

На правах рукописи

Никулина Елена Николаевна

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2022

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

Научный руководитель:

Елгина Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Уварова Елена Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Яворская Светлана Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2022 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.068.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте <http://www.ssmu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Мустафина Лилия Рамильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одной из приоритетных задач государства является сохранение репродуктивного здоровья нации [Фролова Н.И., 2015; Савельева Г.М., 2015; Бадретдинова Ф.Ф., 2016]. 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 [Шамансурова Э.А., 2015; Абдуллов Р.А. 2016; Буралкина Н.А., 2016; Алдошина С.В., 2017; Дуянова О.П., 2018]. В последних литературных данных, отражен значительный ряд исследований, посвященных репродуктивному здоровью детей и подростков [Михайлин Е.С., 2015; Кузнецова Л.Э., 2016; Лялина Т.С., 2016; Борисов В.В., 2017; Шевлюкова Т.П., 2017]. Проблема формирования, сохранения и укрепления здоровья детей и подростков связана в настоящее время с прогрессирующим снижением доли здоровых детей [Симаходский А.С., 2016; Раджабова Х.С., 2017; Голях Н.А., 2018; Гайраткызы Д., 2019].

В последние десятилетие в мировой литературе широко используется понятие «овариальный резерв» [Вольфф Михель фон., 2017; Яковлева Э.Б., 2017; Silber S.J., 2017; Xian-zhi S.U., 2017; Древаль А.В., 2020]. 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 [Findlay J.K., 2015; Strauss J.F., 2018; Ulrich N.D., 2019; Xia X., 2020].

Научные исследования значительно расширили знания о репродуктивной системе женщины и сформировали представление о ее составляющей части –

овариальном резерве [Jirge P.R., 2011; Findlay J.K., 2015; Pelosi E., 2015; Liew S.H., 2017; Wędrychowicz A., 2020].

На репродуктивное здоровье и овариальный резерв женщин оказывают влияние различные факторы [Лукина Т.С., 2015; Ткаченко Н.В., 2015; Рубец Е.И., 2015; Герасимова Л.И., 2016; Соколовская Т.А., 2016]. Хронические соматические заболевания, гестационные и неонатальные осложнения, наследственность, экологические, географические, климатические, социальные (употребление алкоголя и наркотиков, курение), гигиенические и другие приводят к его снижению [Данькова И.В., 2015; Иванова К.Н., 2016; Денисова Т.Г., 2018; Бабенко-Сорокопуд И.В., 2020; Чечулина О.В., 2020].

Количество преждевременных родов в настоящее время не имеет тенденцию к снижению. Проблема недонашивания имеет важное медицинское и социальное значение [Шамина И.В., 2015; Волкова Е.В., 2016; Самойлова А.В., 2018; Жуковец И.В., 2018]. 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. В меньшей степени исследован их овариальный резерв. 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. Однако отсутствуют методы диагностики и прогнозирования снижения овариального резерва у девушек-подростков. Недостаточно данных о возможности прогнозирования снижения овариального резерва на основе гормональных и ультразвуковых маркеров.

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, E_2 ($p=0,026$), 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 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 клиничко-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 %.

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». Использованы клиничко-anamnestические, лабораторные, ультразвуковые и статистические методы оценки репродуктивной системы и овариального резерва рожденных недоношенными новорожденных 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 см³, левого – <9,9 см³, 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, подготовка публикаций по материалам диссертации выполнены автором самостоятельно.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн, материалы и методы исследования

Исследование проводилось 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. Исследование проведено в 2 этапа (рисунок 2.1).

I ЭТАП: Определение клинико-anamнестических особенностей, гормональных показателей и ультразвуковых маркеров у рожденных недоношенными новорожденными 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-anamнестических, гормональных и ультразвуковых особенностей состояния репродуктивной системы и овариального резерва новорожденных девочек и девушек-подростков методом целенаправленной выборки. Произведена оценка уровней гормонов овариального резерва (ФСГ, ЛГ, E₂, 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.

На **II этапе** на основе полученной информационной базы разработана компьютерная программа прогнозирования снижения овариального резерва у девушек-подростков с применением бинарной логистической регрессии.

Критерии включения в исследование:

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;

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;

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;

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 исследования: беременность, наступившая 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 или девушки-подростка от участия в исследовании.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние здоровья и овариального резерва новорожденных девочек, рожденных недоношенными и доношенными

Недоношенные новорожденные девочки родились больными в 100 % случаев, тогда как доношенные – имели заболевания в 29 % случаев. У недоношенных новорожденных девочек чаще, чем у доношенных, встречались: перинатальное поражение центральной нервной системы, внутриутробная гипоксия, гемолитическая болезнь, транзиторная гипогликемия, аспирационный синдром, синдром дыхательных расстройств, внутриутробное инфицирование.

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

Проведен анализ уровня ФСГ, ЛГ, E₂, АМГ и ингибина В у новорожденных девочек, рожденных недоношенными и доношенными. Количественные данные уровней гормонов овариального резерва у новорожденных девочек I и II групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – 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: E₂, АМГ и ингибин В – ниже.

Проведен корреляционный анализ между ФСГ и E₂, ингибином В, АМГ у недоношенных и доношенных новорожденных девочек (таблица 2).

Таблица 2 – Корреляционный анализ между ФСГ и гормонами овариального резерва у недоношенных и доношенных новорожденных девочек

Гормон	Гормоны		
	E ₂	Ингибин В	АМГ
ФСГ	Недоношенные новорожденные девочки		
	-0,662 p < 0,001	-0,529 p < 0,001	-0,155 p = 0,328
	Доношенные новорожденные девочки		
	-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.

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

Проведен анализ размеров матки, объема яичников и количества вторичных (антральных) фолликулов у новорожденных девочек, рожденных недоношенными и доношенными. Количественные данные размеров матки у новорожденных девочек I и II групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 – 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 4.

Все ультразвуковые показатели овариального резерва у недоношенных новорожденных девочек, статистически значимо меньше в сравнении с доношенными.

Таблица 4 – 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

Проведен корреляционный анализ между АМГ и объемом яичников, АМГ и количеством вторичных (антральных) фолликулов в яичниках у недоношенных и доношенных новорожденных девочек (таблица 5).

Таблица 5 – Корреляционный анализ между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва у недоношенных и 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	Недоношенные новорожденные девочки			
	0,505 p=0,001	0,415 p=0,006	0,414 p=0,009	0,440 p=0,005
	Доношенные новорожденные девочки			
	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.

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

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

Девушки-подростки III и IV групп не имели статистически значимых различий антропометрических показателей. ИМТ у девушек-подростков, рожденных недоношенными, составил $21,9 \text{ кг/м}^2$, рожденных доношенными – $21,7 \text{ кг/м}^2$ ($p > 0,05$).

При анализе состояния здоровья девушек-подростков в исследуемых группах не выявлено статистически значимых различий. 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 $12,6 \pm 1,02$ лет и статистически значимо не отличался от девушек-подростков в IV группе – $12,47 \pm 1,04$ лет ($p = 0,920$). У девушек-подростков, рожденных недоношенными, выявлены статистически значимые различия в становлении менструального цикла, его регулярности, длительности и продолжительности, наличии дисменореи. Половое развитие девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, статистически значимо отличалось по развитию молочных желез и становлению менструации.

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

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 ($p = 0,007$).

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

Проведен анализ уровней ФСГ, ЛГ, E_2 , АМГ и ингибина В у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.

Количественные данные уровней гормонов овариального резерва у девушек-подростков III и IV групп представлены в таблице 6.

Таблица 6 – 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 7).

Таблица 7 – Корреляционный анализ между ФСГ и гормонами овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными

Гормон	Гормоны		
	E ₂	Ингибин В	АМГ
ФСГ	Девушки-подростки, рожденные недоношенными		
	-0,773 p<0,001	-0,809 p<0,001	0,023 p=0,912
	Девушки-подростки, рожденные доношенными		
	-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.

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

Проведен анализ размеров матки, объема яичников и количества вторичных (антральных) фолликулов у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными. Количественные данные размеров матки у девушек-подростков III и IV групп представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Размеры матки у девушек-подростков, Ме [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 (антральных) фолликулов у девушек-подростков III и IV групп представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Ультразвуковые показатели овариального резерва у девушек-подростков, Ме [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

Все ультразвуковые показатели овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными, статистически значимо меньше в сравнении с доношенными.

Проведен корреляционный анализ между АМГ и объемом яичников, количеством вторичных антральных фолликулов в яичниках у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными (таблица 10).

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

Таблица 10 – Корреляционный анализ между АМГ и ультразвуковыми показателями овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными

Гормон	Показатели			
	Объем правого яичника	Объем левого яичника	Количество вторичных (антральных) фолликулов в правом яичника	Количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичника
АМГ	Девушки-подростки, рожденные недоношенными			
	0,879 p<0,001	0,869 p<0,001	0,806 p<0,001	0,854 p<0,001
	Девушки-подростки, рожденные доношенными			
	0,973 p<0,001	0,959 p<0,001	0,933 p<0,001	0,942 p<0,001

Комплексная программа прогнозирования снижения овариального резерва у девушек-подростков

На основе полученной информационной базы для выделения группы риска развития снижения овариального резерва была разработана компьютерная программа с использованием метода логистической регрессии. На основании статистики Вальда ранжирование значимости представленных предикторов продемонстрировало следующие результаты: наиболее значимым является объем яичников, затем количество фолликулов в яичниках, показатель уровня АМГ (таблица 11).

Таблица 11 – 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
Объем правого яичника	0,018	0,014	1,817	0,036
Объем 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

Используя ROC-анализ были определены пороги отсечения для значений лабораторных и ультразвуковых маркеров, которые представлены в таблице 12.

Таблица 12 – 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

Высокий риск снижения овариального резерва у девушек-подростков, при оптимальных качественных 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.

На основе разработанной прогностической модели, для оптимизации работы практического врача, была создана прикладная программа для ЭВМ «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков».

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

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 (E_2 ($p=0,001$), 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 – $< 9,9$ см³, 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК

1. Основные показатели здоровья недоношенных новорожденных / Е. Н. Никулина, С. И. Елгина, Ю. А. Липкова, А. В. Липков // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2017. – № 3 (70). – С. 21–25.

2. Елгина, С. И. Основные показатели репродуктивной системы недоношенных новорожденных девочек / С. И. Елгина, Г. А. Ушакова, Е. Н. Никулина // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2017. – № 2-3. – С. 24–29.

3. Никулина, Е. Н. Особенности репродуктивного здоровья девочек-подростков, рожденных недоношенными / Е. Н. Никулина, С. И. Елгина // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2017. – № 4-5. – С. 22–31.

4. Елгина, С. И. Здоровье новорожденных детей после вспомогательных репродуктивных технологий / С. И. Елгина, Ю. А. Липкова, Е. Н. Никулина // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2017. – № 6. – С. 54–62.

5. Елгина, С. И. Гормональные и ультразвуковые параметры матки и придатков у девушек-подростков, рожденных недоношенными / С. И. Елгина, Е. Н. Никулина // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2017. – № 4 (71). – С. 29–34.

6. Елгина, С. И. «Перинатальный след» в репродуктивной системе у девушек-подростков, рожденных недоношенными / С. И. Елгина, Е. Н. Никулина // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2018. – № 2 (73). – С. 26–31.

7. Елгина, С. И. Прогнозирование снижения овариального резерва у девушек-подростков / С. И. Елгина, Е. Н. Никулина // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 41–52.

8. 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 (80). – С. 23–31.

Публикации в зарубежных журналах, входящих Scopus

9. Artymuk, N. Basic pituitary-ovarian hormones and ultrasound parameters of uterine appendages in full-term and preterm neonate girls / N. Artymuk, S. Yelgina, E. Nikulina // *Hormone molecular biology and clinical investigation*. – 2018. – Vol. 34, № 2. – e0064.

10. Elgina, S. Ovarian reserve in adolescent girls born prematurely / S. Elgina, N. Artymuk, E. Nikulina // *Hormone molecular biology and clinical investigation*. – 2019. – Vol. 37, № 3. – e0046.

Публикации в научных журналах

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. 6–12.

12. Основные показатели здоровья новорожденных, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий / С. И. Елгина, Г. А. Ушакова, Е. В. Рудаева, Е. Н. Никулина // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 13–20.

13. Елгина, С. И. Репродуктивный портрет девушек-подростков, рожденных недоношенными / С. И. Елгина, Е. Н. Никулина // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 3 (7). – С. 20–26.

Главы в монографиях

14. Елгина, С. И. Репродуктивная система недоношенных новорожденных девочек при рождении и в пубертатный период / С. И. Елгина, Е. Н. Никулина // Здоровье женщины в различные возрастно-биологические периоды: избранные вопросы : монография. – Кемерово, 2018. – Разд. II. – С. 45–98.

15. Елгина, С. И. Репродуктивная система недоношенных девочек от рождения до пубертата / С. И. Елгина, Е. Н. Никулина // Междисциплинарные проблемы женского здоровья : монография. – Кемерово, 2019. – Разд. VI. – С. 141–195.

Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ

16. Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков : программа для ЭВМ 2019662373 Рос. Федерация / Е. Н. Никулина, С. И. Елгина ; заявитель и правообладатель Е. Н. Никулина. – № 2019619796 ; заявл. 02.08.2019 ; опубл. 23.09.2019. – 1 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ – антимюллеров гормон

ВПГ – вирус простого герпеса

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦМГ - цитомегаловирус

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

E₂ – эстрадиол

OR (odds ratio) – отношение шансов