниках ($p=0,001$) – меньше. Впервые доказано наличие обратной умеренной силы статистически значимой связи между уровнями ФСГ и E_2 ($p<0,001$), ФСГ и ингибина В ($p<0,001$) у недоношенных и доношенных новорожденных девочек. Впервые доказано отсутствие связи между уровнями ФСГ и АМГ у недоношенных и доношенных новорожденных девочек. Впервые доказано наличие прямой умеренной силы статистически значимой связи между уровнем АМГ и ультразвуковыми параметрами яичников (объемом яичников ($p<0,001$) и количеством вторичных (антральных) фолликулов ($p<0,001$)) у недоношенных и доношенных новорожденных девочек.

Установлено, что гормональные показатели и ультразвуковые маркеры овариального резерва девочек, рожденных недоношенными, отличаются от рожденных доношенными. Уровни ФСГ ($p=0,001$) и ЛГ ($p=0,001$) – выше, E_2 ($p=0,001$), АМГ ($p=0,001$), ингибина В ($p=0,001$) – ниже. Размеры матки (длина ($p=0,001$), ширина ($p=0,001$), толщина ($p=0,001$)), объем яичников ($p=0,001$), количество вторичных (антральных) фолликулов в яичниках ($p=0,001$, $p=0,039$) – меньше. Впервые доказано наличие обратной сильной статистически значимой связи между уровнями ФСГ и E_2 ($p<0,001$), ФСГ и ингибина В ($p<0,001$) у рожденных недоношенными и доношенными у девушек-подростков. Впервые доказано отсутствие связи между уровнями ФСГ и АМГ у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными. Впервые доказано наличие прямой сильной статистически значимой связи между уровнем АМГ и ультразвуковыми параметрами яичников (объемом яичников ($p<0,001$) и количеством вторичных (антральных) фолликулов ($p<0,001$)) у рожденных недоношенными и доношенными девушек-подростков.

Установлено, что у девушек-подростков маркерами снижения овариального резерва являются АМГ, объем яичников и количество вторичных (антральных) фолликулов в яичниках.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования установлены клинико-анамнестические, гормональные и ультразвуковые особенности репродуктивной системы и овариального резерва у рожденных недоношенными новорожденных девочек и девушек-подростков в сравнении с доношенными.

Установлено, что к факторам риска преждевременных родов относятся: социальный статус матерей (учащиеся, отношение шансов $OR=0,3$), рабочие ($OR=0,5$), предприниматели ($OR=2,6$), осложненное течение родов ($OR=85,4$), высокая перинатальная заболеваемость новорожденных ($OR=85,4$).

Недоношенные новорожденные девочки чаще имеют перинатальную патологию: перинатальное поражение центральной нервной системы ($OR=15,6$), внутриутробную гипоксию ($OR=2,3$), гемолитическую болезнь ($OR=0,1$), транзиторную гипогликемию ($OR=0,1$), аспирационный синдром ($OR=62,5$), синдром дыхательных расстройств ($OR=1140,0$), внутриутробное инфицирование ($OR=7,2$).

Установлено, что факторами риска у рожденных недоношенными девушек-подростков являются: наличие соматических заболеваний – маркеров дисплазии соединительной ткани, таких как пролапс митрального клапана ($OR=1,5$), миопии ($OR=1,5$) и сколиоза ($OR=2,5$); пролонгированного (более 38 дней) ($p=0,003$) и нерегулярного ($p=0,001$) менструального цикла, длительности менструации > 8 дней ($p=0,001$), дисменореи ($p=0,002$); несоответствие (отставание) половой формулы по развитию молочных желез ($p=0,004$) и становлению менструации ($p=0,001$); сужение поперечных размеров таза ($p=0,001$); увеличение гинекологических заболеваний (вульвовагинитов) ($OR=3,1$); более поздний возраст полового дебюта ($p=0,007$).

С помощью метода бинарной логистической регрессии определен риск снижения овариального резерва у девушек-подростков. Снижения овариального резерва возникает при уровне АМГ $< 6,7$ нг/мл, объеме правого яичника – $< 8,8$ см³, левого – $< 9,9$ см³, количестве вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике < 8 , в левом – $< 6,5$. Установлено, что наибольшей чувствительностью

обладает уровень АМГ (75,0 %), а количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике – наибольшей специфичностью (96,8 %).

Разработана компьютерная программа «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков». При тестировании программы на независимой выборке, включающая 200 девушек-подростков, чувствительность программы составила 70,9 %, специфичность – 75,7 % [52].

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования стали труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения репродуктивного здоровья детей и подростков.

Для достижения поставленной цели проведено ретроспективное исследование «случай-контроль». Используются клиничко-анамнестические, лабораторные, ультразвуковые и статистические методы оценки репродуктивной системы и овариального резерва рожденных недоношенными новорожденными девочек и девушек-подростков в сравнении с доношенными.

Положения, выносимые на защиту

1. Гормональные и ультразвуковые показатели овариального резерва новорожденных девочек, рожденных недоношенными, отличаются относительно девочек, рожденных доношенными.

2. Девушки-подростки, рожденные недоношенными в сравнении с доношенными, чаще имеют соматическую и гинекологическую патологию, нарушение менструального цикла, отклонения в половой формуле и пельвиометрии. Отличия гормональных и ультразвуковых показателей овариального резерва девушек-подростков, рожденных недоношенными, относительно девушек-подростков, рожденных доношенными, сохраняются постнатально.

3. Разработанная компьютерная программа «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков», основанная на оценке совокупности гормонального и ультразвуковых маркеров (уровне АМГ <6,7 нг/мл,

объеме правого яичника – $<8,8 \text{ см}^3$, левого – $<9,9 \text{ см}^3$, количестве вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике <8 , в левом – $<6,5$) обладает чувствительностью 70,9 % и специфичностью – 75,7 %.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность исследования подтверждена достаточной выборкой пациентов (200 новорожденных детей и 200 девушек-подростков). Получение исходных данных, анализ и обработка проведены непосредственно автором. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью лицензионной программы Excel 2013 и IBM SPSS Statistics v. 24.

Основные положения диссертационной работы были доложены на Всероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов с международным участием «60 лет на страже здоровья матери и ребенка», посвященная юбилею кафедры акушерства и гинекологии АГМУ (Барнаул, 2017), Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018), на международных научно-практической конференции «Доказательное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2018, 2019, 2020), 21 Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 25-летию центра охраны здоровья шахтеров «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2018), IV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2018), XI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2018), 6th International Congress of Gynecology and Obstetrics (ICGO-2018) (Япония, Фукиока, 2018), 3 научно-практической конференции «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья молодежи» (Москва, 2019).

Внедрение результатов в практику

Результаты проведенного исследования рекомендованы Министерством здравоохранения Кузбасса в работу женских консультаций для своевременного

выявления девушек группы риска по возникновению ранней яичниковой недостаточности, нарушений менструального цикла и эндокринному бесплодию.

Теоретические положения и выводы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 8 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 2 статьи в зарубежных журналах, входящих в Scopus, 3 статьи в научных журналах, главы в двух монографиях, получено одно свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, содержит 49 таблиц и 37 рисунков. Работа состоит из 5 глав, введения, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 299 источников, из которых 173 отечественных и 126 иностранных авторов.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ литературы, подбор пациентов, включенных в исследование, выполнено комплексное клиническое обследование: сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ лабораторных (гормональных) и ультразвуковых данных и их результатов. Во всех случаях было проведено обследование новорожденных девочек и девушек-подростков лично автором или с его участием. Статистическая обработка и анализ полученных данных, оформление диссертации, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены автором самостоятельно.

ГЛАВА 1 РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕВУШЕК В ПУБЕРТАТНЫЙ ПЕРИОД. ВЛИЯНИЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ДЕВОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Приоритетным направлением в здравоохранении большинства стран является охрана здоровья детей и подростков [35, 175, 235, 238, 244]. Экспертами Всемирной организации здравоохранения была принята стратегия, направленная на решение проблемы охраны репродуктивного здоровья подростков [206, 295].

Концепцией демографической политики Российской Федерации на период до 2024 года является сохранение и укрепление репродуктивного здоровья населения, которое определяет возможность его воспроизводства и сохранения нормального генофонда.

Проблема формирования, сохранения и укрепления здоровья детей и подростков связана в настоящее время с прогрессирующим снижением доли здоровых детей [13, 34, 258, 267, 286]. Особую тревогу государства вызывает состояние здоровья девушек-подростков, формирующих репродуктивный потенциал нации [35, 240, 270, 287, 288].

Репродуктивное здоровье девочек, наряду с медицинской приобрело большую социальную значимость в связи с резко обострившейся проблемой качественного и количественного воспроизводства населения [50, 77, 108, 203, 262]. За последние 5 лет появились сведения об изменении структуры заболеваемости в сторону увеличения более тяжелых форм эндокринных нарушений, а также тенденции к хронизации гинекологической патологии [49, 128, 170, 176, 261, 294].

Овариальный резерв яичников (фолликулярный запас) представляет собой число яйцеклеток, потенциально готовых к оплодотворению в данное время [29, 48, 52, 223]. Закладка запаса яйцеклеток в яичниках происходит во внутриутробном периоде. Оценка овариального резерва позволяет определить возможность и способность девушки к зачатию, фертильность женщины [52, 211, 212, 226, 263,

277]. Здоровые и активные девушки до двадцати пяти лет имеют самые высокие шансы забеременеть [29, 48, 52, 198]. Однако, демографическая ситуация в настоящее время такова, что рождение первенца откладывается на возраст 29 и позже лет. С возрастом уменьшается количество яйцеклеток в яичниках, после 30 лет зачать ребенка становится значительно сложнее [23, 29, 48, 52, 205].

В современных условиях реализация репродуктивной функции женщины показывает, что подготовка к материнству должна начинаться задолго до наступления зрелого возраста и при этом должна вестись с учетом состояния здоровья в пубертатном периоде, а иногда и в детстве [26, 39, 168, 204, 255].

Основа репродуктивного здоровья и, часто – нездоровья человека формируется в период внутриутробного развития [27, 53, 68, 218, 225, 266]. «Перинатальный след» патологии репродуктивной системы имеет место гораздо чаще, чем мы себе это представляем [28, 88, 219, 225, 239]. Реализация патологии носит отсроченный характер – в период полового созревания репродуктивной системы и возможно позднее [136, 162, 208, 209, 290].

Невынашивание беременности, вносит изменения в формирование становления репродуктивной системы в постнатальном периоде. У недоношенных плодов и новорожденных кроме нормопластического типа развития органов встречаются два варианта дисхроний: ретардация – замедление формирования и созревания органа, и акселерация – ускорение темпов развития или гиперзрелость. Ретардация является морфологическим субстратом синдрома задержки внутриутробного развития плода, сопровождается гипофункцией органа, а гиперзрелость характеризуется опережающими структурными преобразованиями и истощением в последующем компенсаторных возможностей с формированием в постнатальном периоде гипофункции органа [54, 53, 256].

Таким образом, можно предположить, что у рожденных недоношенными новорожденных девочек и девушек-подростков, могут быть нарушения как репродуктивного здоровья, так и овариального резерва.

1.1 Репродуктивное здоровье девушек в пубертатный период, методы оценки, показатели

Пубертатный период – это период становления биологической и половой зрелости в онтогенезе человека. Организм оказывается перед физиологическим скачком, для которого характерен количественный и качественный рост большинства органов и систем и их изменение [40, 45, 177]. По предложению ВОЗ, с учетом сроков соматического, психологического и социального созревания представляется оптимальным считать подростками лиц в возрасте 10–20 лет, так это принято сейчас в большинстве стран мира [38, 45, 176, 269]. Подростковый возраст важен для становления человека в физиологическом, психологическом, нравственном и социальном смысле, он считается критическим [272, 273, 274]. В этот период под влиянием половых гормонов происходит нейроэндокринная перестройка, завершается формирование всех морфологическим и функциональных структур организма, интенсивно протекают процессы роста и развития, в результате которых реализуется индивидуальная генетическая детерминированная программа развития организма [39, 46, 202, 271, 272].

Пубертатный период важен для физиологии и морфологии девочек по последствиям на их репродуктивное здоровье.

В половом развитии девочек выделяют три периода: нейтральный, асексуальный (6-7 лет), препубертатный, пресексуальный (от 8 лет до начала менструации), пубертатный (от появления менструаций до наступления половой зрелости) [39, 45, 202]. Для препубертатного периода характерен «скачок» роста, появление вторичных половых признаков, дальнейшее развитие половых органов и появление менструации. Пубертатный период начинается с менархе и заканчивается развитием вторичных половых признаков. Для него характерно замедление роста, появление овуляторных циклов. Период полового созревания продолжается около 10 лет, границами его считают 7(8) – 17(18) лет. Происходит развитие женского организма: рост тела в длину, завершается окостенение зон

роста трубчатых костей и формируется телосложение девушки по женскому типу. Организм девочки превращается в организм женщины, приобретает способность к воспроизведению с физиологической и психологической точки зрения. Репродуктивная система, даже при установившемся регулярном менструальном цикле, значительно лабильна и чувствительна к воздействию неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов [7, 12, 21, 37, 40]. Основным клиническим проявлением патологии пубертатного периода является нарушение менструальной функции [43, 46, 58, 60, 133]. Причины нарушений разнообразны, могут быть генетическими, следствием повреждения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в антенатальный, нейтральный, препубертатный и пубертатный периоды развития девочек [72, 87, 91, 96, 174].

Согласно наблюдениям последних лет, у здоровых девочек период полового созревания начинается в 8-9 лет и заканчивается к 17-18 годам [173]. Первая фаза полового созревания начинается в 8-9 лет и заканчивается в 13-14 лет. Вторая – начинается в 13-14 лет и заканчивается к 17-18 годам. Противоречия в определении стадий полового созревания, их продолжительности объясняются, недостаточными знаниями физиологических процессов в основе пубертатных изменений, хотя в последние годы в этом плане достигнуты успехи [39, 45]. По мнению большинства авторов, половое созревание является следствием гетеросинхронного включения нейросекреторных структур гипоталамуса, которое происходит по мере достижения им определенной степени зрелости. Первыми включаются структуры, ответственные за тоническую секрецию гонадотропных гормонов, это приводит к секреции рилизинг-факторов ФСГ и ЛГ – фоллиберина и люлиберина. Затем начинают работать структуры ответственные за циклическую секрецию гонадотропных гормонов. Циклическая продукция гонадотропинов приводит к стимуляции циклических процессов в яичниках. Под влиянием стероидных гормонов яичников, и в меньшей мере надпочечников, происходят изменения в организме, превращающие девочку в женщину, способную к продолжению рода [39, 45, 173].

Физическое развитие представляет совокупность функциональных и морфологических свойств организма, характеризующих процесс его созревания и роста. Оно имеет большое медицинское и социальное значение. Всемирная организация здравоохранения определяет показатели физического развития, как одни из основополагающих критериев в комплексной оценке состояния репродуктивного здоровья ребенка [151]. Гармоничное физическое развитие – это показатель дееспособности и выносливости ребенка. Большое количество научных работ посвящено изучению физического развития и конституции человека [26, 42, 69, 102, 155]. В современной медицине имеется возможность комплексной оценки физического статуса человека в различные онтогенетические периоды его развития, в том числе в пубертатном периоде [33, 46, 79, 120]. Определение закономерностей физического развития детей и подростков решает проблему предупреждения и снижения заболеваемости, позволяет организовать их диспансерное наблюдение [40, 64, 86, 140].

В современной литературе особенностям физического развития в период полового созревания посвящены многочисленные исследования [8, 56, 95, 157]. Изменения в физическом развитии в подростковом периоде всегда появляются в одинаковой последовательности [10, 71, 127]. Однако, время их начала, динамика развития и время окончания варьируют [26, 59, 139, 207]. Ускорение темпа роста в пубертатный период, под которым понимают активное нарастание длины тела, определяемое в регулярные промежутки времени, у девочек и мальчиков начинается и достигает максимума в различном возрасте. Нарастание длины тела у девочек начинается на 2 года раньше, чем у мальчиков, проявляется оно в возрасте 11-13,5 лет, составляя в среднем 8 см в год. Нарастание максимума длины тела у девочек достигается к началу менструаций.

Изменения динамики массы тела в пубертатном периоде отличается так же определенной закономерностью. В возрасте до 10 лет среднее годовое увеличение массы тела у детей составляет примерно 2 кг, в период «пубертатного» скачка – увеличивается до 3-5 кг [10, 13, 71, 173].

Для определения обобщенной характеристики той или иной возрастной группы детей необходимо проведение индивидуальной оценки физического развития. Без знания средних показателей физического развития, свойственных данному возрасту, полу, нельзя объективно оценить физического развитие каждого ребенка в отдельности [151].

Физическое развитие представляет сложный биологический процесс, происходящий непрерывно. Биологическое развитие на каждом этапе характеризуется антропометрическими особенностями, которые могут меняться под влиянием различных факторов [26, 71, 139, 157, 189]. Современные социально-экономические условия требуют углубленного изучения показателей физического развития населения [59, 207]. В настоящее время имеются данные об отсутствии изменений темпов соматического и моторного развития, увеличивается частота дисгармоничного физического развития. Сравнение антропометрических показателей в динамике в течение нескольких лет, позволило сделать вывод, что процесс акселерации прекратился, что подтверждают исследователи из разных регионов России [8, 85, 95, 127, 129].

В основе совершенствования системы социально-гигиенического мониторинга лежит изучение физического развития детей и подростков, выявление факторов соматического, психического и репродуктивного здоровья. Нарушения соматического состояния здоровья детей всегда затрагивают показатели физического развития [26, 40, 46, 140, 234]. Объективным методом изучения репродуктивного здоровья детей и подростков является оценка физического развития в соответствии с возрастом, которая проводится по результатам антропометрии. Согласно общепринятой методике (Ставицкая А.Б., Арон Д.И., 1959) изучаются антропометрические показатели массы, длины тела, окружности грудной клетки, наружных размеров таза (межкостистый, межгребневый, межвертельный и наружная конъюгата) [39, 151].

Оценка физического развития проводится различными способами – бальным, регрессионным с применением шкал регрессии, методом сигмальных отклонений и методом центилей (перцентилей). По мнению большинства авторов, центильный

метод оценки физического развития детей и подростков является более точным и простым [151].

С физическим развитием тесно связано половое, которое характеризует уровень биологического развития организма. Половое созревание отражает степень зрелости нейроэндокринных механизмов регуляции физиологических процессов в пубертатный период. Нейрогуморальная перестройка, происходящая в период полового созревания, приводит к изменению всех физиологических систем [153, 199, 229]. Отмечается активация системы гипоталамус-гипофиз-яичники. Гормональная активность яичников по принципу обратной связи влияет на деятельность нервной системы.

На физическое и половое развитие оказывают влияние различные факторы: хронические соматические заболевания, гестационные и неонатальные осложнения, наследственность, экологические, географические, климатические, социальные (употребление алкоголя, наркотиков, курение), гигиенические и другие [32, 99, 107, 130, 259]. Большинство авторов указывают, что половое созревание опережает возраст. При этом в настоящие годы отмечается ухудшение физического развития школьников по сравнению с 90-ыми. Отмечается тенденция к более раннему половому созреванию подростков в большинстве регионов России [10, 56, 71, 127, 199].

Есть данные свидетельствующие, что половое развитие девочек, родившихся недоношенными, в препубертатном и пубертатном периодах, имеет свои особенности [66, 68, 162, 267, 269].

В современной литературе имеется достаточный материал, позволяющий считать развитие вторичных половых признаков достоверным критерием биологической зрелости организма [54, 115, 121, 275]. На основании количественной оценки степени полового развития можно судить о физиологическом процессе полового созревания, биологической зрелости, а также выявлении отклонений в течение этого периода [38, 55, 57, 80, 82].

В качестве критерия визуальной оценки в непрерывном процессе полового созревания выделяют дискретные стадии, предложенные в 1969-1970 гг. W.

Marshall и J. Tanner [151, 161]. Стадии полового созревания оцениваются на основании особенностей распределения и интенсивности оволосения, выраженности развития молочных желез, менструальной функции. Данная методика актуальна в настоящее время и рекомендуется к использованию.

Имеется четкая закономерность в последовательности появления вторичных половых признаков – появление подмышечного оволосения спустя 1,5-2 года после лонного, развитие молочных желез за 1,5-2 года до менархе. Течение физиологического периода полового созревания протекает в строгой определенной последовательности: в препубертатный период начинается скачок роста, появляются первые признаки феминизации фигуры, округляются бедра за счет увеличения количества и перераспределения жировой ткани, начинается формирование женского таза, увеличение молочных желез – телархе и оволосение лобка – пубархе, завершается этот период наступлением первой менструации – менархе, которая является важным критерием половой зрелости девочки [39, 45]. Возраст менархе колеблется в широких пределах. В различных странах приводимые авторами сроки менархе разнятся [237]. Так средний возраст менархе в США составляет 12 лет 9 месяцев, с колебаниями от 8,5 до 15,5 лет [233, 296]. В нашей стране в 50-ые года возраст менархе составил 14-15 лет, в 80-ые годы – 12,5-13,5 лет [8, 54, 89, 108, 148]. Возраст начала менструации коррелирует с весом девочки. Средняя масса девочек к этому моменту составляет 49,2 кг. В Москве средний возраст менархе составляет $12,08 \pm 0,2$ года, а масса тела в момент первой менструации колеблется между 47–49 кг. Авторы считают нормой менструации в современных условиях средний возраст $12,3 \pm 0,3$ года [10, 56, 107, 127].

Организм подростка даже при нормальном течении периода полового созревания, находится в значительном напряжении, связанным с гормональной перестройкой [20, 99, 128, 153, 254]. Приспособительные реакции обусловлены физиологическими изменениями, появлением вторичных половых признаков, социально-психологической адаптацией. В случае ускорения (акселерации) или отставания (ретардации), или нарушения синхронности развития организма

(десинхрониз) адаптационное напряжение систем организма подростка существенно усиливается [73, 121, 131, 167, 260].

Репродуктивное здоровье, согласно определению ВОЗ – широкое понятие, включающие в себя состояние полного физического, умственного и социального благополучия во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов, включая воспроизводство и гармонию в психосоциальных отношениях в семье [35, 39].

В отечественной литературе в последние годы появился термин «репродуктивный потенциал» – определенный уровень физического и психического состояния, который при достижении социальной зрелости, определит количество здоровья рожденного поколения [14, 39, 47, 54, 75].

Помимо основных показателей физического и полового развития к показателям репродуктивного здоровья относят распространенность соматической и гинекологической патологии в популяции [4, 5, 15, 49, 83, 105]. В современной литературе имеются сведения о высокой распространенности соматической и гинекологической патологии среди девушек-подростков [76, 90, 110, 112, 143]. Гинекологические заболевания, как правило, являются сопутствующими экстрагенитальным [81, 111, 124, 144, 146].

По данным Федеральной службы государственной статистики, за период с 2002 по 2017 год численность детей в возрасте 15-19 лет сократилась почти на 26 % – с 12800 тыс. человек до 957 тыс. человек [137]. Патологическая пораженность репродуктивного здоровья выражается цифрой 120 на 10000 человек, то есть каждая 8-9 девочка страдает тем или иным гинекологическим заболеванием. Хронические заболевания или нарушения полового развития наблюдаются у каждой 3-4 девочки, а в некоторых районах уровень заболеваемости репродуктивной системы среди подростков в возрасте 15-17 лет составляет 173,8 на 1000 осмотренных среди городского населения и 164,0 на 1000 осмотренных среди сельского [34, 148, 149, 160, 169]. Среди девушек младше 18 лет распространенность гинекологических заболеваний в среднем равна 190 %, в отдельных регионах достигает – 550 % [34]. Частота гинекологических

заболеваний в подростковом возрасте колеблется от 7,1 до 64,3 % [77, 84, 108, 118, 123].

Девочки, родившиеся недоношенными, достоверно чаще своих сверстниц, родившихся в срок, страдают гинекологическими заболеваниями [45, 61, 62, 136, 154].

Наиболее часто встречающейся патологией подросткового возраста, по мнению ряда авторов, является нарушение ритма менструаций по типу редких с тенденцией к их прекращению, а также нарушения по типу аномальных маточных кровотечений, в том числе на фоне формирования синдрома поликистозных яичников пубертатного периода [2, 122, 165, 167, 242]. Перечисленные нарушения в будущем могут приводить к развитию эндокринного бесплодия, сахарного диабета второго типа, нарушению обмена веществ и риску инфаркта миокарда [18, 19, 23, 55, 82]. Подростковый возраст, является критическим периодом, в котором происходит перестройка всех систем организма при напряжении процессов адаптации [121, 131, 164, 261, 282]. Наличие соматической и гинекологической патологии, обуславливает сбой гормонального гомеостаза и влияет на психоэмоциональное состояние девочек [128, 153, 203, 262].

Исследование центральных механизмов регуляции репродуктивной функции организма, в последние годы является актуальной проблемой современной науки [51, 82, 146, 150, 158]. Особое место в системе нейрогуморальной регуляции принадлежит половым гормонам, обладающих высокой биологической доступностью, широким спектром действия на организм и значительным метаболическим эффектом [28, 45, 73, 90, 132, 134]. Биологический возраст и конституциональная принадлежность человека зависят от концентрации половых гормонов. Состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы принято оценивать по уровню гипофизарных гормонов: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), пролактина (ПРЛ) и половых стероидных гормонов: эстрадиола (E₂), тестостерона (Т), прогестерона (ПГ). Важнейшим подходом в профилактической медицине является ранняя диагностика морфофункциональных нарушений и заболеваний, выявление контингентов высокого риска на

донозологическом уровне. К сожалению, до настоящего времени эта проблема остается недостаточно разработанной [35, 39, 45, 257, 278].

В связи с увеличением доли женского бесплодия в детородном возрасте – около 40 %, в последние годы уделяется много внимания состоянию овариального резерва [16, 78, 94, 117, 188]. Существует необходимость целенаправленного определения репродуктивного потенциала у девочек, находящихся на рубеже готовности к материнству, в возрасте 15–17 лет, в частности – овариального резерва яичников. Однако вопрос формирования овариального резерва в пубертатном периоде в литературе освещен скудно.

1.2 Понятие овариального резерва, методы оценки, показатели

В последние десятилетия в мировой литературе широко используется понятие «овариальный резерв» [40, 220, 249, 289, 298]. Ранее – «фолликулярный пул», который включает определение количества примордиальных фолликулов в яичниках [142, 221, 252, 279]. Однако, такое определение не считается информативным и отражающим суть процессов, происходящих в яичниках, так как число примордиальных фолликулов и функциональную полноценность растущих фолликулов невозможно определить неинвазивными методами исследования.

Имеющиеся научные работы значительно расширили знания о репродуктивной системе женщины и сформировали представление о ее составляющей части – овариальном резерве [284, 285, 291, 293, 297].

Под термином овариальный резерв принято считать – функциональный запас яичников, определяющий их способность к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и возможность их адекватного ответа на гормональную стимуляцию в циклах ВРТ [220, 221, 243, 250, 299].

Овариальный резерв определяет функциональное состояние репродуктивной системы, полноценная работа которой обеспечивает рост, развитие, созревание ооцита в доминантной фолликуле, овуляцию и оплодотворение.

Во внутриутробном периоде происходит закладка, дифференцировка, развитие и созревание половой системы девочки под влиянием половых гормонов, поступающих через плаценту из крови матери, а также образующихся в организме плода [145, 256, 283]. Половые железы начинают закладываться на 3-4-й неделе эмбрионального периода. Закладка и дифференцировка наружных и внутренних половых органов происходит на 6–8-й неделе. Миграция первичных половых клеток из энтодермы желточного мешка в гонады происходит с 7-8 недель. К 8-й неделе внутриутробного развития в эмбриональных яичниках образуются оогонии – незрелые половые клетки, а в 16 недель – определяются ооциты. В яичниках девочек к 20 неделе закладывается около 7 млн оогониев. К моменту родов численность их сокращается до 1,5–2 млн. Процесс редукции продолжается постнатально, к возрасту менархе остается порядка 350-400 тыс. оогониев. В репродуктивном периоде происходит овуляция 300-400 фолликулов, остальные подвергаются атрезии. Запас ооцитов определяет фертильность женщины [40, 145, 205]. Согласно статистике, большинство 20–30-летних женщин способны к зачатию, к 40 годам фертильными остаются только 50 %, а после, женщины теряют способность к зачатию в связи со снижением овариального резерва [37, 94].

Фолликулогенез происходит постоянно и безостановочно. Собственно, фолликулогенез состоит из 3 периодов:

В первый период (автономного роста) фолликулы растут от стадии примордиальной до стадии вторичной. Этот период роста проходит в условиях отсутствия гипофизарных гонадотропинов, он наиболее длителен (может занимать несколько месяцев).

Второй период (гонадотропинчувствительный) – происходит рост фолликулов от стадии вторичной до стадии большого антрального (1-2 мм в диаметре). Эта стадия роста возможна только в присутствии базальных уровней гонадотропных гормонов, прежде всего ФСГ. При отсутствии стимуляции

вторичный фолликул атрезируется. Продолжительность этого периода составляет 3-4 менструальных цикла (100–120 дней).

Третий период (гормонозависимый) – рост фолликулогенеза. Начинается в конце лютеиновой фазы цикла, когда формируется группа фолликулов, находящаяся на стадии больших антральных (до 2 мм в диаметре). Большие антральные фолликулы приобретают восприимчивость к гормональной регуляции и далее растут лишь под влиянием высоких доз ФСГ. Фолликулы примерно одного диаметра (2–5 мм) формируют группы и растут синхронно внутри яичников. Рост фолликулов от 2 до 10 мм в диаметре занимает около 7 дней. Ближе к середине фолликулярной фазы менструального цикла происходит селекция доминантного фолликула, затем он превращается в преовуляторный, а дозревание ооцита приводит к овуляции [39].

В конце 80-х годов прошлого века в мировой литературе появились первые сообщения о методах определения овариального резерва [94, 211, 212, 223, 279]. До настоящего времени не ослабевает интерес к изучению этого вопроса. За последние 20-лет опубликовано много работ, посвященных неинвазивным методам оценки овариального резерва [37, 94, 178, 180, 251]. Некоторые из них стали рутинными для диагностики бесплодия в программах ВРТ [35].

Состояние овариального резерва обычно оценивают на основании: возраста женщины, концентрации ФСГ и ЛГ, E₂, АМГ, ингибина В, ультразвуковых параметров яичников (числа антральных фолликулов, объема яичников, показателей внутрияичникового кровотока) [94, 188, 214, 251, 252, 277].

Физиологическим фактором овариального резерва является возраст. Самые высокие шансы забеременеть имеют здоровые и активные девушки до 25 лет. После 25 лет шансов становится меньше, к 40 годам только 5 % женщин имеют способность к зачатию. Даже попытки забеременеть с помощью ВРТ остаются безуспешными [35, 37, 94, 215]. Возраст менархе (9–15 лет) является индивидуальным биологическим маркером. Именно он лег в основу индивидуальной биологической программы девочки. Доказано, что потеря

фолликулярного запаса в пубертатном периоде понижает возраст наступления менопаузы [37, 113, 114, 125, 142].

Определение уровня E_2 на 3-й день менструального цикла является информативным методом оценки овариального резерва. Уровень E_2 более 80 пмоль/л является хорошим прогностическим признаком. Однако данные по его уровню в ответ на стимуляцию в циклах ВРТ противоречивы – одни авторы считают, что ожидается недостаточный ответ на стимуляцию при уровнях $E_2 > 60$ пг/мл, другие – > 80 пг/мл или – > 100 пг/мл. В настоящее время уровень E_2 у женщин с плохим или хорошим ответом на стимуляцию существенно не отличается [93]. Таким образом, роль этого теста ограничена в связи с низкой прогностической ценностью, и он может использоваться исключительно как рутинный метод.

Широко используется в оценке состояния овариального резерва значение базальных уровней ФСГ на 3-й день менструального цикла. В разных менструальных циклах уровень ФСГ может колебаться от высоких до низких значений. Однако, ФСГ может быть абсолютным маркером только при его высоких значениях. Абсолютные значения ФСГ, которые позволяют сделать окончательное заключение, являются дискуссионными: одни авторы критическим считают уровень 10 МЕ/л, другие – 15 МЕ/л, третьи – 20–25 МЕ/л. Однако, несмотря на эти разногласия, определение уровня ФСГ для оценки овариального резерва, остается доступным, недорогим тестом и одним из основных на сегодняшний день [37, 201].

В настоящее время широко используются более новые и информативные методы оценки овариального резерва, такие как ингибин В и АМГ [191, 224].

Ингибин В – гликопротеин семейства трансформирующих факторов роста β . Вырабатывается гранулезными и тека-клетками яичников. Он вместе с АМГ обеспечивает рост полноценных фолликулов. Ингибин В подавляет секрецию ФСГ и оказывает местное действие на половые железы. Впервые уровень ингибина В, как маркера овариального резерва, стал использоваться с 90-х годов двадцатого века. Уровень ингибина В > 45 пг/мл является достаточным для хорошего овариального резерва. Однако, в работах некоторых авторов указано наличие

обратной корреляция ингибина В, Е₂ и ФСГ. Это позволяет не выделять рутинно ингибин В и Е₂, как необходимые маркеры в оценке овариального резерва. Определение уровня ФСГ может быть достаточным, однако, так как ФСГ отражает секрецию ингибина В и Е₂ в фолликулах, он так же является косвенным маркером овариального резерва [37].

Все это требует для оценки овариального резерва женщины более точных дополнительных методов.

В настоящее время, определение уровня АМГ является доступным и информативным маркером. АМГ отражает число фолликулов в базальной фазе роста, меняется в течении менструального цикла и не зависит от уровня других биохимических тестов. Кроме этого, АМГ коррелирует с количеством антральных фолликулов и снижается с возрастом. Большинство авторов указывают, что именно наиболее точным из всех биохимических тестов, оценивающих состояние овариального резерва, является уровень АМГ [37, 181, 191, 224].

Впервые АМГ был обнаружен в 1994 году [37, 181, 182, 228]. Он вырабатывается фетальными незрелыми клетками Сертоли в момент дифференциации яичек на 6-7 недели внутриутробного развития, вызывая регрессию Мюллеровых протоков. При его отсутствии происходит развитие Мюллеровых протоков в матку, маточные трубы и верхнюю часть влагалища.

На 36 неделе беременности обнаруживаются АМГ-позитивные клетки гранулезы. АМГ определяется в преантральных и малых антральных фолликулах в высокой концентрации, концентрация в больших антральных фолликулах может быть переменной. При рождении девочки уровень АМГ низкий. Его концентрация повышается после рождения девочки, достигая максимума в препубертатном и пубертатном периодах, затем, снижается в течении жизни по мере истощения фолликулярного резерва [35, 181, 172, 228].

АМГ, как и ингибин В, относится к семейству трансформирующих факторов роста β , секретируется растущими фолликулами в яичниках, не достигшими размеров, при которых они могут быть выбраны для доминантных. В более крупных (диаметром 4–8 мм) антральных фолликулах уровень АМГ постепенно

снижается. Секретируемый пулом растущих фолликулов, АМГ выступает в качестве сигнала обратной связи, подавляет первоначальный выбор первичных фолликулов. Наиболее высокие концентрации АМГ при измерении его продукции в гранулезной ткани яичников и фолликулярной жидкости, наблюдаются в малых антральных фолликулах и значительно снижены или не регистрируются вообще при диаметре фолликулов более 10 мм. При таком диаметре фолликула снижение продукции АМГ предполагает выбор доминантного фолликула. В яичнике единственным источником АМГ являются клетки ткани гранулезы, не вырабатывают его ни ооциты, ни желтое тело, ни атретические фолликулы [35, 184].

АМГ с ФСГ участвуют в процессе отбора новых фолликулов, находящихся на ранних антральных. Измерение пула примордиальных фолликулов напрямую невозможно, тем не менее их количество отражается числом растущих косвенно через уровень АМГ. Фактор, секретируемый преимущественно растущими фолликулами, будет отражать размеры самого пула примордиальных фолликулов.

Огромное значение в настоящее время придают определению уровня АМГ, в том числе и у девушек-подростков [9, 41, 142, 187, 245].

В современной литературе имеются сведения об уровнях АМГ у девочек и девушек в возрасте от 0 до 25 лет [37, 48, 161, 195, 276].

Однако данные разнятся. Одни авторы определяют уровень АМГ у девочек-подростков 2,7 [2,4; 3,1] нг/мл, другие – 3,57 [0,16; 35,84] нг/мл [135, 178].

Ербактанова Т.А. (2014) установила референтные значения уровня АМГ в соответствии с возрастом: в 13-14 лет – 3,98 [1,0; 9,9] нг/мл, в 15-16 лет – 5,0 [1,46; 12,1] нг/мл, в 17-18 лет – 5,69 [2,4; 16,6] нг/мл [56].

В проведенных работах Уваровой Е.В. с соавторами уровни АМГ у девочек-подростков 15–17 лет с гармоничным половым и физическим развитием составили в возрасте 15 лет 4,52 [3,44; 8,4] нг/мл, в возрасте 16 лет – 4,0 [1,46; 7,4] нг/мл, в возрасте 17 лет – 3,63 [1,31; 7,3] нг/мл. Так же ученые показывают, что чем больше объем яичников и выше АМГ, тем ниже ФСГ [22, 165]. При изучении АМГ в пубертатном периоде у девочек с олигоменореей, при синдроме поликистозных яичников выявлено резкое повышение АМГ. У здоровых девочек уровень АМГ

составил 3,5 нг/мл, с СПКЯ – 5,28 нг/мл, с олигоменореей – 5,33 нг/мл. Авторы предполагают, что повышение уровня АМГ является следствием избыточного накопления клеток гранулезы, вырабатывающих АМГ, в общем пуле полостных фолликулов у девушек с СПКЯ. Уровень АМГ имел высокую специфичность (79,4 %) и чувствительность (82,8 %) и был рекомендован в качестве альтернативы УЗИ в диагностике СПКЯ [165].

Кроме этого, уровень АМГ является информативным показателем, позволяющий диагностировать повреждения яичников при воздействии любых повреждающих факторов [41, 103, 183, 190, 197]. Значительную роль в снижении овариального резерва играют операции на яичниках, при эндометриозе, химиотерапия и т.д. [67, 78, 125, 185, 227]. Изменение секреции АМГ может быть следствием нарушенного фолликулогенеза, накопления малых антральных фолликулов, как при СПКЯ, или причиной заболеваний, при которых непосредственно АМГ тормозит фолликулярный переход [106, 163, 165, 242, 292].

Проведенный анализ публикаций позволил вынести заключение, что сывороточный уровень АМГ – является индикатором скрытых клинических репродуктивных нарушений и определение его уровня дает возможность проверки овариального резерва и качества фолликулов у девушек-подростков, что приобретает несомненную актуальность для выявления групп риска по возникновению ранней яичниковой недостаточности, нарушений менструального цикла и эндокринному бесплодию [37, 41, 96, 222, 236, 280]. Определение уровня АМГ в сыворотке крови дает возможность раннего доклинического определения нарушений функции и структуры яичников, и оценки репродуктивного прогноза у девочек в возрасте 15–17 лет [210, 213, 230, 221, 232, 295]. Может быть рекомендовано для диспансерного наблюдения за молодыми пациентками с гинекологическими заболеваниями и для профилактического обследования практически здоровых девочек [142, 165, 200, 241, 281].

По данным литературы, исследования уровня АМГ у девушек-подростков немногочисленны и представляют научный интерес [246, 247, 248, 264].

Доказано, что уровень АМГ у здоровых девочек напрямую коррелирует с ультразвуковыми параметрами яичников – числом антральных фолликулов и объемом яичников и обратно пропорционален уровню ФСГ. Однако есть иное мнение, уровень АМГ не меняется на протяжении менструального цикла, не зависит от гипофизарно-гонадных гормонов и отражает процессы, происходящие в яичниках [17, 37, 94]. АМГ, секретирующийся растущими фолликулами, может определяться в сыворотке крови, является маркером функциональной активности яичников и диагностическим критерием овариального резерва [17, 37, 94].

Ультразвуковое исследование играет важную роль в оценке овариального резерва. Уменьшение объема яичника менее 3 см³ и мелких антральных фолликулов 2–5 мм в диаметре менее 5 см³, свидетельствует о снижении овариального резерва [18, 37, 94].

По данным большинства авторов, уровни ФСГ, Е₂, АМГ, объем яичников и количество антральных фолликулов в них являются наиболее значимыми биохимическими и ультразвуковыми маркерами овариального резерва [16, 36, 91]. Однако диагностическая значимость каждого в отдельности маркера, является низкой. Общепринятым мировым стандартом оценки овариального резерва является определение уровня АМГ, объема яичников, подсчет количества и оценка диаметра антральных фолликулов методом УЗИ [17, 29, 35, 94].

Мишиной Н.Г. (2008) определены уровни нормального и сниженного овариального резерва [94]. Нормальный овариальный резерв характеризуется регулярным менструальным циклом 28–30 дней, уровнем ФСГ не >10 МЕ/л, ингибина В не <40 пг/мл, АМГ не <1,0 нг/мл, объемом яичников не <5 см³, числом антральных фолликулов в каждом яичнике не <5.

Сниженный овариальный резерв характеризуется укорочением менструального цикла на 2-3 дня, эпизодами повышения уровня ФСГ >15 МЕ/л, снижения ингибина В <40 пг/мл, АМГ <1,0 нг/мл, объемом яичников от 3 до 5 см³, числом антральных фолликулов в каждом яичнике не >3.

Крайне низкий овариальный резерв характеризуется стойким нарушением менструального цикла, повышением уровня ФСГ >15 МЕ/л, понижением ингибина В

<40 пг/мл, АМГ $<0,01$ нг/мл, объема яичников <3 см³, числа антральных фолликулов в каждом яичнике не >2 .

Данные показатели овариального резерва разработаны для женщин старшего репродуктивного возраста с бесплодием и широко не используются в детской гинекологии.

Несмотря на большое количество работ, посвященных овариальному резерву, его оценки и установлению повреждающих факторов и их прогностической значимости, проблема изучения овариального резерва у девушек-подростков в литературе представлена скудно и является актуальной и своевременной. На сегодняшний момент отсутствуют данные по референтным значениям уровня АМГ для девочек и девушек-подростков, влияния патологических состояний на овариальный резерв, в том числе невынашивания беременности. Все это, несомненно, требует продолжения исследования.

1.3 Преждевременные роды как фактор риска, влияющий на репродуктивное здоровье и овариальный резерв девушек-подростков

Репродуктивное здоровье определяется периодом внутриутробного развития и факторами, которые оказывают на него неблагоприятное влияние [7, 58, 65, 74, 91].

Экономические, социальные, экологические, наличие соматических и других заболеваний оказывают влияние на формирование репродуктивного здоровья [21, 72, 98, 159, 172].

Рост частоты осложнений беременности и родов является одним из признаков ухудшения качества репродуктивного здоровья [60, 87, 116, 171].

Различные патологические состояния имеют 70 % беременных: анемию, болезни почек, сердечно-сосудистой системы и других систем, преэклампсию, невынашивание [137, 145].

Больные дети рождаются, как правило, у больных матерей. На тысячу родившихся детей 580 рождаются больными. После рождения могут появиться неблагоприятные факторы, влияющие на становление репродуктивной системы [74, 99, 130, 138, 171].

Невынашивание беременности является одной из актуальных проблем в акушерстве, что определяется ее социальным значением, влиянием на уровень перинатальной заболеваемости и смертности, здоровье женщины, полноценность потомства [45, 61, 62, 136, 154].

Преждевременные роды – медико-социальная проблема [43, 66, 104, 109, 155]. С 2012 года в России преждевременными считаются роды, произошедшие в сроки 22⁰-36⁶ недель. Выделяют экстремально ранние преждевременные роды в срок 22⁰-27⁶ недель, ранние преждевременные роды – в срок 28⁰-31⁶ недель, преждевременные роды – в срок 32⁰-33⁶ недель и поздние преждевременные роды – в срок 34⁰-36⁶ недель. По данным литературы частота преждевременных родов стабильная в течение последних лет и составляет около 6,0 % [137, 145]. В Кузбассе в 2019 году частота преждевременных родов составила 6,4 %, из них экстремально ранних преждевременных родов – 0,68 %.

В перинатальных центрах страны созданы условия для выхаживания недоношенных детей, улучшились показатели выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Однако появилась другая проблема – дальнейшее их развитие и обслуживание [217].

Первое место среди патологии у недоношенных детей занимает перинатальное поражение центральной нервной системы. Перинатальная патология является фактором риска нарушений репродуктивной системы [11]. Дети с перинатальным поражением центральной нервной системы относятся к группе риска по нарушениям в эмоционально-волевой и коммуникативной сферах, задержке когнитивного развития [20, 25, 73, 136, 153]. Различные по этиологии повреждения нервной ткани (родовая травма, ишемия, гипоксия, метаболические и кардиореспираторные дисфункции, врожденные инфекции и другие) вызывают повреждения гематоэнцефалического барьера [25, 27, 156]. В нейрогуморальной

регуляции гематоэнцефалического барьера важное значение имеют обменные процессы, в том числе, в тканях головного мозга. Женские и мужские половые гормоны задействованы в созревании центральной нервной системы, половой дифференцировке головного мозга. При изменении проницаемости гематоэнцефалического барьера у недоношенных детей, вследствие перенесенной энцефалопатии могут возникать нарушения репродуктивной системы, имеющие отдаленные последствия [3, 29].

По данным литературы, недоношенные дети имеют анатомо-физиологические особенности, которые, в последующем, могут отразиться на морфофункциональном, физическом развитии и состоянии здоровья [101, 104, 109].

Невынашивание беременности является немаловажным фактором, снижающим репродуктивный потенциал [43, 66, 104, 109, 112, 162].

Фетальные гонады реагируют на воздействие факторов риска неспецифически, так как во всех патологических влияниях, доминирующим моментом является гипоксия и частично дисгормональные факторы [43, 145].

У плодов и новорожденных при невынашивании беременности встречается как нормопластический тип развития органов, так и два варианта дисхроний: ретардация – замедление формирования и созревания органа, и акселерация – ускорение темпов развития или гиперзрелость. Ретардация является морфологическим субстратом синдрома задержки внутриутробного развития плода и сопровождается гипофункцией органа, а акселерация характеризуется опережающими структурными преобразованиями, истощением компенсаторных возможностей с последующей гипофункцией органа в постнатальном периоде [29, 52]. Невынашивание беременности, вносит изменение в формирование становления репродуктивной системы в постнатальном периоде [52, 66, 104, 109, 161, 162]. Структурные нарушения, составляющие основу разнообразных дисфункций, окажут негативное влияние не только на уровень соматического, но и репродуктивного здоровья на последующих этапах жизни ребенка. Существует мнение, что преждевременные роды являются значимым предиктором снижения овариального резерва [66, 104, 109, 162, 186].

По мнению большинства авторов, у недоношенных новорожденных, в основе изменения органов репродуктивной системы, в частности, лежат неблагоприятные условия эмбриогенеза [39]. Масса яичников, их гистологическое строение характеризуется значительной вариабельностью. Это проявляется выраженными различиями плотности расположения примордиальных фолликулов, количеством фолликулов, степени развития текоцитоподобных клеток и стромальных компонентов. Отличия морфологии яичников плодов, развивающихся при патологии гестационного процесса, могут рассматриваться, как следствие изменения органов, продуцирующих гонадотропные гормоны, регулирующих функционирование и развитие гонад, гипофиза плода и плаценты. У плодов, имевших признаки задержки внутриутробного развития, число примордиальных фолликулов было существенно меньше, чем у контрольных плодов соответствующего возраста [39, 142].

В последних научных работах показано, что осложненное течение беременности влияет на половые железы плода женского пола [92, 93, 101, 147, 186]. Ербактанова А.Т. и соавторы (2014) выявили у девушек с внутриутробной гипотрофией достоверное снижение уровня ингибинов А и В, что свидетельствует о сниженном примордиальном пуле фолликулов в яичниках. Девочкам, родившимся с низкой массой, в будущем грозит развитие нарушения репродуктивной функции и снижение овариального резерва [56, 192, 198, 216]. В объем исследований овариального резерва при оценке репродуктивной системы авторы рекомендуют включать, наряду с определением уровня гормонов, УЗИ яичников с оценкой их объема, подсчет количества антральных фолликулов и их диаметра.

Другие исследователи подтверждают, что уровень АМГ – перспективный маркер функции яичников у пациенток с синдромом Тернера [29, 196].

Некоторые авторы считают, что необходимо выделение групп риска среди новорожденных девочек для профилактики репродуктивных нарушений у девушек-подростков [102, 119, 193, 194, 265].

Резюме

Невынашивание беременности является одной из актуальных проблем в акушерстве. Недоношенные дети имеют анатомо-физиологические особенности, которые, в последующем, могут отразиться на морфофункциональном, физическом развитии и состоянии здоровья. У недоношенных новорожденных девочек в основе изменения органов репродуктивной системы лежат неблагоприятные условия эмбриогенеза. Девочкам, родившимся с низкой массой, в будущем грозит развитие нарушения репродуктивной функции и снижение овариального резерва.

На сегодняшний момент отсутствуют данные о влиянии патологических состояний на овариальный резерв, в том числе невынашивания беременности.

Оценка репродуктивной системы и овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными, является актуальной задачей, решение которой будет способствовать более дифференцированному подходу в формировании групп риска по развитию заболеваний репродуктивной системы и применению профилактических мероприятий.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Сбор материала для исследования проводился на базе родильного дома и консультативной поликлиники Государственного автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Областная детская клиническая больница» г. Кемерово (главный врач – Беглов Д.Е.) с 2016 по 2019 годы и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 255 от 11.11.2020 года). Исследование проведено в 2 этапа (рисунок 2.1).

I ЭТАП: Определение клинико-anamnestических особенностей, гормональных показателей и ультразвуковых маркеров у рожденных недоношенными новорожденных девочек в сроке от ≥ 28 до $\leq 36^6$ недель и рожденных доношенными от $\geq 36^6$ до ≤ 42 недель (I группа, n=100, II группа, n=100), рожденных недоношенными девушек-подростков в сроке от ≥ 28 до $\leq 36^6$ недель и рожденных доношенными от $\geq 36^6$ до ≤ 42 недель (III группа, n=100, IV группа, n=100).
Ретроспективное исследование «случай – контроль».

II ЭТАП: Разработка и апробация комплексной программы прогнозирования снижения овариального резерва на независимой выборке (V группа, n=200).
Проспективное сплошное исследование

Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

На **I этапе** проведено ретроспективное исследование случай–контроль (2016–2019 годы) с целью определения клинико-анамнестических, гормональных и ультразвуковых особенностей состояния репродуктивной системы и овариального резерва новорожденных девочек и девушек-подростков методом целенаправленной выборки.

Обследовано 100 рожденных недоношенных новорожденных девочек в сроке беременности от ≥ 28 до $\leq 36^6$ недель (I группа) и 100 – рожденных доношенными от $\geq 36^6$ до ≤ 42 недель (II группа), 100 рожденных недоношенными девушек-подростков в сроке беременности от ≥ 28 до $\leq 36^6$ недель (III группа) и 100 – рожденных доношенными от $\geq 36^6$ недель до ≤ 42 недель (IV группа). Произведена оценка уровней гормонов (ФСГ, ЛГ, E_2 , АМГ, ингибина В) и ультразвуковых параметров матки, объема яичников и количества вторичных (антральных) фолликулов в них. Сыворотка крови была забрана у 200 новорожденных девочек и 200 девушек-подростков.

Критерии включения в I группу: новорожденные девочек, рожденные недоношенными в сроке от ≥ 28 до $\leq 36^6$ недель, от беременности, наступившей спонтанно; здоровых практически матерей, без тяжелых экстрагенитальных заболеваний или компенсированных на момент беременности и родов; добровольное согласие матерей на участие в исследовании.

Критерии исключения из I группы: новорожденные девочки, рожденные доношенными от $\geq 36^6$ до ≤ 42 недель, от беременности, наступившей с применением вспомогательных репродуктивных технологий; положительный результат неонатального скрининга на наследственные заболевания (муковисцедоз, галактоземию, андреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз, фенилкетонурию); наличие внутриутробной инфекции с клиническими проявлениями (ВПГ, ЦМГ, хламидиоз, токсоплазмоз); преэклампсия у матери во время беременности и в родах; отказ матери от участия в исследовании.

Критерии включения во II группу: новорожденные девочки, рожденные доношенными от $\geq 36^6$ до ≤ 42 недель, от беременности, наступившей спонтанно;

здоровых практически матерей, без тяжелых экстрагенитальных заболеваний или компенсированных на момент беременности и родов; добровольное согласие матерей на участие в исследовании.

Критерии исключения из II группы: новорожденные девочки, рожденные недоношенными от ≥ 28 до $\leq 36^6$ недель, от беременности, наступившей с применением вспомогательных репродуктивных технологий; положительный результат неонатального скрининга на наследственные заболевания (муковисцедоз, галактоземию, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз, фенилкетонурию); наличие внутриутробной инфекции с клиническими проявлениями (ВПГ, ЦМГ, хламидиоз, токсоплазмоз); преэклампсия у матери во время беременности и в родах; отказ матери от участия в исследовании.

Критерии включения в III группу: девушки-подростки в возрасте ≥ 15 и ≤ 17 лет, рожденные недоношенными в сроке от ≥ 28 до $\leq 36^6$ недель, от беременности, наступившей спонтанно, здоровых практически матерей, без тяжелых экстрагенитальных заболеваний или компенсированных на момент беременности и родов; добровольное согласие девушек-подростков, проживающих в Кемеровской области, на участие в исследовании.

Критерии исключения из III группы: девушки-подростки в возрасте < 15 и > 17 лет, рожденные доношенными от $\geq 36^6$ до ≤ 42 недель, от беременности, наступившей с применением вспомогательных репродуктивных технологий; положительный результат неонатального скрининга на наследственные заболевания (муковисцедоз, галактоземию, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз, фенилкетонурию); наличие внутриутробной инфекции с клиническими проявлениями (ВПГ, ЦМГ, хламидиоз, токсоплазмоз); преэклампсия у матери во время беременности и в родах; отказ девушек-подростков от участия в исследовании; приезжие.

Критерии включения в IV группу: девушки-подростки в возрасте ≥ 15 и ≤ 17 лет, рожденные доношенными от $\geq 36^6$ до ≤ 42 недель, от беременности, наступившей спонтанно; здоровых практически матерей, без тяжелых

экстрагенитальных заболеваний или компенсированных на момент беременности и родов; согласие девушек-подростков, проживающих на территории Кемеровской области, на участие в исследовании.

Критерии исключения из IV группы: девушки-подростки в возрасте < 15 и > 17 лет, рожденные недоношенными от $\geq 36^6$ до ≤ 42 недель, от беременности, наступившей с применением вспомогательных репродуктивных технологий; положительный результат неонатального скрининга на наследственные заболевания (муковисцидоз, галактоземию, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз, фенилкетонурию); наличие внутриутробной инфекции с клиническими проявлениями (ВПГ, ЦМГ, хламидиоз, токсоплазмоз); преэклампсия у матери во время беременности и в родах; отказ девушек-подростков от участия в исследовании; приезжие.

На II этапе на основе полученной информационной базы разработана компьютерная программа прогнозирования снижения овариального резерва у девушек-подростков с применением бинарной логистической регрессии. Модель прогнозирования построена на гормональных и ультразвуковых маркерах. Проспективно проведена оценка информативности разработанной программы прогнозирования снижения овариального резерва на независимой выборке, включающей 200 девушек-подростков (V группа).

Критерии включения в V группу: девушки-подростки в возрасте ≥ 15 и ≤ 17 лет, подписавшие добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из V группы: девушки-подростки в возраст < 15 и > 17 лет; наличие у них острых воспалительных, декомпенсированных хронических экстрагенитальных, психических заболеваний; отказ девушек-подростков от участия в исследовании.

Выбор возрастной группы девушек-подростков ≥ 15 и ≤ 17 лет в исследование был обусловлен окончанием формирования менструального цикла в пубертатный период, возможностью прогнозирования овариального резерва на рубеже с репродуктивным.

2.2 Общая характеристика новорожденных девочек и девушек-подростков

Общая характеристика рожденных недоношенными и доношенными новорожденных девочек I и II групп. Средний возраст матерей, родивших недоношенными новорожденных девочек, в I группе составил 28,5 с интерквартильным размахом [25,0; 32,0] лет, родивших доношенными, во II группе – 26,0 с интерквартильным размахом [24,0; 30,0] лет. Между группами статистических различий по возрасту матерей не выявлено ($p=0,121$).

В I группе, родившихся недоношенными новорожденных девочек, средний возраст отцов составил 29,0 с интерквартильным размахом [27,0; 32,0] лет, рожденных доношенными, во II группе – 29,0 с интерквартильным размахом [27,0; 33,0] лет. Между группами статистических различий по возрасту отцов не выявлено ($p=0,936$).

Социальная характеристика матерей новорожденных девочек I и II групп отражена в таблице 2.1. Расчеты получены с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного метода Фишера.

При анализе социальных характеристик, таких как семейное положение, трудовая занятость, наличия вредных условий труда, установлено, что матери, новорожденные девочек, рожденных недоношенными, чаще были учащимися, рабочими и реже предпринимателями.

Таблица 2.1 – Социальная характеристика матерей новорожденных девочек I и II групп

Показатель	Матери новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Семейное положение							
Замужем	78	78,0	75	75,0	0,101	0,751	1,2 [0,5-3,0]
Вне брака	22	22,0	25	25,0			
Социальный статус (трудовая занятость)							
Учащаяся	12	12,0	3	3,0	9,548	0,023	0,3 [0,1-1,2]
Рабочая	24	24,0	14	24,0			0,5 [0,2-1,5]
Предприниматель	22	22,0	42	30,0			2,6 [1,1-6,2]
Служащая	42	42,0	41	41,0			1,1 [0,5-2,4]
Наличие вредных условий труда							
Да	7	7,0	2	2,0	0,306	0,172	4,4 [0,4-43,7]
Нет	93	93,0	98	98,0			

Социальная характеристика отцов новорожденных девочек I и II групп отражена в таблице 2.2. Расчет получен с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 2.2 – Социальная характеристика отцов новорожденных девочек I и II групп

Показатель	Отцы новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Учащийся	0	0	0	0	3,758	0,153	-
Рабочий	33	33,0	46	46,0			0,6 [0,3-1,3]
Предприниматель	35	35,0	18	18,0			2,4 [0,9-5,9]
Служащий	32	32,0	36	36,0			0,8 [0,4-1,9]

При анализе социальной характеристики, такой как трудовая занятость, отцы, новорожденных девочек в исследуемых группах, не имели статистически значимых различий.

Анализ курения у матерей новорожденных девочек в I и II группах отражен в таблице 2.3. Расчет получен с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 2.3 – Курение у матерей новорожденных девочек в I и II группах

Показатель	Матери новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Да	19	19,0	15	15,0	0,038	0,643	1,3 [0,5-3,7]
Нет	81	81,0	85	85,0			

При анализе курения у женщин в исследуемых группах статистических значимых различий не выявлено.

Анализ курения у отцов новорожденных девочек в I и II группах отражен в таблице 2.4. Расчет получен с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 2.4 – Курение у отцов новорожденных девочек в I и II группах

Показатель	Отцы новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Да	35	35,0	36	36,0	7,695	0,060	0,3 [0,1-0,7]
Нет	65	65,0	64	64,0			

При анализе курения у мужчин в исследуемых группах статистически значимых различий не выявлено.

Анализ состояния здоровья матерей новорожденных девочек в I и II группах отражен в таблице 2.5. Расчет получен с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 2.5 – Состояние здоровья матерей новорожденных девочек в I и II группах

Показатель	Матери новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Здоровы	38	38,0	39	39,0	0,025	0,875	0,9 [0,4-2,1]
Больны	62	62,0	61	61,0			

При анализе состояния здоровья женщин в исследуемых группах статистических значимых различий не выявлено.

Частота соматических заболеваний матерей новорождённых девочек в I и II группах отражена в таблице 2.6. Расчеты получены с помощью критерия χ^2 Пирсона, поправкой Йейтса и точного метода Фишера.

Таблица 2.6 – Частота соматических заболеваний матерей новорожденных девочек в I и II группах

Заболевания	Матери новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
ССС	31	31,0	22	22,0	0,923	0,337	1,5 [0,6-3,8]
ЖКТ	47	47,0	41	41,0	0,385	0,535	1,3 [0,6-2,9]
МВС	28	28,0	29	29,0	0,006	0,936	0,9 [0,4-2,4]
Органов зрения	7	7,0	13	13,0	0,923	0,337	1,5 [0,6-3,8]
Респираторной системы	9	9,0	2	2,0	0,207	0,234	2,9 [0,5-16,9]
Нет соматических заболеваний	38	38,0	39	39,0	0,025	0,875	0,9 [0,4-2,1]

Частота соматических заболеваний женщин в исследуемых группах статистически значимо не различалась.

Анализ состояния здоровья отцов новорожденных девочек в I и II группах отражен в таблице 2.7. Расчет получен с помощью критерия χ^2 Пирсона, поправкой Йейтса.

Таблица 2.7 – Состояние здоровья отцов новорожденных девочек в I и II группах

Показатель	Отцы новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Здоровы	92	92,0	91	91,0	1,000	0,788	1,2 [0,3-5,4]
Больны	8	8,0	9	9,0			

При анализе состояния здоровья мужчин в исследуемых группах статистических значимых различий не выявлено.

Анализ наличия гинекологических заболеваний матерей новорожденных девочек в I и II группах отражен в таблице 2.8. Расчет получен с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 2.8 – Наличие гинекологических заболеваний матерей новорожденных девочек в I и II группах

Показатель	Матери новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Да	47	47,0	38	38,0	0,806	0,369	1,4 [0,7-3,2]
Нет	53	53,0	62	62,0			

При анализе наличия гинекологических заболеваний женщин в исследуемых группах статистических значимых различий не выявлено.

Анализ наличия андрологических заболеваний отцов новорожденных девочек в I и II группах отражен в таблице 2.9. Расчет получен с помощью точного метода Фишера.

Таблица 2.9 – Наличие андрологических заболеваний отцов новорожденных девочек в I и II группах

Показатель	Отцы новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95% ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Наличие	0	0	2	2	1,000	0,385	–
Отсутствие	100	100,0	98	98,0			

При анализе наличия андрологических заболеваний отцов в исследуемых группах статистических значимых различий не выявлено.

Особенности паритета матерей новорожденных девочек I и II групп отражены в таблице 2.10. Расчет получен с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 2.10 – Паритет матерей новорожденных девочек в I и II группах

Показатель	Матери новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Первобеременные	35	35,0	36	36,0	2,038	0,361	0,4 [0,4-2,3]
Повторно-беременные повторнородящие	47	47,0	37	37,0			0,5 [0,2-1,4]
Повторно-беременные первородящие	18	18,0	27	27,0			1,0 [0,4-2,2]

В процессе сбора акушерско-гинекологического анамнеза достоверных различий между группами женщин в количестве беременностей не установлено.

Течение беременности матерей новорожденных девочек в I и II группах отражено в таблице 2.11. Расчет получен с помощью точного метода Фишера.

Таблица 2.11 – Течение беременности матерей новорожденных девочек в I и II группах

Показатель	Матери новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Осложненное	100	100,0	96	96,4	0,177	0,096	–
Неосложненное	0	0,0	4	4,0			

В процессе сбора анамнеза достоверных различий между группами женщин в течении беременностей не установлено.

Частота осложнений беременности матерей новорожденных девочек в I и II группах отражена в таблице 2.12. Расчеты получены с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного метода Фишера.

Частота осложнений беременности у женщин в исследуемых группах статистически значимо не различалась.

Таблица 2.12 – Частота осложнений беременности матерей новорожденных девочек в I и II группах

Осложнения	Матери новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Ранний токсикоз	28	28,0	22	22,0	0,493	0,483	1,4 [0,5-3,4]
Угрожающий ранний выкидыш	64	64,0	53	53,0	1,568	0,21	1,7 [0,8-3,8]
Гестационная анемия	38	38,0	45	45,0	0,453	0,501	0,8 [0,3-1,7]
Инфекции мочевыводящих путей	19	19,0	13	13,0	0,186	0,479	1,5 [0,5-4,3]
Носительство хронических инфекций	36	36,0	40	40,0	0,161	0,689	0,8 [0,3-1,9]
Изосенсибилизация по Rh-фактору	11	11,00	0	0,0	1	0,741	–
Кольпит во время беременности	43	43,0	45	45,0	0,038	0,845	0,9 [0,4-2,1]
Хроническая гипоксия плода	95	95,0	97	97,0	0,967	0,741	0,7 [0,09-5,3]
Плацентарная недостаточность	95	95,0	98	98,0	0,967	0,741	0,7 [0,09-5,3]
Нет осложнений	0	0,0	4	4,0	0,177	0,096	–

Ранние преждевременные роды в срок 28⁰-31⁶ недель произошли у 19 женщин, преждевременные роды в срок 32⁰-33⁶ недель – у 39 женщин и поздние преждевременные роды в срок 34⁰-36⁶ недель – у 42 женщин. Средний срок преждевременных родов составил 33⁴ недели.

В 71 % случае преждевременные роды начались с излития околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности, в 13 % – причиной являлась истмико-цервикальная недостаточность, в 8 % – отслойка нормально расположенной плаценты.

Течение родов матерей новорожденных девочек в I и II группах отражено в таблице 2.13. Расчет получен с помощью критерия χ^2 Пирсона, поправкой Йейтса.

Таблица 2.13 – Течение родов матерей новорожденных девочек в I и II группах

Показатель	Матери новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Осложненное	95	95,0	19	19,0	0,001	0,001	85,4 [17,8-408,5]
Неосложненное	5	5,0	81	81,0			

Матери, новорожденных девочек, рожденных недоношенными, статистически значимо чаще имели осложненное течение родов.

Частота осложнений родов матерей новорожденных девочек в I и II группах отражена в таблице 2.14. Расчеты получены с помощью критерия χ^2 Пирсона, поправкой Йейтса и точного метода Фишера.

Таблица 2.14 – Частота осложнений родов матерей новорожденных девочек в I и II группах

Осложнения	Матери новорожденных девочек				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Дородовое излитие околоплодных вод	71	71,0	13	13,0	34,346	0,001	15,6 [5,7-42,6]
Аномалии родовой деятельности	14	14,0	7	7,0	0,313	0,224	2,3 [5,9-8,6]
Родовой травматизм	5	5,0	47	47,0	20,662	0,001	0,1 [0,01-0,3]
Асфиксия плода	21	21,0	0	0,0	0,002	0,001	–
Кесарево сечение	55	55,0	17	17,0	15,5	0,001	5,8 [2,3-14,8]
Нет осложнений	5	5,0	81	81,0	0,001	0,001	85,4 [17,8-408,5]

Анализ частоты осложнений родов показал, что матери, новорожденных девочек, рожденных недоношенными, статистически значимо чаще имели дородовое излитие околоплодных вод, асфиксию плода, кесарево сечение, реже родовой травматизм.

Таким образом, матери, рожденных недоношенными новорожденных девочек, чаще были учащимися, рабочими и реже предпринимателями, чаще имели осложненное течение родов в виде дородового излития околоплодных вод, асфиксии плода, кесарева сечение, реже родовой травматизма.

Средний возраст матерей в III группе составил 26,5 с интерквартильным размахом [25,0; 32,00] лет, в IV группе – 26,0 с интерквартильным размахом [24,0; 30,0] лет. Между группами статистических различий по возрасту матерей не выявлено ($p=0,121$). Средний возраст отцов в III группе составил 29,0 с интерквартильным размахом [27,0; 32,0] лет, в IV группе – 29,0 с интерквартильным размахом [27,0; 33,0] лет. Между группами статистических различий по возрасту отцов не выявлено ($p=0,936$).

Особенности паритета матерей девушек-подростков III и IV групп отражены в таблице 2.15. Расчет получен с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 2.15 – Паритет матерей девушек-подростков в III и IV группах

Показатель	Матери девушек-подростков				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Первобеременные	30	30,0	31	31,0	2,087	0,322	0,4 [0,4-2,3]
Повторно-беременные повторнородящие	49	49,0	43	43,0			0,5 [0,2-1,4]
Повторно-беременные первородящие	21	21,0	26	26,0			1,0 [0,4-2,2]

В процессе сбора акушерско-гинекологического анамнеза достоверных различий между группами женщин в количестве беременностей не установлено.

Течение беременности матерей девушек-подростков в III и IV группах отражено в таблице 2.16. Расчет получен с помощью точного метода Фишера.

Таблица 2.16 – Течение беременности матерей девушек-подростков в III и IV группах

Показатель	Матери девушек-подростков				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Осложненное	100	100,0	96	96,0	0,177	0,096	–
Неосложненное	0	100,0	4	4,0			

В процессе сбора анамнеза достоверных различий между группами женщин в течении беременностей не установлено.

Частота осложнений беременности матерей девушек-подростков в III и IV группах отражена в таблице 2.17. Расчеты получены с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного метода Фишера.

Таблица 2.17 – Частота осложнений беременности матерей девушек-подростков в III и IV группах

Осложнения	Матери девушек-подростков				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Ранний токсикоз	25	25,0	23	22,0	0,473	0,481	1,3 [0,4-3,5]
Угрожающий ранний выкидыш	60	60,0	54	54,0	1,348	0,232	1,6 [0,7-3,6]
Гестационная анемия	36	36,0	38	38,0	0,475	0,512	0,9 [0,2-1,6]
Инфекции мочевыводящих путей	20	20,0	19	19,0	0,187	0,478	1,6 [0,6-4,1]
Носительство хронических инфекций	34	34,0	32	32,0	0,364	0,657	0,7 [0,4-1,8]
Изосенсибилизация по Rh-фактору	12	12,0	11	11,0	0,254	0,787	0,6 [0,3-5,0]
Кольпит во время беременности	44	44,0	46	46,0	0,042	0,832	0,8 [0,5-2,3]
Хроническая гипоксия плода	95	95,0	92	92,0	0,951	0,798	0,6 [0,09-5,1]
Плацентарная недостаточность	95	95,0	92	92,0	0,951	0,798	0,6 [0,09-5,1]
Нет осложнений	0	0,0	4	4,0	0,177	0,096	–

Частота осложнений беременности у женщин в исследуемых группах статистически значимо не различалась.

Ранние преждевременные роды в срок 28⁰-31⁶ недель произошли у 17 женщин, преждевременные роды в срок 32⁰-33⁶ недель – у 41 женщины и поздние преждевременные роды в срок 34⁰-36⁶ недель – у 42 женщин. Средний срок преждевременных родов составил 34⁰ недели.

В 74 % случае преждевременные роды начались с излития околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности, в 11 % – причиной являлась истмико-цервикальная недостаточность, в 7 % – отслойка нормально расположенной плаценты.

Частота осложнений родов матерей девушек-подростков в III и IV группах отражена в таблице 2.18. Расчеты получены с помощью критерия χ^2 Пирсона, поправкой Йейтса и точного метода Фишера.

Таблица 2.18 – Частота осложнений родов матерей девушек-подростков в III и IV группах

Осложнения	Матери девушек-подростков				χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I группа (n=100)		II группа (n=100)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Дородовое излитие околоплодных вод	74	74,0	15	15,0	32,341	0,001	14,5 [5,4-40,3]
Аномалии родовой деятельности	16	16,0	8	8,0	0,331	0,276	2,4 [5,7-8,2]
Родовой травматизм	6	6,0	45	45,0	19,534	0,001	0,2 [0,04-0,3]
Асфиксия плода	20	20,0	0	0,0	0,002	0,001	–
Кесарево сечение	53	53,0	16	16,0	14,3	0,001	5,4 [2,0-13,9]
Нет осложнений	5	5,0	80	80,0	0,001	0,001	85,2 [17,6-405,2]

Анализ частоты осложнений родов показал, что матери девушек-подростков, рожденных недоношенными, статистически значимо чаще имели дородовое излитие околоплодных вод, асфиксию плода, кесарево сечение, реже родовой травматизм.

Таким образом, матери, рожденных недоношенными девушками-подростками, чаще имели осложненное течение родов в виде дородового излития околоплодных вод, асфиксии плода, кесарева сечения, реже родового травматизма.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клиническое обследование новорожденных девочек и девушек-подростков

Сбор информации проведен путем интервьюирования 200 женщин, поступивших на роды в ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница», г. Кемерово. Гестационный срок недоношенных новорожденных девочек составил 28⁰-36⁶ недель. Матери и новорожденные девочки имели индивидуальный порядковый номер. Общеклиническое исследование проводилось всем участникам.

С помощью анкеты, состоящей из 3 частей, специально разработанной для проведенного научного исследования, собраны анамнез и клинические данные:

1. Общие данные. Возраст матери и отца новорожденных девочек и девушек-подростков, семейное положение, трудовая деятельность, наличие экстрагенитальных заболеваний.

2. Акушерско-гинекологический анамнез. Вопросы, касающиеся количества беременностей, родов. Отмечалось наличие в анамнезе гинекологических и андрологических заболеваний.

3. Специальная часть. В данный раздел включены данные по новорожденным. Оценка репродуктивной системы проведена на основании антропометрических показателей, состояния здоровья, строения наружных половых органов.

Антропометрическое исследование проводилось в родильном зале путем измерения длины при рождении, массы тела, окружности головы и груди. Неонатологом проводилось общеклиническое исследование по системам и органам.

Исследование девушек-подросток, родившихся на территории Кемеровской области проведено интервьюированием 200 пациенток в возрасте ≥ 15 и ≤ 17 лет. Путем сбора анамнестических данных и выкипировки данных из амбулаторных карт, выписок из историй родов, устанавливался срок беременности девушек-подростков при рождении.

Состояния репродуктивной системы исследовано на основании показателей: физического, полового развития, соматического здоровья, становления и оценки менструальной функции, измерения размеров таза, наличия гинекологических заболеваний, возраста полового дебюта.

Физическое развитие оценено по унифицированной методике с использованием антропометрических измерений роста и массы тела [151].

Состояния здоровья проанализировано на основании обращаемости, диспансеризации, периодических и специальных осмотров специалистов: педиатра, лор-врача, невролога, окулиста, хирурга, гинеколога. Педиатр делал общее заключение о состоянии здоровья девочки.

Оценка менструального цикла проводилась на основании анализа возраста менархе, особенностей становления ритма и продолжительности цикла, длительности и болезненности менструации [151].

Исследование полового развития проводилось путем измерения основных размеров таза и степени выраженности вторичных половых признаков по Таннеру. Изучение уровня полового развития – по степени развития молочных желез (Ma_0 – Ma_5), лонного (P_0 – P_5) и подмышечного оволосения (Ax_0 – Ax_3), состоянию

менструальной функции (Me_0-Me_3). Вторичные половые признаки интегрированы в половую формулу (Ma, P, Ax, Me) [151].

Измерены основные размеры костного таза – *d. spinarum, d. cristarum, d. trochanterica, c. externa* [151].

Гинекологические заболевания и возраст полового дебюта устанавливались анамнестически и при осмотре детского гинеколога.

После определения основных гормонов и ультразвуковых маркеров, характеризующих репродуктивную систему и овариальный резерв у новорожденных девочек, и девушек-подростков, анкеты пациентов были дополнены данными уровней гормонов и ультразвуковых параметров матки и яичников. Полученные результаты вносились в компьютерную базу данных. Основные и контрольные группы новорожденных девочек и девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, подвергнуты сравнительному анализу.

2.3.2 Исследование основных гормональных показателей репродуктивной системы и овариального резерва

Забор крови на исследование осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Все лица, матери, девушки-подростки, подписали информированное письменное согласие на участие в исследовании.

У новорожденных девочек объектом исследования на гормоны была пуповинная кровь. При проведении родоразрешения в родильном зале ребенок отделялся от матери традиционным способом путем пересечения пуповины между двумя зажимами. Пуповину пережимали как можно ближе к ребенку. Сразу же, до отделения плаценты, обрабатывали место пункции пуповинного канатика (сегмент

пуповины, расположенный непосредственно рядом с зажимом) 70 % раствором спирта. После этого пунктировалась вена пуповинного канатика иглой. Кровь самопроизвольного истекала в пробирку в течение 1-2 минут. При этой методике в пробирку не попадала кровь мамы новорожденной девочки.

У девушек-подростков взятие крови из периферической вены проводили на 2-3 день менструального цикла.

Количество взятой пуповинной крови у каждой новорожденной девочки и крови, взятой из периферической вены у девушки-подростка, составило по 5 мл.

Для получения сыворотки кровь центрифугировали на 2000 оборотах в течение 6 минут. Сыворотку переливали в аликвоты по 500 мкл, замораживали и хранили в морозильной камере не более 3-х месяцев от момента забора крови при температуре – 20°C.

Состояние репродуктивной системы и овариального резерва оценивали путем определения концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (E₂), антимюллерового гормона (АМГ) и ингибина В методом ИФА на автоматическом анализаторе закрытого типа ARCHИТЕСТ и коммерческих наборов тест-систем (фирмы Abbot, Ireland Diagnostics Division ELISA, Ireland) согласно инструкции по применению. Медианная концентрация гормонов и референсные диапазоны для женщин составили: для ФСГ – 3,37 [0,95; 11,95] мМЕ/мл, ЛГ – 3,98 [1,80; 11,78] мМЕ/мл, E₂ – 54 [21; 251] пг/мл, АМГ – 5,7 [1,3; 14,8] нг/мл и ингибина В – 75 [0; 273] пг/мл [9, 94].

2.3.3 Ультразвуковое исследование репродуктивной системы и овариального резерва

Ультразвуковое исследование проводили с использованием аппарата «Akola 630» (Япония). Применялся трансабдоминальный конвексный датчик с частотой

5,2 МГц по стандартной методике (серии продольных, поперечных, косых сечений). В качестве акустического связывающего агента использовался гель.

Ультразвуковое исследование новорожденных девочек проводилось на 2-3-и сутки, девушек-подростков – на 5–7 день менструального цикла в первой половине дня до 12 часов, при наполненном мочевом пузыре. Исследованы ультразвуковые показатели у новорожденных девочек: длина, ширина и толщина матки с шейкой, объем яичников и число вторичных (антральных) фолликулов в срезе; у девушек-подростков – длина, ширина и толщина матки, длина шейки матки, объем яичников и количество вторичных (антральных) фолликулов. Определяли объем яичника по общепринятой формуле ($V=0,523 \times L \times W \times T$, где L – продольный, W – переднезадний, T – поперечный размер яичника) [151].

2.3.4 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2013 (академическая лицензия Open License 62007606) и IBM SPSS Statistics Base Campus Edition Campus Value Unit License v. 24 (лицензионный договор № 20160805-1 от 30.08.2016 с ЗАО «Predictive Solutions»).

Нормальность распределения признака определялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для изучения изменения данных в динамике и определения статистической значимости различий использовался критерий Манна-Уитни на несопряженных совокупностях.

Качественные данные исследования представлены с использованием абсолютных и относительных показателей (Абс., %). Среднее значение и стандартное отклонение использовались при нормальном распределении признака ($M \pm \delta$). Медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й квартили) ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$) – при распределении признака, отличного от нормального.

Статистическая гипотезы о равенстве средних в двух независимых группах по количественным признакам, в случае распределения, отличного от нормального проверялась с помощью непараметрического критерия Манна Уитни (Mann–Whitney U–test) при уровне значимости $p < 0,05$.

Для статистической значимости качественных признаков использованы таблицы сопряженности – критерий χ^2 Пирсона.

Когда одно из ожидаемых значений составляло от 5 до 9 критерий χ^2 рассчитывался с поправкой Йейтса. При частотах меньше 5 применялся точный метод Фишера. Статистически значимыми считались различия при критическом уровне значимости $p < 0,05$. Значение, полученное при использовании точного метода Фишера, соответствует точному значению уровня значимости p .

Эффект воздействия каждого фактора риска снижения овариального резерва оценивался по величине отношения шансов с расчетом 95 % доверительного интервала (OR [95 % ДИ]), а также с помощью логистического регрессионного анализа. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Взаимосвязи между уровнями гормональных показателей и ультразвуковых маркеров оценивали с помощью коэффициента корреляции рангов Спирмена ρ . Значения коэффициента корреляции рангов Спирмена изменяются от -1 до 1 . При значениях близких к $1/-1$ линейная зависимость признаков есть; при значениях, приближающиеся к нулю свидетельствуют об отсутствии связи между исследуемыми признаками. Силы корреляции оценивалась по классификации в зависимости от значения r : $r \leq 0,25$ – корреляция слабой силы, $0,25 < r < 0,75$ – умеренной, $r \geq 0,75$ – сильной. Положительной или отрицательной считается связь в зависимости от знака «+» или «-» перед r . Прямая связь при положительном значении, обратная – при отрицательном.

Установленные дополнительные гормональные и ультразвуковые показатели репродуктивной системы и овариального резерва девушек-подростков легли в основу прогнозирования риска снижения овариального резерва. При создании компьютерной программы прогнозирования использовали бинарную логистическую регрессию. Для всех маркеров овариального резерва вычислялись

коэффициенты регрессии. Значимость представленных маркеров проведена путем ранжирования на основании статистики Вальда. Вероятность наступления события снижения овариального резерва рассчитывали по формуле (2.1)

$$p=1/1+e^{-z}, \quad (2.1)$$

где p – прогностическая вероятность,

e – экспонента, равная 2,718,

z – зависимая переменная, которая вычисляется по формуле (2.2)

$$z=a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_ix_i \quad (2.2)$$

где a – константа,

b_i – коэффициенты регрессии,

x_i – независимые переменные.

Прогностическая вероятность p изменяется в пределах от 0 до 1, при $p < 0,5$ (0–0,4999) вероятность снижения овариального резерва – низкая; если $p \geq 0,5$ (0,5 – 1,0), то вероятность снижения овариального резерва составляет 99,0 %.

Валидность модели оценивалась на основании процента, верно, переклассифицированных случаев и критерия Somers'D. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлялось по критерию согласия Хосмера-Лемешова. Для изучения ценности прогностической модели кроме указанных статистических показателей проводился расчёт чувствительности и специфичности. Расчёт чувствительности и специфичности осуществлялся на основании таблицы сопряжённости (классификационной матрицы).

На основании величины площади под ROC-кривой судили о качестве созданной модели. Качество созданной модели выше, чем больше показатель величины площади под ROC-кривой. Порог классификации (индекс Йодена) выбран как для отдельных маркеров, так и для обобщённой модели. В заключение проведена комплексная оценка всех маркеров, включённых в модель.

ГЛАВА 3 СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕВОЧЕК

3.1 Клиническая характеристика состояния здоровья новорожденных девочек, рожденных недоношенными и доношенными

В рамках проведенного диссертационного исследования обследовано 200 новорожденных, рожденных недоношенными и доношенными в Государственном автономном учреждении здравоохранения Кемеровской области «Областная детская клиническая больница» г. Кемерово.

Проведен анализ антропометрических показателей (длины, массы тела, окружности головы и грудной клетки), состояния здоровья и строения половых органов у 100 новорожденных девочек I группы (рожденные недоношенными) и у 100 новорожденных девочек II группы (рожденные доношенными).

Анализ антропометрических показателей в зависимости от гестационного срока показал следующее: средняя длина недоношенных новорожденных девочек, рожденных от ранних преждевременных родов в срок 28⁰-31⁶ недель, составила – 37,21 [36,46; 37,96] см, средний вес – 1281,05 [1281,75; 1343,25] г, средняя окружность головы – 27,63 [26,88; 28,38] см, средняя окружность груди – 25,05 [24,55; 25,55] см; от преждевременных родов в срок 32⁰-33⁶ недель – длина – 40,97 [40,47; 41,47] см, вес – 1842,82 [1765,32; 1920,32] (г), окружность головы – 30,03 [29,53; 30,53] см, окружность груди – 28,9 [28,4; 29,4] см; от поздних преждевременных родов в срок 34⁰-36⁶ недель – длина – 44,92 [44,17; 45,67] см, вес – 2186,66 [2049,16; 2324,16] г, окружность головы – 32,45 [31,95; 32,95] см, окружность груди – 30,19 [29,69; 30,69] см. Весоростовые показатели недоношенных новорожденных девочек соответствовали гестационным нормам [9, 40].

Основные антропометрические показатели новорожденных девочек, рожденные в срок 28⁰-36⁶ недель, I и II групп отражены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Антропометрические показатели новорожденных девочек I и II групп, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	I группа (n=100)	II группа (n=100)	p
Длина, см	42,7 [36,9; 46,42]	52,0 [52,0; 53,0]	0,001
Вес, г	2118 [1450; 2424,16]	3460,0 [3200,0; 362,0]	0,001
Окружность головы, см	30,7 [29,0; 33,7]	34,0 [34,0; 35,0]	0,001
Окружность груди, см	28,7 [25,9; 31,7]	34,0 [33,0; 35,0]	0,001

Новорожденные девочки, рожденные недоношенными и доношенными, имеют статистически значимые различия в антропометрических показателях.

Состояние здоровья новорожденных девочек I и II групп представлены в таблице 3.2. Расчет получен с помощью точного метода Фишера.

Таблица 3.2 – Состояние здоровья новорожденных девочек I и II групп

Состояние здоровья	I группа (n=100)		II группа (n=100)		χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	Абс.	%	Абс.	%			
Здорова	0	0,0	79	79,0	61,686	0,001	–
Больна	100	100,0	29	29,0			

Недоношенные новорожденные девочки родились больными в 100 % случаев, тогда как доношенные – имели заболевания в 29 % случаев.

Частота заболеваний новорожденных девочек I и II групп представлена в таблице 3.3. Расчеты получены с помощью критерия χ^2 Пирсона, поправкой Йейтса и точного метода Фишера.

Таблица 3.3 – Частота заболеваний новорожденных девочек I и II групп

Заболевания	I группа (n=100)		II группа (n=100)		χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	Абс.	%	Абс.	%			
Перинатальное поражение центральной нервной системы	100	100,0	34	34,0	34,346	0,001	15,6 [5,7-42,6]
Внутриутробная гипоксия	95	95,0	18	18,0	0,314	0,001	2,3 [0,6-8,5]
Гемолитическая болезнь	2	2,0	0	0,0	20,66	0,001	0,1 [0,01-0,3]
Транзиторная гипогликемия	26	26,0	0	0,0	0,0002	0,001	0,1 [0,01-0,3]
Гипоконьюгационная желтуха	61	61,0	22	22,0	15,511	0,001	5,8 [2,2-14,5]
Врожденных конъюнктивит	4	4,0	5	5,0	1,000	0,926	0,6 [0,1-2,9]
Аспирационный синдром	69	69,0	31	31,0	49,08	0,001	62,5 [13,2-295,7]
Синдром дыхательных расстройств	95	95,0	2	2,0	88,06	0,001	1140,0 [99,9-13004,9]
Внутриутробное инфицирование	40	40,0	5	5,0	14,406	0,001	7,2 [2,4-21,8]

У недоношенных новорожденных девочек чаще, чем у доношенных, чаще встречались: перинатальное поражение центральной нервной системы, внутриутробная гипоксия, гемолитическая болезнь, транзиторная гипогликемия, аспирационный синдром, синдром дыхательных расстройств, внутриутробное инфицирование.

Все новорожденные девочки имели правильное строение наружных половых органов не зависимо от срока беременности.

Таким образом, новорожденные девочки, рожденные недоношенными, были больны при рождении. Среди заболеваний преобладали перинатальное поражение центральной нервной системы, внутриутробная гипоксия, гемолитическая болезнь, транзиторная гипогликемия, аспирационный синдром, синдром дыхательных расстройств, внутриутробное инфицирование.

3.2 Основные гормональные показатели овариального резерва у новорожденных девочек, рожденных недоношенными и доношенными

Проведен анализ уровня ФСГ, ЛГ, E₂, АМГ и ингибина В у 100 новорожденных девочек I группы (рожденные недоношенными) и у 100 новорожденных девочек II группы (рожденные доношенными).

Количественные данные уровней гормонов овариального резерва у новорожденных девочек I и II групп представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Уровни гормонов овариального резерва у новорожденных девочек в исследуемых группах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Гормоны	I группа (n=100)	II группа (n=100)	p
ФСГ, мМЕ/л	0,15 [0,06; 0,63]	0,06 [0,05; 0,08]	0,001
ЛГ, мМЕ/л	0,03 [0,00; 0,23]	0,01 [0,00; 0,03]	0,003
E ₂ , пг/мл	2,73 [2,12; 3,65]	3,66 [2,59; 5,00]	0,026
АМГ, нг/мл	0,44 [0,25; 0,85]	1,55 [1,06; 1,84]	0,001
Ингибин В, пг/мл	60,81 [37,19; 128,80]	104,75 [54,35; 159,18]	0,019

Гипофизарные гормоны: ФСГ и ЛГ выше у недоношенных новорожденных девочек в сравнении с доношенными, а яичниковые гормоны: E_2 , АМГ и ингибин В – ниже.

Проведен корреляционный анализ между ФСГ и E_2 , ингибином В, АМГ у недоношенных новорожденных девочек (таблица 3.5)

Таблица 3.5 – Корреляционный анализ между ФСГ и гормонами овариального резерва у недоношенных новорожденных девочек

Гормон	Гормоны		
	E_2	Ингибин В	АМГ
ФСГ	-0,662 $p < 0,001$	-0,529 $p < 0,001$	-0,155 $p = 0,328$

Корреляционный анализ между ФСГ и АМГ не выявил статистически значимых связей.

Корреляции между ФСГ и гормонами овариального резерва у недоношенных новорожденных девочек представлена на рисунках 3.1, 3.2, 3.3.

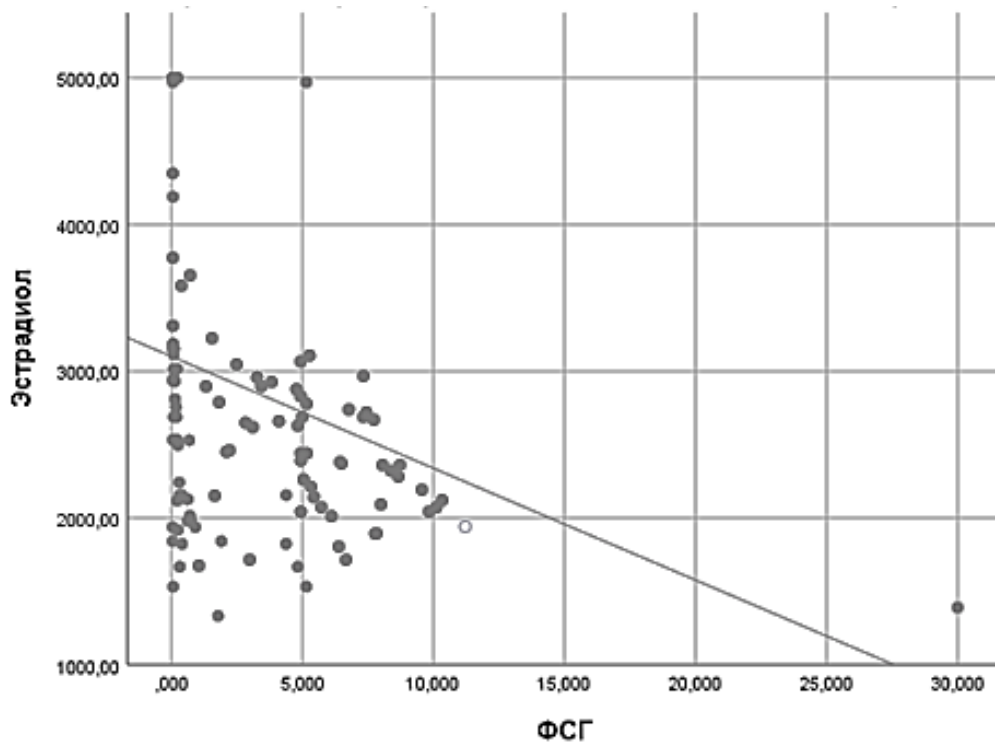


Рисунок 3.1 – Корреляция между ФСГ и E_2 у недоношенных новорожденных девочек

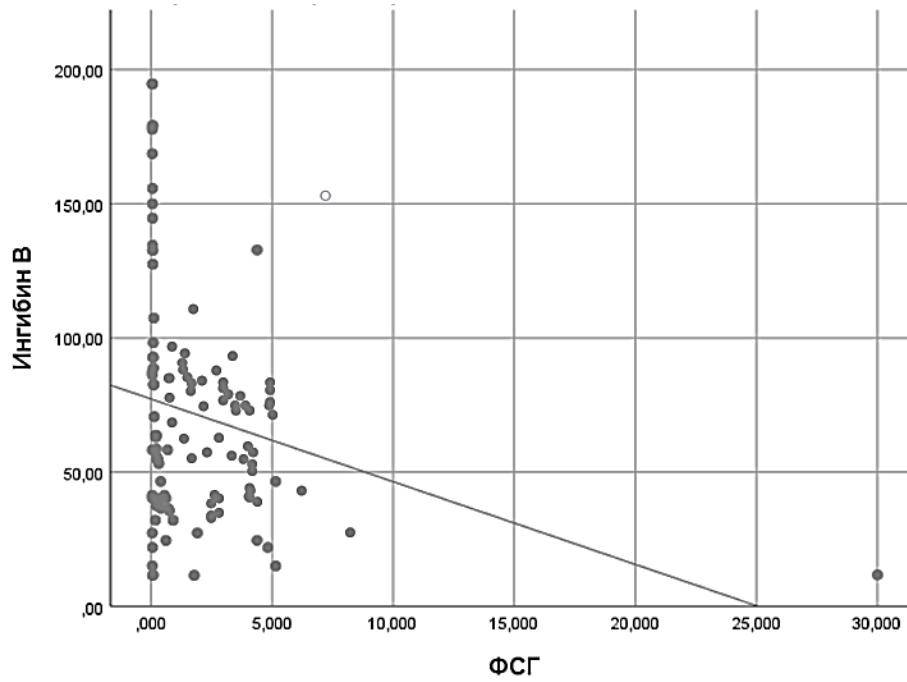


Рисунок 3.2 – Корреляция между ФСГ и ингибином В у недоношенных новорожденных девочек

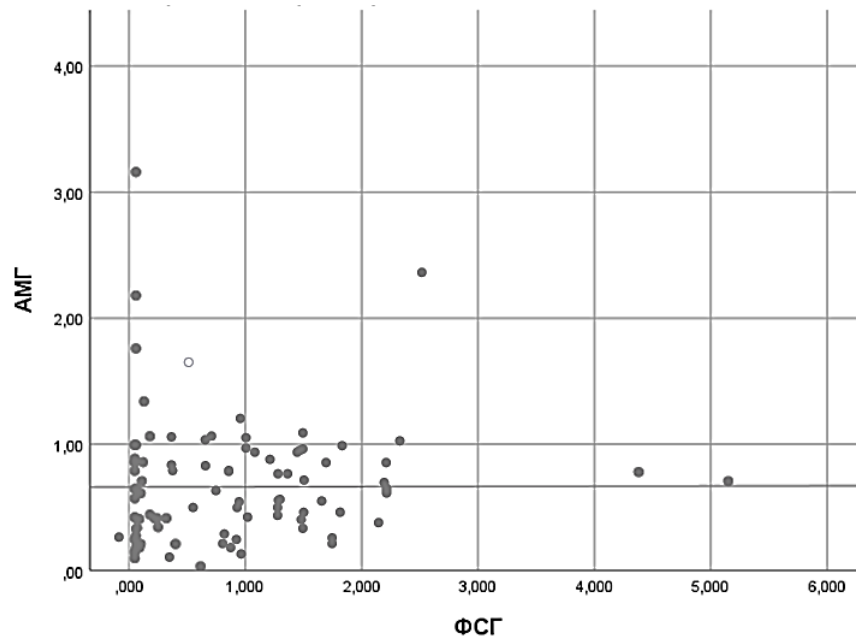


Рисунок 3.3 – Корреляция между ФСГ и АМГ у недоношенных новорожденных девочек

Корреляционный анализ между уровнем ФСГ и E_2 , ингибина В, АМГ у доношенных новорожденных девочек отражен в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Корреляционный анализ между ФСГ и гормонами овариального резерва у доношенных новорожденных девочек

Гормон	Гормоны		
	Е ₂	Ингибин В	АМГ
ФСГ	-0,632 p<0,001	-0,703 p<0,001	-0,061 p=0,658

Корреляционный анализ между ФСГ и АМГ не выявил статистически значимых связей.

Корреляции между ФСГ и гормонами овариального резерва у доношенных новорожденных девочек представлены на рисунках 3.4, 3.5, 3.6.

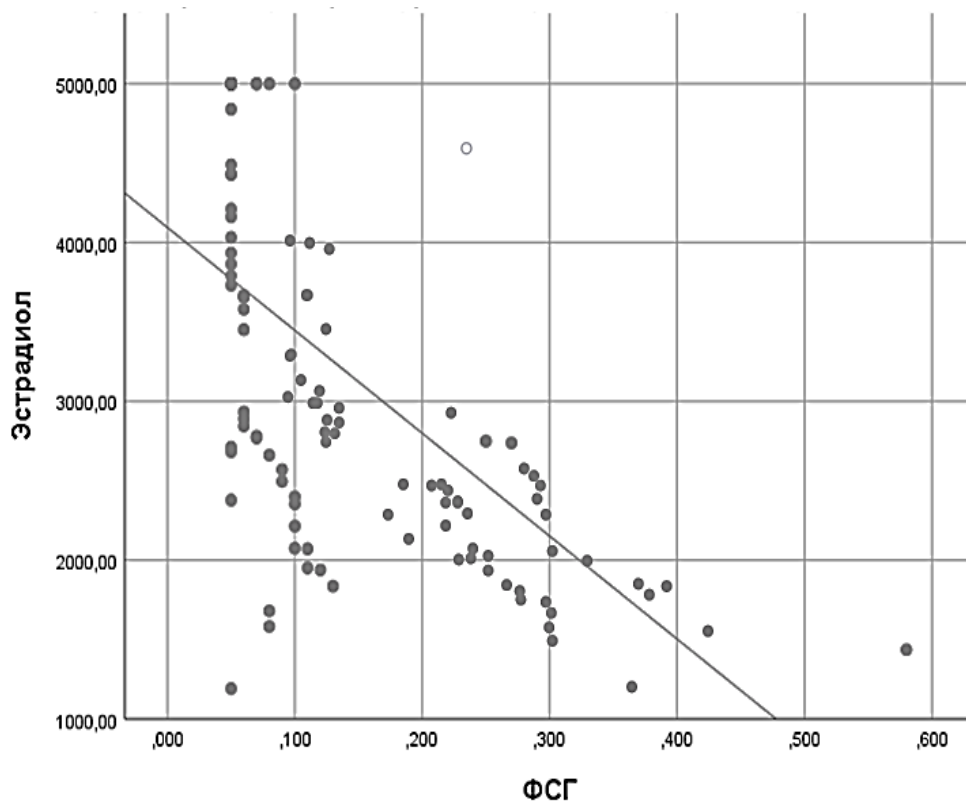


Рисунок 3.4 – Корреляция между ФСГ и Е₂ у доношенных новорожденных девочек

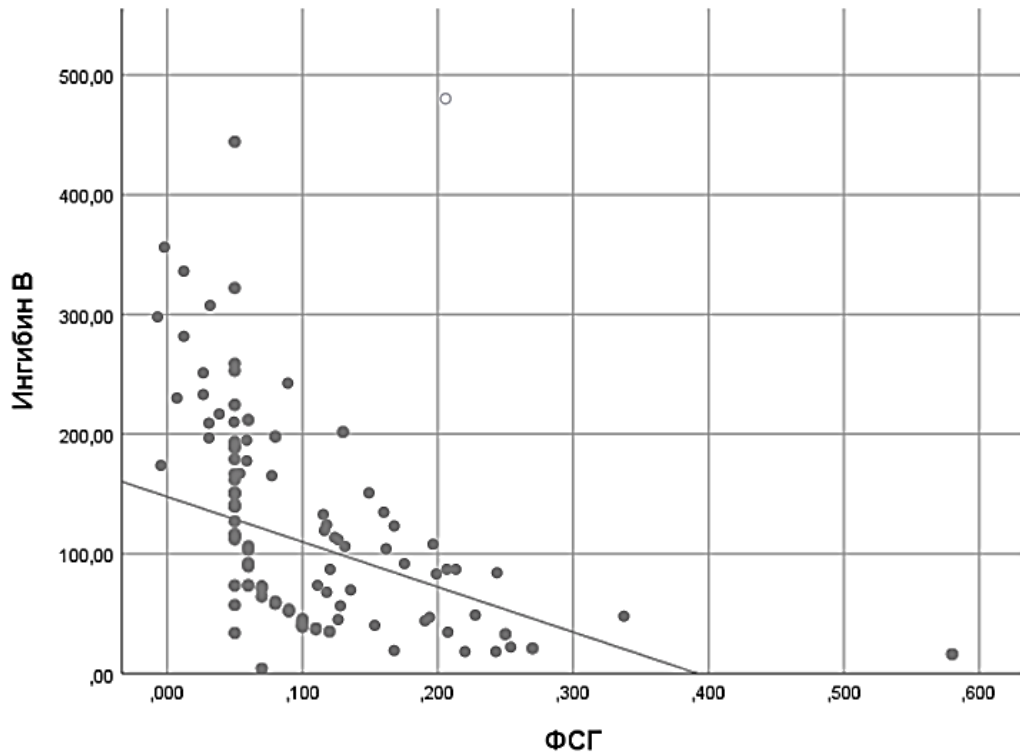


Рисунок 3.5 – Корреляция между ФСГ и ингибином В у доношенных новорожденных девочек

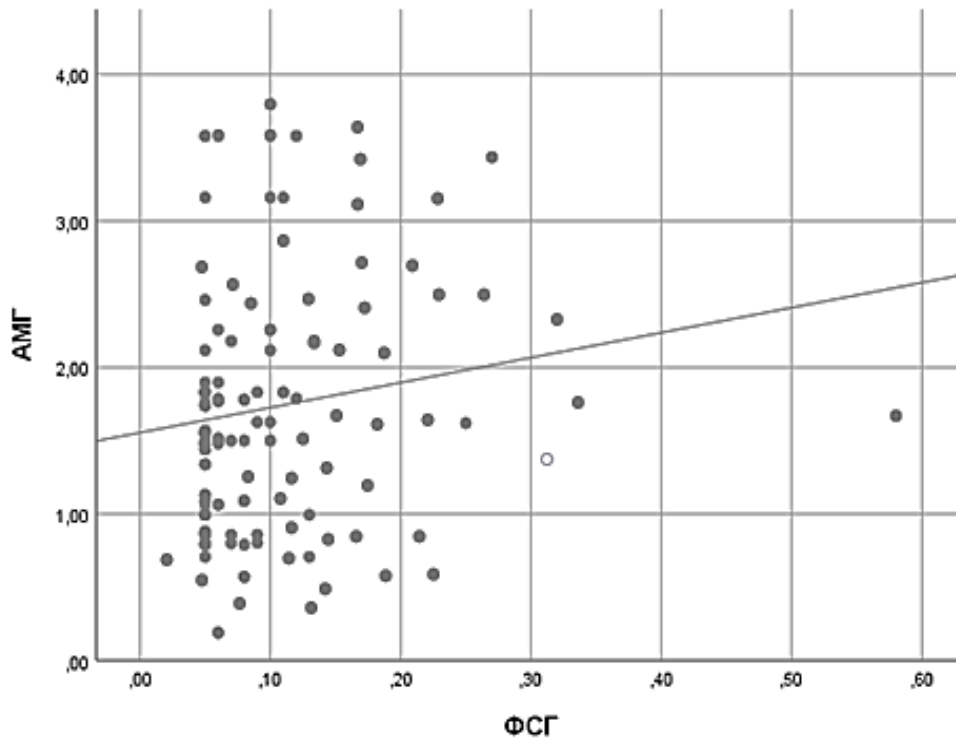


Рисунок 3.6 – Корреляция между ФСГ и АМГ у доношенных новорожденных девочек

Таким образом, установлено, что между недоношенными и доношенными новорожденными девочками имеются статистически значимые различия в показателях гипофизарно-яичниковых гормонов. Гипофизарные гормоны: ФСГ и ЛГ выше у недоношенных новорожденных девочек в сравнении с доношенными, а яичниковые гормоны: E₂, АМГ и ингибин В – ниже.

Обнаружены статистически значимые умеренные обратные корреляционные взаимосвязи между ФСГ и E₂, ингибином В у недоношенных и доношенных новорожденных девочек. Корреляционный анализ между ФСГ и АМГ у недоношенных и доношенных новорожденных девочек не выявил статистически значимых связей.

3.3 Основные ультразвуковые показатели овариального резерва у новорожденных девочек, рожденных недоношенными и доношенными

Проведен анализ размеров матки, объема яичников и количества вторичных (антральных) фолликулов у 100 новорожденных девочек I группы (рожденные недоношенными) и у 100 новорожденных девочек II группы (рожденные доношенными).

Количественные данные размеров матки у новорожденных девочек I и II групп представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Размеры матки у новорожденных девочек в исследуемых группах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	I группа (n=100)	II группа (n=100)	p
Длина матки с шейкой, см	3,25 [2,41; 3,53]	4,20 [4,00; 4,24]	0,001
Ширина матки, см	1,71 [1,35; 1,90]	2,36 [2,26; 2,45]	0,001
Толщина матки, см	1,40 [1,27; 1,67]	1,90 [1,80; 1,93]	0,001

Все размеры матки, у недоношенных новорожденных девочек, по данным ультразвукового исследования, статистически значимо меньше в сравнении с доношенными.

Количественные данные объема яичников и вторичных (антральных) фолликулов у новорожденных девочек I и II групп представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Ультразвуковые показатели овариального резерва у новорожденных девочек в исследуемых группах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатели	I группа (n=100)	II группа (n=100)	p
Объем правого яичника, см ³	0,21 [0,12; 0,30]	0,55 [0,45; 0,59]	0,001
Объем левого яичника, см ³	0,19 [0,13; 0,28]	0,54 [0,49; 0,62]	0,001
Количество вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике	2 [1; 2]	4 [4; 6]	0,001
Количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике	1 [1; 2]	4 [3; 5]	0,001

Объем яичников и количество вторичных (антральных) фолликулов в яичниках у недоношенных новорожденных девочек, по данным ультразвукового исследования, статистически значимо меньше в сравнении с доношенными.

Выборочные сканограммы матки и яичников недоношенных и доношенных новорожденных девочек представлены ниже (рисунки 3.7, 3.8).



Рисунок 3.7 – Сканограмма матки и яичников недоношенной новорожденной девочки. Гестационный срок 34 недели



Рисунок 3.8 – Сканограмма матки и яичников доношенной новорожденной девочки. Гестационный срок 37 недель

Проведен корреляционный анализ между АМГ и объемом яичников, количеством вторичных (антральных) фолликулов в яичниках у недоношенных новорожденных девочек (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Корреляционный анализ между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва у недоношенных новорожденных девочек

Гормон	Показатели			
	Объем правого яичника	Объем левого яичника	Количество вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике	Количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике
АМГ	0,505 p=0,001	0,415 p=0,006	0,414 p=0,009	0,440 p=0,005

Корреляционный анализ между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва выявил статистически значимые связи.

Корреляции между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва у недоношенных новорожденных девочек представлены на рисунках 3.9, 3.10, 3.11, 3.12.

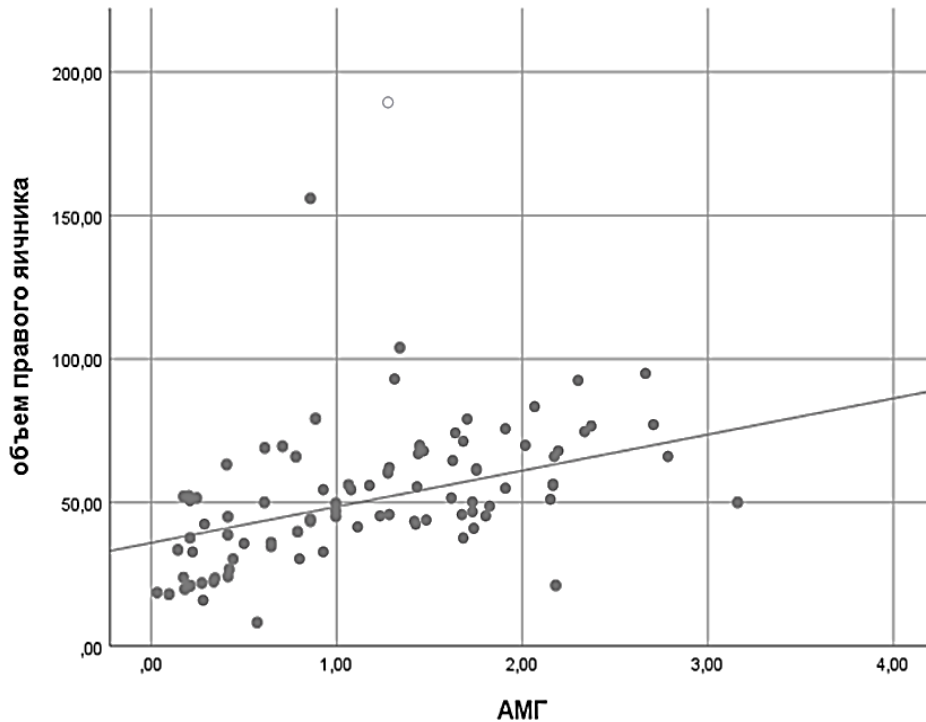


Рисунок 3.9 – Корреляция между АМГ и объемом правого яичника у недоношенных новорожденных девочек

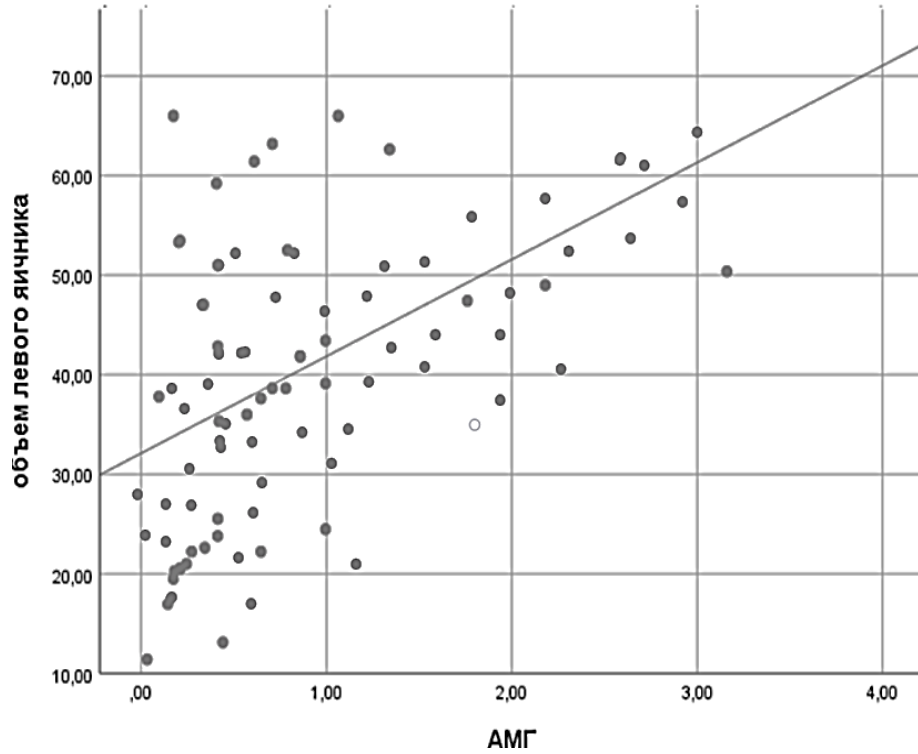


Рисунок 3.10 – Корреляция между АМГ и объемом левого яичника у недоношенных новорожденных девочек

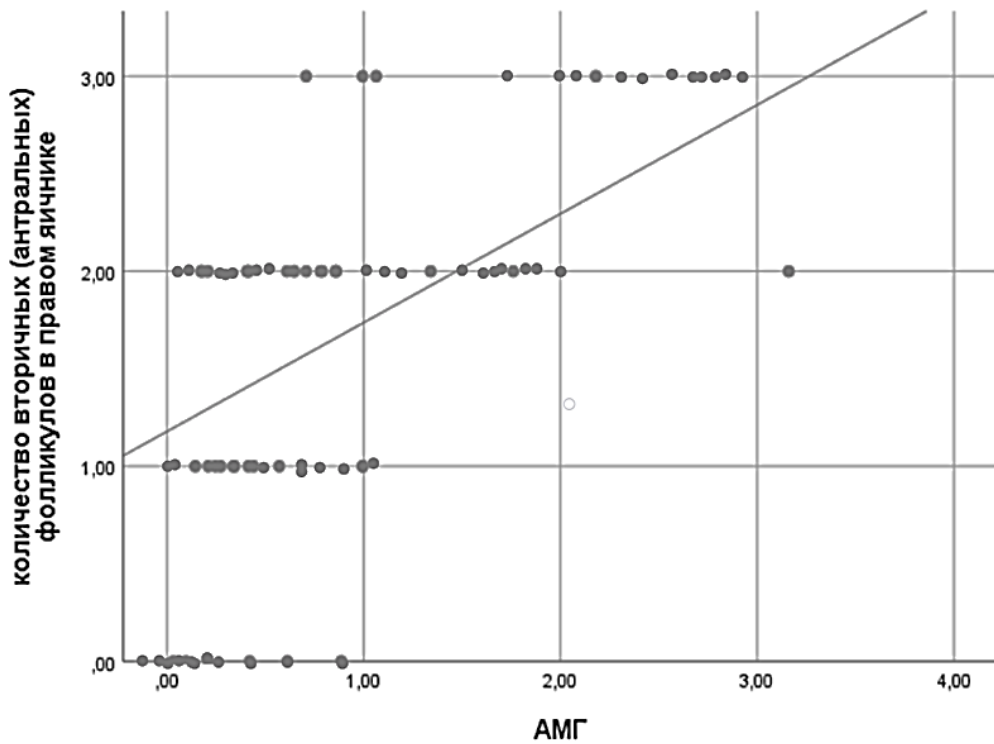


Рисунок 3.11 – Корреляция между АМГ и количеством вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике у недоношенных новорожденных девочек

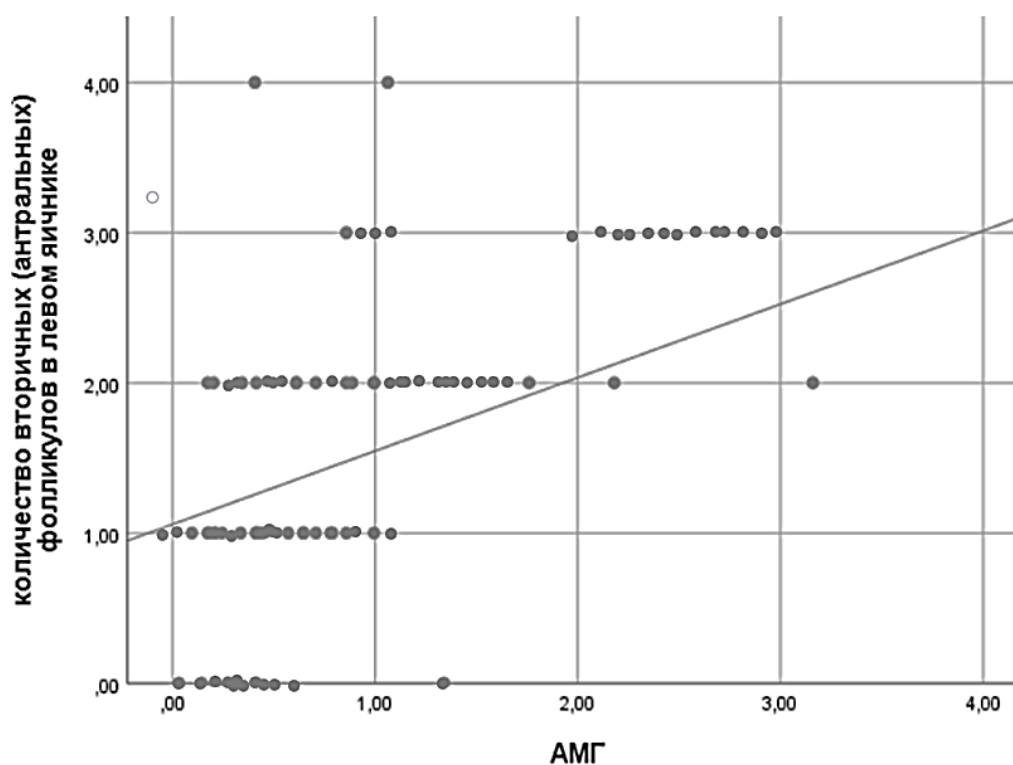


Рисунок 3.12 – Корреляция между АМГ и количеством вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике у недоношенных новорожденных девочек

Корреляционный анализ между АМГ и объемом яичников, количеством вторичных (антральных) фолликулов в яичниках у доношенных новорожденных девочек представлен в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Корреляционный анализ между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва у доношенных новорожденных девочек

Гормон	Показатели			
	Объем правого яичника	Объем левого яичника	Количество вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике	Количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике
АМГ	0,605 p<0,001	0,479 p<0,001	0,547 p<0,001	0,594 p<0,001

Корреляционный анализ между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва выявил статистически значимые связи.

Корреляции между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва у доношенных новорожденных девочек представлены на рисунках 3.13, 3.14, 3.15, 3.16.

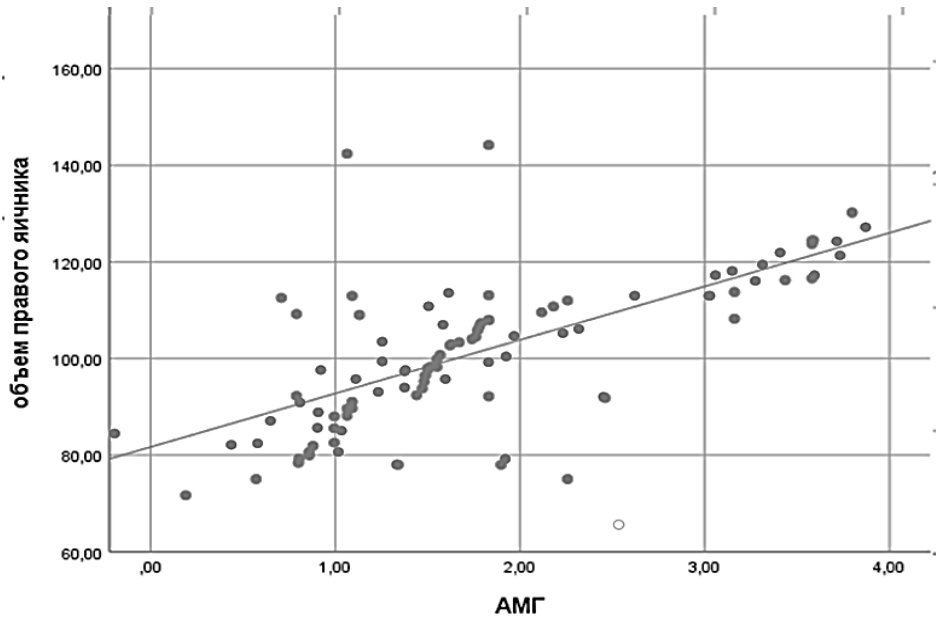


Рисунок 3.13 – Корреляция между АМГ и объемом правого яичника у доношенных новорожденных девочек

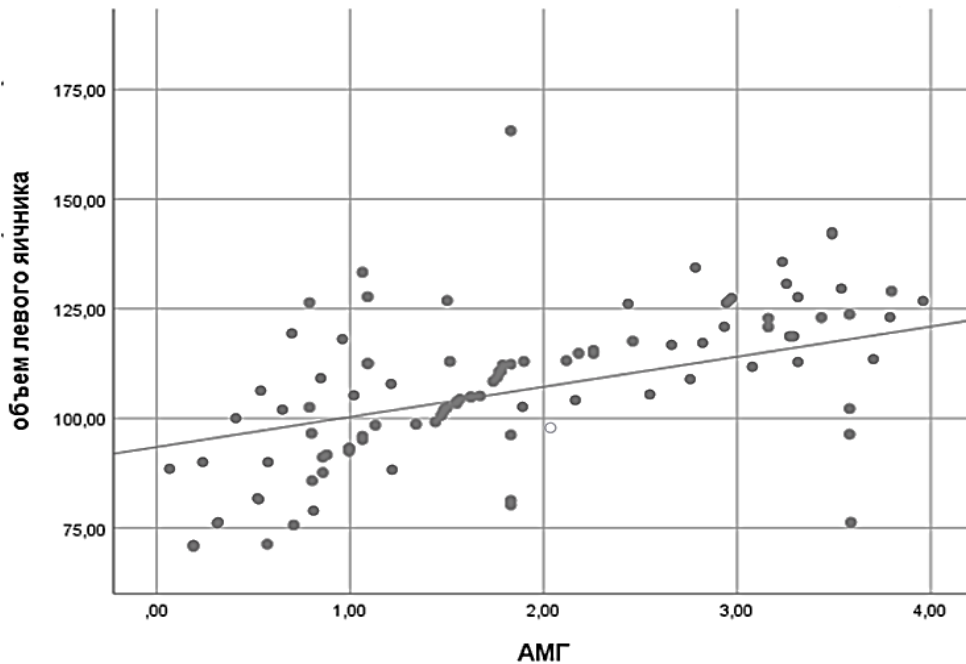


Рисунок 3.14 – Корреляция между АМГ и объемом левого яичника у доношенных новорожденных девочек

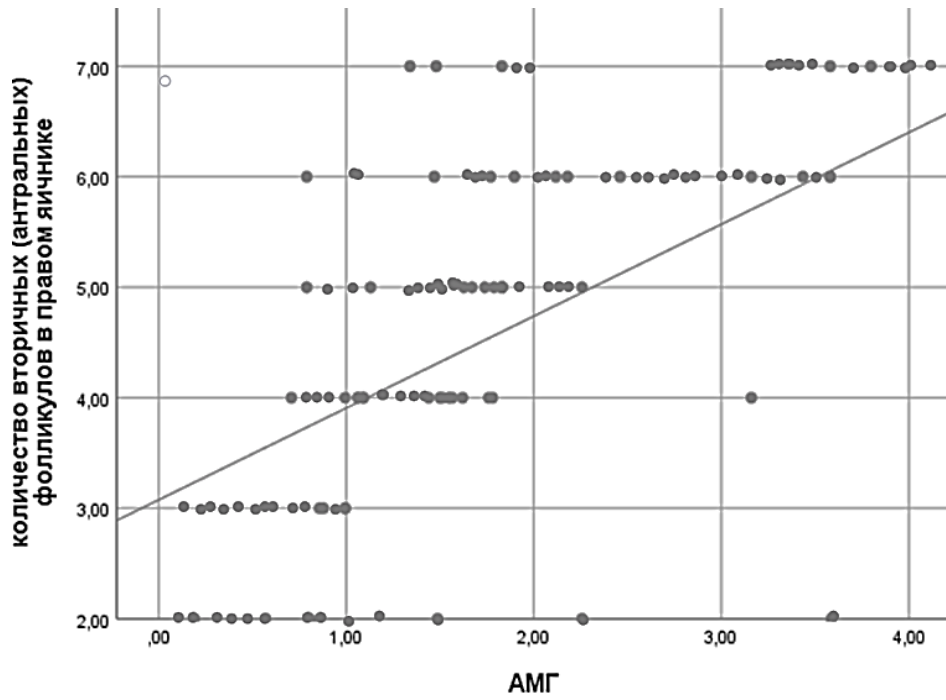


Рисунок 3.15 – Корреляция между АМГ и количеством вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике у доношенных новорожденных девочек

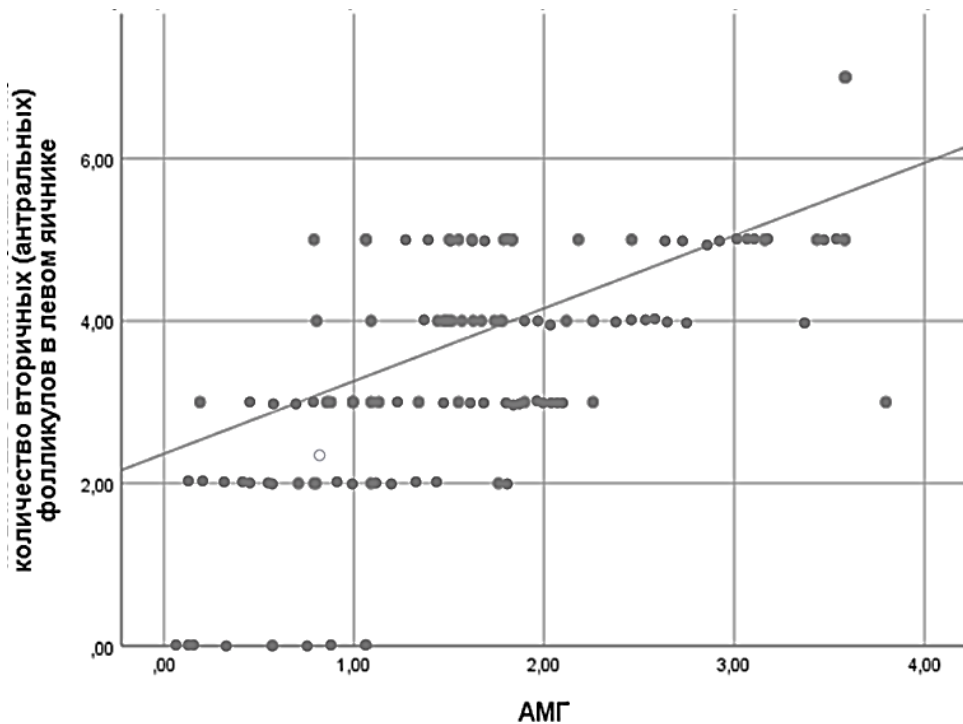


Рисунок 3.16 – Корреляция между АМГ и количеством вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике у доношенных новорожденных девочек

Таким образом, между недоношенными и доношенными новорожденными девочками выявлены статистически значимые различия в размерах матки, объеме яичников и количестве вторичных (антральных) фолликулов в них. Все размеры матки, объем яичников и количество вторичных (антральных) фолликулов в яичниках у недоношенных новорожденных девочек, по данным ультразвукового исследования, статистически значимо меньше в сравнении с доношенными.

Обнаружены статистически значимые умеренные прямые корреляционные взаимосвязи между АМГ и объемом яичников, количеством вторичных (антральных) фолликулов у недоношенных и доношенных новорожденных девочек.

Обнаружены статистически значимые умеренные прямые корреляционные взаимосвязи между АМГ и объемом яичников, количеством вторичных (антральных) фолликулов у недоношенных и доношенных новорожденных девочек.

Резюме

Новорожденные девочки, рожденные недоношенными, рождаются больными. Среди заболеваний преобладают перинатальное поражение центральной нервной системы, внутриутробная гипоксия, гемолитическая болезнь, транзиторная гипогликемия, аспирационный синдром, синдром дыхательных расстройств, внутриутробное инфицирование.

Между недоношенными и доношенными новорожденными девочками имеются различия в показателях гипофизарно-яичниковых гормонов. У недоношенных девочек гипофизарные гормоны выше, а яичниковые ниже в сравнении с доношенными.

Между ФСГ и E_2 , ингибином В обнаружены статистически значимые умеренные обратные корреляционные взаимосвязи у недоношенных и доношенных новорожденных девочек.

Между ФСГ и АМГ, статистически значимых связей, у недоношенных и доношенных новорожденных девочек не выявлено.

Между недоношенными и доношенными новорожденными девочками выявлены различия в размерах матки, объеме яичников и количестве вторичных (антральных) фолликулов в них. Все размеры матки, объем яичников и количество вторичных (антральных) фолликулов в яичниках у недоношенных новорожденных девочек, по данным ультразвукового исследования, меньше в сравнении с доношенными.

Между АМГ и объемом яичников, количеством вторичных (антральных) фолликулов обнаружены статистически значимые умеренные прямые корреляционные взаимосвязи у недоношенных и доношенных новорожденных девочек.

ГЛАВА 4 СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

4.1 Клиническая характеристика состояния репродуктивного здоровья девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными

В рамках проведенного исследования было обследовано рожденных недоношенными и доношенными 200 девушек-подростков в Государственном автономном учреждении здравоохранения Кемеровской области «Областная детская клиническая больница» г. Кемерово.

Проведен анализ антропометрических показателей (рост, вес), состояния здоровья, менструальной функции, половой формулы, размеров таза, гинекологических заболеваний у 100 рожденных недоношенными девушек-подростков (III группа) и у 100 рожденных доношенными девушек-подростков (IV группа).

Основные антропометрические показатели девушек-подростков III и IV групп представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Основные антропометрические показатели девушек-подростков III и IV групп, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Антропометрический Показатель	III группа (n=100)	IV группа (n=100)	p
Рост, см	160 [156; 163]	160,0 [156; 163]	0,776
Вес, кг	56 [56; 60]	56,0 [52; 58,5]	0,750

Девушки-подростки III и IV групп не имели статистически значимых различий антропометрических показателей. ИМТ у девушек-подростков,

рожденных недоношенными, составил 21,9 кг/м², рожденных доношенными – 21,7 кг/м² (p>0,05).

Анализ состояния здоровья девушек-подростков III и IV групп представлены в таблице 4.2. Расчет получен с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 4.2 – Состояние здоровья девушек-подростков III и IV групп

Состояние здоровья	III группа (n=100)		IV группа (n=100)		χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	Абс.	%	Абс.	%			
Здоровы	65	65,0	70	70,0	0,490	0,481	1,5 [0,7-2,6]
Больны	35	35,0	30	30,0			

При анализе состояния здоровья девушек-подростков в исследуемых группах не выявлено статистически значимых различий.

Частота соматических заболеваний девушек-подростков III и IV групп представлены в таблице 4.3. Расчеты получены с помощью критерия χ^2 Пирсона, поправкой Йейтса.

У девушек-подростков, рожденных недоношенными, выявлены статистически значимые различия по наличию пролапса митрального клапана, миопии и сколиозу.

Средний возраст менархе девушек-подростков в III группе составил $12,60 \pm 1,02$ лет, в IV группе – $12,47 \pm 1,04$ лет (p=0,920).

Таблица 4.3 – Частота соматических заболеваний девушек-подростков III и IV групп

Заболевания	III группа (n=100)		IV группа (n=100)		χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	Абс.	%	Абс.	%			
Сердечно-сосудистая система (ПМК)	19	19,0	5	5,0	10,040	0,003	0,3 [0,1-0,7]
Желудочно-кишечный тракт	24	24,0	31	31,0	0,758	0,249	1,4 [0,6-3,5]
Мочевыделительная система	25	25,0	24	24,0	0,166	0,901	1,0 [0,3-1,9]
Органы зрения (миопия)	31	31,0	8	8,0	12,923	0,001	1,5 [0,6-3,8]
Респираторная система	32	32,0	22	22,0	1,554	0,121	1,5 [0,4-2,7]
Щитовидная железа	35	35,0	30	30,0	0,861	0,481	1,3 [0,6-2,9]
Ожирение	14	14,0	11	11,0	1,554	0,65	1,3 [0,6-2,9]
Бронхиальная астма	13	13,0	12	12,0	0,443	0,852	0,7 [0,3-1,8]
Астеноневротический синдром	31	31,0	21	21,0	1,546	0,117	0,5 [0,8-2,7]
Нейроциркуляторная дистония	13	13,0	16	16,0	0,025	0,528	2,4 [0,6-2,9]
Опорнодвигательная система (сколиоз)	25	25,0	12	12,0	8,671	0,040	2,5 [0,2-1,6]
Нет соматических заболеваний	65	65,0	70	70,0	0,743	0,483	1,1 [0,5-2,4]

Характеристика менструального цикла у девушек-подростков III и IV групп отражены в таблице 4.4. Расчеты получены с помощью критерия χ^2 Пирсона, поправкой Йейтса.

Таблица 4.4 – Характеристика менструального цикла девушек-подростков III и IV групп

Показатель	III группа (n=100)		IV группа (n=100)		χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	Абс.	%	Абс.	%			
Менструации регулярные (от самого короткого до самого длинного $\leq 7-9$ дней)	24	24,0	76	76,0	8,671	0,001	0,5 [0,2-1,0]
Редкие менструации >38 дней	48	48,0	25	25,0	3,030	0,003	0,4 [0,2-1,1]
Длительность менструации >8	31	31,0	6	6,0	10,789	0,001	0,4 [0,2-0,8]
Болезненные менструации	52	52,0	26	26,0	2,057	0,002	0,4 [0,2-1,1]

Средний возраст менархе у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, статистически значимо не отличался. У девушек-подростков, рожденных недоношенными, выявлены статистически значимые различия в становлении менструального цикла, его регулярности, длительности и продолжительности, наличии дисменореи.

Основные показатели половой формулы у девушек-подростков III и IV групп отражены в таблице 4.5. Расчеты получены с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного метода Фишера.

Таблица 4.5 – Основные показатели половой формулы девушек-подростков III и IV групп

Показатели	III группа (n=100)		IV группа (n=100)		χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	Абс.	%	Абс.	%			
Ma ₂	40	40,0	21	21,0	8,671	0,004	2,5 [1,2-5,1]
Ma ₃	60	60,0	79	79,0			0,5 [0,2-1,0]
P ₃	100	100,0	100	100,0	-	-	-
Ax ₂	1	1,0	0	0,0	0,567	0,876	-
Ax ₃	99	99,0	100	100,0			0,6 [0,2-1,9]
Me ₂	40	40,0	20	20,0	9,765	0,001	2,0 [1,0-3,8]
Me ₃	60	60,0	80	80,0			0,6 [0,3-1,2]

Половое развитие девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, статистически значимо не отличалось по оволосению лобка и подмышечных впадин. У девушек-подростков, рожденных недоношенными, выявлены статистически значимые различия по развитию молочных желез и становлению менструации.

Основные размеры таза девушек-подростков III и IV групп представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Основные размеры таза девушек-подростков III и IV групп, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	III группа (n=100)	IV группа (n=100)	p
d. spinarum, см	22 [21; 22]	23 [22; 23]	0,001
d. cristarum, см	24 [23; 25]	26 [26; 27]	0,001
d. trochante-rica, см	27[26; 28]	28 [27; 29]	0,001
c. externa, см	18 [17; 19]	18 [17; 18]	0,303

Поперечные размеры таза у девушек-подростков, рожденных недоношенными, статистически значимо уже в сравнении с рожденными доношенными.

Анализ наличия гинекологических заболеваний девушек-подростков III и IV групп представлены в таблице 4.7. Расчет получен с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Таблица 4.7 – Наличие гинекологических заболеваний у девушек-подростков III и IV групп

Показатель	III группа (n=100)		IV группа (n=100)		χ^2	p	OR [9 5% ДИ]
	Абс.	%	Абс.	%			
Да	52	52,0	26	26,0	1,756	0,001	1,9 [0,9-4,0]
Нет	48	48,0	74	74,0			2,2 [0,9-5,2]

Девушки-подростки, рожденные недоношенными, чаще болели гинекологическими заболеваниями.

Частота гинекологических заболеваний девушек-подростков III и IV групп представлены в таблице 4.8. Расчеты получены с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного метода Фишера.

Таблица 4.8 – Частота гинекологических заболеваний девушек-подростков III и IV групп

Заболевания	III группа (n=100)		IV группа (n=100)		χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	Абс.	%	Абс.	%			
Вульвовагинит	43	43,0	23	23,0	13,829	0,008	3,1 [1,7-5,8]
Сальпингит	0	0,0	2	2,0	3,255	0,246	-

При анализе гинекологических заболеваний девушек-подростков в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия. Девушки-подростки, рожденные недоношенными, чаще имели вульвовагинит.

Сексуально-активных девушек-подростков в исследуемых группах было 13 человек. С 15 лет начали половую жизнь три девушки-подростка, рожденных недоношенными и десять – рожденных доношенными. Возраст полового дебюта статистически значимо отличается в исследуемых группах ($p=0,007$).

Таким образом, девушки-подростки, рожденные недоношенными в сравнении с доношенными, имеют одинаковые антропометрические показатели, возраст менархе, отсутствие различий по заболеваниям: пищеварительной, мочевыделительной, дыхательной, эндокринной и нервной систем. Однако девочки-подростки, рожденные недоношенными, чаще имеют: заболевания – маркеры дисплазии соединительной ткани: пролапс митрального клапана, миопию, сколиоз; нерегулярный, пролонгированный менструальный цикл, продолжительность менструации > 8 дней; дисменорею; отставание показателей половой формулы по развитию молочных желез и становлению менструации; узкие поперечные размеры таза; более старший возраст полового дебюта; вульвовагинит.

4.2 Основные гормональные показатели овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными

Проведен анализ уровней ФСГ, ЛГ, E_2 , АМГ и ингибина В у 100 девушек-подростков, рожденных недоношенными (III группа) и у 100 девушек-подростков, рожденных доношенными (IV группа).

Количественные данные уровней гормонов овариального резерва у девушек-подростков III и IV групп представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Уровни гормонов овариального резерва у девушек-подростков, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Гормоны	III группа (n=100)	IV группа (n=100)	p
ФСГ, МЕ/мл	13,94 [10,06; 20,16]	6,35 [4,42; 11,96]	0,001
ЛГ, МЕ/мл	11,31 [9,31; 13,14]	7,21 [5,35; 9,86]	0,001
E ₂ , пг/мл	49,00 [31,00; 59,00]	51,50 [48,00; 72,00]	0,001
АМГ, нг/мл	2,42 [1,71; 2,80]	3,67 [2,99; 3,95]	0,001
Ингибин В, пг/л	34,50 [29,40; 43,30]	46,65 [39,10; 52,50]	0,001

Гипофизарные гормоны: ФСГ и ЛГ выше у девушек-подростков, рожденных недоношенными, а яичниковые гормоны: E₂, АМГ и ингибин В – ниже.

Проведен корреляционный анализ между ФСГ и E₂, ингибином В, АМГ у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Корреляционный анализ между ФСГ и гормонами овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными

Гормон	Гормоны		
	E ₂	Ингибин В	АМГ
ФСГ	-0,773	-0,809	0,023
	p<0,001	p<0,001	p=0,912

Корреляционный анализ между ФСГ и АМГ не выявил статистически значимых связей.

Корреляции между ФСГ и гормонами овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными представлена на рисунках 4.1, 4.2, 4.3.

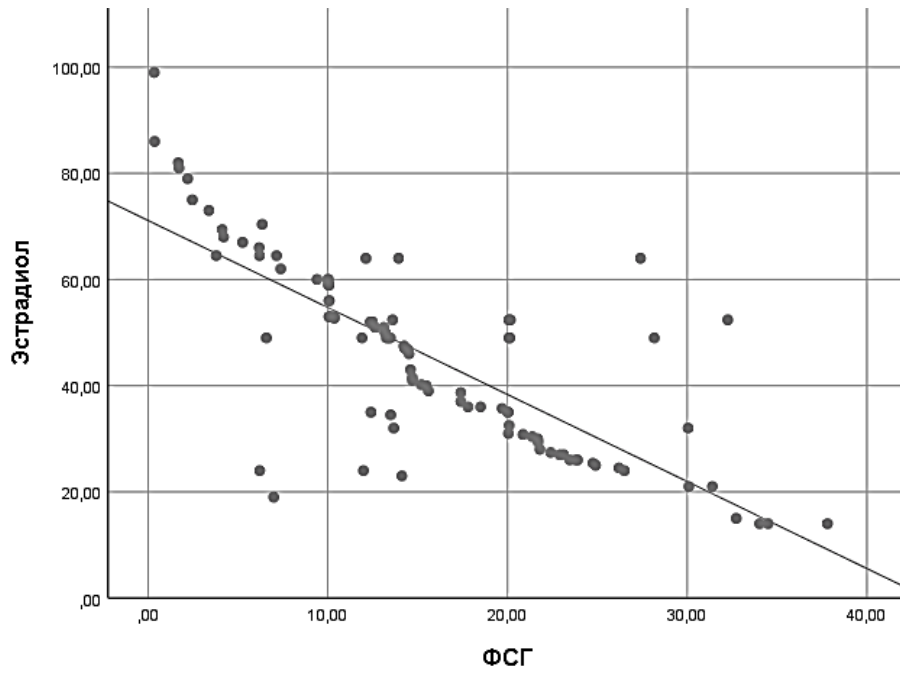


Рисунок 4.1 – Корреляция между ФСГ и E_2 у девушек-подростков, рожденных недоношенными

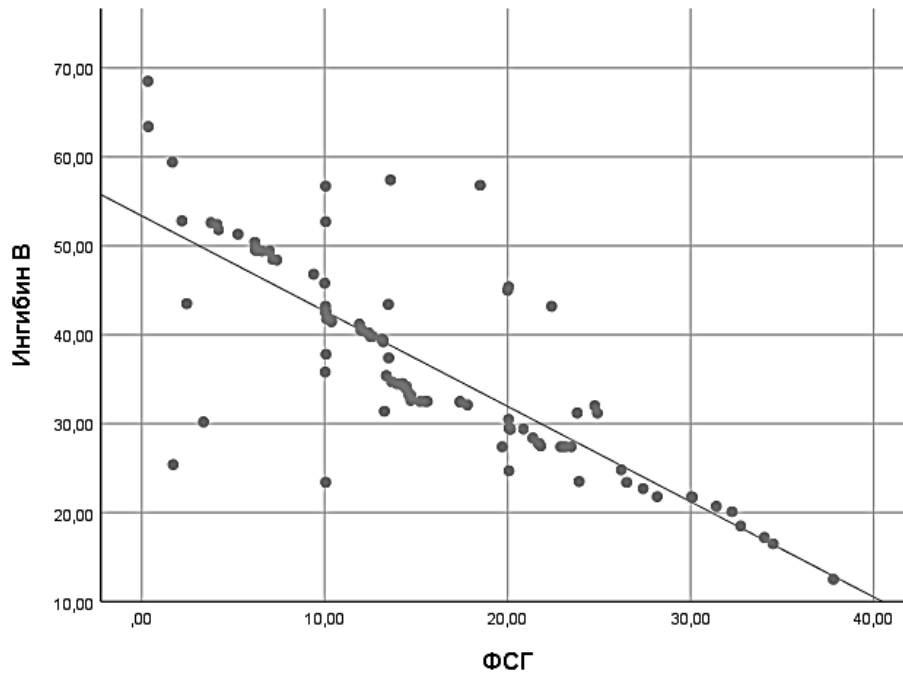


Рисунок 4.2 – Корреляция между ФСГ и ингибином В у девушек-подростков, рожденных недоношенными

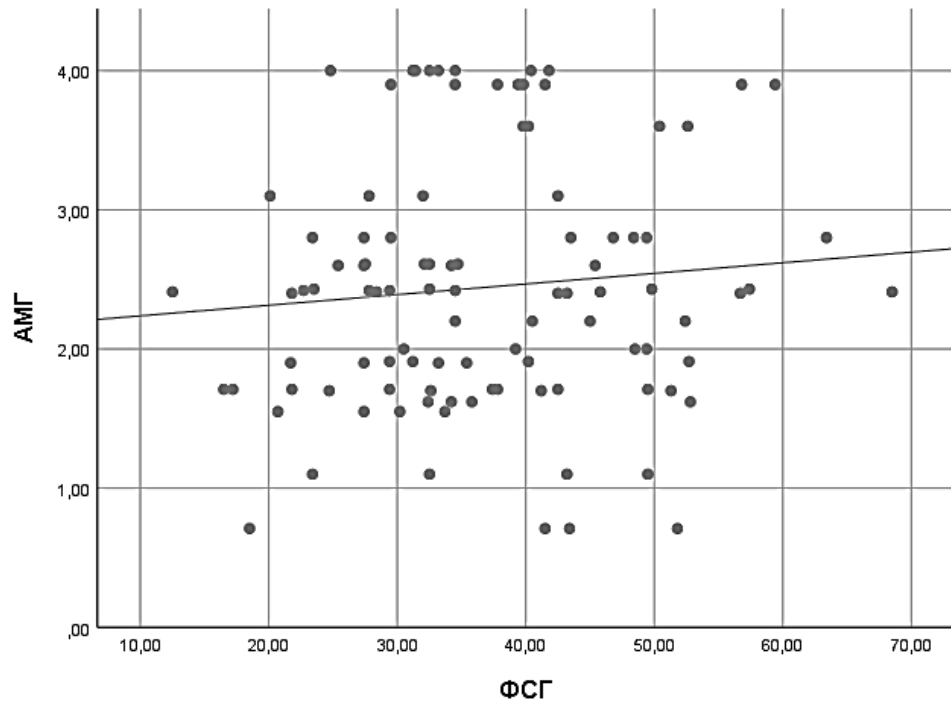


Рисунок 4.3 – Корреляция между ФСГ и АМГ у девушек-подростков, рожденных недоношенными

Корреляционный анализ между ФСГ и E_2 , ингибином В, АМГ у девушек-подростков, рожденных доношенными, представлен в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Корреляционный анализ между ФСГ и гормонами овариального резерва у девушек-подростков, рожденных доношенными

Гормон	Гормоны		
	E_2	Ингибин В	АМГ
ФСГ	-0,775 $p < 0,001$	-0,824 $p < 0,001$	0,530 $p = 0,006$

Корреляционный анализ между ФСГ и АМГ не выявил статистически значимых связей.

Корреляции между ФСГ и гормонами овариального резерва у девушек-подростков, рожденных доношенными представлена на рисунках 4.4, 4.5, 4.6.

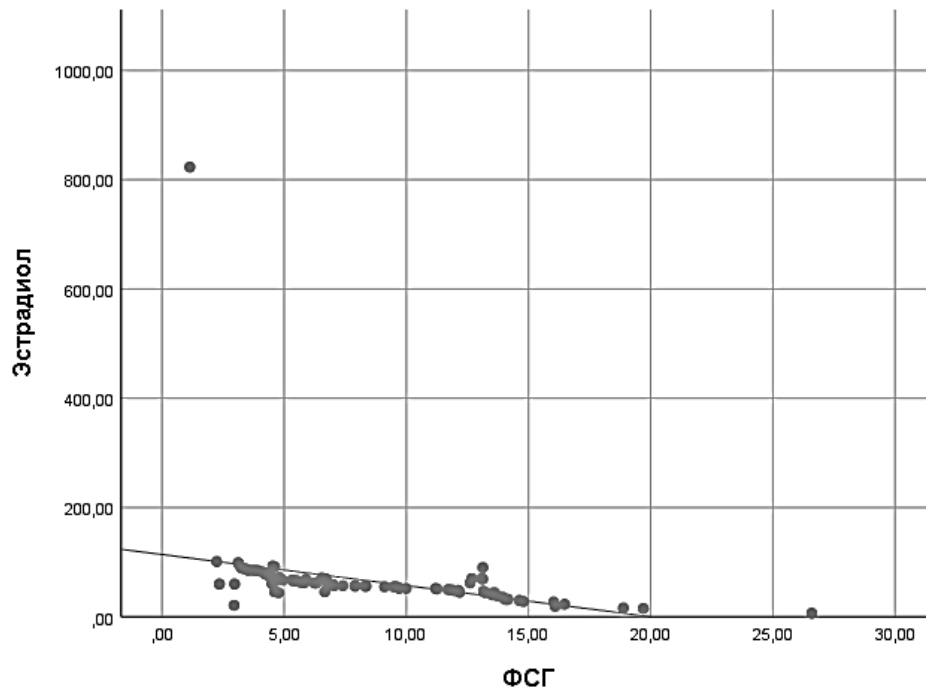


Рисунок 4.4 – Корреляция между ФСГ и E_2 у девушек-подростков, рожденных доношенными

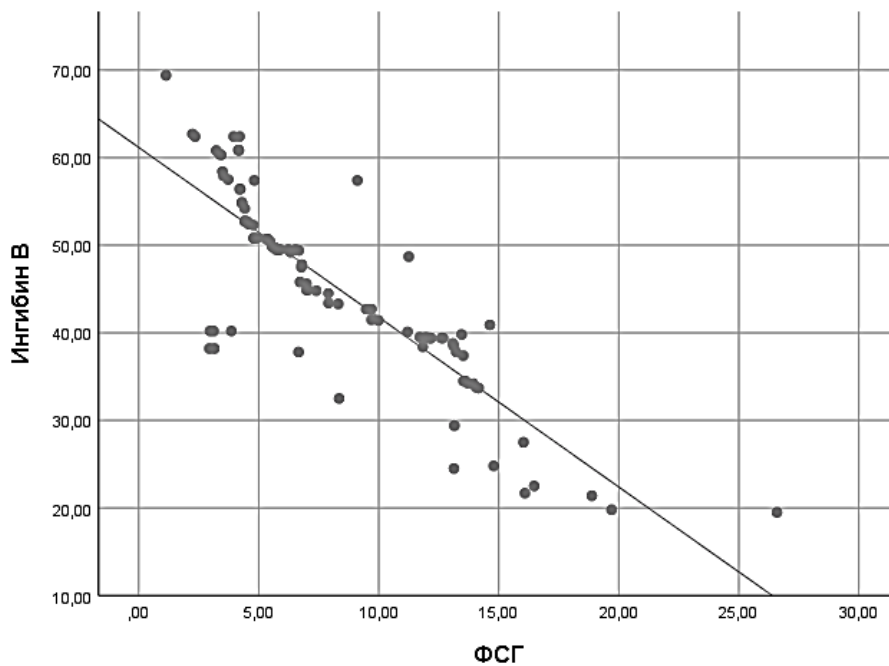


Рисунок 4.5 – Корреляция между ФСГ и ингибином В у девушек-подростков, рожденных доношенными

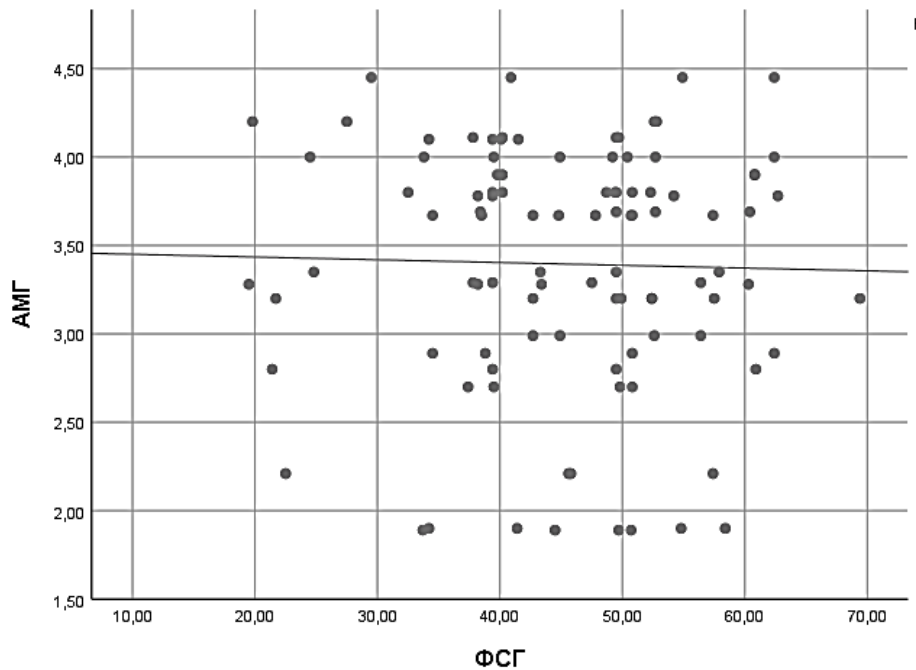


Рисунок 4.6 – Корреляция между ФСГ и АМГ у девушек-подростков, рожденных доношенными

Таким образом, установлено, что между девушками-подростками, рожденными недоношенными и доношенными, имеются статистически значимые различия в показателях гипофизарно-яичниковых гормонов. Гипофизарные гормоны: ФСГ и ЛГ выше у девушек-подростков, рожденных недоношенными, а яичниковые гормоны: E_2 , АМГ и ингибин В – ниже.

Обнаружены статистически значимые сильные обратные корреляционные взаимосвязи между ФСГ и E_2 , ингибином В у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными. Корреляционный анализ между ФСГ и АМГ у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, не выявил статистически значимых связей.

4.3 Основные ультразвуковые показатели овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными

Проведен анализ размеров матки, объема яичников и количества вторичных (антральных) фолликулов у 100 девушек-подростков, рожденные недоношенными

(III группа) и у 100 девушек-подростков, рожденные доношенными (IV группа). Количественные данные размеров матки у девушек-подростков III и IV групп представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Размеры матки у девушек-подростков, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	III группа (n=100)	IV группа (n=100)	p
Длина матки, см	4,00 [3,90; 4,20]	4,40 [4,20; 4,50]	0,001
Ширина матки, см	3,90 [3,80; 4,00]	4,10 [4,00; 4,20]	0,001
Толщина матки, см	3,00 [2,90; 3,10]	3,20 [3,10; 3,29]	0,001
Длина шейки матки, см	2,20 [2,10; 2,30]	1,90 [1,60; 0,22]	0,001

Все размеры матки у девушек-подростков, рожденных недоношенными, по данным ультразвукового исследования, статистически значимо меньше, в сравнении с доношенными, шейка матки длиннее.

Количественные данные объема яичников и количества вторичных (натральных) фолликулов у девушек-подростков III и IV групп представлены в таблице 4.13.

Таблица 4.13 – Ультразвуковые показатели овариального резерва у девушек-подростков, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатели	III группа (n=100)	IV группа (n=100)	p
Объем правого яичника, см ³	7,15 [6,58; 8,11]	8,19 [7,22; 8,99]	0,001
Объем левого яичника, см ³	6,05 [5,75; 6,93]	6,67 [5,52; 7,60]	0,001
Количество вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике	5 [4; 5]	5 [5; 6]	0,039
Количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике	1 [1; 2]	4 [3; 3]	0,001

Объем яичников и количество вторичных (антральных) фолликулов в яичниках, у девушек-подростков, рожденных недоношенными, по данным ультразвукового исследования, статистически значимо меньше в сравнении с доношенными.

Выборочные сканограммы матки и яичников девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными представлены ниже (рисунок 4.7, 4.8).



Рисунок 4.7 – Сканограмма матки и яичников девушки-подростка, рожденной недоношенной. Возраст 15 лет

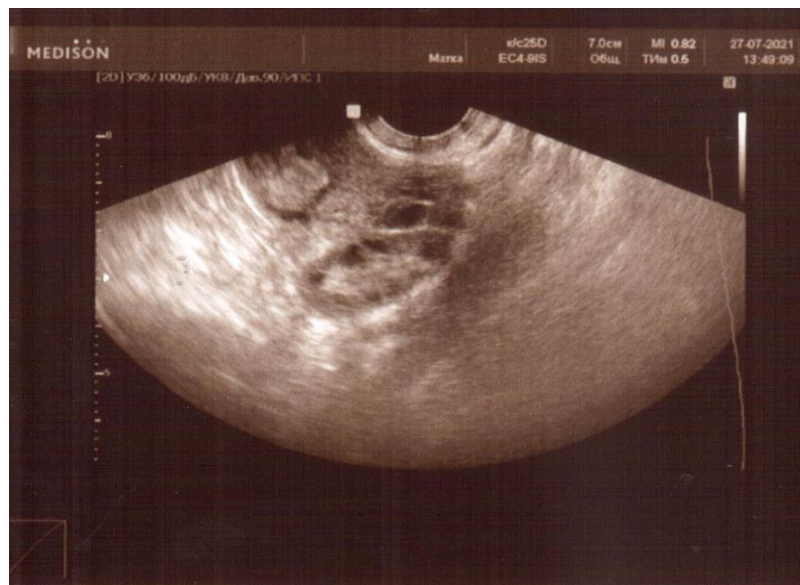


Рисунок 4.8 – Сканограмма яичников девушки-подростка, рожденной недоношенной. Возраст 15 лет

Проведен корреляционный анализ между АМГ и объемом яичников, количеством вторичных (антральных) фолликулов в яичниках у девушек-подростков, рожденных недоношенными (таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Корреляционный анализ между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными

Гормон	Показатели			
	Объем правого яичника	Объем левого яичника	Количество вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике	Количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике
АМГ	0,879 p<0,001	0,869 p<0,001	0,806 p<0,001	0,854 p<0,001

Корреляционный анализ между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва выявил статистически значимые связи.

Корреляции между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными, представлены на рисунках 4.9, 4.10, 4.11, 4.12.

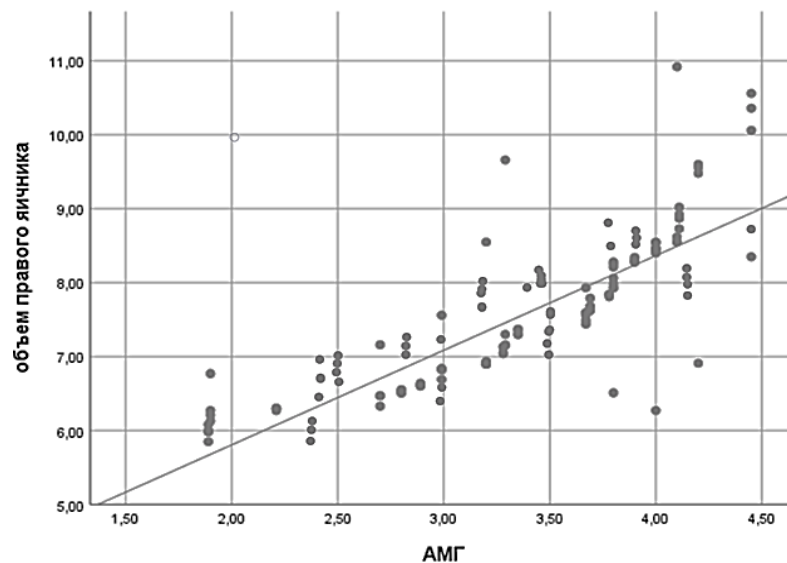


Рисунок 4.9 – Корреляция между АМГ и объема правого яичника у девушек-подростков, рожденных недоношенными

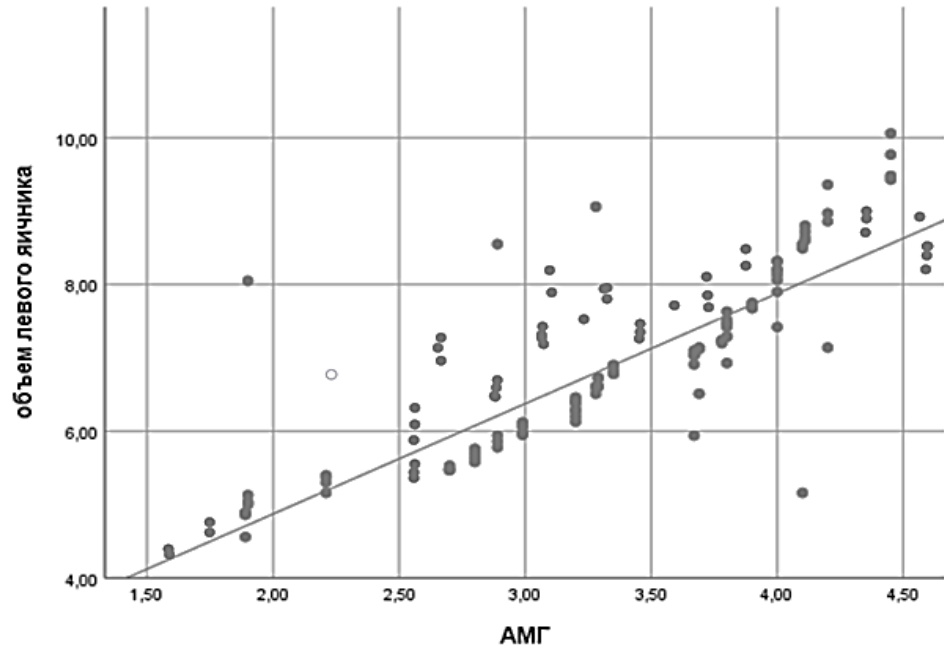


Рисунок 4.10 – Корреляция между АМГ и объемом левого яичника у девушек-подростков, рожденных недоношенными

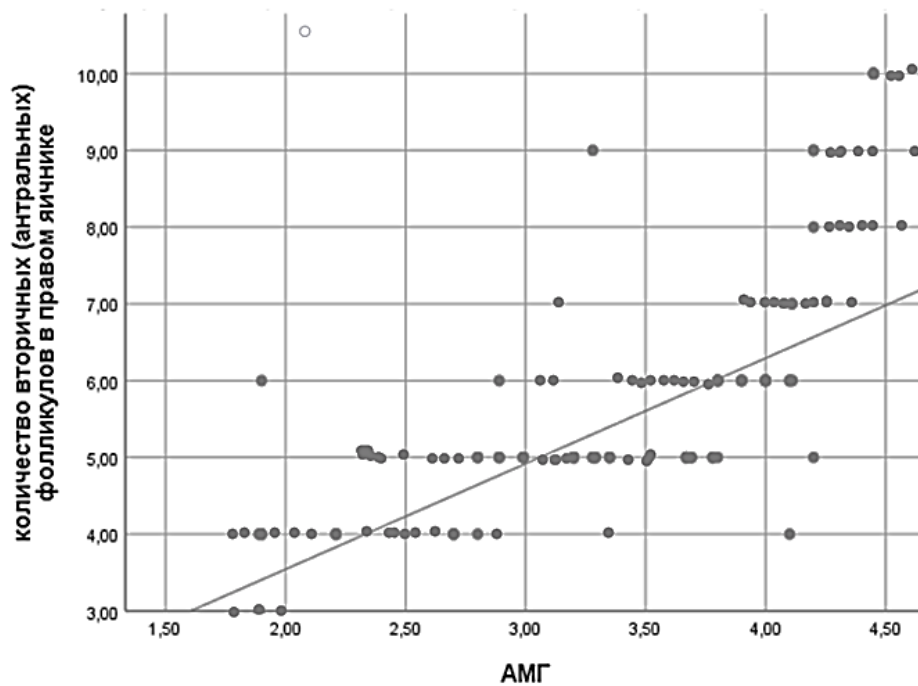


Рисунок 4.11 – Корреляция между АМГ и количеством вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике у девушек-подростков, рожденных недоношенными

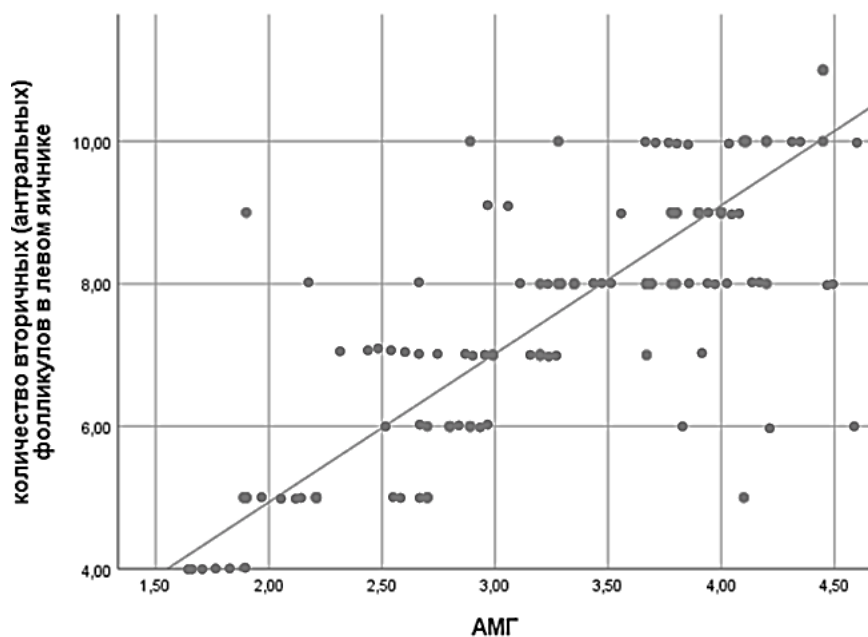


Рисунок 4.12 – Корреляция между АМГ и количеством вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике у девушек-подростков, рожденных недоношенными

Корреляционный анализ между АМГ и объемом яичников, АМГ и количеством вторичных (антральных) фолликулов в яичниках у девушек-подростков, рожденных доношенными, представлен в таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Корреляционный анализ между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва у девушек-подростков, рожденных доношенными

Гормон	Показатели			
	Объем правого яичника	Объем левого яичника	Количество вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике	Количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике
АМГ	0,973 p<0,001	0,959 p<0,001	0,933 p<0,001	0,942 p<0,001

Корреляционный анализ между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва выявил статистически значимые связи.

Корреляции между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва у девушек-подростков, рожденных доношенными, представлены на рисунках 4.13, 4.14, 4.15, 4.16.

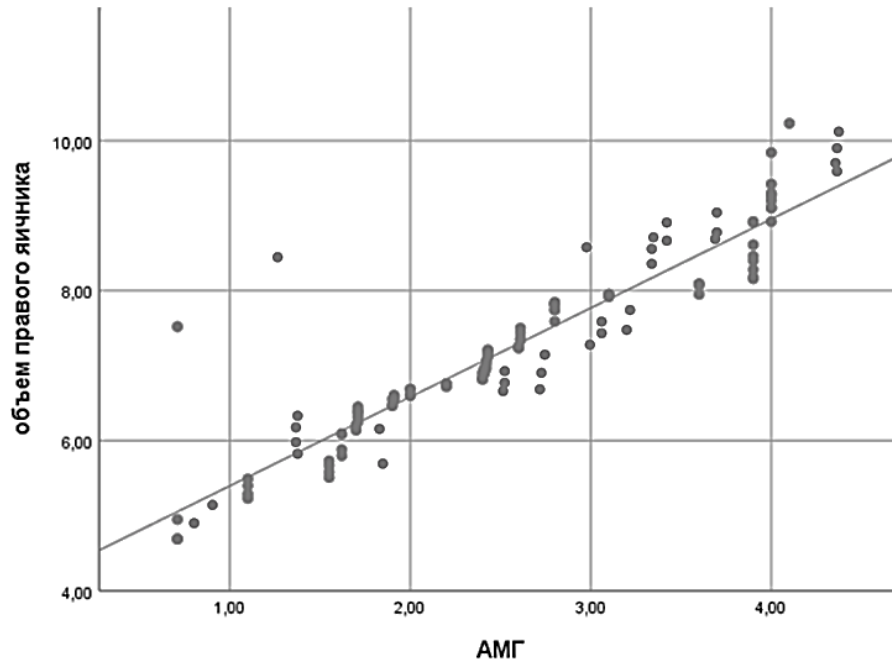


Рисунок 4.13 – Корреляция между АМГ и объемом правого яичника у девушек-подростков, рожденных доношенными

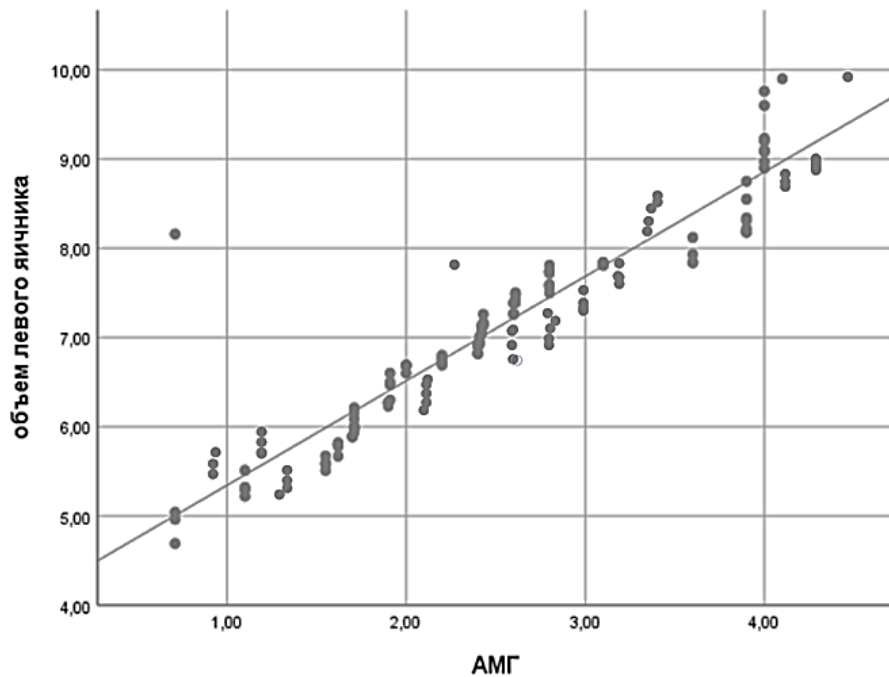


Рисунок 4.14 – Корреляция между АМГ и объемом левого яичника у девушек-подростков, рожденных доношенными

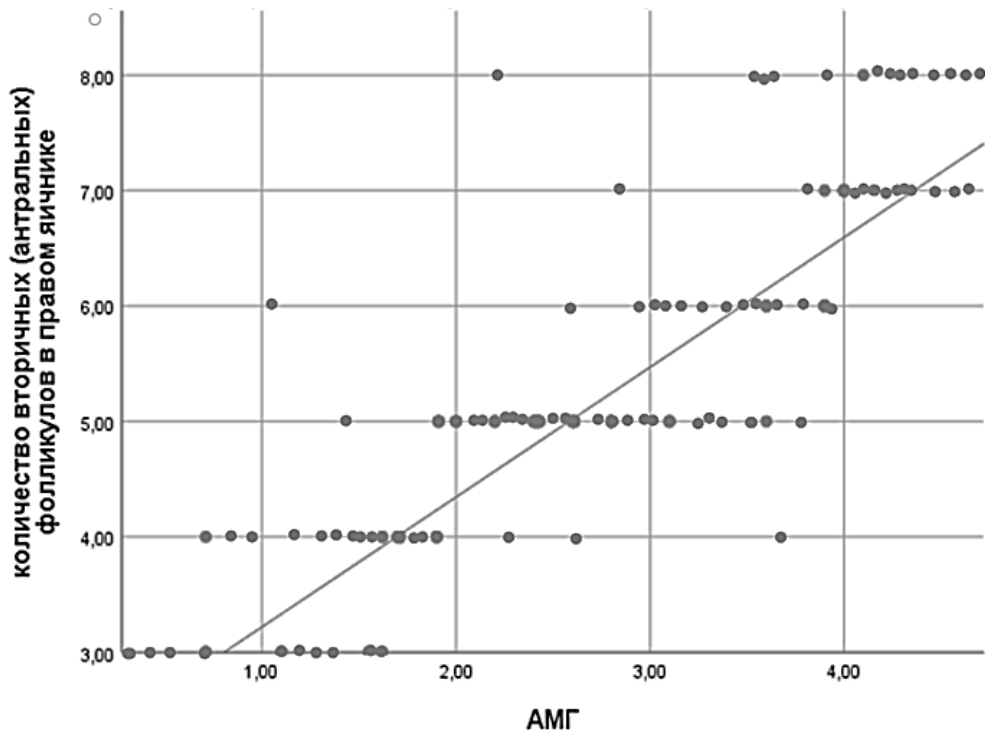


Рисунок 4.15 – Корреляция между АМГ и количеством вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике у девушек-подростков, рожденных доношенными

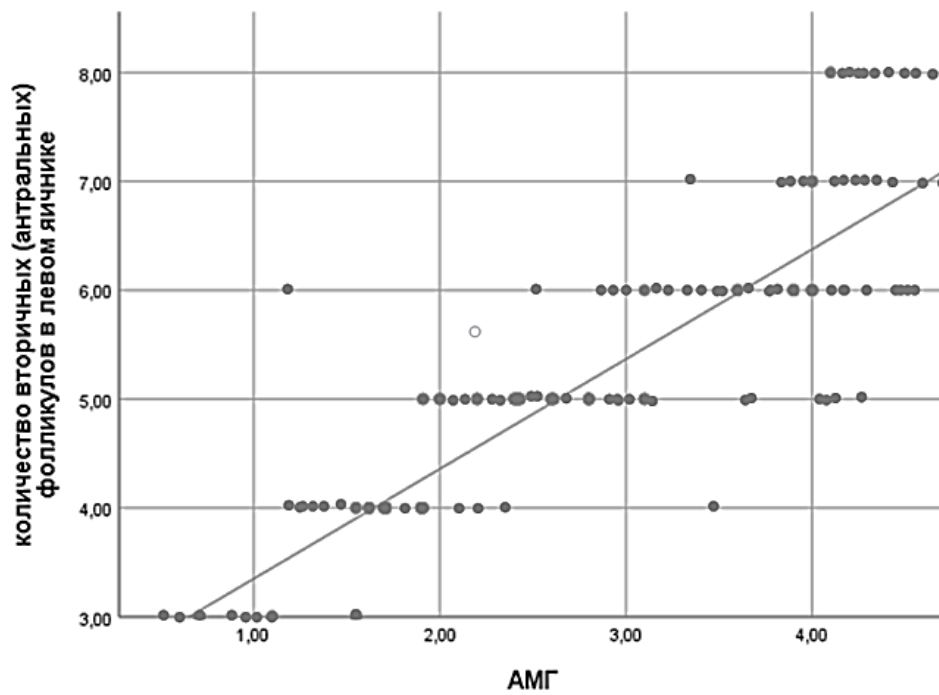


Рисунок 4.16 – Корреляция между АМГ и количеством вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике у девушек-подростков, рожденных доношенными

Таким образом, между девушками-подростками, рожденными недоношенными и доношенными, выявлены статистически значимые различия в размерах матки, длине шейки матки, объеме яичников и количестве вторичных (антральных) фолликулов в них. Все размеры матки у девушек-подростков, рожденных недоношенными, по данным ультразвукового исследования, статистически значимо меньше, в сравнении с доношенными, шейка матки длиннее.

Объем яичников и количество вторичных (антральных) фолликулов в яичниках, у девушек-подростков, рожденных недоношенными, по данным ультразвукового исследования, статистически значимо меньше в сравнении с доношенными.

Обнаружены статистически значимые сильные прямые корреляционные взаимосвязи между АМГ и объемом яичников, количеством вторичных (антральных) фолликулов у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.

Резюме

Рожденные недоношенными и доношенными девушки-подростки имеют одинаковые антропометрические показатели, возраст менархе, отсутствие различий по заболеваниям пищеварительной, мочевыделительной, дыхательной, эндокринной и нервной систем. Однако рожденные недоношенными девушки-подростки чаще имеют заболевания – маркеры дисплазии соединительной ткани: пролапс митрального клапана, миопию, сколиоз; чаще – нерегулярный, пролонгированный менструальный цикл, продолжительность менструации > 8 дней; дисменорею; отставание показателей половой формулы по развитию молочных желез и становлению менструации; узкие поперечные размеры таза; в более старшем возрасте половой дебют; вульвовагинит.

Между рожденными недоношенными и доношенными девушками-подростками имеются различия в показателях гипофизарно-яичниковых гормонов.

Гипофизарные гормоны: ФСГ и ЛГ – выше у девушек-подростков, рожденных недоношенными, а яичниковые гормоны: E₂, АМГ и ингибин В – ниже.

Между у ФСГ и E₂, ингибином В обнаружены статистически значимые сильные обратные корреляционные взаимосвязи. Между ФСГ и АМГ статистически значимых связей у рожденных недоношенными и доношенными девушками-подростков не выявлено.

Между рожденными недоношенными и доношенными девушками-подростками выявлены различия в размерах матки, длине шейки матки, объеме яичников и количестве вторичных (антральных) фолликулов в них. Все размеры матки у рожденных недоношенными девушками-подростков по данным ультразвукового исследования, статистически значимо меньше, по сравнению с доношенными, шейка матки длиннее.

Объем яичников и количество вторичных (антральных) фолликулов в яичниках, у рожденных недоношенными девушками-подростков меньше в сравнении с рожденными доношенными.

Между уровнем АМГ и объемом яичников, количеством вторичных (антральных) фолликулов обнаружены сильные прямые корреляционные взаимосвязи у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.

ГЛАВА 5 КОМПЛЕКСНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СНИЖЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЕЕ ВНЕДРЕНИЯ

5.1 Комплексная компьютерная программа прогнозирования снижения овариального резерва у девушек-подростков

На основе полученной информационной базы была разработана компьютерная программа с использованием метода логистической регрессии для выделения группы риска развития снижения овариального резерва у девушек-подростков.

Маркеры, определяющие диагностику и прогнозирование овариального резерва у девушек-подростков, представлены в таблице 5.1.

В результате исследования выявлены статистически значимые различия между группами по лабораторным и ультразвуковым показателям. Маркерами диагностики овариального резерва у девушек-подростков являются: АМГ ($p=0,001$); объем правого и левого яичника ($p=0,001$); количество вторичных (антральных) фолликул в правом и левом яичнике ($p=0,001$).

Таблица 5.1 – Маркеры, определяющие диагностику и прогнозирование овариального резерва у девушек-подростков

Маркеры	Наличие признака				p	OR [95 % ДИ]
	Девушки-подростки, рожденные недоношенными (Абс., %)		Девушки-подростки, рожденные доношенными (Абс., %)			
	Нет	Есть	Нет	Есть		
Лабораторные маркеры						
Уровень АМГ	7 (7,0)	93 (93,0)	69 (69,0)	31 (31,0)	0,001	13,286 [12,299 -71,104]
Ультразвуковые маркеры						
Объем яичника правого, см ³	5 (5,0)	95 (95,0)	58 (58,0)	42 (42,0)	0,001	26,238 [9,817-70,126]
Объем яичника левого, см ³	4 (4,0)	96 (96,0)	59 (59,0)	41 (41,0)	0,001	34,537 [11,768-101,361]
Количество вторичных (антральных) фолликул в правом яичнике	6 (6,0)	94 (94,0)	62 (62,0)	38 (38,0)	0,001	25,561 [10,199-64,064]
Количество вторичных (антральных) фолликул в левом яичнике	2 (2,0)	98 (98,0)	61 (61,0)	39 (39,0)	0,001	76,641 [17,861-328,870]

Все факторы (уровень АМГ, объем яичников, количество вторичных (антральных) фолликулов) исходя из значений регрессионных коэффициентов, имеют прямую связь с вероятностью прогнозирования снижения овариального резерва. На основании статистики Вальда ранжирование значимости представленных предикторов продемонстрировало следующие результаты:

наиболее значимым является объём яичников, затем – количество вторичных (антральных) фолликулов в яичниках, уровень АМГ. Все коэффициенты значимы по критерию Вальда и оказывают влияние на снижение овариального резерва (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующие снижение овариального резерва у девушек-подростков

Показатель	b_i , коэффициенты регрессии	Станд. Ошибка	Wald, статистика Вальда	p
АМГ	0,008	0,026	1,743	0,046
Объём правого яичника	0,018	0,014	1,817	0,036
Объём левого яичника	0,017	0,002	1,382	0,024
Количество вторичных (антральных) фолликулов в правом яичника	0,012	0,001	1,410	0,021
Количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичника	0,014	0,959	0,959	0,037
Константа	1,004	1,006	2,196	0,023

Прогностическая вероятность снижения овариального резерва определялась по формулам (2.1) и (2.2) на основании рассчитанных коэффициентов регрессии. Используя полученные константу и коэффициенты регрессии b_i из таблицы и формул (2.1) и (2.2) получили уравнение:

$$p = 1 / (1 + 2,718^{-(1,004 + 0,008 \times x_1 + 0,018 \times x_2 + 0,017 \times x_3 + 0,012 \times x_4 + 0,014 \times x_5)})$$

Подставляя в уравнение значение x_i , получаем прогностическую вероятность снижения овариального для каждой конкретной девушки-подростка.

Полученные результаты были подвергнуты ROC-анализу, на основании которого построены ROC-кривые. Площадь под ROC-кривой в разработанной прогностической модели составила OR=0,97 [0,979-1,000], что свидетельствует о высокой прогностической способности (рисунок 5.1).

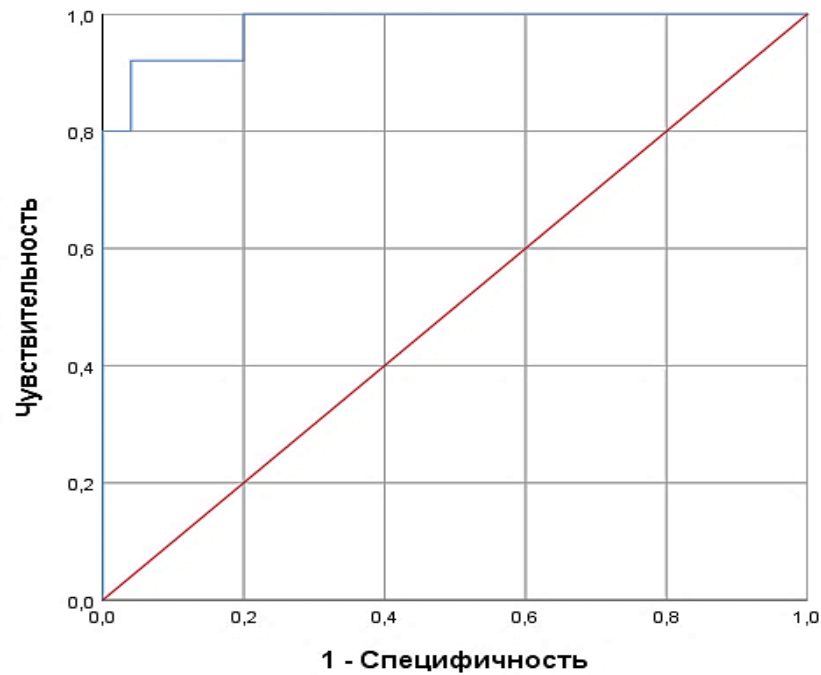


Рисунок 5.1 – ROC-кривая прогностической модели

Индекс Йодена был рассчитан и выбран порог классификации как для отдельных предикторов, так и для обобщённой модели, используя ROC-анализ. Пороги отсечения для значений лабораторных и ультразвуковых маркеров представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Показатели порога отсечения уровня АМГ, объема яичников и количества вторичных (антральных) фолликулов, при оценке овариального резерва

Маркер	Показатель	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
Уровень АМГ, нг/мл	6,7	89,7	100,0	0,897
Объем правого яичника, см ³	8,8	69,7	100,0	0,697
Объем левого яичника, см ³	9,9	66,4	100,0	0,664
Количество вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике	8	77,9	100,0	0,779
Количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике	6,5	84,0	100,0	0,840

Из приведенной таблицы следует, что высокий риск снижения овариального резерва у девушек-подростков, при оптимальных количественных характеристиках созданной модели, возникает при значениях уровня АМГ $< 6,7$ нг/мл, объеме правого яичника $< 8,8$ см³, левого – $< 9,9$ см³, количестве вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике < 8 , в левом – $< 6,5$. Полученные показатели пороговых значений снижения овариального резерва близки к результатам ранее проведенного исследования, в котором порог снижения овариального резерва соответствовал: уровень АМГ не $< 1,0$ нг/мл, объем яичников не < 5 см³, количество вторичных (антральных) фолликулов не < 5). Однако данные показатели касаются пациенток старше 35 лет с бесплодием и не могут использоваться в практике детской гинекологии [94, 162].

Общий оптимальный порог отсечения в созданной модели при проведении ROC-анализ составил 0,847 (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Фрагмент таблицы результатов ROC-анализа: зависимость чувствительности и специфичности от порога классификации

Порог отсечения	Чувствительность	1 – Специфичность
0,0000000	1,000	1,000
0,0000150	1,000	0,960
...
0,7124780	0,880	0,040
0,7528804	0,840	0,040
0,7998318	0,800	0,040
0,8474572	0,800	0,000
0,8898404	0,760	0,000
...
0,9998181	0,040	0,000
1,0000000	0,000	0,000

Процент верной переклассификации (точности модели) составил 98,0 %. Коэффициент Somers'D равен 0,800 ($p=0,001$). Критерий согласия Хосмера-Лемешова – $\chi^2=1,22$, $p=0,996$. Приведённые показатели демонстрируют высокую валидность модели.

Риск снижения овариального резерва, согласно полученным показателям, возрастает при снижении уровня АМГ, уменьшении объема яичников и количества вторичных (антральных) фолликулов в них.

Площадь под ROC-кривыми оцениваемых предикторов составила: для уровня АМГ – OR=0,79 [0,662-0,921], для объема правого яичника – OR=0,62 [0,464-0,778], для объема левого яичника – OR=0,47 [0,305-0,636]), для количества вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике – OR=0,74 [0,610-0,883], для количества вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике – OR=0,95 [0,902-1,000] (рисунок 5.2).

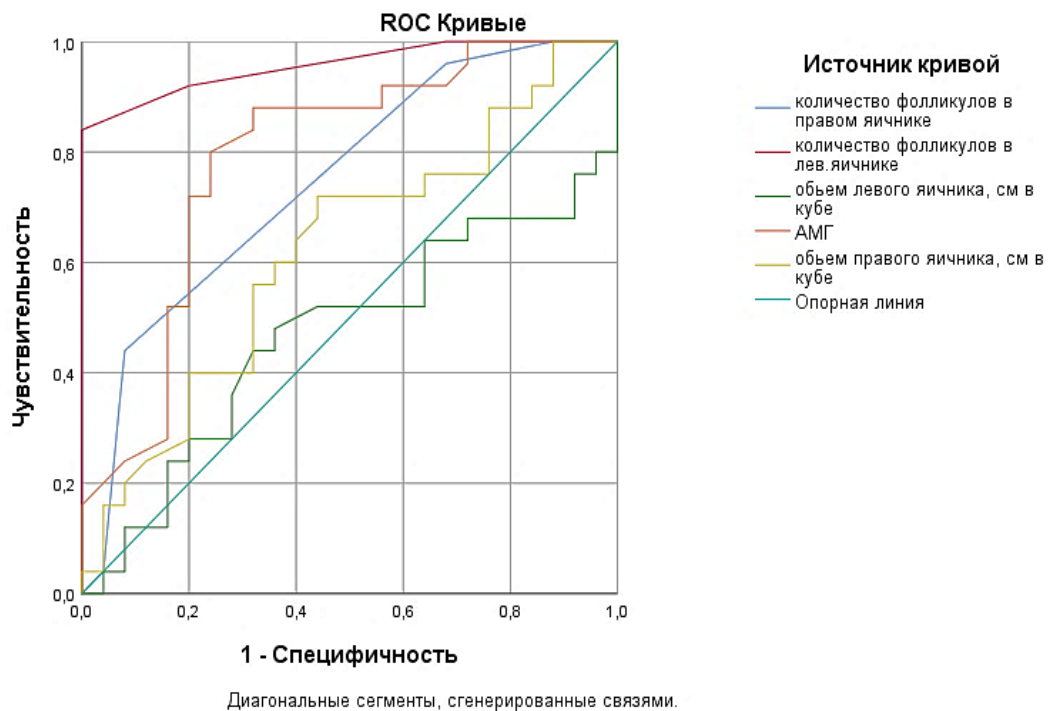


Рисунок 5.2 – ROC-кривые овариального резерва (уровня АМГ, объема яичников и количества вторичных (антральных) фолликулов)

Были сформированы диапазоны качественной оценки риска снижения овариального резерва. Значение прогностической вероятности снижения

овариального резерва у девушек-подростков находится в диапазоне от 0 до 1. Если прогностическая вероятность больше 0,890, то девушка-подросток относится к группе высокого риска возникновения снижения овариального резерва, если прогностическая вероятность находится в пределах от 0,847 до 0,890 – риск снижения овариального резерва оценивается как средний, а если менее 0,847 – как низкий (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Диапазоны измерения прогностической вероятности снижения овариального резерва

Диапазон изменения прогностической вероятности	Качественная оценка риска снижения овариального резерва
Менее 0,847	Низкий
От 0,847 до 0,890	Средний
Больше 0,890	Высокий

Представленная модель, наряду с существующими методами, позволяет проводить комплексное прогнозирование риска снижения овариального резерва.

На основе разработанной прогностической модели, для оптимизации работы практического врача, была создана прикладная программа для ЭВМ «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков». При использовании компьютерной программы «на входе» вводятся фамилия, имя, отчество, возраст обследуемой, затем показатели уровня АМГ, объема яичников и количества вторичных (антральных) фолликулов. После этого на выходе выдается прогностическая вероятность, выраженная в качественном и количественном эквивалентах. Делается заключение о степени риска снижения овариального резерва. Диалоговые окна программы на основе совокупности лабораторных и ультразвуковых маркеров представлены на рисунке 5.3.

Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков

количество фолликулов в правом яичнике	13
количество фолликулов в левом яичнике	15
объем правого яичника, см ³	8,80
объем левого яичника, см ³	8,20
АМГ, нг/мл	9,50

Номер карты пациента: 22222222

ФИО: Воронина С.А.

Дата рождения: 17.12.2004

Диагноз:

Медицинская организация, где выполняется исследование:

Рассчитать $p = 0,851169$

Прогностическая вероятность **высокая**

Врач: Никулина Е.Н.

Дата: 27.07.2019

Печать

Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков

количество фолликулов в правом яичнике	7
количество фолликулов в левом яичнике	10
объем правого яичника, см ³	6,80
объем левого яичника, см ³	7,20
АМГ, нг/мл	4,50

Номер карты пациента: 11111111

ФИО: Леванова Д.А.

Дата рождения: 17.07.2003

Диагноз:

Медицинская организация, где выполняется исследование:

Рассчитать $p = 0,818883$

Прогностическая вероятность **средняя**

Врач: Никулина Е.Н.

Дата: 27.07.2019

Печать

Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков

количество фолликулов в правом яичнике	5
количество фолликулов в левом яичнике	5
объем правого яичника, см ³	4,40
объем левого яичника, см ³	4,20
АМГ, нг/мл	6,20

Номер карты пациента: 33333333

ФИО: Широкова А.П.

Дата рождения: 29.03.2004

Диагноз:

Медицинская организация, где выполняется исследование:

Рассчитать $p = 0,495950$

Прогностическая вероятность **низкая**

Врач: Никулина Е.Н.

Дата: 27.07.2019

Печать

Рисунок 5.3 – Диалоговые окна компьютерной программы

Разработанная программа, основанная на определении лабораторных и ультразвуковых маркеров, обладает высокой чувствительностью – 96,0 % и специфичностью – 92,0 %. Общая процентная доля корректно предсказанных значений составляет 94,0 %.

Таким образом, разработанная программа, основанная на определении лабораторных и ультразвуковых маркеров, обладает высокой чувствительностью – 96,0 % и специфичностью – 92,0 %. Общая процентная доля корректно предсказанных значений составляет 94,0 %.

5.2 Сравнительная оценка информативности гормональных и ультразвуковых маркеров в прогнозировании снижения овариального резерва у девушек-подростков

На основании лабораторных и ультразвуковых маркеров и компьютерной программы прогнозирования проведен сравнительный анализ их информативности. Сравнительная оценка каждого фактора программы приведена на рисунке 5.4.

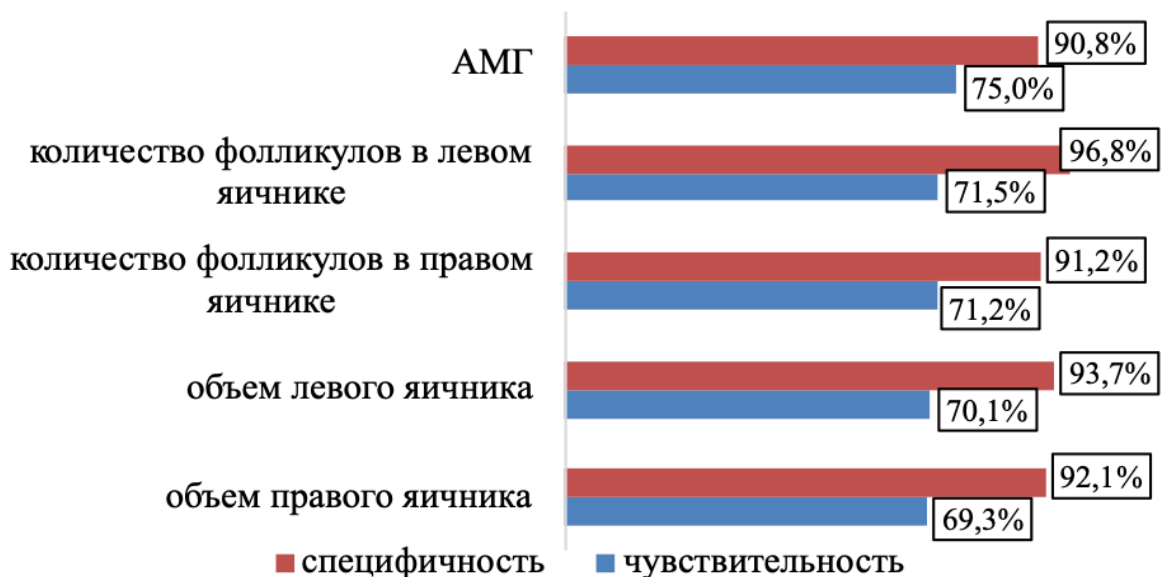


Рисунок 5.4 – Сравнительная характеристика информативности прогнозирования овариального резерва на основе отдельных лабораторных и ультразвуковых маркеров

Такой маркер, как АМГ (75,0 %) обладал наибольшей чувствительностью, количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике (96,8 %) – наибольшей специфичностью.

Программа тестирована на независимой выборке (200 девушек-подростков). Отбор пациентов проводился среди девушек-подростков, обратившихся в ГАУЗ Кемеровской области «Областная детская клиническая больница», методом сплошной выборки.

Медиана возраста независимой выборки составила 16 с интерквартильным размахом [14,0; 17,0] лет. Медиана уровня АМГ независимой выборки составила 3,29 [2,7; 3,8] нг/мл, объема правого яичника – 7,4 [6,6; 8,3] см³, левого – 6,9 [5,0; 7,6] см³, количества вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике – 8,0 [5,0; 9,0], в левом – 5,0 [3,0; 6,0]. Результаты тестирования программы на независимой выборке приведены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Тестирование программы на независимой выборке

Лабораторные и ультразвуковые маркеры	Признак есть	Признака нет	Всего
Девушки-подростки, рожденные недоношенными	187	5	192
Девушки-подростки, рожденные доношенными	1	7	8
Итого	188	12	200

Чувствительность данного способа прогнозирования риска снижения овариального резерва составила 70,9 %, а специфичность – 75,7 %.

Таким образом, программа прогнозирования овариального резерва, основанная на определении лабораторного и ультразвуковых маркеров, может быть рекомендована к рутинному применению для выделения группы риска

развития снижения овариального резерва у девушек-подростков и более дифференцированному подходу к их наблюдению.

Резюме

Разработанная программа «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков», основанная на определении лабораторных и ультразвуковых маркеров, обладает высокой чувствительностью – 96,0 % и специфичностью – 92,0 %. Общая процентная доля корректно предсказанных значений составляет 94,0 %.

Программа тестирована на независимой выборке (200 девушек-подростков). Чувствительность данного способа прогнозирования риска снижения овариального резерва на независимой выборке составила 70,9 %, специфичность – 75,7 %.

Программа, основанная на определении лабораторного и ультразвуковых маркеров, может быть рекомендована к рутинному применению для выделения группы риска развития снижения овариального резерва у девушек-подростков и более дифференцированному подходу к их наблюдению.

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В современных условиях подготовка к материнству и реализации репродуктивной функции женщины должны начинаться до наступления зрелого возраста и учитывать состояния здоровья в детстве и пубертатном периоде [26, 39, 168, 204].

Основа репродуктивного здоровья и нездоровья человека формируется в период внутриутробного развития. Реализация патологии репродуктивной системы носит отсроченный характер – в период полового созревания репродуктивной системы или даже позднее [11, 136, 162, 208, 209, 290]. «Перинатальный след» патологии репродуктивной системы имеет место, гораздо чаще, чем мы себе представляем.

Невынашивание беременности, вносит изменение в формирование становления репродуктивной системы в постнатальном периоде [66, 104, 109, 162]. По мнению большинства авторов, у недоношенных новорожденных, в основе изменения органов репродуктивной системы, лежат неблагоприятные условия эмбриогенеза [39, 43, 54, 53, 145, 256].

Репродуктивное здоровье девушек-подростков, в том числе и рожденных недоношенными, было изучено в многочисленных аспектах, однако, показатели их овариального резерва до сих пор остаются неуточненными, а практические достижения в прогнозировании, профилактике и лечении снижения овариального резерва у девушек-подростков до настоящего времени остаются актуальными [52, 284, 285, 291, 293, 297].

Важной проблемой является отсутствие методов диагностики снижения овариального резерва у подростков, что приводит к поздней постановке диагноза [94, 188, 214, 251, 252, 277].

Важной задачей является выявление девушек-подростков высокого риска развития снижения овариального резерва, в связи, с чем необходимо найти совокупность маркеров для прогнозирования этого состояния.

В результате проведенного исследования установлено, что клинико-анамнестическими особенностями у рожденных недоношенными новорожденных девочек являются: социальный статус матерей (учащиеся (OR=0,3), рабочие (OR=0,5), реже предприниматели (OR=2,6)), осложненное течение родов (OR=85,4), высокая перинатальная заболеваемость новорожденных (OR=85,4).

Недоношенные новорожденные девочки чаще имеют перинатальную патологию: перинатальное поражение центральной нервной системы (OR=15,6), внутриутробную гипоксию (OR=2,3), гемолитическую болезнь (OR=0,1), транзиторную гипогликемию (OR=0,1), аспирационный синдром (OR=62,5), синдром дыхательных расстройств (OR=1140,0), внутриутробное инфицирование (OR=7,2).

Гормональными и ультразвуковыми особенностями овариального резерва новорожденных девочек, рожденных недоношенными, являются наличие повышения уровней ФСГ ($p=0,001$) и ЛГ ($p=0,003$), снижение E_2 ($p=0,026$), АМГ ($0,001$), ингибина В ($p=0,019$), уменьшение размеров матки (длины ($p=0,001$), ширины ($p=0,001$), толщины ($p=0,001$)), объема яичников ($p=0,001$), количества вторичных (антральных) фолликулов в яичниках ($p=0,001$) в сравнении с новорожденными девочками, рожденными доношенными. У недоношенных и доношенных новорожденных девочек выявлено наличие обратной умеренной силы статистически значимой связи между уровнями ФСГ и E_2 ($p<0,001$), ФСГ и ингибина В ($p<0,001$), отсутствие связи между ФСГ и АМГ. Доказано наличие прямой умеренной силы статистически значимой связи между уровнем АМГ и ультразвуковыми параметрами яичников (объемом яичников ($p<0,001$) и количеством вторичных (антральных) фолликулов ($p<0,001$)).

Установлено, что клинико-анамнестическими особенностями рожденных недоношенными девушек-подростков, являются: наличие соматических заболеваний – маркеров дисплазии соединительной ткани, таких как пролапс митрального клапана (OR=1,5), миопии (OR=1,5) и сколиоза (OR=2,5); пролонгированного (более 38 дней) ($p=0,003$) и нерегулярного ($p=0,001$) менструального цикла, длительности менструации > 8 дней ($p=0,001$), дисменореи

($p=0,002$); несоответствие (отставание) половой формулы по развитию молочных желез ($p=0,004$) и становлению менстурации ($p=0,001$); сужение поперечных размеров таза ($p=0,001$); увеличение гинекологических заболеваний (вульвовагинитов) ($OR=3,1$); более старший возраст полового дебюта ($p=0,007$).

Гормональные и ультразвуковые особенности овариального резерва рожденных недоношенными девочек сохраняются постнатально. У девушек-подростков, рожденных недоношенными, повышены уровни ФСГ ($p=0,001$) и ЛГ ($p=0,001$), снижены E_2 ($p=0,001$), АМГ ($p=0,001$), ингибина В ($p=0,001$), уменьшены размеры матки (длина ($p=0,001$), ширина ($p=0,001$), толщина ($p=0,001$)), объем яичников ($p=0,001$), количество вторичных (антральных) фолликулов в яичниках ($p=0,001$, $p=0,039$) в сравнении с девушками-подростками, рожденными доношенными.

Факт, что невынашивание беременности вносит изменения в формирование становления репродуктивной системы в постнатальном периоде подтверждается большинством авторов [11, 45, 53, 61, 62, 136, 154].

У новорожденных девочек и девочек-подростков, независимо от срока родов, выявлено наличие обратных, статистически значимых связей разной силы, между уровнями ФСГ и E_2 ($p<0,001$), ФСГ и ингибина В ($p<0,001$), отсутствие – между ФСГ и АМГ. Доказано наличие прямых разной силы статистически значимой связей между уровнем АМГ и ультразвуковыми параметрами яичников (объемом яичников ($p<0,001$) и количеством вторичных (антральных) фолликулов ($p<0,001$)).

Большинство авторов указывают, что именно уровень АМГ является наиболее точным из всех биохимических тестов, оценивающих состояние овариального резерва [9, 41, 142, 187, 245]. Наличие связи между уровнем ФСГ и E_2 , ФСГ и ингибином В, отсутствие – между ФСГ и АМГ, подтверждает возможность АМГ быть показателем овариального резерва не только у женщин репродуктивного возраста, но и у девушек-подростков.

Результаты исследования и проведенный анализ публикаций позволил вынести заключение, что АМГ является информативным показателем, позволяющий диагностировать повреждения яичников при невынашивании

беременности [66, 104, 109, 162, 186]. Сывороточный уровень АМГ является маркером клинических скрытых и явных репродуктивных нарушений. Установление его нормы для девушек-подростков актуально для проверки и оценки их овариального резерва. Данное исследование дает возможность выявить группы риска среди девушек-подростков по нарушению репродуктивной системы, возникновению нарушений менструального цикла и снижению овариального резерва, в последующем развитию ранней или преждевременной яичниковой недостаточности и эндокринного бесплодия [37, 41, 222, 236, 280].

Определение уровня АМГ в комплексе с ультразвуковыми маркерами у девушек-подростков, дает возможность ранней, доклинической диагностики нарушений структуры и функции яичников, оценки репродуктивного прогноза у девушек-подростков, и может быть рекомендовано для профилактического обследования практически здоровых девочек и диспансерного наблюдения за молодыми пациентками с гинекологическими заболеваниями [142, 165, 271].

С помощью метода бинарной логистической регрессии нами были определены 5 наиболее значимых маркеров, которые определяют риск снижения овариального резерва. К ним относят: уровень АМГ, объем и количество вторичных (антральных) фолликулов в яичниках. Разработанная с применением бинарной логистической регрессии компьютерная программа прогнозирования снижения овариального резерва, основанная на оценке совокупности гормональных и ультразвуковых маркеров, подвергнутая ROC-анализу показала, что высокий риск снижения овариального резерва у девушек-подростков, возникает при значениях уровня АМГ $< 6,7$ нг/мл, объеме правого яичника – $< 8,8$ см³, левого – $< 9,9$ см³, количестве вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике < 8 , в левом – $< 6,5$.

Установлено, что такой маркер, как уровень АМГ обладает наибольшей чувствительностью (75,0 %), а количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике – наибольшей специфичностью (96,8 %).

С использованием системы прогнозирования на основании полученных гормонального и ультразвуковых маркеров была разработана компьютерная

программа «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков» для выделения группы риска девушек-подростков со снижением овариального резерва.

Программа может быть применена для своевременного выявления и организации медицинской помощи девушкам-подросткам группы высокого риска снижения овариального резерва.

Разработанная компьютерная программа при апробации на независимой выборке обладает высокой прогностической ценностью (чувствительностью – 70,9 %, специфичностью – 75,7 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования расширили представления о влиянии невынашивания беременности на формирование репродуктивного здоровья и овариального резерва в пубертатном периоде.

У недоношенных новорожденных, в основе изменения органов репродуктивной системы, в частности, лежат неблагоприятные условия эмбриогенеза. Структурные нарушения при невынашивании беременности, составляющие основу разнообразных дисфункций, окажут негативное влияние не только на уровень соматического, но и репродуктивного здоровья на последующих этапах жизни ребенка.

Девочкам, родившимся с низкой массой, в будущем грозит рост соматических и гинекологических заболеваний, нарушение полового развития, менструальной функции, преждевременной недостаточности яичников, эндокринного бесплодия. Девочки, родившиеся недоношенными, в будущем имеют риск снижения овариального резерва, что диктует необходимо проведения своевременной профилактики репродуктивных нарушений.

На основании основных результатов исследования была разработана компьютерная программа «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков». Программа, основанная на определении лабораторного показателя и ультразвуковых маркеров, может быть рекомендована к рутинному применению для выделения группы высокого риска развития снижения овариального резерва у девушек-подростков. Позволит рассчитать реальные возможности репродукции с учетом имеющегося овариального резерва у каждой девушки-подростка, в конкретном случае – планировать репродуктивное поведение, с началом половой жизни выбирать эффективный метод контрацепции или пытаться реализовать материнство при достаточном уровне функциональных возможностей яичников, при необходимости – продлить фертильность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

ВЫВОДЫ

1. Новорожденные девочки, рожденные недоношенными, в сравнении с доношенными, имеют высокую перинатальную патологию (OR=15,6); высокие уровни гипофизарных гормонов (ФСГ (p=0,001) и ЛГ (p=0,003)), низкие – яичниковых гормонов (E₂ (p=0,026), АМГ (p=0,001), ингибина В (p=0,019)); уменьшение размеров матки (длины, ширины, толщины, (p=0,001)), объема яичников и количество вторичных (антральных) фолликулов (p=0,001).
2. Девушки-подростки, рожденные недоношенными, в сравнении с доношенными чаще имеют: соматические заболевания – маркеры дисплазии соединительной ткани (пролапс митрального клапана (OR=1,5), миопию (OR=1,5) и сколиоз (OR=2,5)); нарушения менструального цикла – регулярности (p=0,001), длительности (p=0,003) и продолжительности (p=0,001), дисменорею (p=0,002); отставание половой формулы по развитию молочных желез (p=0,004) и становлению менструации (p=0,001); сужение поперечных размеров таза (p=0,001); увеличение гинекологических заболеваний (вульвовагинитов) (OR=3,1); более поздний возраст полового дебюта (p=0,007).
3. Девушки-подростки, рожденные недоношенными, в сравнении с рожденными доношенными, имеют высокие уровни гипофизарных гормонов (ФСГ (p=0,001) и ЛГ (p=0,001)), низкие – яичниковых гормонов (E₂ (p=0,001), АМГ (p=0,001) и ингибина В (p=0,001)); уменьшение размеров матки (длины, ширины, толщины, (p=0,001)), увеличение длины шейки матки (p=0,001), уменьшение объема яичников и количество вторичных (антральных) фолликулов (p=0,001).
4. Риск снижения овариального резерва у девушек-подростков возникает при значениях уровня АМГ < 6,7 нг/мл, объеме правого яичника – < 8,8 см³,

левого – $< 9,9 \text{ см}^3$, количестве вторичных (антральных) фолликулов в правом яичнике < 8 , в левом – $< 6,5$.

5. Разработанная компьютерная программа «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков» протестирована на независимой выборке, обладает высокой чувствительностью 70,9 %, специфичностью – 75,7 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Информирование матерей новорожденных девочек, рожденных недоношенными, что их дети относятся к группе риска по нарушению полового развития, менструальной функции и фертильности в будущем. Своевременное выявление и лечение системных заболеваний у педиатра.
2. Информирование девушек-подростков, рожденных недоношенными, что они относятся к группе риска по нарушению полового развития, менструальной функции и фертильности в будущем. Своевременное выявление и лечение гинекологических заболеваний у детского гинеколога. Эффективная контрацепция с началом половой жизни. Реализации фертильности при достаточном овариальном резерве.
3. Исследование гормонального показателя и ультразвуковых маркеров (уровня АМГ, объема яичников и количества вторичных (антральных) фолликулов) при наличии у девушек-подростков в анамнезе указания на рождение недоношенными.
4. Применение разработанной компьютерной программы «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков» для формирования групп высокого риска девушек-подростков по снижению овариального резерва.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ – антимюллеров гормон

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВПГ – вирус простого герпеса

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МВС – мочевыделительная система

ПРЛ – пролактин

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ССС – сердечно-сосудистая система

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦМГ – цитомегаловирус

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

E₂ – эстрадиол

OR (odds ratio) – отношение шансов

Rh – резус фактор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллов, Р. А. Современные тенденции в формировании, лечении и сохранении репродуктивной системы девочек в рамках дневного гинекологического стационара / Р. А. Абдуллов, В. Н. Калимуллина // Год здравоохранения: перспективы развития отрасли : материалы 51-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2016. – С. 3-5.
2. Адамян, Л. В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода у девочек-подростков: ведение, диагностика и лечение / Л. В. Адамян, Е. Е. Петрайкина, Е. В. Сибирская и др. // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 99-103.
3. Азбукина, Л. Н. Репродуктивное здоровье женщин в профилактике инвалидизации новорожденных / Л. Н. Азбукина, Н. Г. Дорофеева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 26-30.
4. Алгоритм диагностики и лечения девочек с врожденными пороками развития органов репродуктивной системы / В. А. Крутова, Н. В. Наумова, Т. А. Котлова и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 1. – С. 30-36.
5. Алгоритм прогнозирования вероятности развития хронической соматической патологии у подростков с использованием автоматизированных технологий / Е. П. Тимофеева, Т. И. Рябиченко, Г. А. Скосырева и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 82-85.
6. Алдошина, С. В. Репродуктивное здоровье и контрацепция девушек-студенток как медико-социальная проблема / С. В. Алдошина, Я. В. Алдошина // Медицина и здравоохранение : материалы V международной научной конференции. – Казань, 2017. – С. 33-35.
7. Андреева, М. В. Качество репродуктивной системы девочек подросткового возраста, жительниц крупной промышленной агломерации / М. В. Андреева,

- Ю. В. Андреева, Е. С. Фетисова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 25-26.
8. Апыхтина, Н. А. Репродуктивное здоровье девочек-подростков Кемеровской области / Н. А. Апыхтина, С. И. Елгина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 30-31.
9. Артымук, Н. В. Клинические нормы. Акушерство и гинекология / Н. В. Артымук, Т. Е. Белокриницкая. - 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 272 с.
10. Артымук, Н. В. Мониторинг репродуктивного здоровья девочек-подростков Кемеровской области / Н. В. Артымук, Н. А. Апыхтина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – № 6. – С. 13-21.
11. Артымук, Н. В. Овариальный резерв недоношенных девочек при рождении и в пубертатный период / Н. В. Артымук, С. И. Елгина, Е. Н. Никулина // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 6–2.
12. Бадретдинова, Ф. Ф. Прерывание беременности медицинским абортom - фактор риска нарушения репродуктивного здоровья у девушек-подростков / Ф. Ф. Бадретдинова, В. Б. Трубин // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 39-40.
13. Бадретдинова, Ф. Ф. Пути улучшения репродуктивного здоровья девушек-подростков / Ф. Ф. Бадретдинова, Р. Р. Юлбарисова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 40-41.
14. Баласанян, В. Г. Аутоиммунный оофорит у девочек-подростков / В. Г. Баласанян // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи : сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 49-57.
15. Баринoв, С. В. Варикозное расширение овариальных вен у девочек-подростков как причина обильных менструаций и хронического тазового болевого синдрома пубертатного периода / С. В. Баринoв, Н. И. Павленко, А. В. Пискалков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 45-46 .

16. Бесплодный брак и здоровье детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий / И. М. Лысенко, О. В. Лысенко, Т. А. Рождественская и др. // Охрана материнства и детства. – 2019. – № 2. – С. 45-49.
17. Богатова, И. К. Ультразвуковая оценка овариального резерва девочек-подростков, рожденных недоношенными / И. К. Богатова, М. М. Фомина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 57-58.
18. Богатырева, Е. М. Гиперандрогения пубертатного возраста как фактор снижения фертильности / Е. М. Богатырева, Г. А. Новик, Г. Ф. Кутушева // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 14-21.
19. Богатырева, Е. М. Лечение девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников и инсулинорезистентностью / Е. М. Богатырева, Г. А. Новик // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 13-20.
20. Борисенко, М. Ю. Клинико-лабораторные и психологические особенности девочек-подростков с различными формами вторичной аменореи / М. Ю. Борисенко, Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 6. – С. 14-24.
21. Борисов, В. В. Причины расстройств и перспективы улучшения репродуктивного здоровья населения России. Клиническая лекция / В. В. Борисов // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 7. – С. 70-75.
22. Буралкина, Н. А. Репродуктивное поведение девочек до 14 лет в России / Н. А. Буралкина, А. С. Гата, З. З. Токова // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 82-85.
23. Бычкова Е. В. Влияние препаратов экстренной контрацепции на репродуктивное здоровье девушек / Е. В. Бычкова, А. М. Шайхутдинова, Д. А. Толмачев // Modern Science. – 2019. – № 11-4. – С. 152-154.
24. Взаимосвязь лептина и овариального резерва у девочек-подростков, родившихся недоношенными / М. М. Фомина, И. К. Богатова, Г. Н. Кузьменко и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 4. – С. 61-67.

25. Влияние дисфункции эндотелия на становление репродуктивного потенциала девочек, рожденных с задержкой внутриутробного роста / Е. В. Волкова, О. А. Мелкозерова, Н. В. Башмакова и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 67-77.
26. Влияние массы тела на формирование ранней репродуктивной патологии у девочек-подростков / В. О. Андреева, В. А. Линде, М. А. Левкович и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 26-27.
27. Внутриутробные инфекции плода и новорожденного - одна из проблем репродуктивного здоровья человека / М. В. Краснов, В. М. Краснов, Н. Г. Тарасова и др. // Актуальные проблемы инфекционных болезней у детей на современном этапе : материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова и Году Матери и Отца в Чувашии. – Чебоксары, 2017. – С. 115-135.
28. Волк, Ю. В. Предикторы метаболических и репродуктивных нарушений в диагностике изолированной формы преждевременного полового развития (преждевременного пубархе) у девочек / Ю. В. Волк, А. В. Солнцева, Н. В. Волкова // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 143.
29. Вольфф, Михель фон. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина : пер. с нем. / М. фон Вольфф, П. Штуте ; под ред. Е. Н. Андреевой. – Москва : МЕДпресс-информ, 2017. – 512 с.
30. Гайраткызы, Д. Заболеваемость девушек-подростков, связанная с репродуктивным здоровьем / Д. Гайраткызы // Теория и практика современной науки. – 2019. – № 6 (48). – С. 637-640.
31. Гайраткызы, Д. Проблемы формирования репродуктивного потенциала девочек-подростков / Д. Гайраткызы // Теория и практика современной науки. – 2019. – № 6. – С. 641-644.
32. Герасимова, Л. И. Медико-социальные и медико-организационные факторы риска нарушений менструального цикла / Л. И. Герасимова, М. С. Денисов, Т.

- Г. Денисова // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2016. – № 4. – С. 19-23.
33. Герасимова, Л. И. Новые медико-организационные подходы к профилактике нарушений репродуктивной функции у девушек-студенток / Л. И. Герасимова, М. С. Денисов, Т. Г. Денисова // Здравоохранение Чувашии. – 2018. – № 1. – С. 36-46.
34. Гинекологическая заболеваемость молодежи как медико-социальная и демографическая проблема / Н. И. Фролова, Т. Е. Белокриницкая, Е. П. Белозерцева, Д. В. Лопатина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 1. – С. 17-23.
35. Гинекология : национальное руководство / ред. Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов и др. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1008 с.
36. Голях, Н. А. Формирование репродуктивного поведения девушек - учащихся колледжа / Н. А. Голях // Повышение качества профессиональной подготовки специалистов социальной и образовательной сфер : сборник научных статей. – Витебск, 2018. – С. 102-105.
37. Госсен, В. А. Предикторы снижения овариального резерва в группах риска у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста / автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / В. А. Госсен. – Томск, 2015. – 22 с.
38. Гузей, И. А. Соматическое и репродуктивное здоровье девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода / И. А. Гузей // Медицинская панорама. – 2015. – № 6. – С. 10-13.
39. Гуркин, Ю. А. Гинекология детского и подросткового возраста : руководство для врачей / Ю. А. Гуркин, Н. Н. Рухляда. – Москва : МИА, 2019. – 392 с.
40. Гуркина, Е. Ю. Репродуктивное здоровье девочек с ожирением / Е. Ю. Гуркина, Ю. А. Гуркин // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи : сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 21-32.

41. Гурьева, В. А. Риски снижения овариального резерва при оперативных вмешательствах у девочек-подростков с аменореей и у женщин с нарушенной репродукцией / В. А. Гурьева, Ю. О. Карачева // News of science Proceedings of materials the international scientific conference. – Киров, 2015. – С. 409-417.
42. Давыдова, М. С. Усовершенствование профилактической работы среди девушек-подростков с учетом факторов риска нарушений репродуктивного здоровья / М. С. Давыдова, С. Н. Крестова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 16-25.
43. Данькова, И. В. Овариальный резерв у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного роста / И. В. Данькова, О. А. Мелкозерова, С. В. Гончарова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 39-43. – Библиогр.: 12 назв.
44. Делягин, В. Эхографические характеристики внутренних репродуктивных органов и особенности соматического статуса у девочек с нарушением менструального цикла / В. Делягин, Н. Набатникова, А. Уразбагамбетов // Врач. – 2016. – № 8. – С. 31-32.
45. Детская эндокринология / Ш. Мелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен, Генри М. Кроненберг; под ред.: И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 848 с.
46. Дефицит массы тела девушек: проблемы репродуктивного здоровья / Е. Ю. Шарайкина, М. Н. Медведева, Е. П. Шарайкина, Г. Б. Дудина // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – № 1. – С. 26-32.
47. Дисбаланс цитокинов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний репродуктивной сферы у девушек-подростков / А. Н. Трунов, И. О. Маринкин, К. Ю. Макаров и др. // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9, № 1-1. – С. 185-187.
48. Древаль, А. В. Репродуктивная эндокринология: руководство для врачей / А. В. Древаль. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 240 с.
49. Дуянова, О. П. Гинекологическая заболеваемость у детей-подростков / О. П. Дуянова, Е. А. Пальчик, И. Ю. Каменева // LXXVI международные научные

- чтения (памяти А. И. Опарина) : сборник статей Международной научно-практической конференции. – Москва, 2020. – С. 88-91.
50. Дуянова, О. П. Репродуктивное здоровье и контрацептивное здоровье девушек-студенток / О. П. Дуянова, Х. Р. Довлатукаева, З. Б. Шахсинова // *Фундаментальные и прикладные науки сегодня : материалы XVI международной научно-практической конференции.* – 2018. – С. 41-43.
51. Дынник, В. А. Взаимосвязь отдельных звеньев репродуктивной системы с гормонами энергетического обмена при аномальных маточных кровотечениях в подростковом возрасте / В. А. Дынник, Н. А. Щербина, А. А. Дынник // *Акушерство и гинекология.* – 2018. – № 2. – С. 102-107.
52. Елгина, С. И. Прогнозирование снижения овариального резерва у девушек-подростков с применением компьютерной программы / С. И. Елгина, Е. Н. Никулина // *Мать и дитя в Кузбассе.* – 2020. – № 1. – С. 23–31.
53. Елгина, С. И. Репродуктивный портрет девушек-подростков, рожденных недоношенными / С. И. Елгина, Е. Н. Никулина // *Бюллетень медицинской науки.* – 2017. – № 3. – С. 20–26.
54. Елгина, С. И. Репродуктивный потенциал современной популяции детей. Возможности сохранения / С. И. Елгина, Г. А. Ушакова // *Фундаментальная и клиническая медицина.* – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 25-29.
55. Елесина, И. Г. Некоторые аспекты репродуктивных нарушений при первичной олигоменорее у девушек-подростков / И. Г. Елесина, Ю. Ю. Чеботарева // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* – 2016. – № 3. – С. 22-23.
56. Ербактанова, Т.А. Репродуктивное здоровье девушек-подростков Тюменской области на фоне латентного дефицита железа: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Т.А. Ербактанова. – Тюмень, 2014. – 20 с.
57. Закоморина, Т. С. Оценка факторов риска нарушения менструальной функции у современных девочек-подростков / Т. С. Закоморина // *Молодежь XXI века: шаг в будущее : материалы XIX региональной научно-практической конференции.* – Благовещенск, 2018. – С. 172-174.

58. Золото, Е. В. Предикторы расстройств репродуктивного здоровья у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Е. В. Золото // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28, № 2. – С. 160-167.
59. Зотова, О. А. Ожирение и метаболический синдром в практике врача акушера-гинеколога / О. А. Зотова, Е. А. Шакирова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 70-75.
60. Иванова, К. Н. Становление репродуктивной системы девочек-подростков в йоддефицитном регионе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / К. Н. Иванова. – Казань, 2015. – 22 с.
61. К вопросу о состоянии здоровья детей, родившихся в результате ЭКО / А. В. Самойлова, А. А. Самойлова, Т. Г. Денисова и др. // Здоровоохранение Чувашии. – 2018. – № 4. – С. 25-34.
62. Как влияет дисфункция эндотелия на становление репродуктивного потенциала девочек, рожденных с задержкой внутриутробного роста? / Е. В. Волкова, О. А. Мелкозерова, Н. В. Башмакова и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 60-61.
63. Карданова, Э. А. Связи размеров таза, матки, яичников, скорости кровотока в маточной артерии / Э. А. Карданова, Э. А. Юсупова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Т. 9, № 9. – С. 393.
64. Кардашевская, Н. Е. Репродуктивное поведение девушек-подростков: проблемы и их решение / Н. Е. Кардашевская, Н. И. Дуглас // Актуальные вопросы современной медицины : материалы II Дальневосточного медицинского молодежного форума. – 2018. – С. 206-208.
65. Каюкова, С. И. Особенности репродуктивного здоровья девочек, больных туберкулезом органов дыхания / С. И. Каюкова, Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 78-87.
66. Киселева, М. М. Особенности репродуктивного здоровья девочек-подростков в возрасте 16 лет, рожденных недоношенными / М. М. Киселева, И. К.

- Богатова, Г. Н. Кузьменко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 1. – С. 24-29.
67. Клиника и диагностика доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников у девочек (аналитический обзор) / Л. В. Адамян, Е. В. Сибирская, Е. А. Богданова и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 4. – С. 18-26.
68. Ковпий, Ю. В. Репродуктивное здоровье девушек и молодых женщин: проблемы и пути их решения / Ю. В. Ковпий // Актуальные проблемы реализации здоровьесберегающих технологий в образовательном пространстве (школа-вуз) : материалы Всероссийской научно-практической конференции. ФГБОУ ВО Ростовский ГМУ Минздрава России, Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 205-210.
69. Кожина, Е. В. Охрана репродуктивного здоровья старшеклассников как основное направление развития здоровьесберегающих технологий / Е. В. Кожина // Интегративная медицина. 10 лет журналу "Политравма": материалы XX Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (19 мая, 2017 г., г. ЛенинскКузнецкий). – Кемерово, 2017. – С. 174-175.
70. Комплексная ультразвуковая диагностика органов малого таза у девушек-подростков при ожирении / Н. Н. Камилова, И. А. Султанова, Г. М. Халилова, В. А. Ахмедзаде // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 3. – С. 43-50.
71. Коптель, А. А. Оценка состояния репродуктивного здоровья девушек-подростков Новосибирской области / А. А. Коптель, О. В. Сальникова, В. А. Борцов // Современные аспекты формирования здорового образа жизни : материалы VIII региональной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2019. – С. 61-63.
72. Косых, С. Л. Влияние заболеваний щитовидной железы на становление репродуктивной функции у девочек-подростков / С. А. Косых // Интегративная

- медицина. 10 лет журналу "Политравма": материалы XX Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (19 мая, 2017 г., г. Ленинск-Кузнецкий). – Кемерово, 2017. – С. 175-176.
73. Кох, Л. И. Значимость психосоциальных факторов в формировании репродуктивного здоровья подростков / Л. И. Кох // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 6. – С. 48-55.
74. Кох, Л. И. Факторы риска формирования репродуктивного здоровья у девушек-подростков / Л. И. Кох, Г. А. Бурцева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. – № 1. – С. 41-44.
75. Кудинова, Е. Г. Предикторы риска развития кровотечений и тромбообразований у девочек-подростков с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани / Е. Г. Кудинова, Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 1. – С. 37-43.
76. Кудинова, Е. Г. Проявление сосудистого синдрома у девочек-подростков с расстройствами менструаций / Е. Г. Кудинова, Е. В. Уварова, П. Е. Максимова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – № 4/5. – С. 32-39.
77. Кузнецова, Л. Э. Оценка репродуктивного здоровья девушек / Л. Э. Кузнецова // Современные проблемы развития техники, экономики и общества : материалы I Международной научно-практической заочной конференции. – Лениногорск, 2016. – С. 261-264.
78. Курочкина, Д. Н. Фертильность взрослых, излеченных в детском возрасте от лимфомы Ходжкина / Д. Н. Курочкина, С. А. Куаева // Проблемы репродукции. – 2018. – № 4. – С.22-27.
79. Ларичева, Е. Г. Инновационный проект «Школа репродуктивного здоровья» для подростков: эффективность реализации и гендерные особенности / Е. Г. Ларичева, Т. В. Саламатова, В. В. Мещеряков // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 43-50.

80. Ласукова, М. В. Проблема обильных менструаций среди девушек-студенток / М. В. Ласукова, П. О. Майер // Научный медицинский вестник Югры. – 2015. – № 1-2. – С. 222-225.
81. Левенец, С. А. Клинико-анамнестические особенности и гормональный статус при ремильтирующих пубертатных маточных кровотечениях / С. А. Левенец, О. Г. Верхошанова, С. В. Новохатская // Здоровье женщины. – 2015. – № 1. – С. 165.
82. Левенец, С. А. Характер менструальной и репродуктивной функции у женщин с олигоменореей в периоде пубертата / С. А. Левенец, Н. А. Удовикова, С. В. Новохатская // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 3. – С. 38-39.
83. Лечение варикозного расширения овариальных вен у девочек-подростков / Павленко Н. И., Писклаков А. В., Баринов С. В., Лысов А. В. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 5. – С. 53-57.
84. Логвинова, Т. И. Исследование репродуктивного здоровья и репродуктивных установок юношей и девушек 15-17 лет (создание новых перспективных программ профилактической работы с молодежью) / Т. И. Логвинова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 3. – С. 40-41.
85. Лопатина, Л. А. Анатомические характеристики соматотипов девушек репродуктивного возраста / Л. А. Лопатина, Н. А. Насонова, А. О. Селютина // Однораловские морфологические чтения : сборник научных трудов, посвященный 120-летию со дня рождения профессора Н. И. Одноралова и 100-летию ВГМУ им. Н. Н. Бурденко. – Воронеж, 2018. – С. 156-160.
86. Луканина, С. Н. Роль первичной профилактики в сохранении репродуктивного здоровья девушек / С. Н. Луканина, Т. Н. Семизарова // Наука и социум : материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2019. – С. 93-96.
87. Лукина, Т. С. Репродуктивное здоровье девочек-подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани и вегетососудистой дисфункцией / Т. С. Лукина // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 7-3. – С. 67-68.

88. Лысяк, Д. С. Репродуктивное здоровье женщин, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Д. С. Лысяк. – 2017. – 43 с.
89. Лялина, Т. С. Особенности состояния репродуктивного здоровья девушек-студенток / Т. С. Лялина // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 4-1. – С. 30-31.
90. Мардонова, С. М. Значение пролактиновых нарушений у девочек и девушек с гипоменструальным синдромом / С. М. Мардонова, Г. А. Абдуллоходжаева, Ф. Абдулазизова // Наука и инновация. – 2016. – № 4. – С. 58-64.
91. Медико-биологические факторы риска нарушений менструальной функции у девушек-студенток / Т. Г. Денисова, М. С. Денисов, Л. И. Герасимова, Л. М. Левицкая // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 2-2. – С. 20-25.
92. Мельник, Л. А. Состояние здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий : (обзор) / Л. А. Мельник, А. С. Иова, Л. М. Щугарева // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 110-116.
93. Михеева, Е. М. Течение неонатального периода у детей, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / Е. М. Михеева, Н. И. Пенкина // Практическая медицина. – 2019. – № 5. – С. 180-184.
94. Мишиева, Н. Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Н. Г. Мишиева. – Москва, 2008. – 46 с.
95. Морозова, И. С. К проблеме изучения образа тела девушек, имеющих нарушения репродуктивного здоровья / И. С. Морозова, К. Н. Белогай // Психологическое здоровье человека: жизненный ресурс и жизненный потенциал : материалы IV-й Международной научно-практической конференции / Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого. – Красноярск, 2017. – С. 203-210.

96. Московкина, А. В. Роль факторов фолликулогенеза в оценке тяжести овариальной дисфункции у девочек-подростков с гиперандрогенией / А. В. Московкина, О. З. Пузикова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 17-24.
97. Набатников, Н. В. Нарушения менструального цикла у девочек-подростков с увеличенными индексом массы тела и объемом яичников / Н. В. Набатников, А. Уразбагамбетов, В. М. Делягин // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 1. – С. 14-18.
98. Нарушения репродуктивной функции девушек – студенток. Факторы риска / Л. И. Герасимова, М. С. Денисов, Т. Н. Сидорова и др. // Журнал международной медицины. – 2016. – № 1. – С. 26-29.
99. Невдах, К. Г. Особенности становления репродуктивной системы у девочек-подростков в зависимости от влияния средовых факторов / К. Г. Невдах, О. К. Доронина, М. С. Кулага // Медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 92-95.
100. Нейроэндокринные сдвиги у девочек-подростков с избыточной массой тела и овариальной дисфункцией в зависимости от типа нарушения пищевого поведения / Н. В. Ткаченко, В. О. Андреева, В. Г. Заика и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 5. – С. 73-85.
101. Никитин, А. И. Еще раз о здоровье детей после ЭКО (обзор литературы) / А. И. Никитин // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 28-33.
102. Организация мероприятий по профилактике и ранней диагностике гинекологических заболеваний детей и подростков / С. М. Шарков, Е. В. Сибирская, Н. О. Тарбая, Н. Д. Щукина // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 38-41.
103. Особенности гормонального профиля у девушек-подростков с инфекциями мочевыделительной системы / Ю. Ю. Чеботарева, Г. М. Летифов, Е. Г. Горбань, З. А. Костоева // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 54-58.
104. Особенности гормонального статуса девочек-подростков, рожденных недоношенными / М. М. Фомина, И. К. Богатова, Г. Н. Кузьменко, И. Г. Попова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 5. – С. 45-51.

105. Особенности микроэкологии вагинального биотопа девочек-подростков с расстройствами менструаций / Н. М. Воропаева, У. М. Немченко, Е. В. Григорова и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – № 1. – С. 37-44.
106. Особенности овариального резерва у девочек-подростков на фоне периода интенсивного роста со вторичной аменореей / Э. Б. Яковлева, И. В. Бабенко-Сорокопуд, Л. В. Желтоноженко и др. // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 35-40.
107. Особенности репродуктивного здоровья девушек-студенток. Медико-социальные и медико-организационные факторы риска / М. С. Денисов, Л. И. Герасимова, Н. В. Шувалова, Т. Н. Сидорова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 139.
108. Особенности репродуктивного здоровья современных девочек-подростков (аналитический обзор) / Е. С. Михайлин, Л. А. Иванова, А. Г. Савицкий, И. В. Берлев // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 2. – С. 63-72.
109. Особенности состояния репродуктивной системы девочек-подростков 16 лет, рожденных недоношенными / М. М. Киселева, И. К. Богатова, О. В. Кошкина, Т. А. Соловьева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 4. – С. 35-39.
110. Оценка взаимоотношений между представителями вагинальной микроэкологии у девочек-подростков с нарушениями репродуктивной системы / Н. М. Шабанова, Н. Е. Гаращенко, Ю. П. Джиоев и др. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 1, № 5. – С. 54-58.
111. Павленко, Н. И. Варикозное расширение вен малого таза у девочек / Н. И. Павленко, А. В. Пискалов, С. В. Баринов // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 2. – С. 53-54.
112. Павленко, Н. И. Комплексный подход в диагностике и хирургическом лечении варикозного расширения овариальных вен у девочек-подростков : автореф.

- дис. ... канд. мед. наук : 14.01.19, 14.01.01 / Н. И. Павленко. – Омск, 2016. – 20 с.
113. Павленко, Н. И. Состояние овариального резерва при варикозном расширении вен малого таза у девочек / Н. И. Павленко, А. В. Пискалов // Современные направления развития регионального здравоохранения : материалы научно-практической конференции, посвященной 95-летию Омской областной клинической больницы. – Омск, 2015. – С. 486-487.
114. Павленко, Н. И. Состояние овариального резерва при варикозном расширении овариальных вен у девочек-подростков / Н. И. Павленко, А. В. Пискалов // Вопросы детской эндокринологии. Мультидисциплинарный подход : сборник материалов региональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию детской эндокринологической службы Омской области. – Омск, 2015. – С. 41-42.
115. Панащатенко, А. С. Состояние менструальной и репродуктивной функции у девушек-студенток / А. С. Панащатенко А. С. // Проблемы внедрения результатов инновационных разработок : сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции. – Уфа, 2018. – С. 59-62.
116. Перепелица, С. А. Влияние бактериальных инфекций на репродуктивное здоровье беременной и исходы для новорожденных / С. А. Перепелица, С. В. Алексеева, А. А. Лучина // XII международный конгресс по репродуктивной медицине : материалы конгресса. – Москва, 2018. – С. 253-254.
117. Пискалов, А. В. Возможности сохранения перспектив репродукции у девочек-подростков при дисгенезии шейки матки / А. В. Пискалов, С. В. Баринов, Н. И. Павленко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 1. – С. 19-24.
118. Проблемы репродуктивного здоровья среди молодежи и подростков / А. А. Абилхас, Н. М. Апен, А. Г. Шамсутдинова, Ж. А. Жунисбекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8-4. – С. 519-521.

119. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья у девушек-подростков с первичной дисменореей / С. Ф. Насырова, Ф. Ф. Бадретдинова, А. М. Зиганшин, Е. В. Кулавский // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12., № 5. – С. 42-46.
120. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья: оптимизация лечебно-диагностической помощи детям и подросткам с инфекциями, передающимися половым путем / Ю. Н. Кузнецова, Н. В. Кунгуров, Н. В. Зильберберг и др. // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2016. – № 2. – С. 77-82.
121. Психо-эмоциональный стресс как фактор риска нарушений состояния репродуктивного здоровья / Т. Г. Денисова, М. С. Денисов, С. В. Леженина и др. // Acta Medica Eurasica. – 2018. – № 1. – С. 15-21.
122. Пузикова, О. З. Вопросы патогенеза, клиники, диагностики синдрома гиперандрогении у девочек-подростков / О. З. Пузикова // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. – 2015. – № 5. – С. 107-113.
123. Раджабова, Х. С. Состояние репродуктивного и соматического здоровья девочек подросткового возраста и особенности их наблюдения в поликлинических условиях / Х. С. Раджабова, С. П. Загдай // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 1. – С. 305-308.
124. Распространенность бессимптомных генитальных инфекций - предикторов репродуктивных нарушений у девушек / Н. И. Фролова, Т. Е. Белокриницкая, Е. Ю. Глотова, Е. А. Шипулина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 2. – С. 78-83.
125. Репродуктивная функция пациенток со злокачественными герминогенными опухолями яичников / Д. А. Чекини, А. А. Трякин, М. Ю. Федянин и др. // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 47-53.
126. Репродуктивное здоровье в подростковом возрасте / Т. П. Шевлюкова, Н. В. Фольц, В. В. Хасанова, Д. И. Боечко // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 4. – С. 92-95.
127. Репродуктивное здоровье девочек и девушек г. Москвы. Предложения по сохранению репродуктивного потенциала / Л. В. Адамян, Е. В. Сибирская, Е.

- А. Богданова и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 13-14.
128. Репродуктивное здоровье девушек студенток – как медико-социальная проблема / Л. И. Герасимова, М. С. Денисов, Н. В. Шувалова, Т. Н. Сидорова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 295.
129. Репродуктивное здоровье девушек: состояние, тенденции, перспективы / М. С. Денисов, А. А. Федоров, Т. Г. Денисова и др. // Здоровоохранение Чувашии. – 2017. – № 1. – С. 63-72.
130. Репродуктивное поведение девочек подросткового возраста и ведущие факторы риска, формирующие их репродуктивное здоровье / Л. Н. Семченко, О. Ю. Герасимова // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 34-35.
131. Родионова Е. Ю. Психовегетативные нарушения у девушек с альгодисменореей / Е. Ю. Родионова, Л. С. Чутко // Медицина: теория и практика. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 10-14.
132. Роль адипоцитокинов и их рецепторов в формировании овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением / В. О. Андреева, К. Э. Хошаби, С. С. Андреева, А. В. Аперян // Репродуктивное здоровье детей и подростков – 2018. – № 4. – С. 14-22.
133. Роль йододефицита в развитии нарушений менструального цикла у молодых девушек / Л. И. Герасимова, М. С. Денисов, А. В. Самойлова и др. // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 104-107.
134. Роль киспептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков. Коррекция клинико-гормональных нарушений / Н. В. Болотова, С. В. Тимофеева, В. К. Поляков и др. // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 13-19.
135. Роль некоторых инфекционных факторов в формировании репродуктивного здоровья девочек-подростков группы риска / И. В. Бабенко-Сорокопуд, Н. П. Кучеренко, Е. П. Сорокопуд и др. // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 35-39.

136. Роль репродуктивного здоровья девушек-подростков в перинатальной охране плода / И. В. Шамина, Е. А. Фрикель, Е. С. Макковеева, О. В. Островская О. В. // Научно-практическая конференция, посвященная 95-летию Омской областной клинической больницы : сборник трудов конференции. – Омск, 2015. – С. 452-454.
137. Российский статистический ежегодник. 2018 : статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики (Росстат). – Москва, 2018. – 694 с.
138. Рубец, Е. И. Преморбидные факторы в генезисе нарушений репродуктивного здоровья девочек и девушек : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Е. И. Рубец. – Москва, 2015. – 24 с.
139. Савина, Е. С. Влияние избытка массы тела и ожирения на репродуктивный потенциал девушек-подростков / Савина Е. С. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. – Волгоград, 2017. – С. 306-307.
140. Сибирская, Е. В. Управление репродуктивным здоровьем девочек и девушек в городе Москве / Е. В. Сибирская, В. К. Сибирский // Управление в социальных и экономических системах : материалы международной научно-практической конференции / под редакцией Ю. С. Руденко, Р. М. Кубовой, М. А. Зайцева. – Москва, 2015. – С. 154-168.
141. Симаходский, А. С. Репродуктивное здоровье подростков: проблемы сохранения / А. С. Симаходский, М. Ф. Ипполитова // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 6. – С. 373-380.
142. Современные взгляды на проблему овариального резерва у девочек-подростков : лекция для интернов / Э. Б. Яковлева, И. В. Бабенко-Сорокопуд, Л. В. Желтоноженко и др. // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 142-148.

143. Современный подход в лечении острого бактериального вульвовагинита у девочек периода детства / З. К. Батырова, Е. В. Уварова, З. Х. Кумыкова и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – № 6. – С. 40-44.
144. Современный подход к диагностике и лечению овариоцеле у девочек-подростков / Н. И. Павленко, А. В. Писклаков, И. В. Медяникова, С. В. Баринов // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-7. – С. 1401-1404.
145. Соколовская, Т. А. Проблема репродуктивного здоровья с позиции перинатологии / Т. А. Соколовская, О. В. Армашевская, Л. Ю. Чучалина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 55-58.
146. Состояние гипоталамо-гипофизарной-надпочечниково-яичниковой системы и гипоталамо-гипофизарной-тиреоидной системы при гиперпролактинемии различного генеза / А. В. Г. Рзаева, Э. М. Г. Алиева, С. Г. Г. Султанова и др. // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования : сборник статей по материалам IX международной научно-практической конференции. – Москва, 2018. – С. 12-17.
147. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения / А. И. Малышкина, Е. А. Матвеева, О. М. Филькина, И. С. Ермакова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 39-45.
148. Состояние репродуктивного здоровья девушек-студенток. Проблемы сохранения репродуктивного потенциала нации / Л. И. Герасимова, М. С. Денисов, Т. Н. Сидорова и др. // Здравоохранение Чувашии. – 2016. – № 3. – С. 72-79.
149. Сочетанные пороки развития мочеполовой системы у девочек / С. П. Яцык, Т. М. Глыбина, И. Ф. Тин, И. В. Поддубный // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 1. – С. 25-31.
150. Сравнительный анализ клинической эффективности применения низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном и системной энзимотерапии у подростков с гипофункцией

- яичников аутоиммунного генеза / В. О. Андреева, А. В. Аперян, С. С. Андреева, Т. А. Шухардина Т. А. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 11-21.
151. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. Настольная книга детского гинеколога / под ред. В. И. Кулакова, Е. В. Уваровой. – М. : Триада-Х, 2004. – 136 с.
152. Стасова, Ю. В. Показатели здоровья недоношенных детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / Ю. В. Стасова, В. А. Терещенко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 5. – С. 367-370.
153. Стресс-индуцированные гормональные показатели репродуктивной функции у здоровых девушек с различным индексом массы тела // А. В. Кайгородцев, Л. Н. Смелышева, Е. А. Мусихина, Н. А. Артенян // Человек. Спорт. Медицина. – 2018. – Т. 18, № 4. – С. 35-41.
154. Структура гинекологических заболеваний и реализация репродуктивной функции у девочек подростков с дисфункцией гипоталамуса : проспективное исследование / И. В. Жуковец, О. Я. Лещенко, А. В. Аталян, Д. П. Подошвелев // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – № 2. – С. 40-46.
155. Сухоносова, Е. Л. Оптимизация тактики лечения дисменореи / Е. Л. Сухоносова, М. А. Филатова, О. А. Сыркова // Молодые ученые - Хабаровскому краю : материалы XIX краевого конкурса молодых ученых и аспирантов. – Хабаровск, 2017. – С. 240-244.
156. Течение беременности и исходы родов в возрастном аспекте / С. В. Баринов, И. В. Шамина, Ю. И. Тирская и др. // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 18-24.
157. Ткаченко, Л. В. Современные способы восстановления репродуктивной функции у девушек с ожирением / Л. В. Ткаченко, Н. П. Хамад, Л. Н. Богатырева Л. Н. // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 23. – С. 16-20.

158. Туровина, Е. Ф. Показатели структурно-функционального состояния щитовидной железы и репродуктивной системы девушек подростков в условиях латентного дефицита железа / Е. Ф. Туровина, Н. Р. Перетягина, Т. А. Ербактанова // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 49-53.
159. Факторы риска формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением / В. О. Андреева, К. Э. Хошаби, С. С. Андреева и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 22-32.
160. Фильгус, Т. А. Ювенильные кровотечения в современной популяции детей и подростков / Т. А. Фильгус, А. Ю. Рудзевич, И. И. Кукарская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6-5. – С. 887-890.
161. Фомина, М. М. Методы оценки состояния овариального резерва в пубертатном периоде у девочек, рожденных недоношенными : аналитический обзор / М. М. Фомина, И. К. Богатова, О. Ю. Киселева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 5. – С.56-65.
162. Фомина, М. М. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков, рожденных недоношенными : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / М. М. Фомина. – Иваново, 2016. – 22 с.
163. Халилова, Г. М. Анализ и оценка гормонального статуса у девушек-подростков при ожирении / Г. М. Халилова, Н. М.-Н. Камилова // Национальное здоровье. – 2018. – № 3. – С. 93-97.
164. Хащенко, Е. П. Психоэмоциональные особенности и структура гендерной идентичности у девочек подросткового возраста с расстройствами менструаций / Е. П. Хащенко, А. В. Баранова, Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 1. – С. 53-63.
165. Хащенко, Е. П. Фенотипические особенности синдрома поликистозных яичников у девочек подросткового возраста / Е. П. Хащенко, Е. В. Уварова, Ф. Ш. Мамедова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – № 1. – С. 37-50.

166. Ходжаева, А. С. Оценка состояния репродуктивного здоровья современной популяции девочек-подростков / А. С. Ходжаева // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 222-223.
167. Хурасева, А. Б. Маркеры развития синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков / А. Б. Хурасева, И. Н. Медведева, К. С. Святченко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – № 2. – С. 55-60.
168. Цимарис, П. Обследование, тактика ведения и лечение врожденных аномалий влагалища в пубертатном периоде / П. Цимарис, В. Кароунцос, Е. Делегеороглу // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 25-35.
169. Чеботарева, Ю. Ю. Механизмы репродуктивных нарушений при первичной олигоменорее у девушек-подростков / Ю. Ю. Чеботарева, В. Г. Овсянников, И. Г. Елесина // Проблемы женского здоровья. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 31-37.
170. Червов, В. О. Комплексный подход к прогнозированию эндометриоза с применением оценки уровня антител к эндо- и экзобиотикам : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / В. О. Червов. – Томск, 2019. – 22 с.
171. Чечулина, О. В. Влияние соматической патологии на репродуктивное здоровье девочек-подростков / О. В. Чечулина, Л. Р. Давлятшина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 116-127.
172. Шамансурова, Э. А. Факторы риска, влияющие на репродуктивное здоровье девочек подростков / Э. А. Шамансурова, Д. Э. Мазинова, Д. К. Ганиева // Педиатрия. – 2015. – № 1/2. – С. 85-86.
173. Шамина, И. В. Особенности репродуктивного здоровья девочек-подростков Тюменского Севера : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / И. В. Шамина. – Челябинск, 2007. – 23 с.
174. 'Leaving no one behind': a scoping review on the provision of sexual and reproductive health care to nomadic populations / M. Ali, J. P. Cordero, F. Khan, R. Folz // BMC Womens Health. – 2019. – Vol. 19. – P. 161.
175. 11 years of tracking aid to reproductive, maternal, newborn, and child health: estimates and analysis for 2003–13 from the Countdown to 2015 / C. Grollman, L.

- Arregoces, M. Martínez-Álvarez et al. // *Lancet Glob Health*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 104-114.
176. A comprehensive reproductive health program for vulnerable adolescent girls / R. Pourkazemi, M. Janighorban, Z. Boroumandfar, F. Mostafavi // *Reprod. Health*. – 2020. – Vol. 17. – P. 13.
177. Accelerate progress — sexual and reproductive health and rights for all: report of the Guttmacher–Lancet Commission / A. M. Starrs, A. C. Ezeh, G. Barker et al. // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391, № 10140. – P. 2642-2692.
178. Akın, E. Ö. Evaluation of the ovarian reserve in adolescents with Hashimoto's thyroiditis using serum anti-Müllerian hormone levels / E. Ö. Akın, Z. Aycan // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 331-335.
179. Amanvermez, R. An update on ovarian aging and ovarian reserve tests / R. Amanvermez, M. Tosun // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 411-415.
180. Analysis of ovarian volume of Korean children and adolescents at magnetic resonance imaging / J. W. Jung, C. H. Yoo, K. H. Song, B. Y. Choe // *Pediatr. Radiol.* – 2019. – Vol. 49, № 10. – P. 1320-1326.
181. Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve / K. P. Tremellen, M. Kolo, A. Gilmore, D. N. Lekamge // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2005. – Vol. 45, № 1. – P. 20-24.
182. Anti-müllerian hormone as a marker of ovarian reserve: What have we learned, and what should we know? / A. Iwase, T. Nakamura, S. Osuka et al. // *Reprod. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 127-136.
183. Armeni, E. Investigating menopause in adolescent girls / E. Armeni // *Case Rep. Women's Health*. – 2019. – Vol. 21. – e00092.
184. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone / R. Fleming, D. B. Seifer, J. L. Frattarelli, J. Ruman // *Reprod. Biomed. Online*. – 2015. – Vol. 31, № 4. – P. 486-496.
185. Assessment of ovarian reserve in euthyroid adolescents with Hashimoto thyroiditis / O. Pirgon, C. Sivrice, H. Demirtas, B. Dundar // *Gynecological Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32. – P. 306-310.

186. Association of birth weight with functional ovarian reserve during menopause estimated by serum concentration of anti-Müllerian hormone / M.L.S. Lima, G. S. Romão, H. Bettiol et al. // *Sci. Rep.* 2019. – Vol. 8071. – P. 9.
187. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: A systematic review / P. Bhide, J. Pundir, R. Homburg, G. Acharya // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2019. – Vol. 98, № 5. – P. 563-572.
188. Bukulmez, O. Introduction: the scope of the problem with diminished ovarian reserve / O. Bukulmez // *Diminished Ovarian Reserve and Assisted Reproductive Technologies.* – Springer, Cham., 2020. – P. 3-11.
189. Causal effects of education on sexual and reproductive health in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis / S. R. Psaki, E. K. Chuang, A. J. Melnikas et al. // *SSM Popul. Health.* – 2019. – Vol. 8. – P. 100386.
190. Chemotherapy-related damage to ovarian reserve in childhood cancer survivors: interpreting the evidence / E. Somigliana, M. Terenziani, F. Filippi et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2019. – Vol. 36, № 2. – P. 341-348.
191. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker: A review of recent studies / A. Iwase, S. Osuka, M. Goto et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2018. – Vol. 44, № 6. – P. 998-1006.
192. Covan, E. K. Reproductive health issues / E. K. Covan // *Health Care Women Int.* – 2017. – Vol. 38, № 10. – P. 997-998.
193. Creating an enabling environment for adolescent sexual and reproductive health: a framework and promising approaches / J. Svanemyr, A. Amin, O. J. Robles, M. E. Greene // *J. Adolescent Health.* – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 7-14.
194. Denno, D. M. Effective strategies to provide adolescent sexual and reproductive health services and to increase demand and community support / D. M. Denno, A. J. Hoopes, V. Chandra-Mouli // *J. Adolescent Health.* – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 22-41.
195. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents* / eds. M. B. Ranke, P. Mullis. – Karger Medical and Scientific Publishers, 2011 – 535 p.

196. Diminished ovarian reserve in girls and adolescents with trisomy X syndrome [Electronic Resource] / S. M. Davis, K. Soares, S. Howell et al. // *Reprod. Sci.* – 2020. – URL: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00216-4> (date accessed: 01.07.2020).
197. Early detection of ovarian dysfunction by anti-Mullerian hormone in adolescent and young adult-aged survivors of childhood cancer / S. A. George, L. R. Williamson, D. A. Schirmer et al. // *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 18-25.
198. Early developmental programming of the ovarian reserve, ovarian function, and fertility / F. Mossa, S. W. Walsh, A. C. Evans et al. // *Animal Models Human Reproduction* / eds. G. Constantinescu, H. Schatten. – John Wiley & Sons, 2017. – P. 91-108.
199. Early menarche: A systematic review of its effect on sexual and reproductive health in low-and middle-income countries / M. Ibitoye, C. Choi, H. Tai et al. // *PloS One.* – 2017. – Vol. 12, № 6. – e0178884.
200. Effect of first line cancer treatment on the ovarian reserve and follicular density in girls under the age of 18 years. / M. El Issaoui, V. Giorgione, L. S. Mamsen et al. // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106, № 7. – P. 1757-1762.
201. Effect of gonadotropin-releasing hormone analog on ovarian reserve in children with central precocious puberty / Y. Tao, C. Si, H. Li et al. // *Ann. Palliative Med.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 53-62.
202. *Emans, Laufer, Goldstein's pediatric and adolescent gynecology* / eds. S. J. Emans, M. R. Laufer. – 6th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2020. – 1200 p.
203. Empowerment of adolescent girls for sexual and reproductive health care: a qualitative study / Z. Alimoradi, N. Kariman, M. Simbar, F. Ahmadi // *Afr. J. Reprod. Health.* – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 80-92.
204. *Encyclopedia of Endocrine Diseases* / eds. I. Huhtaniemi, L. Martini. – 2nd ed. – Elsevier, 2018. – 4252 p.

205. Establishment and depletion of the ovarian reserve: physiology and impact of environmental, chemicals / W. Ge, L. Li, P. W. Dyce et al. // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2019. – Vol. 76, № 9. – P. 1729-1746.
206. Evaluating implementation of the World Health Organization's Strategic Approach to strengthening sexual and reproductive health policies and programs to address unintended pregnancy and unsafe abortion / S. Rashid, J. E. Moore, C. Timmings et al. // *Reprod. Health.* – 2017. – Vol. 14. – P. 153.
207. Evaluation of a mobile phone app for providing adolescents with sexual and reproductive health information, New York City, 2013-2016 / A. Steinberg, M. Griffin-Tomas, D. Abu-Odeh, A. Whitten // *Public Health Rep.* – 2018. – Vol. 133, № 3. – P. 234-239.
208. Fertility among female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: protocol for two Pan-European Studies (PanCareLIFE) / M. van den Berg, M. van Dijk, J. Byrne et al. // *JMIR Res. Protoc.* – 2018. – Vol. 7, № 9. – e10824.
209. Fertility preservation for pediatric patients: current state and future possibilities / E. K. Johnson, C. Finlayson, E. E. Rowell et al. // *J. Urol.* – 2017. – Vol. 198, № 1. – P. 186-194.
210. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer / C. Rousset-Jablonski, F. Chevillon, N. Dhedin, C. Poirot // *Bull. Cancer.* – 2016. – Vol. 103, № 12. – P. 1019-1034.
211. Galliano, D. Testing ovarian reserve / D. Galliano, N. Pellicer, A. Pellicer // Gardner, D. K. *Handbook of In Vitro Fertilization* / D. K. Gardner, C. Simón. – 4th ed. – CRC Press, 2017. – P. 43-54.
212. Gosiengfiao, Y. Assessing ovarian reserve / Y. Gosiengfiao, V. Gomez-Lobo // *Textbook of Oncofertility Research and Practice.* – Springer, Cham, 2019. – P. 145-151.
213. Guzy, L. Assessment of ovarian reserve and fertility preservation strategies in children treated for cancer / L. Guzy, I. Demeestere // *Minerva Ginecol.* – 2017. – Vol. 69, № 1. – P. 57-67.

214. Iliodromiti, S. Ovarian response biomarkers: physiology and performance / S. Iliodromiti, S. M. Nelson // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 27, № 3. – P. 182-186.
215. Iliodromiti, S. Technical and performance characteristics of anti-Mullerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response / S. Iliodromiti, R. A. Anderson, S. M. Nelson // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 698710.
216. Improving adolescent sexual and reproductive health: a systematic review of potential interventions / R. A. Salam, A. Faqqah, N. Sajjad et al. // *J. Adolesc. Health.* – 2016. – Vol. 59 (suppl. 4). – P. 11-28.
217. Improving maternal, newborn and women's reproductive health in crisis settings / P. C. Chi, H. Urdal, O. U. Umeora et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015, № 8. – P. 1-26.
218. Improving the implementation of evidence-based clinical practices in adolescent reproductive health care services / L. M. Romero, D. Middleton, T. Mueller et al. // *J. Adolesc. Health.* – 2015. – Vol. 57, № 5. – P. 488-495.
219. Improving the paradigm of approaches to adolescent sexual and reproductive health / K. F. Plourde, S. Fischer, J. Cunningham et al. // *Reprod. Health.* – 2016. – Vol. 13. – P. 72.
220. Intrinsic fertility of human oocytes / S. J. Silber, K. Kato, N. Aoyama et al. // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 107, № 5. – P. 1232-1237.
221. Jirge, P. R. Ovarian reserve tests / P. R. Jirge // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 108-113.
222. Jirge, P. R. Poor ovarian reserve / P. R. Jirge // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 9, № 2. – P. 63-69.
223. Knowledge of ovarian reserve and reproductive choices / E. Azhar, D. B. Seifer, K. Melzer et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2015. – Vol. 32, № 3. – P. 409-415.
224. Koskela, S. Anti-Müllerian hormone – a marker of ovarian function / S. Koskela, J. Tapanainen // *Duodecim.* – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 226 - 232.

225. Kudesia, R. Fertility counseling for adolescents / R. Kudesia, H. J. Talib // *Pediatric Annals*. – 2019. – Vol. 48, № 2. – P. 86-91.
226. Lebovic, D. Reproductive Endocrinology and Infertility, Handbook for Clinicians / D. Lebovic, J. D. Gordon, R. Taylor. – 2nd ed. – Arlington, Virginia: Scrub Hill Publishers. – 576 p.
227. Levine, J. M. Preserving fertility in children and adolescents with cancer / J. M. Levine // *Children (Basel)*. – 2014. – Vol. 1, № 2. – P. 166-185.
228. Lew, R. Natural history of ovarian function including assessment of ovarian reserve and premature ovarian failure / R. Lew // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2019. – Vol. 55. – P. 2-13.
229. Logan, S. Puberty and adolescence / S. Logan // *Integrated Approach Obstetrics and Gynaecology* / ed. K. Singh. – Singapore, 2016. – P. 11-24.
230. Long-term effects of childhood cancer treatment on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve / M. H. van den Berg, A. Overbeek, C. B. Lambalk et al. // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33, № 8. – P. 1474-1488.
231. Low ovarian reserve in girls with autosomal-recessive proximal spinal muscular atrophies type I–III / H. Koelbel, B. Hauffa, A. Boukidis et al. // *Neuromuscular Disorders*. – 2015. – Vol. 25. – P. 196.
232. Management of primary ovarian insufficiency symptoms in survivors of childhood and adolescent cancer / E. Gargus, R. Deans, A. Anazodo et al. // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2018. – Vol. 16, № 9. – P. 1137-1149.
233. Manlove, J. Programs to improve adolescent sexual and reproductive health in the US: a review of the evidence / J. Manlove, H. Fish, K. A. Moore // *Adoles. Health Med. Ther.* – 2015. – Vol. 6. – P. 47.
234. Marcell, A. V. Sexual and reproductive health care services in the pediatric setting / A. V. Marcell, G. R. Burstein // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 140, № 5. – e20172858.
235. Measures matter: A scoping review of maternal and newborn indicators / A.-B. Moller, H. Newby, C. Hanson et al. // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 10. – e0204763.

236. Michala, L. Premature ovarian insufficiency in adolescence: a chance for early diagnosis? [Electronic Resource] / L. Michala, K. Stefanaki, D. Loutradis // *Hormones*. – 2019. – P. 1-7. – URL: doi:10.1007/s42000-019-00141-5 (date accessed: 02.07.2020).
237. Monitoring adolescent sexual and reproductive health / M. J. Hindin, Ö. Tunçalp, C. Gerds et al. // *Bull. World Health Organ.* – 2016. – Vol. 94, № 3. – P. 159.
238. Monitoring maternal and newborn health outcomes globally: a brief history of key events and initiatives / A.-Beth Moller, J. H. Patten, C. Hanson et al. // *Trop. Med. Int. Health.* – 2019. – Vol. 24, № 12. – P. 1342-1368.
239. Moravek, M. Fertility preservation in pediatric and adolescent girls / M. Moravek // *Sanfilippo's Textbook of Pediatric and Adolescent Gynecology*. – CRC Press, 2019. – P. 292-303.
240. Morris, J. L. Adolescent sexual and reproductive health: The global challenges / J. L. Morris, H. Rushwan // *Internat. J. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 131. – P. 40-42.
241. Neonatal overfeeding induces early decline of the ovarian reserve: implications for the role of leptin / L. Sominsky, I. Ziko, A. Soch et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 431. – P. 24-35.
242. Neonatal uterine bleeding as a biomarker for reproductive disorders during adolescence: a worldwide call for systematic registration by nurse midwife / P. Puttemans, G. Benagiano, C. Gargett et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30, № 12. – P. 1434-1436.
243. Oktay, K. Low ovarian reserve: case report / K. Oktay // *Reactions*. – 2017. – Vol. 1656. – P. 49.
244. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing / G. C. Patton, S. M. Sawyer, J. S. Santelli et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10036. – P. 2423-2478.
245. Ovarian function in adolescents conceived using assisted reproductive technologies / P. M. Merino, P. Lopez, A. Salinas et al. // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 117-121.

246. Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood / C. Thomas-Teinturier, R. S. Allodji, E. Svetlova et al. // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 1437-1446.
247. Ovarian reserve in adolescents and young adults with anorexia nervosa / S. Pitts, J. S. Gallagher, C. Gordon, A. DiVasta // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2020. – Vol. 33, № 2. – P. 239.
248. Ovarian reserve in young juvenile idiopathic arthritis patients / G. R. V. Ferreira, R. B. Tomioka, N. E. Aikawa et al. // *Mod. Rheumatol.* – 2019. – Vol. 29, № 3. – P. 447-451.
249. Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis / J. K. Findlay, K. J. Hutt, M. Hickey et al. // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 1000-1002.
250. Ovarian stimulation is a safe and effective fertility preservation option in the adolescent and young adult population / S. L. Manuel, M. B. Moravek, R. Confino et al. // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37. – P. 699–708.
251. Parry, J. P. Ovarian Reserve Testing [Electronic Resource] / J. P. Parry, C. A. Koch. – 2019. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279058/> (date accessed: 22.06.2020).
252. Pelosi, E. Genetics of the ovarian reserve / E. Pelosi, A. Forabosco, D. Schlessinger // *Front. Genet.* – 2015. – Vol. 6. – P. 308.
253. Perhar, R. Age at menarche as a predictor of diminished ovarian reserve: a new approach / R. Perhar, R. Shukla, A. Mishra // *Inter. J. Reprod. Contra Obs. Gynecol.* – 2017. – Vol. 4. – P. 235-238.
254. Physiologic course of female reproductive function: a molecular look into the prologue of life [Electronic Resource] / J. Rojas, M. Chávez-Castillo, L. C. Olivari et al. // *J. Pregnancy.* – 2015. – 2015. – 715735. – URL: doi: 10.1155/2015/715735. (date accessed: 22.06.2020).
255. Pregnancy, time to pregnancy and obstetric outcomes among female childhood cancer survivors: results of the DCOG LATER-VEVO study / M. van Dijk, F. E. van Leeuwen, A. Overbeek et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 146, № 6. – P. 1451-1462.

256. Premature ovarian insufficiency and perinatal parameters: a retrospective case-control study / S. Sadrzadeh, R. C. Painter, Y. M. van Kasteren et al. // *Maturitas*. – 2017. – Vol. 96. – P. 72-76.
257. Primary ovarian insufficiency nationwide incidence rate and etiology among Israeli adolescents / Gruber N., Kugler S., de Vries L. et al. // *J. Adolesc. Health*. – 2020. – Vol. 66, № 5. – P. 603-609.
258. Programme Reporting Standards (PRS) for improving the reporting of sexual, reproductive, maternal, newborn, child and adolescent health programmes / A. E. Kågesten, Ö. Tunçalp, A. Portela et al. // *BMC Med. Res. Methodol.* – 2017. – Vol. 17. – P. 117.
259. Psychopathology is associated with reproductive health risk in European adolescents / P. Gambadauro, V. Carli, C. Wasserman et al. // *Reprod. Health*. – 2018. – Vol. 15. – P. 186.
260. Puttabyatappa, M. Developmental programming of ovarian functions and dysfunctions / M. Puttabyatappa, V. Padmanabhan // *Vitam. Horm.* – 2018. – Vol. 107. – P. 377-422.
261. Quality of reproductive healthcare for adolescents: a nationally representative survey of providers in Mexico / A. Villalobos, B. Allen-Leigh, J. Salazar-Alberto et al. // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – e0173342.
262. Quint, E. H. Adolescents with special needs: clinical challenges in reproductive health care / E. H. Quint // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 2-6.
263. Rasool, S. Fertility with early reduction of ovarian reserve: the last straw that breaks the Camel's back / S. Rasool, D. Shah // *Fertil. Res. Pract.* – 2017. – Vol. 3. – P. 15.
264. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium / W. van Dorp, R. L. Mulder, L. C. M. Kremer et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 28. – P. 3440-3450.

265. Reorienting adolescent sexual and reproductive health research: reflections from an international conference / K. Michielsen, S. De Meyer, O. Ivanova et al. // *Reprod. Health.* – 2016. – Vol. 13. – P. 3.
266. Reproductive function and outcomes in female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a review / W. van Dorp, R. Haupt, R. A. Anderson et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 21. – P. 2169-2180.
267. Research priorities for adolescent health in low- and middle-income countries: a mixed-methods synthesis of two separate exercises / J. M. Nagata, S. Hathi, B. J. Ferguson et al. // *J. Glob. Health.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – 010501.
268. Rusyn, L. P. Reproductive health in adolescent girls in puberty, born with underweight / L. P. Rusyn, V. A. Malyar, V. Malyar // *Lik. Sprava.* – 2014. – № 12. – P. 65-68.
269. Sanfilippo's Textbook of Pediatric and Adolescent Gynecology / ed. J. S. Sanfilippo, E. Lara-Torre, V. Gomez-Lobo. – 2nd ed. – Boca Raton, 2019. – 357 p.
270. Scaling-up normative change interventions for adolescent and youth reproductive health: an examination of the evidence / G. Nguyen, E. Costenbader, K. F. Plourde et al. // *J. Adolesc. Health.* – 2019. – Vol. 64 (suppl. 4). – P. 16-30.
271. Sen, G. Sexual and reproductive health and rights in changing health systems / G. Sen, V. Govender // *Glob. Public Health.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. 228-242.
272. Shahhosseini, Z. Female adolescents' perspective about reproductive health education needs: a mixed methods study with explanatory sequential design / Z. Shahhosseini, Z. Hamzehgardeshi // *Int. J. Adolesc. Med. Health.* – 2015. – Vol. 27, № 1. – P. 57-63.
273. Shakour, M. Reproductive health need assessment of adolescent boys and girls during puberty: a qualitative study / M. Shakour, K. Salehi, N. Yamani // *Internat. J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 6, № 9. – P. 8195-8205.
274. Shakour, M. Sexual and reproductive health: progress and outstanding needs / M. Shakour, K. Salehi, N. Yamani // *Glob. Public Health.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. 149-173.

275. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015) / S. F. Ahmed, J. C. Achermann, W. Arlt et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2016. – Vol. 84, № 5. – P. 771-788.
276. Sugishita, Y. Fertility preservation for adolescent and young adult cancer patients in Japan / Y. Sugishita, N. Suzuki // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2018. – Vol. 61, № 4. – P. 443-452.
277. Tal, R. Ovarian reserve testing: a user's guide / R. Tal, D. B. Seifer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 2. – P. 129-140.
278. Taylor, H. S. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility / H. S. Taylor, L. Pal, E. Sell. – 9th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2019. – 1331 p.
279. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103, № 3. – P. 9-17.
280. The effect of childhood cancer therapy on ovarian reserve and pubertal development / B. Akar, E. Doğer, Y. Çakıroğlu et al. // *Reprod. Biomed. Online*. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 175-180.
281. The genetics of non-syndromic primary ovarian insufficiency: a systematic review / R. Venturella, V. De Vivo, A. Carlea et al. // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 13, № 3. – P. 161-168.
282. The investigation of children and adolescents with abnormalities of pubertal timing / C. Wei, N. Davis, J. Honour, E. Crowne // *Ann. Clin. Biochem.* – 2017. – Vol. 54, № 1. – P. 20-32
283. The ovarian germinal reserve and apoptosis-related proteins in the infant and adolescent human ovary / M. I. Albamonte, M. S. Albamonte, R. M. Bou-Khair et al. // *J. Ovarian Res.* – 2019. – Vol. 12. – P. 22.
284. The ovarian reserve is depleted during puberty in a hormonally driven process dependent on the pro-apoptotic protein BMF / S. H. Liew, Q. N. Nguyen, A. Strasser et al. // *Cell Death Dis.* – 2017. – Vol. 8, № 8. – P. 2971-2971.

285. The relationship between H19 and parameters of ovarian reserve / X. Xia, M. S. Burn, Y. Chen et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 18. – P. 46.
286. Tracking aid for global health goals: a systematic comparison of four approaches applied to reproductive, maternal, newborn, and child health / C. Pitt, C. Grollman, M. Martinez-Alvarez et al. // *Lancet Glob. Health.* – 2018. – Vol. 6, № 8. – P. 859-874.
287. Transformative innovations in reproductive, maternal, newborn, and child health over the next 20 years / C. M. Engmann, S. Khan, C. A. Moyer et al. // *PLoS Med.* – 2016. – Vol. 13, № 3. – e1001969.
288. Twenty years after International Conference on Population and Development: where are we with adolescent sexual and reproductive health and rights? / V. Chandra-Mouli, J. Svanemyr, A. Amin et al. // *J. Adolesc. Health.* – 2015. – Vol. 56 (suppl. 1). – P. 1-6.
289. Ulrich, N. D. Ovarian reserve testing: a review of the options, their applications, and their limitations / N. D. Ulrich, E. E. Marsh // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 62, № 2. – P. 228-237.
290. Vickers, H. Adolescent gynaecology / H. Vickers, S. Jha // *Obstet. Gynaecol. Reprod. Med.* – 2019. – Vol. 29, № 3. – P. 80-85.
291. Wędrychowicz, A. Ovarian reserve assessment in girls and women after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) treatment underwent in childhood [Electronic Resource] / A. Wędrychowicz, J. Wojtyś, J. B. Starzyk. – URL: https://abstracts.eurospe.org/hrp/0086/eposters/hrp0086P1-P367_eposter.pdf (date accessed: 17.06.2020).
292. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? / A. Weghofer, D. H. Barad, S. Darmon et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 10, № 14. – P. 26.
293. What is the “ovarian reserve”? / J. K. Findlay, K. J. Hutt, M. Hickey, R. A. Anderson // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103, № 3. – P. 628-630.

294. WHO. The global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016-2030) [Electronic Resource]. – 2016. – URL: <https://www.who.int/life-course/publications/global-strategy-2016-2030/en/> (date accessed: 19.01.2020).
295. Witchel, S. F. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls / S. F. Witchel, S. E. Oberfield, A. S. Peña // *J. Endocr. Soc.* – 2019. – Vol. 3, № 8. – P. 1545-1573.
296. Wright, R. L. Reproductive health in the United States: a review of the recent Social Work Literature / R. L. Wright, M. Bird, C. J. Frost // *Soc. Work.* – 2015. – Vo. 60, № 4. – P. 295-304.
297. Xian-zhi, S. U. Research progress on the evaluation of ovarian reserve / S. U. Xian-zhi, S. H. I. Yun // *J. Internat. Reprod. Health/Family Planning.* – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 260.
298. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management / eds. J. F. Strauss, R. L. Barbieri. – 8th ed. – Elsevier, 2018. – 1008 p.
299. Younis, J. S. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal / J. S. Younis, M. Ben-Ami, I. Ben-Shlomo // *J. Ovarian Res.* – 2015. – Vol. 8. – P. 76.