

Статья поступила в редакцию 08.10.2017 г.

Елгина С.И., Никулина Е.Н.

Кемеровский государственный медицинский университет,
Областная детская клиническая больница,
г. Кемерово, Россия

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ МАТКИ И ПРИДАТКОВ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ, РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ

Цель – определить овариальный резерв (гормонов и ультразвуковых параметров матки и придатков) у девушек-подростков, рожденных недоношенными, в сравнении с доношенными

Материалы и методы. 200 девушек-подростков 15-16 лет, рожденные недоношенными и доношенными, исследованные лабораторным, ультразвуковым, статистическим методами.

Результаты. Установлены статистически значимые различия гормональных показателей, характеризующих овариальный резерв у девушек-подростков, рожденных недоношенными в сравнении с доношенными: эстрадиол ($p = 0,0001$), антимюллеров гормон ($p = 0,0001$), ингибин В ($p = 0,0001$) ниже у девушек-подростков, рожденных недоношенными, а фолликулостимулирующий ($p = 0,0001$) и лютеинизирующий гормоны ($p = 0,0001$) – выше. Ультразвуковые па-

раметры матки и придатков также отличаются. Девушки-подростки, рожденные недоношенными, в сравнении с доношенными, имели более длинную шейку матки, меньшие размеры М-ЭХО длины и ширины матки, меньшие размеры яичников и меньшее количество фолликулов в них.

Заключение. Определен овариальный резерв у девушек-подростков, рожденных недоношенными, в сравнении с доношенными. Невынашивание беременности вносит изменения в становлении репродуктивной системы в постнатальном периоде. Установленные различия показателей овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными, свидетельствуют о наличии незрелости и гиподисфункции органов репродуктивной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: девушки-подростки, рожденные недоношенными и доношенными; показатели овариального резерва.

Yelgina S.I., Nikulina E.N.

*Kemerovo State Medical University,
Regional Children Clinical Hospital, Kemerovo, Russia*

HORMONAL AND ULTRASOUND PARAMETERS OF THE UTERUS AND APPENDAGES IN ADOLESCENT GIRLS BORN PRETERM

Objective – to estimate the ovarian reserve (hormones and ultrasound parameters of the uterus and appendages) in adolescent girls born preterm compared to full-term ones.

Materials and methods. Two hundreds adolescent girls aged 15-16 years born preterm and full-term were studied with laboratory, ultrasound, statistical methods.

Results. Statistically significant differences in hormonal indicators of ovarian reserve of adolescent girls born preterm compared to full-term girls: estradiol level ($p = 0.0001$), Anti-Mullerian hormone ($p = 0.0001$), inhibin B ($p = 0.0001$) is lower in girls born as premature infants, and FSH ($p = 0.0001$) and luteinizing hormones ($p = 0.0001$) have higher levels. Ultrasonic parameters of the uterus and appendages are also different. Adolescent girls born preterm compared to full-term ones have a longer cervix, the smaller size of M-ECHO, the length and width of the uterus, smaller ovaries and fewer follicles in them.

Conclusion. The ovarian reserve in adolescent girls born preterm compared to full-term girls was estimated. Miscarriage makes a change in the formation of the reproductive system in postnatal period. The differences specified in the parameters of ovarian reserve in adolescent girls born preterm show the immaturity and hypofunction of the reproductive system.

KEY WORDS: adolescent girls born preterm and full-term; the ovarian reserve parameters.

Запас яйцеклеток закладывается еще во внутриутробном периоде. На 16-20 неделе беременности количество этих фолликулов порядка 6-7 миллионов, большая часть которых гибнет еще до рождения девочки. К моменту родов остается примерно 2 миллиона, а к возрасту полового созревания – всего 300 тысяч. Эти фолликулы и представляют собой функциональный запас яичников (или овариальный резерв) [1].

Проблема невынашивания беременности является одной из актуальных в акушерстве. В многочисленных исследованиях на морфологическом материале показано, что при невынашивании беременности изменяются органометрические параметры и гистологическая структура органов репродуктивной системы. У плодов и новорожденных при невынашивании беременности, кроме нормопластического типа развития органов, встречаются два варианта дисхронии: с замедлением формирования и созревания органа или ретардацией и с ускорением темпов развития или гиперзрелостью. Ретардация сопровождается гиподисфункцией органа и является морфологическим субстратом синдрома задержки внутриутробного развития плода, а гиперзрелость характеризуется не только опережающими структурными преобразованиями, но и истощением компенсаторных возможностей с

последующей гиподисфункцией органа в постнатальном периоде [2, 3].

В связи с вышеизложенным, оценка овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными, является актуальной.

Цель исследования – определить овариальный резерв (гормонов и ультразвуковых параметров матки и придатков) у девушек-подростков, рожденных недоношенными, в сравнении с доношенными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с информированного согласия девушек-подростков на базе ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница», г. Кемерово. Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. Все девушки-подростки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования: ретроспективное аналитическое исследование случай-контроль. В исследование включены 200 девушек-подростков 15-16 лет. I группа – 100 девушек-подростков, рожденных недоношенными в сроке беременности от ≥ 32 до ≤ 36 не-

дели. II группа — 100 девушек-подростков, рожденных доношенными. Критерии включения в I группу: девушки-подростки, рожденные недоношенными в сроке от ≥ 32 до ≤ 36 недели, от практически здоровых матерей, не имевших соматических заболеваний либо находящихся в стадии компенсации на момент родов, проживающих на территории Кемеровской области. Критерии исключения из I группы: девушки-подростки, рожденные недоношенными, от матерей с соматической патологией в стадии декомпенсации на момент родов, приезжих. Критерии включения во II группу: девушки-подростки, рожденные доношенными, от практически здоровых матерей, не имевших соматические заболевания, либо находящихся в стадии компенсации на момент родов, проживающих на территории Кемеровской области. Критерии исключения из II группы: девушки-подростки, рожденные доношенными, от матерей с соматической патологией в стадии декомпенсации, приезжих.

По возрасту женщин-матерей группы были сопоставимы, средний возраст — $26,21 \pm 5,31$ и $26,81 \pm 4,72$ лет ($p = 0,9201$), соответственно. Однако беременность у матерей девушек-подростков, рожденных недоношенными, чаще была первой ($p = 0,0388$), протекала на фоне угрозы прерывания ($p = 0,0002$).

Срок беременности недоношенных девушек-подростков при рождении устанавливался на основании анамнестических данных, а также путем выкипировки данных из амбулаторных карт (выписок из истории родов).

Исследованы основные гормональные показатели овариального резерва и ультразвуковые параметры матки и придатков.

Объектом исследования на гормоны была сыворотка крови. Забиралась венозная кровь на 2-3 день менструального цикла. Всего взято 200 проб. Общее количество гормональных исследований — 1000.

Для определения состояния овариального резерва определяли концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (E2), антимюллерового гормона (АМГ), ингибина В методом ИФА и набора тест-систем ELISA и исследование ультразвуковых маркеров — объема яичников и числа антральных фолликулов в срезе аппаратом «Алюка 630» с использованием трансабдоминального датчика. Проведен сравнительный анализ в параллельных группах результатов сывороток крови и ультрасонограмм девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными (соответственно 100 и 100).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177) и StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от вида распределения признака применялись различные алгоритмы статистического анализа. Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %). Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее значение (M) и стандартное отклонение (s) признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили) в случае распределения величин отличного от нормального. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности (χ^2). При частотах меньше 5 применялся двусторонний точный критерий Фишера p (Fisher exact p). Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95% ДИ относительных частот. Если ДИ не перекрываются, то различия частот можно считать статистически значимыми (с уровнем значимости 0,05). Если интервалы перекрываются, то различия статистически не значимы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гормональные показатели овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, представлены в таблице 1.

При сравнении показателей между девушками-подростками, рожденными недоношенными и доношенными, выявлены различия в концентрации всех гормонов, характеризующих овариальный резерв: эстрадиол ($p = 0,0001$), антимюллеров гормон ($p = 0,0001$), ингибин В ($p = 0,0101$) ниже у девушек-подростков, рожденных недоношенными, а фолликулостимулирующий ($p = 0,0001$) и лютеинизирующий гормоны ($p = 0,0001$) — выше.

Ультразвуковые параметры матки и придатков у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, представлены в таблицах 2, 3 и 4.

Сведения об авторах:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

НИКУЛИНА Елена Николаевна, врач акушер-гинеколог, ГАУЗ КО «ОДКБ», г. Кемерово, Россия. E-mail: impossible2005@mail.ru

Information about authors:

YELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of department of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail elginas.i@mail.ru

NIKULINA Elena Nikolaevna, obstetrician-gynecologist, Regional Children Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail impossible2005@mail.ru

Таблица 1

Гормональные показатели, характеризующие овариальный резерв яичников у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными

Table 1
Hormonal indicators characterizing the ovarian reserve of ovaries in adolescent girls born prematurely and full-term

Показатель	Девушки-подростки		p
	Рожденные недоношенными (n = 100)	Рожденные доношенными (n = 100)	
ФСГ, мМЕ/л	13,94 [10,06 - 20,16]	6,35 [4,42 - 11,96]	0,0001
ЛГ, мМЕ/л	11,31 [9,13 - 13,41]	7,21 [5,35 - 9,86]	0,0001
Эстрадиол, пг/мл	49,0 [31,0 - 59,0]	51,5 [48,0 - 72,0]	0,0001
Антимюллеров гормон, нг/мл	0,78 [0,03 - 1,96]	4,80 [2,20 - 6,23]	0,0001
Ингибина В, мМЕ/л	34,5 [29,4 - 43,3]	46,65 [39,1 - 52,5]	0,0001

Примечание (здесь и далее): p - достигнутый уровень значимости различий между показателями у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными.

Note (hereinafter): p - the achieved level of significance of the differences between the indices of adolescent girls born prematurely and full-term.

Девушки-подростки, рожденные недоношенными и доношенными, имели статистически значимые различия большинства ультразвуковых параметров матки и придатков. Девушки-подростки, рожденные недоношенными, в сравнении с рожденными доношенными, имели более длинную шейку матки, меньшие размеры М-ЭХО, длины, толщины и ширины матки; меньшие размеры яичников (длины и толщины) и меньшее количество фолликулов в них.

ВЫВОДЫ

Проведена оценка состояния овариального резерва у девушек-подростков, рожденных недоношенными, в сравнении с доношенными. Невынашивание беременности вносит изменения в становлении репродуктивной системы в постнатальном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование основных звеньев репродуктивной системы девушек-подростков начинается с раннего эмбрионального периода [4-7]. Заболевания перинатального периода являются факторами риска нарушений репродуктивной системы в период ее становления [8-10].

В последние годы в медицинской литературе большое внимание уделяется медико-социальным факто-

Таблица 2

Ультразвуковые параметры матки у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными

Table 2
Ultrasonic parameters of the uterus in adolescent girls born prematurely and full-term

Показатель	Девушки-подростки		p
	Рожденные недоношенными (n = 100)	Рожденные доношенными (n = 100)	
Длина шейки матки, мм	22,0 [21,0-23,0]	19,0 [16,0-22,0]	0,0001
Толщина эндометрия, мм	7,0 [5,0-8,0]	7,0 [6,0-8,0]	0,4598
М-эхо, мм	6,0 [6,0-7,0]	9,0 [7,0-10,0]	0,0001
Длина матки, мм	40,0 [39,0-42,0]	44,0 [42,0-45,0]	0,0001
Ширина матки, мм	39,0 [38,0-40,0]	41,0 [40,0-42,0]	0,0001
Толщина матки, мм	30,0 [29,0-31,0]	32,0 [31,0-32,9]	0,0001

рам формирования репродуктивного здоровья у девушек-подростков как будущих матерей [11-15].

Невынашивание беременности является актуальной проблемой акушерства и перинатологии. Частота невынашивания беременности составляет 10-25 % от всех беременностей, 6-10 % – преждевременные роды. Несмотря на ее медико-социальную значимость, состояние репродуктивного здоровья у девушек-подростков, рожденных недоношенными, изучено недостаточно.

Базисными исследованиями овариального резерва у девушек-подростков, рожденных доношенными, явились гормональные показатели и ультразвуковые параметры матки и придатков.

Установлены статистически значимые различия гормональных показателей, характеризующих овариальный резерв у девушек-подростков, рожденных недоношенными, в сравнении с доношенными: эстрадиол (p = 0,0001), антимюллеров гормон (p = 0,0001), ингибин В (p = 0,0001) ниже у девушек-подростков, рожденных недоношенными, а фолликулостимулирующий (p = 0,0001) и лютеинизирующий гормоны (p = 0,0001) – выше. Ультразвуковые параметры матки и придатков также отличаются. Девушки-подростки, рожденные недоношенными, в сравнении с доношенными, имели более длинную шейку матки, меньшие размеры М-ЭХО длины и ширины матки; меньшие размеры яичников и меньшее количество фолликулов в них.

Все это свидетельствует о наличии незрелости и гиподисфункции органов репродуктивной системы у девушек-подростков, рожденных недоношенными.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта финансовых и иных интересов.

Финансирующие организации

Тест-системы для гормональных исследований оплачены ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница», г. Кемерово, Россия.

Таблица 3
Ультразвуковые параметры правого яичника у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными
Table 3
Ultrasound parameters of the right ovary in adolescent girls born prematurely and full-term

Показатель	Девушки-подростки		p
	Рожденные недоношенными (n = 100)	Рожденные доношенными (n = 100)	
Длина яичника, мм	30,0 [29,0-31,0]	31,0 [30,0-32,0]	0,0015
Толщина яичника, мм	21,0 [20,0-23,0]	22,0 [21,0-23,0]	0,0168
Ширина яичника, мм	22,0 [21,0-24,0]	23,0 [21,0-24,0]	0,6190
Размеры фолликулов в яичнике, мм	5,0 [4,0-6,0]	6,0 [5,0-7,0]	0,0001
Количество фолликулов в яичнике	5 [4-5]	5 [5-6]	0,0039

Таблица 4
Ультразвуковые параметры левого яичника у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными
Table 4
Ultrasonic parameters of the left ovary in adolescent girls born prematurely and full-term

Показатель	Девушки-подростки		p
	Рожденные недоношенными (n = 100)	Рожденные доношенными (n = 100)	
Длина яичника, мм	31,0 [30,0-31,0]	32,0 [31,0-33,5]	0,0001
Толщина яичника, мм	21,0 [20,0-22,0]	20,0 [19,0-21,0]	0,0003
Ширина яичника, мм	22,0 [20,0-23,0]	22,0 [19,0-24,0]	0,4528
Размеры фолликулов в яичнике, мм	5,0 [5,0-6,0]	5,5 [5,0-6,0]	0,0698
Количество фолликулов в яичнике	5 [4-5]	8 [7-9,0]	0,0001

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Shtel NN, Lysiak DS. Pregnancy, childbirth and neonatal status in women with impaired formation of the reproductive system. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2011; 41: 62-65. Russian (Штель Н.Н., Лысяк Д.С. Беременность, роды и состояние новорожденных у женщин с нарушением становления системы репродукции //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011. № 41. С. 62-65.)
2. Markovsky VD, Kupriyanova LS. Morphological features of the ovaries of the fetuses whose mothers had complicated pregnancy. *The Tavria Medical and Biological Bulletin*. 2013; 16(1): 61. Russian (Марковский В.Д., Куприянова Л.С. Морфологические особенности яичников плодов от матерей с осложненной беременностью //Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16, № 1. С. 61.)
3. Ryjavskaia IB. Histophysiological characteristics of the neonates' ovaries - normal and in complicated gestation process: extended abstract of cand. med. sci. Vladivostok, 2008. 45 p. Russian (Рыжавская И.Б. Гистофизиологическая характеристика яичников новорожденных в норме и при осложненном гестационном процессе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2008. 45 с.)
4. Sukhikh GT, Serov VN, Baranov II. The Research Centre of Obstetrics and Gynecology is 70 years old. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 2: 3-8. Russian (Сухих Г.Т., Серов В.Н., Баранов И.И. Научному центру акушерства и гинекологии – 70 лет //Акушерство и гинекология. 2014. № 2. С. 3-8.)
5. Uvarova EV, Buraklina NA. Current ideas about the reproductive health of girls. (Review). *Reproductive health of children and adolescents*. 2010; 2: 36-38. Russian (Уварова Е.В., Бураклина Н.А. Современные представления о репродуктивном здоровье девочек (обзор литературы) //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010. № 2. С. 36-38.)
6. Apykhtina NA, Elgina SI. Reproductive health of adolescent girls in the Kemerovo region. Abstracts of the 2nd Scientific-practical Conference with International Participation National and International Experience in the Reproductive Health Care of Children and Adolescents. *Reproductive health of children and adolescents*. 2016; 2: 30-31. Russian (Апыхтина Н.А., Елгина С.И. Репродуктивное здоровье девочек-подростков Кемеровской области. Тезисы 2-й науч.-практ. конф. с междунар. участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков //Репродуктивное здоровье детей и подростков». 2016. № 2. С. 30-31.)
7. Gurieva VA, Kurakina VA, Voloshchenko LG. Assessment of ovarian reserve and prognostic significance of damaging factors in adolescent girls with secondary amenorrhea. *Reproductive health of children and adolescents*. 2012; 3: 33-41. Russian (Гурьева В.А., Куракина В.А., Волощенко Л.Г. Оценка овариального резерва и прогностической значимости повреждающих факторов у девочек-подростков с вторичной аменореей //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012. № 3. С. 33-41.)
8. Gasparov AS., Dubinska ED., Titov ED. Biochemical markers for the assessment of the ovarian reserve. *Gynecology*. 2014; 3: 60-63. Russian (Гаспаров А.С., Дубинска Е.Д., Титов Е.Д. Биохимические маркеры оценки овариального резерва //Гинекология. 2014. № 3. С. 60-63.)
9. Kokhno NI, Makieva MI, Uvarova EV, Timofeeva LA. New facilities for pelvic ultrasound in girls in the neonatal period. *Children and Adolescents' reproductive health*. 2014; (2): 28-39. Russian (Кохно Н.И., Макиева М.И., Уварова Е.В., Тимофеева Л.А. Новые возможности ультразвукового исследования органов малого таза у девочек в период новорожденности //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. № 2. С. 28-39.)
10. Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Belozertseva EP. Dysmenorrhea, premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in female students. *Reproductive health of children and adolescents*. 2012; 1: 22-28. Russian (Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Белозерцева Е.П. Дисменорея, предменструальный синдром и синдром предменструального дисфорического расстройства у девушек-студенток //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012. № 1. С. 22-28.)
11. Buralkina NA, Uvarova EV. Parameters of the ovarian reserve in adolescent girls with disorders in the menstruation rhythm. *Reproductive health of children and adolescents*. 2013; 3: 42. Russian (Буралкина Н.А., Уварова Е.В. Параметры овариального резерва у девочек-подростков с нарушением ритма менструаций //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 3. С. 42.)
12. Oktay K, Bedoschi GJ. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in postpubertal female children at risk for premature ovarian failure due to accelerated follicle loss in Turner syndrome or cancer treatments. *Pediatr. Adolesc. Gynecol*. 2014; (2): 21-24.
13. Dankova IV, Goncharova SV. The peculiarities of physical development and ovarian reserve in adolescent girls born with intrauterine growth retardation. *Reproductive health of children and adolescents*. 2013; 4: 114-124. Russian (Данькова И.В., Гончарова С.В. Особенности физического развития и овариального резерва у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного развития //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 4. С. 114-124.)
14. Jahanfar S. Webinars with Iranian PhD reproductive health students across the world. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2012; 119: 199.

15. Thomas-Teinturier C, Allodji RS, Svetlova E, Frey MA, Oberlin O, Millischer AE et al. Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood. *Reprod.* 2015; 30: 14-17.

* * *