

ФОМИНА

Мария Михайловна

СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ  
ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново – 2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Богатова Ирина Константиновна**

**Официальные оппоненты:**

З.д.н. РФ, доктор медицинских наук,  
профессор, заведующая 2-м  
гинекологическим отделением  
ФГБУ «Научный центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Уварова Елена Витальевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник  
НИО женского здоровья НИЦ  
ФГБОУ ВО «Первый Московский  
медицинский университет имени  
И.М. Сеченова» МЗ РФ

**Кузнецова Ирина Всеволодовна**

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России, сайт: [www.niimid.ru](http://www.niimid.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Панова Ирина Александровна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ**

### **Актуальность темы исследования**

Сохранение репродуктивного здоровья нации – одна из важнейших задач государства [Адамян Л.В., Сухих Г.Т., 2015; Радзинский В.Е., 2015; Уварова Е.В., 2016]. Разработана «Концепция демографической политики Российской Федерации» на период до 2025 г.», утвержденная указом Президента Российской Федерации № 1351 от 9 октября 2007 г., одной из задач которой является укрепление репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков. Не меньшую значимость имеет недавно принятая государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (2013–2020 гг.), где выделена подпрограмма «Охрана здоровья матери и ребенка».

В настоящее время частота преждевременных родов не имеет тенденции к снижению. Проблема недоношенности имеет важное медико-социальное значение [Алямовская Г.А., 2015; Marrocchella S., 2014; Radic J.A., 2015]. У недоношенных детей около 70% патологических состояний приходится на перинатальное поражение ЦНС [Back S.A., 2015; Tataranno M.L., 2015].

Интерес представляет анализ репродуктивного здоровья подростков в поздней стадии пубертатного периода и их возможности в будущем успешно реализовать детородную функцию [Буралкина Н.А., Уварова Е.В., 2013]. Количество исследований, посвященных репродуктивному здоровью девочек, рожденных недоношенными, невелико [Матковская Л.И., 2006; Kerkhof G.F., 2010; Verkauskiene R., 2013]. В частности, отсутствуют данные об особенностях секреции лептина у девочек-подростков, рожденных недоношенными, требуют детализации вопросы связи лептина с параметрами овариального резерва. Важным представляется изучение особенностей репродуктивного здоровья при отклонениях лептинемии.

### **Степень разработанности темы**

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению овариального резерва, проблема его оценки в подростковом возрасте

с установлением диагностических критериев и их прогностической значимости в литературе представлена скудно. По данным литературы, АМГ может явиться более точным маркером репродуктивного потенциала, в том числе в подростковом возрасте [Буралкина Н.А., 2013]. Однако существует мнение, что АМГ применим в качестве маркера овариального резерва яичников только у женщин в возрасте 25 лет и старше [Lie Fong S. et al., 2012]. Важным методом оценки овариального резерва является ультразвуковой подсчет числа антральных фолликулов [Мишиева Н.Г., 2008; Christ J.P. et al., 2014]. Однако обсуждаются критерии нормальной ультразвуковой картины яичников в пубертатном периоде. Сложность заключается в дифференциальной диагностике физиологических пубертатных изменений в яичниках (нормы) и СПКЯ [Буралкина Н.А., 2013; Senaldi L., 2015]

Активно изучается влияние лептина на половое развитие девочек [Roth C.L., 2012; Gjerde E., 2015; Kwon O., 2016; Pankov Y.A., 2015;]. Гормональная функция яичников зависит от дисбаланса лептина [Татарчук Т.Ф., 2008]. Исследование зависимости овариального резерва от уровня лептинемии у девочек, рожденных недоношенными, не проводилось.

**Цель исследования:** выявить особенности репродуктивного здоровья шестнадцатилетних девочек-подростков, рожденных недоношенными, для разработки комплекса мер по оптимизации его состояния.

#### **Задачи исследования**

1. Провести анализ течения беременностей матерей и патологии неонатального периода девочек 16 лет, рожденных недоношенными, в зависимости от срока гестации при рождении.
2. Выявить влияние недоношенности на физическое и половое развитие, состояние здоровья подростков 16 лет, рожденных преждевременно.
3. Охарактеризовать состояние менструальной функции, овариального резерва, связь параметров репродуктивного здоровья с сывороточным содержанием лептина у девочек 16 лет, рожденных недоношенными.

4. Разработать способ оценки овариального резерва и алгоритм обследования пациенток 16 лет, рожденных недоношенными, для проведения своевременной профилактики нарушений репродуктивной системы.

#### **Научная новизна исследования**

Определены особенности репродуктивного здоровья девочек 16 лет, рожденных недоношенными. Для подростков, родившихся в 27-36 недель гестации, характерны: более высокий индекс массы тела, пахиморфный и брахиморфный соматотипы; варианты физического развития – дефицит роста, низкая масса тела при нормальных значениях длины тела, повышенная масса тела при нормальных значениях длины тела; нарушения менструального цикла по типу первичной олигоменореи и вторичной аменореи; более высокий индекс Ферримана-Голлвея и сывороточный уровень тестостерона; размеры матки меньше возрастной нормы, меньшая толщина эндометрия; высокий овариальный резерв и накопление факторов риска формирования синдрома поликистоза яичников. Кроме того, для девочек, рожденных в 27-33 недели беременности, характерны более поздний возраст менархе и нарушение менструального цикла по типу гиперменореи.

Выявлено, что для девочек, рожденных недоношенными с внутриутробной задержкой роста, характерен сниженный овариальный резерв, и более низкий уровень тестостерона.

Впервые у девочек, рожденных недоношенными, выявлено более высокое сывороточное содержание лептина, у них чаще отмечена гиперлептинемия. Доказано, что уровень лептина в крови девочек, рожденных недоношенными, имеет положительные коррелятивные взаимоотношения с количеством антральных фолликулов в яичниках. Впервые критерием для оценки высокого овариального резерва у девочек-подростков, родившихся недоношенными, предложено сывороточное содержание лептина более 15,81 нг/мл.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании проведенных исследований углублены и расширены представления о состоянии репродуктивного здоровья девочек-подростков,

рожденных недоношенными. В современных условиях получены новые теоретические данные о недоношенности в анамнезе как факторе риска нарушений физического, полового развития, менструального цикла, гормонального фона и овариального резерва.

В клиническую практику предложен способ оценки овариального резерва у девочек-подростков, родившихся недоношенными, по определению содержания лептина в периферической венозной крови (приоритетная справка № 2016125176 от 24.06.2016г.).

Рекомендован алгоритм обследования девочек-подростков, рожденных недоношенными, в 16 лет у гинеколога детского и юношеского возраста.

### **Методология и методы исследования**

В условиях ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор д.м.н., доцент А.И. Малышкина) проведено обследование 180 девочек 16 лет (15 лет 6 месяцев-16 лет 5 месяцев).

Основную группу составили 120 подростков, рожденных преждевременно в 27-36 недель гестационного периода. По степени недоношенности среди пациенток основной группы были выделены две подгруппы: 1) 18 девочек, рожденных в 27-33 недели беременности; 2) 102 подростка, родившихся в 34-36 недель гестации. Дополнительно в основной группе выделена подгруппа девочек, рожденных недоношенными с внутриутробной задержкой роста, - 20 подростков.

Группа сравнения представлена 60 подростками, родившимися в срок. Критерием включения служила нормальная масса тела при рождении.

Подбор пациенток проводился на базе детских поликлиник г.Иваново путем анализа амбулаторных карт. Обследование в обеих группах проводилось однократно в I фазу менструального цикла (на 5-7 день) после получения информированного согласия пациентки.

Выполнена выкопировка данных из медицинской документации (амбулаторные карты пациенток); клиническое обследование: сбор анамнеза,

измерение роста, массы тела, окружности грудной клетки, основных размеров таза, индекса массы тела, артериального давления, определение степени кожного оволосения по шкале Ферримана-Голлвея и полового созревания с помощью методики J. Tanner; гинекологический осмотр. Для оценки физического развития и гармоничности морфофункционального состояния подростков применялся центильный метод. Проводилось определение уровня гормонов иммунохемилюминесцентным методом: ФСГ, ЛГ, Пр, Е2, Т, - с помощью комплектов реактивов анализатора «Immulite 1000» на аппарате фирмы «Siemens»; измерение концентрации АМГ с помощью реактивов и расходных материалов «Beckman Coulter», лептина с помощью реактивов и расходных материалов «DVC» в периферической крови иммуноферментным методом на автоматическом ридере «EL 808». Выполнено трансабдоминальное ультразвуковое исследование половых органов с оценкой овариального резерва девочек-подростков с помощью аппарата ультразвуковой диагностики «АЛОКА-3500» (Япония). Математическая обработка полученных результатов исследования проводилась по общепринятым методам вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ “Microsoft Office 2010”, “Statistica for Windows 6.0.”, “Med Calc 7.4.4.1”. Проверка рядов данных на нормальность распределения осуществлялась с помощью критериев Колмогорова и Шапиро-Уилка. Количественное описание величин производилось с помощью подсчета среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ) и в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ( $Me$ ,  $C_{25}$ – $C_{75}$ ). Достоверность различий между показателями выборок оценивалась по t-критерию (Стьюдента) и по непараметрическим критериям Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова и Вилкоксона. Уровень значимости  $p < 0,05$  расценивался как статистически значимый. Расчет относительного риска различных факторов проводился в программе “Open Epi” с определением 95%-го доверительного интервала (ОР, 95% ДИ). Для оценки диагностической значимости показателей применялся ROC-анализ с определением AUC (area under ROC-curve), а так же уровня чувствительности и специфичности.

### **Положения, выносимые на защиту**

1 Девочки-подростки, рожденные недоношенными, составляют группу риска по развитию нарушений репродуктивной системы.

2. Для оценки овариального резерва у девочек-подростков 16 лет, родившихся преждевременно, обосновано определение сывороточного содержания лептина и проведение ультразвуковых методов исследования.

3. Алгоритм обследования пациенток 16 лет, рожденных недоношенными, предназначен для своевременного выявления девочек-подростков, имеющих предрасположенность к развитию гинекологической патологии, обусловленной высоким овариальным резервом (СПКЯ), и проведения профилактических мероприятий, направленных на улучшение их репродуктивного здоровья.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Основные результаты диссертационной работы представлены на межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (г.Иваново, 2014, 2015 гг.), межрегиональной научно-практической конференции «Медико-биологические, клинические вопросы здоровья и патологии человека» (г.Иваново, 2014 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы», (г.Москва, 2015 г.), межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Репродуктивная медицина: взгляд молодых – 2015: VI ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов» (г.Санкт-Петербург, 2015 г.), межрегиональной научно-практической конференции «VII Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов» ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (г.Санкт-Петербург, 2015 г.), Мать и Дитя 2015. XVI Всероссийском научном форуме (г.Москва, 2015 г.), международном научном форуме «VII Съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ)» (г.Москва, 2015 г.),



XXII Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной композицией «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика» (г.Москва, 2016 г.), II научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков» (г.Москва, 2016 г.), XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя - 2016» (г.Москва, 2016 г.).

Клинические исследования, анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно. Разработанный «Способ оценки овариального резерва у девочек-подростков, родившихся недоношенными» прошел предрегистрационное испытание в отделении вспомогательных репродуктивных технологий и внедрен в клиническую практику Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава Российской Федерации.

**Публикации:** по теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, 5 из которых – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Структура и объем диссертации:** диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 2 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, приложение. Библиографический указатель включает 259 источников, в том числе 124 отечественных и 135 иностранных. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 32 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При проведении антропометрии установлено, что индекс массы тела девочек, рожденных преждевременно, был достоверно выше, чем в группе подростков, родившихся в срок (21,0 (19,0-23,0) против 20,0 (21,5-22,0),

$p < 0,05$ ). Среди подростков, рожденных недоношенными, чаще наблюдались пациентки с избыточной массой тела (17,5% против 6,7%,  $p < 0,05$ ) и с дефицитом массы тела (15,0% против 5,0%,  $p < 0,05$ ), чем в группе контроля. Дети с нормальной массой тела отмечены чаще в группе девочек, рожденных в срок (88,3%,  $p < 0,01$ ). В настоящее время индекс массы тела (ИМТ) является наиболее широко используемым показателем ожирения в глобальном масштабе [Heymssfield S.V. et al., 2015]. Недоношенность – фактор риска избытка массы тела (ОР 1,315, 95% ДИ 1,068-1,619) или дефицита массы тела (ОР 1,336, 95% ДИ 1,083-1,648) в подростковом возрасте.

В иностранной литературе активно обсуждается влияние срока гестации при рождении на конституциональные особенности девочек в подростковом возрасте. У недоношенных детей чаще наблюдается инсулинорезистентность, которая может быть обусловлена внутриутробными или постнатальными неблагоприятными факторами окружающей среды, и приводит к метаболическим нарушениям и ожирению в подростковом и взрослом возрасте [Mericq V., 2009; Kaseva N. et al., 2014; Salgin B. et al, 2015]. У детей, рожденных преждевременно, также чаще наблюдаются расстройства пищевого поведения [Kistner A., 2014]. По данным литературы известно, что для девочек, рожденных ранее 37 недель гестации, характерна грацилизация телосложения, дефицит массы тела [Матковская Л.И., 2006]. Общеизвестно, что дети, рожденные с низким весом, имеют в 5-7 раз более высокий риск небольшого роста, чем дети, родившиеся в срок [ShimY.S., 2013]. С другой стороны, ряд авторов утверждает, что для подростков, рожденных преждевременно, характерна избыточная масса тела [Darendeliler F. et al., 2008; Mericq V. et al., 2009; Kaseva N. et al. , 2014; Salgin B. et al, 2015]. Только у девочек, рожденных преждевременно, встречались: дефицит роста (5,8%,  $p < 0,01$ ; ОР 1,531, 95% ДИ 1,373-1,707), низкая масса тела при нормальных значениях длины тела (5,0%,  $p < 0,02$ ; ОР 1,526, 95% ДИ 1,37-1,7), повышенная масса тела при нормальных значениях длины тела (14,2%,  $p < 0,001$ ; ОР 1,583, 95% ДИ 1,408-1,779), что подтверждает обе точки зрения. В группе пациенток, рожденных

в срок, этих вариантов физического развития не наблюдалось. В группе подростков, рожденных до 37 недель беременности, чаще, по сравнению с пациентками, родившимися в срок, отмечены пахиморфный (12,5% против 3,3%,  $p < 0,02$ ) и брахиморфный (14,2% против 5,0%,  $p < 0,05$ ) соматотипы, для которых характерна повышенная масса тела. Недоношенность является фактором риска формирования брахиморфного (ОР 1,32, 95 ДИ 1,063-1,641) и пахиморфного (ОР 1,37, 95% ДИ 1,113-1,686) соматотипов в подростковом возрасте.

Существует мнение, что низкая масса тела при рождении – это фактор риска избыточного роста волос на теле (гирсутизма) в подростковом возрасте [Hizli D. et al., 2012]. В нашем исследовании количество пациенток с повышенным ростом волос на теле в группе девочек, рожденных преждевременно, было больше, чем в группе подростков, родившихся в срок (44,2% против 18,3%,  $p < 0,001$ ). Индекс Ферримана-Голлвея у обследованных, рожденных ранее 37 недель гестации, был выше, чем у пациенток, родившихся в срок (7,0 (5,0-10,0) против 6,0 (5,0-7,0),  $p < 0,001$ ). Недоношенность является фактором риска повышенного роста волос на теле в подростковом периоде (ОР 1,434, 95% ДИ 1,184-1,736).

Средний возраст менархе подростков, родившихся недоношенными (12,8±1,6 года) и доношенными (12,8±1,1 года), в нашем исследовании достоверно не различался, но был больше ( $p < 0,01$ ) в подгруппе детей, рожденных ранее 34 недель гестации (13,1±1,2 года), по сравнению со средним возрастом менархе девочек, рожденных в 34-36 недель беременности (12,8±1,2 года). В литературе имеются противоречивые данные о возрасте менархе у девочек, родившихся ранее 37 недель гестации. Существует мнение, что низкая масса тела при рождении способствует более раннему наступлению менархе [Юрчук О.А., 2007]. В иностранной литературе есть данные, что средний возраст менархе у недоношенных девочек не отличается от среднего по популяции [Chaudhari S. et al., 2008; Shim Y.S. et al., 2013]. Также существует точка зрения, что средний возраст менархе

больше у подростков, родившихся преждевременно [Матковская Л.И., 2006].

В проведенном исследовании установлено, что у девочек, родившихся недоношенными, по сравнению с подростками, рожденными в срок, чаще наблюдались нарушения менструального цикла по типу первичной олигоменореи (24,2% против 8,3%,  $p < 0,01$ ) и вторичной аменореи (6,7% против 0,0%,  $p < 0,01$ ). Недоношенность – фактор риска развития первичной олигоменореи (ОР 1,368, 95% ДИ 1,134-1,652) и вторичной аменореи (ОР 1,588, 95% ДИ 1,411-1,787) в пубертатном периоде. В настоящее время доказано, что стойкая олигоменорея в течение 2-3 лет после менархе позволяет прогнозировать последующие нарушения менструального цикла и большую вероятность дисфункции яичников или надпочечников, развитие синдрома поликистоза яичников [Goodman N.F. et al., 2015], а также увеличивает риск кардиометаболических нарушений, метаболического синдрома и сахарного диабета II типа [Glueck C.J. et al., 2015]. По мнению ряда авторов, аменорея в подростковом возрасте часто связана с расстройством пищевого поведения, гипоталамическими нарушениями, гиперандрогенией и низким весом при рождении [Wiksten-Almströmer M., 2007; Rusyn L.P., 2014].

По нашим данным, обильные менструации наблюдались чаще у подростков, родившихся преждевременно, чем у девочек, рожденных в срок (8,3% против 1,7%,  $p < 0,05$ ). Меноррагии отмечены значительно чаще у пациенток, рожденных в 27-33 недели гестации, по сравнению с девочками, родившимися в 34-36 недель беременности (27,8% против 4,9%,  $p < 0,05$ ). Срок гестации при рождении от 27 до 33 недель является фактором риска развития меноррагии в подростковом возрасте – ОР 2,615, 95% ДИ 1,188-5,759. Доказано, что дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы мозга является ведущим патогенетическим механизмом в нарушении менструальной функции, сопровождающейся маточными кровотечениями пубертатного периода. К факторам риска возникновения меноррагии у девочек пубертатного возраста относится осложненный акушерско-

гинекологический анамнез, патология беременности и родов у матери [Ионова И.В., 2005], что мы наблюдали в нашем исследовании.

По нашим данным, сывороточное содержание тестостерона у девочек, рожденных преждевременно, было выше, чем у подростков, родившихся в срок (0,94 (0,53-1,25) нг/мл против 0,74 (0,50-1,10) нг/мл,  $p < 0,05$ ). Повышенный уровень тестостерона отмечен у 40,0% пациенток, рожденных ранее 37 недель гестации, и у 18,3% обследованных, рожденных в срок ( $p < 0,01$ ). Недоношенность является фактором риска формирования гиперандрогении (ОР 1,367, 95% ДИ 1,129-1,655) в подростковом возрасте.

У девочек, рожденных преждевременно с ЗРП, концентрация тестостерона была ниже (0,90 (0,21-1,10) нг/мл против 0,95 (0,55-1,31) нг/мл,  $p < 0,05$ ), что совпадает с данными литературы [Гончарова С.В., 2011]. Таким образом, недоношенность значительно влияет на формирование гиперандрогении в пубертатном периоде. Гиперандрогения – наиболее достоверный критерий СПКЯ у девочек [Catteau-Jonard S., 2012; Sagodi L., 2013]. Есть мнение, что функциональная яичниковая гиперандрогения является одной из форм синдрома поликистоза яичников в подростковом возрасте [Siklar Z. et al., 2007].

Согласно данным ряда авторов, у девочек с низким весом при рождении наблюдается увеличенный сывороточный уровень АМГ по сравнению с девочками, рожденными с нормальной массой тела [Kerkhof G.F. et al, 2010]. Существуют исследования, показывающие, что уровень АМГ не зависит от срока гестации при рождении [Almeida F.R. et al., 2015]. Нам удалось выявить, что в группе девочек, рожденных преждевременно, уровень АМГ был достоверно выше, чем в группе подростков, родившихся в срок (2,4 (1,54 – 3,71) нг/мл против 1,88 (1,47 – 2,35) нг/мл,  $p < 0,01$ ). АМГ более 2,5 нг/мл наблюдался значительно чаще в основной группе – у 48,3% пациенток, чем в контрольной – у 21,7% обследованных ( $p < 0,001$ ; ОР 1,436, 95% ДИ 1,179-1,749). Уровень сывороточного АМГ является точным маркером овариального резерва яичников и может применяться вместо подсчета количества

антральных фолликулов по УЗИ в качестве диагностического критерия СПКЯ [Pigny P., 2006]. Таким образом, можно предположить, что у девочек, рожденных недоношенными, чаще наблюдалась фолликулярная насыщенность яичников (высокий овариальный резерв), характерная для СПКЯ. Однако существует мнение, что АМГ применим в качестве маркера овариального резерва яичников только у женщин в возрасте 25 лет и старше [Lie Fong S. et al., 2012]. Следует отметить, что у подростков, рожденных недоношенными с ЗРП, уровень АМГ был достоверно ниже, чем у пациенток, родившихся без ЗРП (1,59 (1,00–2,33) нг/мл против 2,61 (1,82–3,73) нг/мл,  $p < 0,01$ ); у них чаще отмечен уровень АМГ менее 1,0 нг/мл (25,0% против 4,0%,  $p < 0,001$ ). Таким образом, мы подтверждаем данные литературы, что у девочек, рожденных с ЗРП, чаще наблюдается сниженный овариальный резерв [Медведева А.В., 2007; Гончарова С.В., 2011; Verkauskiene R., 2013]. Повышенный АМГ в группе подростков, родившихся недоношенными, несмотря на данные, полученные для девочек, рожденных с ЗРП, позволяет сделать вывод, что недоношенность значительно влияет на формирование высокого овариального резерва.

Известно, что размеры матки и толщина эндометрия увеличиваются в период полового созревания. Основным индуктором роста матки и эндометрия является циркулирующий эстрадиол [Hagen C.P. et al., 2015]. В литературе есть данные, что лептин способен влиять на размеры матки и толщину эндометрия. Так высокий уровень лептина наблюдается у девочек без признаков эстрогенизации. Отношение лептина к количеству жировой ткани выше в пубертатном периоде у девочек без признаков эстрогенизации, чем у взрослых женщин [Blogowska A., 2002]. Этим можно объяснить полученные нами данные, что подростки, рожденные недоношенными, чаще имели размеры матки меньше возрастной нормы по сравнению с девочками, родившимися в срок (15,8% против 3,3%,  $p < 0,01$ ). Недоношенность – фактор риска формирования размеров матки меньше возрастной нормы в подростковом возрасте – ОР 1,424, 95% ДИ 1,187-1,709. Толщина эндометрия

пациенток, рожденных преждевременно, была меньше, чем у обследованных, родившихся доношенными (5,0 (3,0-6,0) мм против 5,0 (4,0-6,0) мм,  $p < 0,05$ ).

Накопленные данные показывают, что лептин играет важную роль в контроле репродуктивной функции. В физиологических концентрациях лептин стимулирует стероидогенез и созревание фолликула, в то время как повышенное содержание лептина в сыворотке крови является независимым фактором риска для формирования СПКЯ [Cheng X., 2014; Gregoraszczyk E.L., 2015]. Есть данные, что в низкой концентрации лептин играет защитную роль против свободных радикалов в клетках яичников, в то время как в высокой концентрации этот гормон участвует в клеточной гибели [Bilbao M.G. et al., 2015]. Предполагают, что лептин увеличивает пролиферацию клеток яичников и ингибирует их апоптоз [Valladares M., 2014]. Существует мнение, что у детей, рожденных с задержкой роста, наблюдается более высокий уровень лептина в сыворотке крови [Mericq V. et al., 2009; Jeon Y.E. et al., 2013]. Концентрация лептина в сыворотке крови девочек, рожденных недоношенными, не изучалась. Результаты нашего исследования показывают, что у девочек, рожденных преждевременно, наблюдалось повышенное содержание лептина в сыворотке крови по сравнению с подростками, родившимися в срок. Уровень лептина в плазме крови более 11,09 нг/мл (гиперлептинемия) отмечен чаще у подростков, рожденных до 37 недель гестации. Уровень лептина у девочек, рожденных недоношенными с ЗРП и без ЗРП, достоверно не отличался. Недоношенность – фактор риска формирования гиперлептинемии в подростковом возрасте – ОР 1,295, 95% ДИ 1,064-1,576.

Существует предположение, что уровень лептина зависит от срока гестации при рождении. Резкое увеличение уровня этого гормона наблюдается у новорожденных, рожденных в 33-35 недель беременности, и не отмечено у глубоко недоношенных детей [Stoll-Becker S. et al., 2003]. Мы в своей работе приводим данные обследования в 16 лет: сывороточная концентрация лептина была достоверно выше в подгруппе пациенток, рожденных в 34-36 недель беременности. Кроме того, нам удалось выявить,

что уровень лептина в крови девочек, родившихся в 34-36 недель гестации, прямо пропорционально зависел от их ИМТ (положительная корреляция,  $p=0,001$ ); в подгруппе пациенток, рожденных недоношенными в 27-33 недели беременности, указанная корреляция не наблюдалась ( $p>0,05$ ).

Существует мнение, что подсчет числа антральных фолликулов является наиболее точным методом оценки овариального резерва и лучшим прогностическим критерием развития СПКЯ в подростковом возрасте [Жорданидзе Д.О., 2010; Christ J.P. et al., 2014]. При этом высокий овариальный резерв (СПКЯ) предполагается, если число антральных фолликулов на 2-5 день цикла - более 10 в каждом яичнике [Назаренко Т.А., 2009; Николаенков И.П., 2014]. Некоторые авторы считают ультразвуковым критерием СПКЯ – количество фолликулов более 15 в каждом яичнике [Жорданидзе Д.О., 2010]. Существует предположение, что недоношенность в анамнезе не влияет на количество фолликулов в яичниках [Kerkhof G.P. et al., 2010].

В нашем исследовании количество антральных фолликулов у девочек, рожденных преждевременно, в правом яичнике было 8,0 (6,0-10,0), в левом – 8,0 (6,0-11,0), что достоверно больше ( $p<0,05$ ), чем у пациенток, родившихся в срок (7,0 (5,0-9,0) и 7,0 (5,0-9,0) фолликулов соответственно). Выявлено, что количество антральных фолликулов более 10 в срезе правого яичника наблюдалось у 35,8% пациенток, родившихся преждевременно, и у 20,0% подростков, рожденных в срок ( $p<0,05$ , ОР 1,269, 95% ДИ 1,043-1,545); количество антральных фолликулов более 10 в срезе левого яичника отмечено у 36,7% девочек основной и у 21,7% подростков контрольной группы ( $p<0,05$ ; ОР 1,249, 95% ДИ 1,025-1,523). Проведен корреляционный анализ, выявлена прямая зависимость количества антральных фолликулов в яичниках от уровня лептина в крови девочек-подростков, рожденных недоношенными (положительная корреляция,  $p<0,001$ ). Для определения возможности использования показателя сывороточного уровня лептина с целью оценки состояния овариального резерва мы провели ROC-анализ. Выявлено, что сывороточное содержание лептина более 15,81 нг/мл является критическим



для диагностики высокого овариального резерва – избыточного количества антральных фолликулов, характерного для СПКЯ.

На основании полученных данных нами был разработан «Способ оценки овариального резерва у девочек-подростков, родившихся недоношенными» (приоритетная справка № 2016125176 от 24.06.2016 г.). Чувствительность метода составляет 95,2%, специфичность – 79,3%, точность – 86,0%. Способ можно использовать в практической работе в женских консультациях, гинекологических центрах и детских поликлиниках при обследовании девочек-подростков 16 лет, рожденных недоношенными.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к наблюдению девочек-подростков, рожденных недоношенными. Учитывая данные, полученные при изучении влияния гиперлептинемии у пациенток, рожденных недоношенными, на показатели овариального резерва, мы разработали алгоритм обследования этой группы пациенток в 16 лет (рис. 1).



Рисунок 1. Алгоритм обследования в 16 лет девочек-подростков, рожденных недоношенными

## ВЫВОДЫ

1. Течение беременности, акушерская тактика и осложнения родовой деятельности у матерей девочек, рожденных в 27-33 и 34-36 недель гестации отличий не имели. Для подростков, рожденных в 27-33 недели гестации, в неонатальном периоде характерны: более низкие оценки по шкале Апгар; перинатальное поражение ЦНС, церебральная ишемия II-III степени, внутрижелудочковые кровоизлияния; синдром дыхательных расстройств, анемия и конъюгационная желтуха; необходимость в лечении. Для девочек, рожденных в 34-36 недель гестации, характерно отсутствие патологии ЦНС или церебральная ишемия I степени.

2. Недоношенность является фактором риска формирования избытка (ОР 1,315) или дефицита массы тела (ОР 1,336), низкого показателя длины тела (ОР 1,531), низкой массы тела при нормальных значениях длины тела (ОР 1,526), повышенной массы тела при нормальных значениях длины тела (ОР 1,583), брахиморфного (ОР 1,32) и пахиморфного (ОР 1,37) соматотипов, дисгармоничного физического развития (ОР 1,545) у девочек в пубертатном периоде. У подростков, рожденных недоношенными масса тела, окружность грудной клетки и индекс массы тела выше. Недоношенность в анамнезе девочек-подростков является фактором риска частых простудных заболеваний (ОР 1,304) и нейроциркуляторной дистонии (ОР 1,256).

3. Для девочек-подростков недоношенность является фактором риска отягощенного гинекологического анамнеза (ОР 1,33), задержки полового развития (ОР 1,235) и повышенного роста волос на теле (ОР 1,434). Для девочек, рожденных недоношенными, характерен более высокий индекс Ферримана-Голлвея.

4. Для девочек-подростков, недоношенность в анамнезе является фактором риска первичной олигоменореи (ОР 1,368) и вторичной аменореи (ОР 1,588); гиперандрогении (ОР 1,367), повышенного уровня АМГ (ОР 1,436), сниженного уровня ФСГ (ОР 1,336); размеров матки меньше возрастной нормы (1,424); количества антральных фолликулов более 10

в срезе правого (ОР 1,269) и левого (ОР 1,249) яичников. Для девочек, рожденных недоношенными, характерны меньший диаметр наибольшего фолликула в обоих яичниках и меньшая толщина эндометрия в I фазу цикла. Для девочек, родившихся в 27-33 недели гестации, характерен более поздний возраст менархе по сравнению с подростками, рожденными в 34-36 недель беременности. Недоношенность 27-33 недели беременности является фактором риска маточных кровотечений пубертатного периода (ОР 2,615). Для девочек-подростков, рожденных недоношенными с внутриутробной задержкой роста, характерен сниженный овариальный резерв и более низкий сывороточный уровень тестостерона.

5. Недоношенность 27-36 недель гестации является фактором риска развития гиперлептинемии у девочек-подростков (ОР 1,295); концентрация лептина положительно коррелирует с количеством антральных фолликулов в яичниках. Сывороточное содержание лептина выше у пациенток, рожденных в 34-36 недель беременности, чем у девочек, рожденных в 27-33 недели гестации. Достоверные положительные коррелятивные взаимоотношения лептинемии с индексом массы тела отмечены у девочек, родившихся в 34-36 недель гестации, и отсутствуют у подростков, рожденных в 27-33 недели беременности.

6. Повышенное сывороточное содержание лептина (более 15,81 нг/мл) является маркером высокого овариального резерва (избыточного количества антральных фолликулов, характерного для СПКЯ) девочек-подростков, родившихся недоношенными.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1) Девочки-подростки, рожденные недоношенными, должны рассматриваться как группа риска по формированию нарушений репродуктивного здоровья и находиться на диспансерном наблюдении у гинеколога детского и юношеского возраста.

2) При обследовании девочек-подростков 16 лет, родившихся недоношенными, предлагается следующий алгоритм:

- определение содержания лептина в сыворотке крови;
- при повышении уровня лептина более 15,81 нг/мл овариальный резерв оценивается как высокий. Для подтверждения высокого овариального резерва следует выполнить ультразвуковое исследование внутренних гениталий. При количестве антральных фолликулов более 10 в обоих яичниках необходимо наблюдение пациентки у гинеколога детского и юношеского возраста с включением ее в группу риска на развитие СПКЯ и консультация эндокринолога;
- при количестве антральных фолликулов до 10 в обоих яичниках, а также при сывороточном уровне лептина в диапазоне от 11,09 нг/мл до 15,81 нг/мл рекомендовано наблюдение у гинеколога детского и юношеского возраста по месту жительства и консультация эндокринолога;
- при значениях лептина 11,09 нг/мл и менее - наблюдение у гинеколога детского и юношеского возраста по месту жительства.

#### **СПИСОК РАБОТ, опубликованных в рецензируемых журналах, включенных в перечень, рекомендованных ВАК РФ:**

1. Сравнительный анализ течения гестационного периода и акушерской тактики ведения женщин с преждевременными родами в 1997 и 2012 годах / **М. М. Киселева**, А. И. Малышкина, И. К. Богатова, О. К. Барсегян // Вестник Ивановской медицинской академии.– 2014. – Т. 19, № 4. – С. 79–80.
2. **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.
3. 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.
4. **Фомина, М. М.** Методы оценки состояния овариального резерва в пубертатном периоде у девочек, рожденных недоношенными (аналитический обзор)/ **М. М. Фомина**, И. К. Богатова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 5. – С. 56–65.
5. **Фомина, М. М.** Взаимосвязь лептина и овариального резерва у девочек-подростков, родившихся недоношенными / **М. М. Фомина** [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 4. – С. 64–70.

**Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций  
и тезисы докладов:**

1. **Киселева, М. М.** Особенности репродуктивного здоровья девочек-подростков 16 лет, рожденных недоношенными / **М. М. Киселева**, И. К. Богатова, Г. Н. Кузьменко // Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы: тезисы XXI Всероссийского конгресса с международным участием. – М., 2015. – С. 58–60.
2. **Киселева, М. М.** Особенности физического и полового развития девочек-подростков, родившихся недоношенными / **М. М. Киселева**, И. К. Богатова // Тезисы VII Ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов // Трансляционная медицина. – 2015. – Приложение № 2. – С. 42–43.
3. **Киселева, М. М.** Особенности репродуктивного здоровья девочек-подростков, родившихся недоношенными / **М. М. Киселева** // Репродуктивная медицина: взгляд молодых: материалы VI ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов – 2015. - СПб., 2015. – С. 20–22.
4. Особенности состояния репродуктивной системы девочек-подростков 16 лет, рожденных недоношенными / **М. М. Киселева**, И. К. Богатова, О. В. Кошкина, Т. А. Соловьева // Мать и дитя: материалы XVI Всероссийского научного форума. – М., 2015. – С. 98–99.
5. Особенности ультразвуковой картины органов репродуктивной системы девочек-подростков 16 лет, рожденных недоношенными / **М. М. Киселева**, И. К. Богатова, О. В. Кошкина, Т. А. Соловьева // VII Съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ): материалы Международного научного форума. – М., 2015. – С. 84–85.
6. Особенности ультразвуковой картины органов репродуктивной системы девочек-подростков 16 лет, рожденных недоношенными / **М. М. Фомина**, И. К. Богатова, О. В. Кошкина, Т. А. Соловьева // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии: сборник научных трудов, посвященный 35-летию со дня основания института. – Иваново: «Издательство МИК», 2015. – С. 89–92.
7. Особенности овариального резерва девочек-подростков, рожденных недоношенными / **М. М. Фомина**, И. К. Богатова, Г. Н. Кузьменко, И. Г. Попова // Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика: тезисы XXII Всероссийского конгресса с международным участием и специализированной выставочной композицией. – М., 2016. – С. 153-154.
8. **Фомина, М. М.** Клинико-лабораторная оценка состояния гиперандрогении яичникового генеза у девочек-подростков, рожденных недоношенными / **М. М. Фомина**, И. К. Богатова // Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков: материалы II научно-практической конференции с международным участием. – М., 2016. – С. 54–55.
9. **Фомина, М. М.** Особенности менструальной функции девочек-подростков, рожденных недоношенными / **М. М. Фомина**, И. К. Богатова // Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья

детей и подростков: материалы II научно-практической конференции с международным участием. – М., 2016. – С. 55–56.

10. **Фомина, М. М.** Ультразвуковая оценка овариального резерва девочек-подростков, рожденных недоношенными / **М. М. Фомина**, И. К. Богатова // Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков: материалы II научно-практической конференции с международным участием. – М., 2016. – С. 57–58.

11. Взаимосвязь лептина и овариального резерва у девочек-подростков, родившихся недоношенными / **М. М. Фомина**, И. К. Богатова, Г. Н. Кузьменко, И. Г. Попова //Мать и дитя: материалы XVII Всероссийского научного форума. – М., 2016. – С. 219.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ	антимюллеров гормон
ДИ	доверительный интервал
Е2	эстрадиол
ЗРП	задержка роста плода
ИМТ	индекс массы тела
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ОР	относительный риск
Пр	пролактин
СПКЯ	синдром поликистоза яичников
Т	тестостерон
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЦНС	центральная нервная система

