

*На правах рукописи*

**Кочергина Юлия Валерьевна**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ  
ДЕВОЧЕК ПРИ РОЖДЕНИИ. ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ  
РИСКА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЕЁ НАРУШЕНИЙ**

**14.00.01 - акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Томск – 2004**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации»

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
Галина Александровна Ушакова

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
Лилия Ивановна Кох

доктор медицинских наук, профессор  
Юрий Александрович Гуркин

**Ведущая организация:**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Защита состоится «        » \_\_\_\_\_ 2004 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

**Автореферат разослан «        » \_\_\_\_\_ 2004 года**

Учёный секретарь  
диссертационного совета

Герасимов А.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Известно, что во внутриутробном периоде происходит морфологическое формирование основных звеньев репродуктивной системы. По всей вероятности, идёт установление функциональных взаимоотношений между отдельными звеньями нейро-эндокринной системы [Левина С.Е., 1963; Голубева И.В., 1971; Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А., 1986; Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А., 1988; Османова Т.М., Гуркин Ю.А., 1993; Никитин А.И., 1995; Йен С.С., Джаффе Р.Б., 1998; Резников А.Г., 1998; Barker, 1992; Challis et al., 2000; Greco, 2000; Handwerker, 2000; Robinson et al., 2001]. Именно во внутриутробном периоде часто формируется и основа будущей патологии. Однако у новорожденных диагностируется лишь грубая патология, в основном, она касается состояния наружных гениталий. Другие виды, часто очень серьезной патологии репродуктивной системы, у новорожденных не диагностируются. Это связано с тем, что клинические и лабораторные критерии оценки системы репродукции новорожденных практически не разработаны.

Трудности в определении клинических и лабораторных (гормональных) критериев связаны со многими обстоятельствами: отсутствием четких клинических проявлений при патологических изменениях в репродуктивной системе, особенностями специального обследования новорожденного ребенка, большой зависимостью от материнских и плацентарных гормонов. Использовать гормональные показатели как маркеры состояния репродуктивной системы новорожденных можно лишь при предварительном решении ряда вопросов, которые позволили бы доказать, что исследуемые гормоны действительно характеризуют состояние системы гипофиз-периферические железы плода и, прежде всего – ось гипофиз-гонады плода.

До настоящего времени остаётся неразработанной прогностическая программа становления репродуктивной системы в постнатальном периоде с учётом перинатальных факторов и организационная структура мониторинга, начиная с периода новорожденности.

В связи с вышеизложенным, актуальным является разработка клинических показателей системы репродукции новорожденных; исследование содержания у новорожденных основных тиреотропно-тиреоидных, надпочечниковых и гонадотропно-гонадных гормонов с учетом взаимоотношений с аналогичными гормонами матери и половых различий; разработка системы прогнозирования становления репродуктивной системы в постнатальном периоде и организационной структуры мониторинга, что определило цель и задачи настоящего исследования.

### Цель исследования

Снизить частоту нарушений становления репродуктивной системы девочек в постнатальном периоде на основании клинической оценки её состояния

при рождении, прогнозирования нарушений с учетом перинатальных факторов риска, мониторинга, начиная с рождения.

#### **Задачи исследования**

1. Разработать интегрированные клинические критерии оценки системы репродукции новорожденных.
2. Определить частоту клинических форм нарушения репродуктивной системы новорожденных во взаимосвязи с перинатальными факторами.
3. Разработать скрининговую оценочно-прогностическую программу для определения вероятности индивидуального риска нарушений становления репродуктивной системы в постнатальном периоде.
4. Разработать клинико-лабораторные (гормональные) показатели состояния репродуктивной системы новорожденных.
5. Разработать организационную и функциональную структуру динамического наблюдения (мониторинга) за становлением репродуктивной системы девочек, начиная с периода новорожденности.
6. Оценить клиническую эффективность системы мониторинга за становлением репродуктивной системы, начиная с периода новорожденности.

#### **Научная новизна**

Установлено, что интегрированной клинической оценкой состояния репродуктивной системы новорожденных являются показатели физического развития, соматическое здоровье и состояние наружных гениталий.

На основании разработанных клинических критериев состояния репродуктивной системы новорожденных установлена частота их нарушений во взаимосвязи с комплексом перинатальных факторов.

Разработана скрининговая оценочно-прогностическая программа становления репродуктивной системы в постнатальном периоде, позволяющая индивидуально определить степень риска и программу динамического наблюдения.

Определены клинико-лабораторные (гормональные) показатели и половые различия функционального состояния репродуктивной системы новорожденных.

Основываясь на методологии системного подхода, разработана организационная и функциональная структура мониторинга за становлением репродуктивной системы девочек в постнатальном периоде, начиная с рождения, и показана её эффективность.

#### **Практическая значимость**

1. Разработанные интегрированные клинические критерии репродуктивной системы новорожденного, основанные на показателях физического развития, соматического здоровья и наружных гениталий, позволяют оценить её уже при рождении.

2. Разработанная оценочно-прогностическая программа, составленная с учетом перинатальных факторов риска, позволяет прогнозировать становле-

ние репродуктивной системы в постнатальном периоде, определять степень индивидуального риска и программу динамического наблюдения.

3. Установленные гормональные маркеры репродуктивной системы новорожденных дают возможность использовать их в группах высокого риска по нарушению становления репродуктивной системы в постнатальном периоде.

4. Разработанная организационная и функциональная структура мониторинга, начиная с рождения, позволяет осуществлять практически профилактику нарушений становления репродуктивной системы в постнатальном периоде на основе клинической оценки её состояния при рождении и перинатальных факторов риска.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования использованы в Приказе Департамента охраны здоровья населения Администрации Кемеровской области № 240 от 3 апреля 2003 года “О совершенствовании специализированной гинекологической помощи девочкам и девочкам-подросткам”.

Результаты настоящего исследования внедрены в работу муниципальных учреждений здравоохранения Российской Федерации г. Кемерово: Детской городской больницы № 1 и Детской городской клинической больницы № 5, о чем имеются акты о внедрении.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Клиническая оценка репродуктивной системы новорожденных девочек во взаимосвязи с перинатальными факторами риска – основа прогнозирования становления репродуктивной системы в постнатальном периоде.

2. Гормональные показатели репродуктивной системы новорожденных – возможность уточнения её состояния в группах высокого риска нарушения становления в постнатальном периоде.

3. Система мониторинга за становлением репродуктивной системы, начиная с рождения, - эффективная организационная форма профилактики нарушений её становления в постнатальном периоде.

#### **Апробация работы**

Основные положения работы доложены и обсуждены на межрегиональной научно-практической конференции “Проблемы медицины и биологии”, г. Кемерово, 17-18 апреля 2003 г. (доклад удостоен диплома I степени); на Всероссийской научно-практической конференции “Проблемы материнской смертности в регионе и пути её снижения”, г. Ленинск-Кузнецкий, 22-23 мая 2003 г.; на конкурсе стендовых сообщений 5-го Всероссийского конгресса “Мать и дитя”, г. Москва, 6-10 октября 2003 г.; на межрегиональной научно-практической конференции “Современные технологии в здравоохранении как эффективный путь повышения качества медицинской помощи. Проблемы и решения”, г. Кемерово, 24-27 февраля 2004 г.; на межрегиональной научно-практической конференции “Перинатальное здоровье – основа здоровья человека”, г. Ленинск-Кузнецкий, 22-23 апреля 2004 г.; на межрегиональной научно-практической конференции “Новые технологии в охране здоровья матери и ребенка”, г. Новосибирск, 3-4 июня 2004 г.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 – в центральной печати.

### **Структура и объём диссертации**

Работа изложена на 135 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы (1 глава), изложение материалов и методов исследования (2 глава), результаты собственных исследований (3, 4 и 5 главы), заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Диссертационная работа иллюстрирована 11 таблицами и 51 рисунком. Литературный указатель содержит 151 отечественных и 51 зарубежных источников.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Программа настоящего исследования состояла из трех компонентов: сбора материала, его обработки, анализа и обобщения с последующей разработкой системы профилактики нарушений становления репродуктивной системы новорожденных девочек в постнатальном периоде. Работа выполнена в акушерско-гинекологической клинике Городской клинической больницы №3 им. М.А. Подгорбунского г. Кемерово за период 2002-2003 гг. Лабораторные исследования проведены на базе муниципального учреждения здравоохранения Российской Федерации Детской городской клинической больницы № 5 г. Кемерово.

Проведено обследование 160 новорожденных детей (81 девочки и 79 мальчиков), родившихся в родильном доме №1 г. Кемерово. Клиническому обследованию новорожденных предшествовал опрос матери на 3-й или 4-й день после родов, изучение истории родов и истории развития новорожденных. Программа предварительного исследования включала сведения: возраст отца и матери, место работы, профессия, состояние здоровья матери, характер предшествующей менструальной функции, особенности течения настоящей беременности и родов, от которых родился ребенок. Общеклиническое обследование новорожденных проводилось неонатологом и включало исследование по системам и органам, а также определении основных антропометрических показателей: длина, масса тела, окружность головки и грудной клетки. За один из относительных показателей состояния системы репродукции новорожденных было принято строение наружных половых органов.

Для оценки влияния перинатальных факторов на частоту отклонений в состоянии репродуктивной системы использованы весовые индексы, а комплексная оценка риска возможного отклонения проводилась с помощью одного из методов распознавания образов – метода нормированных интенсивных показателей (Шиган Е.Н., 1973).

Лабораторное исследование тропных гормонов гипофиза, тиреоидных и стероидных гормонов проведено у 60 новорожденных (34 девочек и 26 мальчиков) и их матерей методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы ЗАО «Алкор-био» (г. Санкт-Петербург). Использовалась сыворотка пуповинной крови новорожденных и сыворотка крови матерей,

полученная из локтевой вены, подвергавшаяся центрифугированию в течение 5 минут и однократному замораживанию при  $T = 18^{\circ}\text{C} - 20^{\circ}\text{C}$ . Проведено исследование ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактина, Тз, Т4, кортизола, эстрадиола, тестостерона, прогестерона и чХГ. Для изучения наличия связи между содержанием аналогичных гормонов матери и новорожденного, между тропными гормонами и гормонами периферических эндокринных желез у новорожденного проведено исследование с использованием парных корреляций.

Для изучения клинической эффективности разработанной системы мониторинга за становлением репродуктивной системы в постнатальном периоде исследовано состояние репродуктивного здоровья 185 девочек 14-16 лет, находящихся под наблюдением детского гинеколога муниципального учреждения здравоохранения Российской Федерации Детской городской больницы №1 г. Кемерово. В соответствии с программой исследования изучены: состав семьи, её жилищно-бытовые условия; возраст, профессия, место работы, состояние здоровья матери и особенности течения беременности и родов, от которых родилась девочка; характер и тяжесть перенесенных заболеваний. Анамнестические данные получены при личном собеседовании, а также путем выкопировки необходимых сведений из амбулаторных и школьных карт. Клиническое обследование девочек проведено во время периодических и специального комплексного осмотра в составе специалистов: педиатр, ЛОР-врач, невропатолог, окулист, хирург, гинеколог. Анализ состояния здоровья проведен на основании обращаемости, диспансеризации, периодических и специального осмотров. Исследование физического развития проводилось по унифицированной методике (Ставицкая А.Б., Арон Д.И., 1959) с использованием основных антропометрических измерений: рост, масса тела, окружность грудной клетки, межакромиальный и межвертельный размеры, длина ног с подсчетом массо-ростового коэффициента (ИМТ), тазово-плечевого коэффициента (ТПК), индекса таза (ИТ). Половое развитие исследовано на основании измерения основных размеров таза, по динамике возникновения и степени выраженности вторичных половых признаков.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6,0» (Власов В.В., 2001).

Весь материал получен, обработан и проанализирован лично автором.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

По аналогии с другими возрастно-биологическими периодами за клинические критерии состояния репродуктивной системы новорожденных приняты показатели физического развития, соматического здоровья, состояние наружных гениталий.

**Клиническая оценка репродуктивной системы новорожденных, основные формы нарушения и их частота, перинатальные факторы риска.**

*Новорожденные девочки* на момент рождения имели следующие показатели физического развития: средняя масса тела –  $3323,5 \pm 43,4$  г, длина тела

–  $52,3 \pm 0,25$  см, окружность головки –  $33,4 \pm 0,15$  см, окружность груди –  $32,9 \pm 0,17$  см.

Число новорожденных девочек, масса тела которых была менее 3000 г составило 19,8 %, более 4000 г – 3,7%. Длина тела менее 50 см была у 9,9% девочек, более 55 см – у 9,9 %.

Среди обследованных новорожденных девочек 67,9% имели соматические заболевания. По частоте поражения на первом месте находилась патология центральной нервной системы – 67,9 на 100 девочек.

Отклонения в строении наружных половых органов выявлено у 14,8% девочек и представлено тремя основными формами: изолированное недоразвитие больших половых губ – 6,2%, недоразвитие малых половых губ – 4,9%, сочетание недоразвития малых и больших половых губ – 3,7%.

В группу риска нарушения репродуктивной системы (РНРС) новорожденных отнесены все девочки с нестандартными показателями физического развития, имеющие ту или иную соматическую патологию, ту или иную форму недоразвития наружных половых органов. Общее число девочек, у которых можно было ожидать отклонения формирования репродуктивной системы в постнатальном периоде, составило 62, а частота – 76,5 на 100 новорожденных девочек.

Весовые индексы (ВИ) факторов риска расположились следующим образом: состояние здоровья девочки (ВИ = 4,8), течение родов (ВИ = 3,4), течение беременности, от которой родилась девочка (ВИ = 3,3), возраст отца (ВИ = 1,8), возраст и профессия матери (ВИ = 1,7), масса девочки при рождении и возраст менархе матери (ВИ = 1,5), состояние здоровья матери (ВИ = 1,3).

Исследование частоты риска нарушения становления репродуктивной системы новорожденных девочек во взаимосвязи с перинатальными факторами, позволили разработать оценочно-прогностическую программу становления репродуктивной системы девочек в постнатальном периоде (табл. 1).

**Таблица 1**

Оценочно-прогностическая программа становления репродуктивной системы девочек в постнатальном периоде

Факторы	Градация факторов	НИП	Весовые индексы	Прогностический коэффициент (R)
Возраст матери на момент рождения девочки	До 20 лет	0,8	1,7	1,4
	21 – 24 года	1,1		1,9
	25 – 29 лет	0,9		1,5
	30 – 34 года	1,3		2,2
	старше 35 лет	1,3		2,2
Возраст отца на момент рождения девочки	До 20 лет	0,7	1,8	1,3
	21 – 24 года	0,8		1,4
	25 – 29 лет	1,0		1,8
	30 – 34 года	1,2		2,2
	старше 35 лет	1,1		2,0



Профессия матери на момент рождения	Домохозяйки	1,1	1,7	2,0
	Работницы предприятий	1,0		1,7
	Служащие	1,0		1,7
	Учащиеся	0,7		1,4
Здоровье матери девочки	Здорова	0,8	1,3	1,0
	Больна	1,1		1,4
Течение беременности, от которой родилась девочка	Неосложнённое	1,0	3,3	3,3
	Осложнённое	1,1		3,6
Течение родов, от которых родилась девочка	Неосложнённое	0,8	3,4	2,7
	Осложнённое	1,1		3,7
Здоровье девочки	Здорова	0,3	4,8	1,4
	Больна	1,3		6,2
Масса тела девочки при рождении	Менее 3000 г	1,3	1,5	2,0
	3001 – 3500 г	0,9		1,4
	3501 – 4000 г	0,9		1,4
	Более 4000 г	1,3		2,0

Суммарный весовой индекс (K) = 21,0

Шкала риска: минимальный риск – 0,72 – 0,87 (благоприятный прогноз)

средний риск – 0,88 – 1,03 (группа внимания)

максимальный риск – 1,04 – 1,20 (неблагоприятный прогноз)

Наибольший риск нарушения становления репродуктивной системы имеют больные девочки, родившиеся от осложнённо протекающей беременности и родов, от родителей старшего возраста, дети с нестандартными показателями физического развития. Неблагоприятными факторами являются также поздний возраст менархе матери.

*Новорожденные мальчики* при рождении имели следующие антропометрические показатели: средняя масса тела –  $3452,4 \pm 51,4$  г, длина тела -  $53,1 \pm 0,27$  см, окружность головки -  $33,7 \pm 0,14$  см, окружности груди –  $32,2 \pm 0,18$  см.

Число новорожденных мальчиков, масса тела которых была менее 3000 г составило 10,1 %, более 4000 г – 8,9 %. Длина тела менее 50 см имела место у 7,6% мальчиков, более 55 см – у 19,9%.

Соматические заболевания при рождении имели 77,2% обследованных новорожденных мальчиков. Наиболее высокая частота патологии у мальчиков, так же, как и у девочек, – это поражение центральной нервной системы, составившее 77,2 на 100 новорожденных.

Нарушение строения наружных гениталий имели 8,9% мальчиков: недоразвитие мошонки - 3,4%; гипоспадия – 3,8%, недоразвитие полового члена – 1,3%.

В группу риска нарушения репродуктивной системы (РНРС) отнесены все мальчики с нестандартными показателями физического развития, имеющие ту или иную соматическую патологию, ту или иную форму нарушения в строении наружных гениталий. Общее число мальчиков, у которых можно ожидать отклонения в становлении репродуктивной системы в постнатальном периоде составило 68, а частота – 86,1 на 100 новорожденных мужского пола, что превышает этот показатель у новорожденных девочек.

Весовые индексы факторов риска расположились следующим образом: течение беременности (ВИ = 2,8), состояние здоровья мальчика (ВИ = 2,6), возраст менархе матери (ВИ = 1,4), возраст родителей, масса тела ребёнка при рождении, состояние здоровья матери (ВИ = 1,2).

На основании исследования частоты риска нарушения становления репродуктивной системы мальчиков во взаимосвязи с факторами влияния, разработана оценочно-прогностическая программа становления репродуктивной системы мальчиков в постнатальном периоде (табл. 2).

**Таблица 2**

Оценочно-прогностическая программа становления репродуктивной системы мальчиков в постнатальном периоде

Факторы	Градация факторов	НИП	Весовые индексы	Прогностический коэффициент (R)
Возраст матери на момент рождения мальчика	До 20 лет	1,0	1,2	1,2
	21 – 24 года	1,0		1,2
	25 – 29 лет	1,0		1,2
	30 – 34 года	1,2		1,4
	старше 35 лет	1,2		1,4
Возраст отца на момент рождения мальчика	До 20 лет	0,9	1,2	1,1
	21 – 24 года	1,0		1,2
	25 – 29 лет	1,0		1,2
	30 – 34 года	1,0		1,2
	старше 35 лет	1,1		1,3
Возраст менархе матери мальчика	11 – 12 лет	0,8	1,4	1,1
	12 – 14 лет	0,9		1,3
	15 – 16 лет	1,1		1,5
	Старше 17 лет	1,2		1,7
Здоровье матери мальчика	Здорова	0,9	1,2	1,1
	Больна	1,0		1,2
Течение беременности, от которой родился	Неосложнённое	0,9	2,8	2,5
	Осложнённое	1,0		2,8

мальчик				
Течение родов, от которых родился мальчик	Неосложнённое	0,9	3,0	2,7
	Осложнённое	1,1		3,3
Здоровье мальчика	Здоров	0,5	2,6	1,3
	Болен	1,2		3,1
Масса тела мальчика при рождении	Менее 3000 г	1,2	1,2	1,4
	3001 – 3500 г	0,9		1,1
	3501 – 4000 г	1,0		1,2
	Более 4000 г	1,2		1,4

Суммарный весовой индекс (К) = 14,6

Шкала риска: минимальный риск – 0,83 – 0,91 (благоприятный прогноз)

средний риск – 0,92 – 1,01 (группа внимания)

максимальный риск – 1,02 – 1,11 (неблагоприятный прогноз)

Наиболее значимыми для риска нарушения репродуктивной системы в постнатальном периоде у мальчиков являются следующие факторы: возраст матерей старше 30 лет; возраст отцов старше 35 лет; матери, имеющие соматическую патологию; поздний возраст менархе матерей; больные мальчики, рожденные от осложненно протекающей беременности и родов, весом менее 3000 г или более 4000 г.

Таким образом, определение перинатальных факторов, влияющих на становление репродуктивной системы, отбор наиболее существенных из них по “весу” и установление связи между ними и клиническими показателями состояния репродуктивной системы явились методической основой комплексной оценки риска нарушения становления репродуктивной системы. Составленные оценочно-прогностические таблицы стали основой формирования групп повышенного риска становления репродуктивной системы новорожденных девочек и мальчиков и программы их дифференцированного наблюдения.

**Функциональная характеристика репродуктивной системы новорожденных (система гипофиз – щитовидная железа – надпочечник - гонада).**

Репродуктивная система плода находится в сложных функциональных взаимоотношениях с аналогичными системами матери и плацентой – дублиром многих материнских и плодовых функций. Методически сложно выделить из этой эндокринной иерархии репродуктивную систему плода и разработать гормональные показатели её состояния.

При исследовании функционального состояния репродуктивной системы новорожденных исходили из предположения, что содержание гормонов, характеризующих систему гипофиз – щитовидная железа – надпочечники – гонады у новорожденных, должно отличаться от материнских; между аналогичными гормонами матери и новорождённого не должно быть зависимости;

за гормональные маркёры репродуктивной системы могут быть приняты лишь те, которые имеют половые различия.

*Новорожденные девочки.* Содержание тиреотропно-тиреоидных, надпочечниковых, гонадотропно-гонадных, хориального гонадотропина в сыворотке крови матери и новорожденных девочек представлено в таблице 3.

**Таблица 3**

Показатели содержания тиреотропно-тиреоидных, надпочечниковых, гонадотропно-гонадных гормонов и хориального гонадотропина в сыворотке материнской крови и крови новорожденных девочек

Лабораторные показатели	Периферическая материнская кровь		Пуповинная кровь новорожденных девочек		P
	M	± m	M	± m	
ТТГ нмоль/л	2,95	0,41	6,46	0,69	<0,001
Т3 нмоль/л	2,56	0,25	1,65	0,18	<0,01
Т4 нмоль/л	188,41	14,43	126,87	7,76	<0,001
Кортизол нмоль/л	1477,65	188,37	482,18	61,65	<0,001
ФСГ мМЕ/мл	1,93	0,54	0,46	0,09	<0,01
ЛГ мМЕ/мл	4,15	0,87	1,25	1,32	<0,01
Пролактин мМЕ/мл	5,487,84	973,62	12356,43	1663,23	<0,001
Эстрадиол нг/мл	14705,12	2093,34	25228,27	2044,10	<0,001
Тестостерон нмоль/л	10,28	2,60	29,02	2,47	<0,001
Прогестерон нмоль/л	427,71	68,11	425,91	68,56	>0,05
ХГТ МЕ/л	20696,70	4694,07	3157,90	1143,49	<0,001

Уровень ТТГ в сыворотке материнской крови составил  $2,95 \pm 0,41$  мкМЕ/мл, что достоверно ниже, чем в сыворотке новорожденных девочек ( $6,46 \pm 0,69$  мкМЕ/мл,  $p < 0,001$ ).

Показатели Т3 в сыворотке материнской крови выше, чем в сыворотке новорожденных девочек, что составило соответственно  $2,56 \pm 0,25$  нмоль/л и  $1,65 \pm 0,18$  нмоль/л,  $p < 0,01$ .

Превышение показателей Т4 сыворотки материнской крови ( $188,41 \pm 14,43$  нмоль/л) над показателями Т4 сыворотки пуповинной крови новорожденных девочек ( $126,87 \pm 7,76$  нмоль/л) статистически достоверное,  $p < 0,001$ .

При исследовании кортизола обнаружено статистически достоверное превышение его в сыворотке материнской крови ( $1477,65 \pm 188,37$  нмоль/л) по сравнению с содержанием его в пуповинной крови новорожденных девочек ( $482,18 \pm 61,65$  нмоль/л,  $p < 0,001$ ).

При исследовании ФСГ в сыворотке крови матерей, родивших девочек, его содержание составило  $1,93 \pm 0,54$  мМЕ/мл, что выше, чем содержание ФСГ в сыворотке крови новорожденных девочек -  $0,46 \pm 0,09$  мМЕ/мл,  $p < 0,001$ .

Показатели ЛГ в сыворотке крови матери составили  $4,15 \pm 0,87$  мМЕ/мл, что достоверно выше, чем содержание в сыворотке крови новорожденных девочек ( $1,25 \pm 0,32$  мМЕ/мл,  $p < 0,01$ ).

Исследование пролактина выявило статистически достоверное превышение его в сыворотке крови новорожденных девочек ( $12356,43 \pm 1663,23$  мМЕ/мл) над показателями пролактина в сыворотке материнской крови ( $5487,84 \pm 973,62$  мМЕ/мл,  $p < 0,001$ ).

Исследование содержания эстрадиола показало, что его уровень в сыворотке материнской крови составляет  $14705,12 \pm 2093,34$  нг/мл, а в сыворотке пуповинной крови новорожденных девочек –  $25228,27 \pm 2044,10$  нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Уровень тестостерона в сыворотке крови матерей составил  $10,28 \pm 2,60$  нмоль/л, что статистически достоверно ниже, чем в сыворотке пуповинной крови новорожденных девочек –  $29,02 \pm 2,47$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Различия в показателях содержания прогестерона в сыворотке крови матерей ( $427,71 \pm 68,11$  нмоль/л) и сыворотки пуповинной крови новорожденных девочек ( $425,91 \pm 68,56$  нмоль/л) не являются статистически достоверными ( $p > 0,05$ ).

Содержание чХГ в сыворотке материнской крови составило  $20696,70 \pm 4694,07$  МЕ/л, в крови новорожденных девочек –  $3157,90 \pm 1143,49$  МЕ/л,  $p < 0,001$ .

Сравнивая аналогичные гормоны матери и новорожденного, установлена прямая средней силы связь только между эстрадиолом, тестостероном и обратная средней силы связь – между тироксином.

*Новорожденные мальчики.* Содержание тиретропно-тиреоидных, надпочечниковых, гонадотропно-гонадных, хориального гонадотропина в сыворотке крови матери и новорожденных мальчиков представлены в таблице 4.

**Таблица 4**

Показатели содержания тиретропно-тиреоидных, надпочечниковых, гонадотропно-гонадных гормонов и хориального гонадотропина в сыворотке материнской крови и крови новорожденных мальчиков

Лабораторные показатели	Периферическая материнская кровь		Пуповинная кровь новорожденных мальчиков		P
	M	± m	M	± m	
ТТГ нмоль/л	3,75	0,60	8,26	0,87	<0,001
Т3 нмоль/л	2,38	0,23	1,27	0,19	<0,001
Т4 нмоль/л	213,34	17,47	139,05	11,31	<0,001
Кортизол нмоль/л	1267,16	245,39	415,53	56,59	<0,01
ФСГ мМЕ/мл	1,31	0,42	0,95	0,15	<0,01
ЛГ мМЕ/мл	2,93	0,77	1,78	0,29	<0,01
Пролактин мМЕ/мл	7217,21	1251,05	14312,86	2316,77	<0,01
Эстрадиол нг/мл	15083,09	2445,56	24059,50	3124,67	<0,05
Тестостерон нмоль/л	24,77	5,63	30,34	3,24	<0,01
Прогестерон нмоль/л	557,52	94,33	492,87	103,21	>0,05
ХГТ МЕ/л	11951,49	4428,92	959,72	562,20	<0,05

Уровень ТТГ сыворотки крови матерей, родивших мальчиков ( $3,75 \pm 0,60$  мкМЕ/л) был достоверно ниже, чем в пуповинной крови новорожденных мальчиков ( $8,26 \pm 0,87$  мкМЕ/л,  $p < 0,001$ ).

Показатели тиреоидных гормонов у матерей и новорожденных мальчиков составили: Т<sub>3</sub> –  $2,38 \pm 0,23$  нмоль/л и  $1,27 \pm 0,19$  нмоль/л; Т<sub>4</sub> –  $213,34 \pm 17,47$  нмоль/л и  $139,05 \pm 11,31$  нмоль/л соответственно. Превышение материнских Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).

Исследование кортизола выявило статистически достоверное превышение его уровня в сыворотке крови матерей  $1267,16 \pm 245,39$  нмоль/л над показателем кортизола сыворотки пуповинной крови мальчиков –  $415,53 \pm 56,59$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ).

Исследование содержания ФСГ выявило статистически достоверное превышение его в сыворотке матерей, родивших мальчиков ( $1,31 \pm 0,42$  мМЕ/мл) по сравнению с уровнем ФСГ пуповинной крови новорожденных мальчиков ( $0,95 \pm 0,15$  мМЕ/мл,  $p < 0,01$ ).

Содержание ЛГ сыворотки крови матерей составило  $2,93 \pm 0,77$  мМЕ/мл, а в сыворотке пуповинной крови мальчиков –  $1,78 \pm 0,29$  мМЕ/мл. Превышение являлось статистически достоверным ( $p < 0,01$ ).

Содержание пролактина в сыворотке материнской крови ( $7217,21 \pm 1251,05$  мМЕ/мл) было статистически достоверно ниже его уровня в сыворотке пуповинной крови мальчиков ( $14312,86 \pm 2316,77$  мМЕ/мл,  $p < 0,01$ ).

Показатели содержания эстрадиола в сыворотке материнской крови были статистически достоверно ниже ( $15083,09 \pm 2445,56$  нг/мл), чем в пуповинной крови новорожденных мальчиков ( $24059,50 \pm 3124,67$  нг/мл,  $p < 0,05$ ).

Уровень тестостерона в сыворотке крови матерей составил  $24,77 \pm 5,63$  нмоль/л, а в сыворотке пуповинной крови мальчиков –  $30,34 \pm 3,24$  нмоль/л,  $p < 0,01$ .

При исследовании прогестерона не было обнаружено статистически достоверных различий в его содержании: в сыворотке материнской крови показатель составил –  $557,52 \pm 94,33$  нмоль/л, в сыворотке пуповинной крови новорожденных мальчиков –  $492,87 \pm 103,21$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ).

При рождении мальчиков установлена прямая средней силы взаимосвязь только между Т<sub>3</sub> матери и новорожденного.

Таким образом, параллельное исследование аналогичных гормонов матери и новорожденного с учётом пола показало, что ребёнок имеет свои собственные гормоны, отличающиеся от материнских по величине. По всей вероятности, определённая доля этих гормонов имеет плацентарное происхождение, однако другая их составляющая связана с функцией эндокринной системы плода. Это даёт основание использовать эти показатели, как стандарты при характеристике функционального состояния системы гипофиз – щитовидная железа – надпочечники – гонады плода. В пользу такого обоснования

свидетельствует отсутствие корреляций между основными аналогичными гормонами матери и новорожденного.

К моменту рождения репродуктивная система ребёнка имеет чётко выраженные признаки полового диморфизма. Клинически это проявляется в состоянии внутренних и наружных половых органов. Можно предположить, что половой диморфизм распространяется и на другие звенья репродуктивной системы, а, именно, – на функцию гипофиза и половых желёз. Доказательством такого предположения могут быть половые различия в содержании гормонов гипофиза и эндокринных желёз.

Данные о содержании тиреотропно-тиреоидных, надпочечниковых, гонадотропно-гонадных гормонов в сыворотке крови новорожденных девочек и мальчиков представлены в таблице 5.

**Таблица 5**

Содержания тиреотропно-тиреоидных, надпочечниковых, гонадотропно-гонадных гормонов и хориального гонадотропина в сыворотке пуповинной крови новорожденных девочек и мальчиков

Лабораторные показатели	Пуповинная кровь новорожденных девочек		Пуповинная кровь новорожденных мальчиков		Р
	М	± m	М	± m	
ТТГ нмоль/л	6,46	0,69	8,26	0,87	>0,05
Т3 нмоль/л	1,65	0,18	1,27	0,19	>0,05
Т4 нмоль/л	126,87	7,76	139,05	11,31	>0,05
Кортизол нмоль/л	482,18	61,65	415,53	56,59	<0,01
ФСГ мМЕ/мл	0,46	0,09	0,95	0,15	<0,01
ЛГ мМЕ/мл	1,25	1,32	1,78	0,29	<0,05
Пролактин мМЕ/мл	12356,43	1663,23	14312,86	2316,77	>0,05
Эстрадиол нг/мл	25228,27	2044,10	24059,50	3124,67	>0,05
Тестостерон нмоль/л	29,02	2,47	30,34	3,24	>0,05
Прогестерон нмоль/л	425,91	68,56	492,87	103,21	>0,05
ХГТ МЕ/л	3157,90	1143,49	959,72	562,20	>0,05

Не выявлено половых различий в содержании ТТГ:  $6,46 \pm 0,69$  мкМЕ/мл у девочек и  $8,26 \pm 0,87$  мкМЕ/мл у мальчиков ( $p > 0,05$ ).

Превышение уровня Т3 в сыворотке крови девочек ( $1,65 \pm 0,18$  нмоль/л) над уровнем Т3 мальчиков ( $1,27 \pm 0,19$  нмоль/л) было статистически незначимо ( $p > 0,05$ ).

Превышение показателей Т4 сыворотки крови новорожденных мальчиков ( $139,05 \pm 11,31$  нмоль/л) по сравнению с новорожденными девочками ( $126,87 \pm 7,76$  нмоль/л) не является статистически значимым ( $p > 0,05$ ).

Показатели кортизола сыворотки пуповинной крови новорожденных женского пола ( $482,18 \pm 61,65$  нмоль/л) статистически достоверно превыша-

ли показатели кортизола новорожденных мужского пола ( $415,53 \pm 56,59$  нмоль/л,  $p < 0,01$ ).

Обнаружено статистически достоверное превышение содержания ФСГ в сыворотке пуповинной крови новорожденных мальчиков ( $0,95 \pm 0,15$  мМЕ/мл) по сравнению с девочками ( $0,46 \pm 0,09$  мМЕ/мл,  $p < 0,01$ ).

Уровень содержания ЛГ сыворотки пуповинной крови мальчиков также статистически достоверно превышал показатели ЛГ новорожденных девочек, и составил  $1,78 \pm 0,29$  мМЕ/мл и  $1,25 \pm 0,32$  мМЕ/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Превышение содержания ФСГ и ЛГ у новорожденных мужского пола свидетельствует, на наш взгляд, о важной роли этих гормонов в формировании репродуктивной системы в антенатальном онтогенезе. Для дифференцировки половой системы по мужскому типу необходим более жёсткий контроль со стороны фетальных яичек, активность которых проявляется под действием гонадотропной стимуляции фетального гипофиза.

Превышение уровня содержания пролактина сыворотки пуповинной крови новорожденных мальчиков ( $14312,86 \pm 2316,77$  мМЕ/мл) над девочками ( $12356,43 \pm 1663,23$  мМЕ/мл) не являлось статистически достоверным ( $p > 0,05$ ).

Показатель эстрадиола у новорожденных девочек составил  $25228,27 \pm 2044,10$  нг/мл, у новорожденных мальчиков –  $24059,50 \pm 3124,67$  нг/мл ( $p > 0,05$ ).

Не обнаружено статистически достоверных различий в содержании тестостерона сыворотки пуповинной крови новорожденных девочек ( $29,02 \pm 2,47$  нмоль/л) и мальчиков ( $30,34 \pm 3,24$  нмоль/л,  $p > 0,05$ ).

Уровень прогестерона пуповинной крови девочек составил  $425,91 \pm 68,56$  нмоль/л, мальчиков –  $492,87 \pm 103,21$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, к моменту рождения у ребёнка имеются половые различия в содержании гипофизарных ФСГ, ЛГ и кортизола. Это позволяет использовать эти гормоны как маркёры состояния системы репродукции у новорожденного.

При исследовании корреляционных взаимоотношений у девочек выявлена обратная связь умеренной силы между ЛГ и тестостероном ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,036$ ). У мальчиков установлена прямая корреляционная зависимость средней силы между ЛГ и прогестероном ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,033$ ).

Таким образом, установлены половые различия в содержании ФСГ, ЛГ и кортизола у новорожденных, что позволяет использовать их как стандарты при характеристике тиреотропно-тиреоидной и гонадотропно-гонадной системы новорожденных.

**Профилактика нарушений становления репродуктивной системы девочек в постнатальном периоде на основе клинической оценки её при рождении и перинатальных факторов риска.**

Для практического использования оценочно-прогностического принципа, основанного на клинической оценке репродуктивной системы девочек при рождении и учёта перинатальных факторов риска разработана организационная и функциональная модель мониторинга, начиная с рождения. В системе



определены организационные структуры и ответственные за диспансеризуемый контингент, функциональные обязанности и основные задачи; тесты информации о состоянии репродуктивной системы и программы наблюдения.

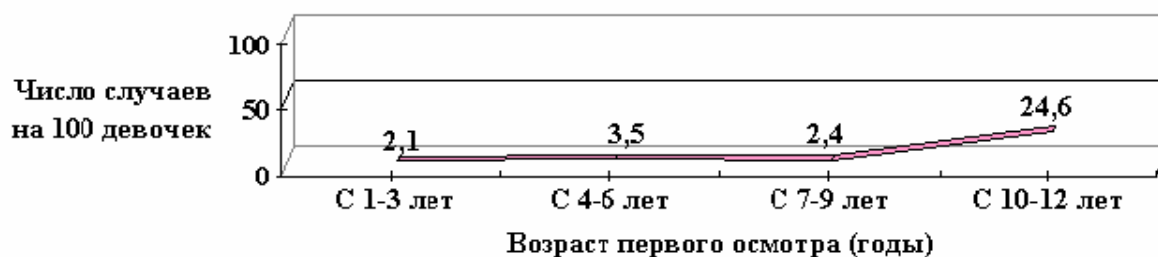
Для изучения эффективности мониторинга за становлением репродуктивной системы в постнатальном периоде обследованы 185 девочек в возрасте 14-16 лет.

При исследовании физического развития девочек-подростков обращает на себя внимание астенизация их телосложения, что подтверждается показателями всех полученных индексов. Средние величины росто-весовых показателей девочек 14-16 лет находятся на нижней границе нормы (20,4 при норме – 20-26), что говорит об отсутствии тенденции к акселерации. Отмечается уменьшение величин тазово-плечевого коэффициента, характерное для астенического (инфантильного) телосложения (0,72 при норме – более 0,87). Уменьшение индекса костного таза (101,4 при норме – более 105) свидетельствует о замедлении формирования костного таза у девочек-подростков, что также характерно для инфантильного телосложения.

Изучение менструальной функции показало, что средний возраст менархе у девочек-подростков составил  $12,8 \pm 0,06$ . При анализе становления менструальной функции девочек 14-16 лет обнаружены следующие данные: наиболее часто имели место менструации продолжительностью 3-6 дней, с интервалами между ними – 26-30 дней.

Обращает на себя внимание более высокая частота нарушений менструальной функции у девочек, наблюдавшихся после 10 лет.

Регулярное наблюдение девочек с раннего возраста позволило снизить гинекологическую заболеваемость (рис. 1).



*Рис. 1. Связь гинекологической заболеваемости девочек 14 – 16 лет с возрастом первичного осмотра гинекологом*

В структуре гинекологической заболеваемости девочек 14-16 лет преобладают: у девочек, впервые пришедших на осмотр к гинекологу до 10 лет – воспалительные заболевания наружных половых органов (вульвиты, вульвовагиниты) и синехии; у девочек, обратившихся к гинекологу позднее 10 лет – нарушения менструального цикла, альгодисменореи.

Таким образом, исследование частоты нарушений становления репродуктивной системы в постнатальном периоде во взаимосвязи с факторами риска позволили разработать оценочно-прогностическую программу. Слежение за становлением репродуктивной системы, осуществляемое с периода

новорожденности в условиях мониторинга позволило снизить частоту её нарушений и гинекологических заболеваний.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанная клиническая оценка состояния репродуктивной системы представлена показателями физического развития, соматическим здоровьем и строением наружных гениталий.

Нестандартные показатели массы тела имеют 23,5% девочек и 19% мальчиков, длины тела – 19,8% девочек и 27,5% мальчиков. Соматическая патология диагностирована у 67,9% девочек и у 77,2% мальчиков. Отклонения в строении наружных гениталий имели 14,8% девочек и 8,9% мальчиков.

2. Клиническая оценка репродуктивной системы новорожденных, основанная на оценке антропометрических показателей, соматического здоровья и состояния наружных гениталий, позволила установить частоту риска нарушений: 76,5 на 100 новорожденных девочек и 86,1 на 100 новорожденных мальчиков. Перинатальными факторами риска являются: состояние здоровых новорожденных, особенности течения беременности и родов, возраст родителей, состояние здоровья матери и возраст менархе, масса тела при рождении.

3. Оценочно-прогностическая программа становления репродуктивной системы, разработанная на основании клинической оценки состояния репродуктивной системы новорожденного во взаимосвязи с перинатальными факторами, позволила определить вероятность индивидуального риска: максимальный риск нарушения становления репродуктивной системы в постнатальном периоде имеют девочки с нестандартной массой тела, родившиеся больными от осложнённой протекающей беременности и родов, родителей старшего возраста, матерей-домохозяек, имеющих поздний возраст менархе и соматическую патологию.

4. К моменту рождения новорожденные имеют собственные гормоны (ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактин, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, эстрадиол, тестостерон, прогестерон, кортизол), отличающиеся по величине от материнских, что позволяет использовать их в качестве нормативов. Установлены половые различия в содержании ФСГ, ЛГ и кортизола, что дает возможность использовать эти гормоны как маркеры состояния системы репродукции новорожденных.

Формирование функциональных взаимоотношений между гипофизом и половыми железами новорожденного нельзя считать доказанным. Выявленная взаимосвязь между ЛГ и тестостероном у девочек и ЛГ и прогестероном у мальчиков даёт основание считать, что ЛГ играет важную роль в становлении репродуктивной системы в антенатальном периоде так же, как и в постнатальном.

5. Оптимальной организационной структурой профилактики нарушений становления репродуктивной системы в постнатальном периоде является мониторинг, в основе которого лежит динамическое наблюдение, начиная с периода новорожденности, включая последующие возрастно-биологические периоды: раннее детство, препубертатный и собственно пубертатный период.

6. Система мониторинга за становлением репродуктивной системы в постнатальном периоде тем эффективнее, чем раньше и регулярнее проводится наблюдение. При обследовании девочек в возрасте 14-16 лет установлено следующее: в случае регулярного наблюдения с возраста 1-3 года частота гинекологической заболеваемости составила 2,1; с возраста 4-6 лет – 3,5; с возраста 7-9 лет – 2,4; с возраста 10-12 лет 24,6 на 100 девочек.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Состояние репродуктивной системы новорожденных оценивать на основании показателей физического развития, соматического здоровья и состояния наружных гениталий.

2. Используя оценочно-прогностические таблицы, начиная с рождения, определять детей в группы повышенного риска по нарушению становления репродуктивной системы в постнатальном периоде.

3. В группах повышенного риска по нарушению становления репродуктивной системы в постнатальном периоде в качестве дополнительного метода исследования рекомендовать исследование гормонов оси «гипофиз-щитовидная железа-надпочечники-гонады».

4. В группах повышенного риска по нарушению становления репродуктивной системы в постнатальном периоде осуществлять динамическое наблюдение (мониторинг) начиная с периода новорожденности

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Кочергина, Ю.В. Некоторые возможности прогнозирования становления репродуктивной системы у девочек в постнатальном периоде // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии». – Томск: Изд-во СГМУ, 2003. – С. 97-99. / Соавт. Г.А. Ушакова.
2. Кочергина Ю.В. О половых различиях гонадотропно-гонадной системы новорожденных // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии». – Томск: Изд-во СГМУ, 2003. – С. 99-100. / Соавт. С.И. Елгина.
3. Кочергина Ю.В. Становление репродуктивной системы у девочек в постнатальном периоде // Материалы 5-го Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребенка 2003». – М.: Изд-во МОРАГ Экспо, 2003. – С. 434-436. / Соавт. Г.А. Ушакова, С.И. Елгина.
4. Кочергина Ю.В. Гонадотропно-гонадная система новорожденных // Материалы 5-го Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребенка 2003». – М.: Изд-во МОРАГ Экспо, 2003. – С. 422-423 / Соавт. С.И. Елгина.
5. Кочергина Ю.В. Сравнительная оценка состояния здоровья, физического и полового развития новорожденных девочек и мальчиков // Вестн. перинатологии, акушерства и гинекологии №10. – Красноярск: Изд-во КГМА, 2003. – С. 85-88 / Соавт. С.И. Елгина.

6. Кочергина Ю.В. Клинико-лабораторные показатели состояния тиреотропно-тиреоидной системы новорожденных // Вестн. перинатологии, акушерства и гинекологии №10. – Красноярск: Изд-во КГМА, 2003. – С. 110-112 / Соавт. С.И. Елгина, Г.А. Ушакова.
7. Кочергина Ю.В. Половые различия взаимосвязи гонадотропных и половых гормонов матери и новорожденного // Вестн. перинатологии, акушерства и гинекологии №10. – Красноярск: Изд-во КГМА, 2003.– С. 112-116 / Соавт. С.И. Елгина, Г.А. Ушакова.
8. Кочергина Ю.В. Гонадотропные и стероидные гормоны новорожденных. Возможность их использования как маркеров состояния их репродуктивной системы.// Материалы V российского форума «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 530.
9. Кочергина Ю.В. Определение гонадотропных и половых гормонов для оценки состояния репродуктивной системы новорожденных // «Многопрофильная больница: проблемы и решения» Материалы Всероссийской научно-практической конференции (г. Ленинск-Кузнецкий). – Новосибирск, 2003. – С. 126 / Соавт. С.И. Елгина.
10. Кочергина Ю.В. Клинико-лабораторные показатели состояния тиреотропно-тиреоидной и гонадотропно-гонадной системы новорожденных // Сборник материалов научно-практической конференции «Современные медицинские технологии в здравоохранении как эффективный путь повышения качества медицинской помощи. Решение и проблемы». – Кемерово, 2004. - С. 92-94 / Соавт. Г.А. Ушакова, С.И. Елгина, Н.М. Высево, Е.М. Семенова.
11. Кочергина Ю.В. Гормональные показатели репродуктивной системы новорожденных // Тезисы докладов 2-й научно-практической конференции врачей «Актуальные вопросы здравоохранения г. Кемерово». – Кемерово: Изд. Дом «Медицина и Просвещение», 2004. – С. 154-155 / Соавт. С.И. Елгина.
12. Кочергина Ю.В. Физическое и половое развитие новорожденных // Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. – М., 2004. – С. 71-72 / Соавт. С.И. Елгина, Г.А. Ушакова.