

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ивановский научно-исследовательский институт
материнства и детства имени В. Н. Городкова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ФОМИНА

Мария Михайловна

**СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ
ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
БОГАТОВА Ирина Константиновна

Иваново – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	10
1.1. Преждевременные роды как фактор, влияющий на состояние здоровья детей.....	10
1.2. Физическое и половое развитие в пубертатном периоде, репродуктивное здоровье.....	13
1.3. Методы оценки состояния репродуктивного здоровья в пубертатном периоде.....	17
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1. Организация работы и характеристика объекта исследования.....	28
2.2. Методы исследования.....	29
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПОДРОСТКОВ.....	34
3.1. Клиническая характеристика течения гестационного периода у матерей обследованных девочек.....	34
3.2. Клиническая характеристика течения неонатального периода у девочек-подростков, рожденных недоношенными.....	40
3.3. Клиническая характеристика девочек-подростков 16 лет, рожденных недоношенными.....	46

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ.....	77
4.1. Стандартные методы оценки овариального резерва.....	77
4.2. Взаимосвязь лептина и овариального резерва в подростковом возрасте у девочек, рожденных недоношенными.....	83
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	90
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сохранение репродуктивного здоровья нации – одна из важнейших задач государства (Сухих Г.Т., Адамян Л.В., 2016; Радзинский В.Е., 2015; Сибирская 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. Возникает разнообразное по степени тяжести и клиническим проявлениям повреждение головного мозга (Tataranno M.L., 2015; Back S.A., 2015).

В последние годы активно изучается влияние лептина на половое развитие девочек. Лептин способен стимулировать секрецию α -субъединицы фолликулостимулирующего гормона гипофизом. Очень низкие его концентрации могут активировать секрецию гонадотропин-рилизинг гормона из медиобазального гипоталамуса (Roth C.L., 2012). Отмечена связь между увеличением секреции лептина и началом повышения активности системы гипоталамус-гипофиз-гонады в пубертатный период и в последующие этапы жизни женщины (Pankov Y.A., 2015). Аномалия гипоталамических рецепторов, возникшая в результате перинатального поражения ЦНС, приводит к потере чувствительности к лептину. Резистентность может возникать на уровне

гематоэнцефалического барьера и гипоталамических рецепторов (Gjerde E., 2015; Kwon O., 2016).

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 научных работ, посвященных репродуктивному здоровью девочек, рожденных недоношенными, невелико (Матковская Л.И., 2006; Kerkhof G.F., 2010; Verkauskiene R., 2013).

Исследование зависимости овариального резерва от уровня лептинемии у девочек II стадии пубертатного периода, рожденных недоношенными, не проводилось. Эта проблема представляется актуальной и своевременной.

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

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.

Практическая значимость исследования

Разработан способ оценки овариального резерва у девочек-подростков 16 лет, 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.

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.

Личный вклад автора

Автором лично проведены отбор и обследование пациенток, заполнены карты обследования, выполнена статистико-математическая обработка полученных данных, анализ и описание полученных результатов, сформулированы выводы, основные положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 — «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанный «Способ» прошел предрегистрационное испытание в отделении вспомогательных репродуктивных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава Российской Федерации.

На основании проведенного исследования разработан и внедрен в клиническую практику Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава Российской Федерации алгоритм обследования девочек-подростков, рожденных недоношенными, в 16 лет.

Апробация работы

Основные результаты исследований докладывались и обсуждались на межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (г. Иваново, 2014 г.), 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 «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2015», (г. Иваново, 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.), XVI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (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.).

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

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, главу материала и методов, 2 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений. Библиографический указатель включает 259 источников, в том числе 124 отечественных и 135 иностранных. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 32 рисунками.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Преждевременные роды как фактор, влияющий на состояние здоровья детей

Преждевременные роды – актуальная медико-социальная проблема, привлекающая внимание многих исследователей во всем мире. По данным литературы, частота преждевременных родов колеблется от 7 до 25% от числа всех беременностей и значительно влияет на демографические показатели [87, 97].

С 2012 года в России преждевременными считаются роды, произошедшие на сроке от 22 до 37 недель беременности (от 154 до менее 259 дней). Преждевременные роды делят по срокам гестации на очень ранние преждевременные роды — 22-27 недель, ранние преждевременные роды — 28-33 недель и преждевременные роды — 34-37 недель, что связано с особенностями акушерской тактики и исходами родов. По результатам научных исследований, около 5% преждевременных родов происходит при сроке беременности до 28 недель, около 15% — в 28-31 недель, около 20% — в 32-33 недель, 60-70% — в 34-37 недель [99].

В настоящее время преждевременно родившиеся дети составляют 3-16% от всех новорожденных. По данным Госкомстата РФ (2009), частота рождения детей с низкой массой тела в России составляет 4,0-7,3% по отношению к числу всех родившихся. По данным Отдела мониторинга здоровья населения, в 2008-2010гг. частота рождения детей с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) в г. Москве составила 0,1-0,3%, с очень низкой массой тела (ОНМТ) - 0,8-0,9%. В США (2006) низкий вес при рождении был отмечен у 8,3% новорожденных, ОНМТ - у 1,48% новорожденных. В европейских странах (2008) от 1,1 до 1,6% детей рождаются глубоконедоношенными (< 33 недель гестации) [46].

Во многих перинатальных центрах страны созданы условия для выхаживания недоношенных детей. Благодаря развитию технологий детской

реанимации и интенсивной терапии, оптимизации перинатальной помощи, в последние годы показатели выживаемости детей с ОНМТ и ЭНМТ улучшились [83]. В результате появилась новая проблема, касающаяся дальнейшего развития этого контингента детей, а также их медицинского обслуживания [23, 225].

По данным литературы, недоношенные дети имеют целый ряд анатомо-физиологических особенностей, которые не могут не отразиться на особенностях их физического и морфофункционального развития, состоянии их здоровья [39, 174].

По мнению ряда авторов, перинатальная патология занимает особое место среди факторов риска нарушений репродуктивной системы [57, 107, 112].

Известно, что перинатальное поражение центральной нервной системы занимает значительное место среди патологии детей, родившихся недоношенными, в связи с высокой распространенностью и разнообразием клинических проявлений [12]. Заболевания нервной системы занимают первое место среди причин инвалидности у таких детей [74]. Перинатальное поражение центральной нервной системы (ПЭП) является одной из основных причин патологического изменения нервно-психического статуса на первом году жизни и в последующие возрастные периоды с развитием задержки статико-моторного развития и высших психических функций [92]. По данным литературы, комплексная оценка нервно-психического развития показала необходимость длительного проспективного наблюдения за детьми с перинатальным поражением ЦНС легкой и средней степени тяжести. Дети с перинатальным поражением ЦНС в анамнезе составляют группу риска по развитию задержки в становлении речевой функции, когнитивном развитии и нарушениям в эмоционально-волевой и коммуникативно-адаптивной сферах [5].

В настоящее время доказано, что этиологически различные повреждения нервной ткани (гипоксия-ишемия, травма, инфекции) вызывают сложные нарушения в виде изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера с элиминацией в кровь нейроспецифических белков, обладающих высокой антигенностью [34]. Воздействие широкого спектра факторов «перинатального

риска», таких как гипоксия-ишемия, родовая травма, неонатальные кардиореспираторные и метаболические дисфункции, врожденные инфекции и ряд других, вызывает нарушение мембранных функций астроцитов и эндотелиоцитов церебральных капилляров, формирующих гематоэнцефалический барьер [22, 47].

Термин «гематоэнцефалический барьер» был предложен Л.С. Штерн и Р. Готье в 1921г. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) принадлежит к числу внутренних или гистогематических барьеров, которые отгораживают непосредственно питательную среду отдельных органов от универсальной внутренней среды – крови. ГЭБ – это комплексный физиологический механизм, находящийся в центральной нервной системе на границе между кровью и нервной тканью и регулирующий поступление из крови в цереброспинальную жидкость и нервную ткань циркулирующих в крови веществ [2]. Регуляция функций гематоэнцефалического барьера осуществляется высшими отделами ЦНС и гуморальными факторами. Значительная роль в регуляции отводится гипоталамо-гипофизарной адреналовой системе. В нейрогуморальной регуляции гематоэнцефалического барьера важное значение имеют обменные процессы, в частности в ткани мозга. При различных видах церебральной патологии, в том числе перинатальном поражении ЦНС, возникает необходимость искусственного снижения уровня проницаемости гематоэнцефалического барьера [89].

По данным литературы, женские и мужские половые гормоны задействованы в развитии и созревании центральной нервной системы, половой дифференцировке головного мозга [198]. Различные виды гормонов проникают из крови в ткань мозга через гематоэнцефалический барьер путем пассивного или активного транспорта в зависимости от их структуры [259].

Таким образом, можно предположить, что при изменении проницаемости гематоэнцефалического барьера у недоношенных детей вследствие перенесенной перинатальной энцефалопатии могут возникать нарушения становления репродуктивной системы, имеющие отдаленные последствия.

1.2. Физическое и половое развитие в пубертатном периоде, репродуктивное здоровье

Пубертатный период – критический и важный по последствиям для физиологии и морфологии девочки, ее репродуктивного здоровья [110].

По данным литературы, для детей европейской популяции и США в 95% случаев пубертат наступает в возрастном интервале от 8 до 13 лет у девочек и от 9 до 14 лет у мальчиков [38].

Выделяют два периода в процессе полового созревания девочек: препубертатный - с 8 лет до менархе и пубертатный: первая фаза (подростковый период) – с менархе до 16 лет; вторая фаза (юношеский период) – с 16 до 18 (20) лет [104]. Таким образом, подростковый период длится от начала полового созревания до наступления физиологической и социальной зрелости. В течение этого отрезка времени формируются вторичные половые признаки, происходит физическое развитие женского организма, репродуктивная система достигает зрелости. Организм девочки превращается в организм женщины, способной к воспроизведению, как с физиологической, так и с психологической точки зрения [35]. До завершения периода полового созревания даже при установившемся регулярном менструальном цикле репродуктивная система обладает значительной лабильностью и особо чувствительна к воздействию неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов [90]. Основным клиническим проявлением патологии пубертата являются нарушения менструальной функции. Причины таких нарушений многообразны. Они могут быть генетическими или стать следствием повреждения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в различные периоды развития девочки (антенатальный, нейтральный, препубертатный, пубертатный) [124].

Физическое развитие – совокупность морфологических и функциональных свойств организма, характеризующих процесс его роста и созревания. Оно имеет огромное социальное и медицинское значение. Эксперты Всемирной организации

здравоохранения (ВОЗ) определяют показатели физического развития как один из основополагающих критериев в комплексной оценке состояния здоровья ребенка. Помимо этого, гармоничное физическое развитие – показатель дееспособности ребенка и его выносливости [46].

Большое количество работ посвящено изучению конституции человека, современная медицина предоставляет возможности комплексной оценки физического статуса организма человека в различные периоды его онтогенетического развития, в том числе в пубертатном периоде [30, 49, 57]. Выявление закономерностей физического развития детей и подростков имеет большое значение для решения проблемы предупреждения и снижения заболеваемости и организации их диспансерного наблюдения в подростковом возрасте [31].

Для составления обобщенной характеристики той или иной группы необходимо проведение индивидуальной оценки физического развития, так же как без знания средних показателей физического развития, свойственных данному возрасту, полу, нельзя объективно оценить физическое развитие каждого в отдельности [240]. Известно [11], что физическое развитие - это сложный биологический процесс, который происходит непрерывно. На каждом этапе биологического развития характеризуется антропометрическими особенностями, которые могут изменяться под влиянием различных факторов [56].

По данным литературы, процессы, происходящие в России в современных социально-экономических условиях, требуют углубленного изучения физического развития населения. Наряду с данными об отсутствии изменений темпов соматического и моторного развития, есть указания на увеличение частоты дисгармоничного физического развития [13].

Известно, что с физическим развитием тесно связано половое созревание, которое характеризует уровень биологического развития организма. Половое развитие отражает степень зрелости нейроэндокринных механизмов регуляции физиологических перестроек в пубертатный период. Нейрогуморальные процессы, происходящие в период полового созревания, приводят к изменению

функционирования всех физиологических систем. Отмечается гиперактивация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, повышается гормональная активность яичников. Гормоны половых желез по принципу обратной связи влияют на деятельность нервной системы [24, 118].

В литературе имеются данные о том, что на физическое и половое развитие оказывают влияние многие факторы: наследственность, гестационные и неонатальные осложнения, хронические соматические заболевания, географические, климатические, экологические, социальные (курение, употребление алкоголя, наркотиков), гигиенические и другие [35, 58, 111].

Существует мнение, что половое развитие девочек, родившихся преждевременно, в препубертатном и пубертатном периодах имеет свои особенности [25].

Ряд авторов отмечают, что даже при нормальном течении периода полового созревания, организм подростка находится в значительном напряжении, связанным не только с гормональной перестройкой. Кроме приспособительных реакций, связанных с гендерной самоидентификацией, обусловленной физиологическими изменениями (вторичные половые признаки), происходит социально-психологическая адаптация. В случаях отставания (ретардация), или ускорения (акселерация), или нарушения синхронности развития организма (асинхронное развитие, десинхроноз) адаптационное напряжение систем организма подростка существенно усиливается [78].

Репродуктивное здоровье – широкое понятие, включающее в себя состояние полного физического, умственного и социального благополучия во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, её функций и процессов, включая воспроизводство и гармонию в психо-социальных отношениях в семье (ВОЗ). В последние годы в отечественной литературе в отношении подростков появился термин «репродуктивный потенциал», под которым авторы понимают определенный уровень физического и психического состояния, который, при достижении социальной зрелости, определит качество здоровья рожденного поколения [54].

По данным государственного доклада «Молодежь Российской Федерации: положение, выбор пути» (2000), 36% подростков серьезно обеспокоены своим здоровьем. В среднем лишь 40% молодежи 16–18 лет определяют свое здоровье как хорошее, плохим свое здоровье считают 5% молодых людей. Здоровье занимает второе ранговое место (49,4%) после хороших взаимоотношений в семье (63,8%) среди жизненных ценностей школьников [77].

Одним из основных показателей репродуктивного здоровья девочек является распространенность гинекологической патологии в популяции [41].

По литературным данным, за период с 2000 года по 2008 год численность детей в возрасте 15-17 лет сократилась почти на 30% – с 7543 тыс. человек до 5274 тыс. человек в 2008 году (Росстат, 2009). Распространенность гинекологических заболеваний среди девушек младше 18 лет в среднем равна 190‰, а в отдельных регионах достигает 550‰ [61]. Частота гинекологических заболеваний в подростковом возрасте колеблется от 7,1 до 64,3% [51]. По данным Всероссийской переписи населения России (2008 г.), доля здоровых девочек и девушек в стране не превышает 6% [1]. Согласно статистике Всероссийской детской диспансеризации 2008г., каждый пятый подросток в России лишен возможности когда-либо иметь детей [27]. Девочки, родившиеся преждевременно, достоверно чаще своих сверстниц, родившихся доношенными, страдают гинекологическими заболеваниями [65].

По мнению ряда авторов, наиболее часто встречающейся патологией подросткового возраста является нарушение ритма менструаций по типу редких менструаций с тенденцией к их прекращению, а также нарушения по типу маточных кровотечений пубертатного периода, в том числе на фоне формирования синдрома поликистоза яичников. Указанные нарушения репродуктивного здоровья могут в будущем приводить к развитию эндокринного бесплодия, нарушению обмена веществ, развитию сахарного диабета 2-ого типа и риску инфаркта миокарда. Подростковый возраст сам по себе является кризисным периодом, в котором происходит перестройка основных систем организма при напряжении всех процессов адаптации. Наличие соматической патологии или

заболеваний гинекологической сферы, при которых идет сбой гормонального гомеостаза, влияет на психо-эмоциональное состояние девочек [116, 228, 230].

В настоящее время существует стратегия «Здоровье и развитие подростков России», которая отмечает приоритетное значение формирования общего и репродуктивного здоровья подростков [59]. Необходимы новые взгляды и решения проблемы патологии репродуктивной системы [93]. Существует необходимость прицельного определения репродуктивного потенциала девочек в возрасте 15–17 лет, находящихся на рубеже готовности к материнству, в частности – овариального резерва яичников [19]. Необходимо разработать систему научно-обоснованных профилактических мероприятий, направленных на оптимизацию репродуктивного здоровья пациенток, родившихся преждевременно.

1.3. Методы оценки состояния репродуктивного здоровья в пубертатном периоде

Изучение физического развития детей и подростков, выявление факторов риска соматического, психического и репродуктивного здоровья – основа совершенствования систем социально-гигиенического мониторинга [81].

Оценка физического развития в соответствии с возрастом - объективный метод изучения здоровья и питания детей и подростков. Нарушения в состоянии здоровья всегда затрагивают соматометрические показатели физического развития [60, 64].

Оценка физического развития проводится по результатам антропометрии. Из антропометрических признаков, согласно общепринятой и унифицированной методике (А.Б. Ставицкая, Д.И. Арон, 1959) изучаются показатели массы и длины тела, окружности грудной клетки, наружных

размеров таза – межкостистого, межгребневого, межverteльного и наружной конъюгаты [11].

Существуют различные способы оценки физического развития [68]. По мнению С.М. Громбаха (1967), оценивать уровень физического развития детей и подростков необходимо комплексно и по 2 баллам; первое - выявить соответствие биологического и паспортного возраста, второе - изучить морфофункциональную составляющую физической дееспособности. Это нужно для оценки обеих сторон физического развития - состояния и процесса [32, 33].

Оценить физическое развитие можно с помощью регрессионного метода, метода сигмальных отклонений и метода центилей (перцентилей). Широко используется для оценки физического развития детей и подростков регрессионный метод. Однако по шкале регрессии возможно оценить лишь три показателя физического развития - длину и массу тела, окружность груди [15, 42]. Функциональным и другим морфологическим показателям дают характеристику с помощью сигмального метода [85, 86, 98]. В основе регрессионного и сигмального методов лежит предположение соответствия используемой выборки закону нормального распределения. Согласно многочисленным исследованиям, распределение ряда признаков имеет асимметрию, чаще правостороннюю. Границы сигмальных отклонений могут искусственно завышаться или занижаться, тем самым искажая истинный характер оценки. Асимметрия может наблюдаться в распределении таких показателей как масса тела, мышечная сила рук, артериальное давление и др. [15, 63, 95]. Несмотря на это, ВОЗ в последние годы рекомендуется модификация сигмального подхода в виде метода «Z-score» [7, 98, 214].

По мнению большинства авторов, более точным и простым является центильный метод оценки физического развития детей и подростков. Разработка центильных таблиц осуществляется с применением непараметрических методов статистического анализа. В связи с этим центильный метод применим для оценки

любых показателей, так как не ограничен характером распределения вариант [52, 67].

Рекомендуется проводить расширенное антропометрическое обследование ребенка, включающее изучение соматометрических, физиометрических и соматоскопических признаков. Конечная цель этой части обследования – комплексная оценка физического развития, которая предусматривает определение гармоничности его морфофункционального развития [85, 115].

Соматометрическая оценка питания с 2003 года является обязательной для пациентов старше 18 лет [77]. Критерии диагностики нарушений питания в детском, подростковом и юношеском возрастах находятся в состоянии разработки. Питание является одним из основных факторов, определяющих уровень физического и полового развития [62]. Оценка питания в детском, подростковом и юношеском возрастах проводится путём подсчёта индекса массы тела (ИМТ) и индекса отношения окружности талии к окружности бедер [104, 154].

Известно, что последовательность внешних проявлений полового развития имеет свои закономерности. В непрерывном процессе полового созревания обычно выделяют дискретные стадии, предложенные в качестве критерия визуальной оценки в 1969–1970 г.г. W. Marshall и J. Tanner [200]. Степень полового развития оценивают с учетом выраженности развития молочных желез, особенностей распределения и интенсивности оволосения, наличия и характера менструаций. Данная методика не потеряла свою актуальность и рекомендуется к использованию в настоящее время [104]. Одной из визуальных методик оценки степени выраженности оволосения кожных покровов у девочек-подростков является подсчет гирсутного числа [104]. Гирсутное число Ферримана-Голлвея (Ferriman D.M., Gallwey J.D., 1961) используется для объективного определения степени патологического роста волос у женщин.

В последние годы исследование центральных механизмов регуляции репродуктивной функции организма является одной из актуальных проблем современной науки [6, 53, 151].

В системе нейрогормональной регуляции особое место принадлежит половым гормонам, обладающим широким спектром действия на организм, высокой биологической активностью и значительным метаболическим эффектом [94]. От концентрации половых гормонов зависит развитие человека: биологический возраст и конституциональная принадлежность. Ранняя диагностика морфофункциональных нарушений и заболеваний, выявление контингентов высокого риска на доназологическом уровне являются важнейшими подходами в профилактической медицине и до настоящего времени остаются недостаточно разработанными [14].

Гормональный скрининг — оценка уровня секреции тропных и стероидных гормонов в плазме крови в фолликулиновую фазу менструального цикла. Состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы принято оценивать по уровню гипофизарных гормонов (лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), пролактин (ПРЛ)) и половых стероидных гормонов (эстрадиол (E2), тестостерон (Т)) в сыворотке крови [11].

В настоящее время уделяется много внимания состоянию овариального резерва женского населения в связи с тенденцией к увеличению доли женского бесплодия в детородном возрасте - около 40% [40, 109, 123]. Однако в литературе вопрос формирования овариального резерва в пубертатном периоде освещен скудно. Существует необходимость прицельного определения репродуктивного потенциала девочек в возрасте 15–17 лет, находящихся на рубеже готовности к материнству, в частности – овариального резерва яичников [19].

Овариальный резерв определяет функциональное состояние репродуктивной системы, полноценность которой обеспечивает рост, развитие фолликула, созревание ооцита в доминантном фолликуле, овуляцию и оплодотворение полноценной яйцеклетки [44]. Таким образом, овариальный резерв представляет собой совокупное количество фолликулов, находящихся в

яичниках, и напрямую зависит от разнообразных физиологических факторов [17]. В числе этих факторов одним из главных следует признать примордиальный пул — количество примордиальных фолликулов в яичниках девочки к моменту окончательного становления менструальной функции, равное в среднем 300 тысяч [79].

Для оценки овариального резерва в современной литературе [79, 84, 96] описаны следующие показатели и методы:

- возраст пациентки;
- концентрация ФСГ и ЛГ в сыворотке крови;
- содержание в крови антимюллерова гормона (АМГ);
- сывороточный уровень E2;
- активность ингибина В;
- ультразвуковое определение объёма яичников, подсчёт количества антральных фолликулов;
- динамические тесты с кломифена цитратом или агонистами ГнРГ.

По данным ряда авторов, наиболее значимыми параметрами овариального резерва являются возраст пациентки, базальный уровень ФСГ, АМГ, объем яичников и число антральных фолликулов. Причем значения этих показателей, как правило, коррелируют. Однако диагностическая ценность каждого из них, вне связи с другими, является низкой. Существует мнение, что даже определение всех указанных параметров зачастую не позволяет точно оценить состояние овариального резерва [3, 16, 102].

Физиологическим фактором, определяющим ОР, является возраст пациентки. Тем не менее, существуют значительные индивидуальные особенности, определяющие возраст наступления менархе (10-16 лет). Данный параметр лег в основу определения индивидуального биологического возраста каждой пациентки. Экспериментально доказано, что в случае потери к 14 годам 90% фолликулярного запаса возраст менопаузы составит 27 лет [138, 173].

Изучено, что ингибин В и Е2 являются ФСГ-зависимыми гормонами по принципу отрицательной обратной связи, в то время как продукция АМГ не зависит от уровня ФСГ и не меняется в течение менструального цикла. В свою очередь, уровень ФСГ является косвенным маркером овариального резерва, поскольку отражает секрецию ингибина В и эстрадиола в фолликулах. В силу этих причин, АМГ может быть более объективным показателем, отражающим величину пула примордиальных фолликулов, т.е. репродуктивного потенциала пациентки [28, 114].

Общепризнанный мировой стандарт оценки функционального ОР состоит из трёх компонентов: 1) определение концентрации антимюллерова гормона в крови; 2) подсчёт количества и оценка диаметра антральных фолликулов при УЗИ; 3) определение объёма яичников методом трансвагинального УЗИ [79].

Антимюллеров гормон (АМГ) – представитель семейства трансформирующих факторов роста- β и у плодов мужского пола вызывает регрессию мюллеровых протоков. В яичниках девочки первые признаки продукции АМГ появляются в пренатальный период (32—36 недель беременности). При рождении человека уровень АМГ очень мал, и его практически невозможно обнаружить. Концентрация этого гормона выявляется спустя несколько недель после рождения, достигая максимума в препубертатном и пубертатном периодах, затем снижается в течение репродуктивной жизни, по мере истощения фолликулярного резерва и становится неопределяемой после менопаузы [17]. У девушек и женщин АМГ вырабатывается гранулезой малых антральных и преантральных фолликулов и несет ответственность за переход покоящихся примордиальных фолликулов в фазу активного роста, считается, что этот гормон влияет на выбор чувствительных к ФСГ фолликулов на ранней антральной стадии [234, 254]. Исследования показали, что концентрация АМГ прямо коррелирует с объемом яичников и числом антральных фолликулов и обратно коррелирует с концентрацией ФСГ [18, 233]. Однако также существует мнение, что уровень АМГ не зависит от гипофизарных гонадотропинов, резко не изменяется в течение менструального цикла и, следовательно, отражает процессы,

происходящие в самом яичнике [84, 133]. По данным некоторых авторов, АМГ может явиться более точным маркером репродуктивного потенциала, в том числе в подростковом возрасте [19, 72, 141, 162]. Доказано, что уровень АМГ у здоровых девочек коррелирует с ультразвуковыми параметрами яичников [134, 135, 207].

По данным иностранных авторов, сывороточные уровни АМГ могут быть увеличены у девочек-подростков [136, 236], рожденных матерями с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ) [137, 161, 206], а также у девочек-подростков с ановуляторными менструальными циклами при нормогонадотропном состоянии [147, 175]. Существует мнение, что повышенное содержание АМГ может быть обусловлено как чрезмерным увеличением количества антральных и малых антральных фолликулов, так и повышенной секреторной активностью гранулезных клеток фолликулов в яичниках. Увеличение концентрации АМГ в сыворотке крови может свидетельствовать о раннем проявлении заболевания. Ряд авторов высказывают предположение, что уровень АМГ у подростков с СПКЯ может быть использован в качестве альтернативы ультразвуковому исследованию, предлагаемому Роттердамским консенсусом 2003г. [159, 166, 243].

Сывороточный уровень АМГ на сегодняшний день - крайне информативный показатель, позволяющий идентифицировать тонкие повреждения яичников. Важно знать, является ли увеличение секреции АМГ следствием нарушенного фолликулогенеза (накоплением малых антральных фолликулов) или это причина заболевания (АМГ тормозит фолликулярный переход) [117].

АМГ – индикатор клинически скрытых репродуктивных нарушений и с его определением появляется возможность проверки овариального резерва и качества фолликулов у девочек-подростков, что приобретает несомненную актуальность для своевременного выявления групп риска по возникновению нарушений менструального цикла, ранней яичниковой недостаточности и эндокринному бесплодию. Измерение уровня антимюллера гормона в сыворотке крови дает возможность раннего, в ряде случаев доклинического, определения нарушений

структуры и функции яичников и оценки репродуктивного прогноза у девочек в возрасте 15–17 лет и может быть рекомендован для профилактического обследования практически здоровых девочек и диспансерного наблюдения пациенток с гинекологическими заболеваниями [19].

По данным литературы, изучение уровня АМГ у девочек-подростков, родившихся недоношенными, ранее не проводилось и представляет научный интерес.

Важную роль в оценке овариального резерва играет ультразвуковое исследование [82]. Рекомендуется измерять объем яичников с целью определения репродуктивного потенциала пациентки. Так по данным ряда авторов, объем яичника менее 3 см³ свидетельствует о плохом прогнозе в отношении овариального резерва [3, 69, 71]. Вторым важным ультразвуковым методом оценки овариального резерва является подсчет числа антральных фолликулов. Интерес представляет определение числа мелких антральных фолликулов (2—5 мм в диаметре) [3, 69, 248].

В литературе представлены характеристики уровней нормального и сниженного овариального резерва: нормальный овариальный резерв (уровень ФСГ не более 10 МЕ/мл; уровень АМГ не менее 1,0 нг/мл; объем яичников не менее 5 см³; число антральных фолликулов не менее 5 в каждом яичнике), сниженный овариальный резерв (эпизоды повышения уровня ФСГ более 15 МЕ/мл; уровень АМГ менее 1,0 нг/мл; объем яичников от 3 до 5 см³; число антральных фолликулов не более 3 в каждом яичнике) [69]. Однако данные показатели для оценки овариального резерва разработаны для взрослых пациенток с бесплодием и не имеют широкой практики применения в ювенологии [20].

В ряде последних научных работ показано, что течение беременности влияет на половые железы плода женского пола. По данным литературы, при тяжелых формах гестоза, плацентарной недостаточности, задержке роста плода, инфекционных процессах гениталий, а также наличии вредных привычек у матери во время беременности наблюдаются угнетение созревания половых

желез плода и развитие гипопластических яичников с явлениями дистрофии, склероза и уменьшения количества фолликулов [27, 43, 66]. Российскими авторами изучены показатели овариального резерва у девочек в возрасте 15-18 лет с внутриутробной гипотрофией плода в анамнезе [9]. Исследователям удалось выявить достоверное снижение уровней ингибинов А и В у девочек с внутриутробной гипотрофией, что свидетельствует о снижении в яичниках примордиального пула фолликулов. Существует мнение, что преждевременные роды являются значимым предиктором снижения овариального резерва [29].

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению овариального резерва, проблема его оценки в подростковом возрасте с установлением повреждающих факторов и их прогностической значимости в литературе представлена скудно и является актуальной и своевременной.

Благодаря современным лабораторным методам исследования 1994 году был открыт новый гормон - лептин. Основным местом продукции лептина является белая жировая ткань. Широко изучается биологическое свойство лептина - способность регулировать энергетический баланс, в том числе путём снижения потребления пищи [182, 214]. Учитывая анорексигенный эффект лептина, его часто называют «гормоном насыщения» или «гормоном похудения» [36, 149, 196]. Достаточно долго способность лептина усиливать чувство насыщения считалась главной особенностью этого гормона [106].

В последние годы стало формироваться мнение, что лептин участвует в процессах роста, полового развития, становления репродуктивной функции [88]. Причем роль этого гормона в становлении репродуктивной функции женского организма выглядит более весомой, чем мужского [129]. Женскую репродуктивную систему лептин стимулирует опосредованно, подавляя активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и проопиомеланокортиновых нейронов заднего перивентрикулярного ядра, а также активируя норадренергическую систему голубоватого места. Лептин подавляет также секрецию нейропептида Y; этот механизм участвует в угнетении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и активации

норадренергической системы голубоватого места. Нейроны, секретирующие проопиомеланокортин, подавляют экспрессию нейропептида Y через меланоцитстимулирующий гормон и меланокортиновые рецепторы 4-го типа [150].

Известно, что для манифестации пубертата требуется определенная критическая масса жировой ткани, что свидетельствует о возможной перmissive роли лептина в процессе инициации пубертата [101, 179]. В эксперименте было показано, что введение лептина ускоряет половое созревание [224]. В литературе имеются данные, что лептин способен стимулировать секрецию α -субъединицы фолликулостимулирующего гормона гипофизом, и очень низкие его концентрации могут активировать секрецию гонадотропин-рилизинг гормона из медиобазального гипоталамуса [199, 217]. Отмечена связь между увеличением секреции лептина и началом повышения активности системы гипоталамус-гипофиз-гонады в пубертатный период и в последующие этапы жизни женщины [145].

В настоящее время имеются данные о том, что физиологические эффекты половых гормонов, особенно андрогенов, могут способствовать развитию резистентности к лептину на уровне рецепторов, также как данные о тесной взаимосвязи между гиперинсулинемией и гиперлептинемией [176]. Существует мнение, что лептинорезистентность может играть роль в патогенезе СПКЯ. Лептин воздействует на нейроэндокринные механизмы, регулирующие не только потребление пищи, но и различные аспекты гипоталамо-гипофизарной активности [140]. Доказано, что лептин может оказывать прямой ингибирующий эффект на функцию яичников путем угнетения стероидогенеза в гранулезных клетках и тека-клетках. Гормональная функция яичников чрезвычайно зависит от дисбаланса лептина [105]. Проведено определение лептина у девочек без ожирения с преждевременным телархе. Концентрация этого гормона в сыворотке крови была выше у таких детей, чем у здоровых. Данные литературы также подтверждают связь между повышенным уровнем лептина и концентрацией надпочечниковых андрогенов, таких как андростендион. Таким образом, лептин

может стимулировать ароматазную активность и активное образование эстрогенов из андрогенов в тканях молочной железы [167].

По данным отечественной литературы, установлена статистически значимая ассоциация гиперлептинемии с нейроэндокринно-обменным синдромом пубертатного периода. Средние значения лептина при олигоменорее достоверно выше, а при гиперменструальном синдроме (полименорея и маточные кровотечения пубертатного периода) существенно ниже, чем при нормальном менструальном цикле. Выявлена достоверная ассоциация дислептинемии с нарушением менструального цикла по типу олигоменореи, при дислептинемии данное расстройство менструального цикла встречается более чем в 3 раза чаще, чем при нормальном уровне лептина в крови [50].

В настоящее время лептин продолжает активно исследоваться учеными во всем мире. Однако многие аспекты, касающиеся особенностей функционирования лептина у девочек в пубертатном периоде, остаются пока неосвещенными. В частности, отсутствуют данные об особенностях секреции и рецепции этого гормона у девочек-подростков, рожденных недоношенными, требуют детализации вопросы связи лептина с параметрами овариального резерва. Важным представляется изучение особенностей репродуктивного здоровья при отклонениях лептинемии.

Таким образом, исследование, посвященное оценке особенностей формирования половой системы девочек-подростков, рожденных преждевременно, определению их овариального резерва, актуально и своевременно.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация работы и характеристика объекта исследования

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России (директор – д.м.н., доцент А.И. Малышкина) на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий (зав. – д.м.н., профессор И.К. Богатова) и лаборатории клинической биохимии (зав. – д.м.н. Г.Н. Кузьменко).

Всего обследовано 180 девочек в возрасте 16 лет (15 лет 6 месяцев - 16 лет 5 месяцев).

Основную группу составили 120 девочек-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 основной группы проводился на базе детских поликлиник г. Иваново путем анализа амбулаторных карт. На каждую девочку заполнялась разработанная нами «Клиническая карта пациентки».

Обследование в обеих группах проводилось однократно в I фазу менструального цикла (на 5-7 день) после получения информированного согласия пациентки. Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь в объеме 5 мл.

2.2. Методы исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами были проведены следующие исследования (таблица 1).

Таблица 1

Схема исследования репродуктивного здоровья девочек

Задачи	Объект	Метод сбора и обработки первичной информации
1, 2, 3, 4	120 девочек–подростков в возрасте 16 лет, рожденных недоношенными	<p>Выкопировка сведений из медицинских карт ребенка и подростка.</p> <p>Соматоскопия, антропометрия, оценка физического и полового развития, гинекологического статуса.</p> <p>Ультразвуковое исследование органов</p>
2, 3, 4	60 девочек–подростков в возрасте 16 лет, рожденных доношенными	<p>малого таза с подсчетом объема яичников, количества и диаметра фолликулов, определение уровня ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона, антимюллера гормона и лептина в сыворотке крови.</p> <p>Комплексная оценка овариального резерва.</p> <p>Статистический анализ.</p> <p>Математический расчет.</p>

Данные катанеза получены путем выкопировки сведений из медицинской документации (медицинских карт ребенка и подростка). Исследование начиналось с изучения анамнеза беременности и родов матерей девочек 1997 – 1998 гг. рождения: особенностей течения и исходов. Оценивалось течение неонатального периода: патология и медикаментозная терапия. Проведен анализ

перенесенных и имеющихся на момент осмотра гинекологических и соматических заболеваний пациенток.

Измеряли рост, массу тела, окружность грудной клетки, обхват бедер, основные размеры таза; определяли индексы массы тела и отношения талии к бедрам. Для оценки физического развития и гармоничности морфофункционального состояния подростков применялся центильный метод. Оценка основных антропометрических данных нами осуществлялась по таблицам центильного типа, так как центильные распределения наиболее строго и объективно отражают распределение признаков среди детей; была определена принадлежность к одному из соматотипов.

Измерение длины тела проводилось в утренние часы при помощи станкового деревянного ростомера с точностью, равной 0,5 см. Девочка без обуви вставала на площадку ростомера спиной к вертикальной стойке в естественно выпрямленном положении (руки опущены вдоль тела, пятки вместе, ноги врозь). Пятками, ягодичными мышцами, спиной в межлопаточной области и головой девочка касалась вертикальной стойки ростомера. Голова устанавливалась в таком положении, при котором нижний край глазницы и верхний край козелка уха находились в одной горизонтальной плоскости. Подвижную планку-муфту ростомера опускали до полного соприкосновения с верхушечной точкой головы.

Массу тела с точностью 50 г определяли на медицинских весах после того, как девочка вставала неподвижно посередине площадки.

Окружность грудной клетки измерялась при помощи сантиметровой ленты, которая накладывалась сзади под углами лопаток, а спереди на уровне верхнего края четвертого ребра. Для получения наиболее точного размера, чтобы лента не соскальзывала вниз, девочка находилась в состоянии покоя (дыхательной паузы).

Измерение размеров таза проводилось акушерским циркулем по общепринятой методике.

При оценке физического развития традиционно все измерения сопоставляли с величиной роста девочки, как показателя, наиболее тесно связанного с уровнем биологической зрелости организма.

Каждое индивидуальное значение роста, массы тела, окружности грудной клетки помещалось в определенную область или «коридор» центильной шкалы. Выделенные «коридоры» содержат диапазон величин изучаемых показателей, которые могут быть обнаружены в одной возрастно-половой популяционной группе с частотой 3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97%. Никаких расчетов при этом не производилось. В зависимости от того, в каком коридоре оказался изучаемый показатель, формулировалось оценочное суждение.

Общеклиническое обследование проводили по алгоритму, используемому в кабинетах детских и подростковых гинекологов, включающему: изучение данных гинекологического анамнеза, анамнеза становления менструальной функции, характера менструального цикла и репродуктивной функции; общий и гинекологический осмотр.

Оценку развития вторичных половых признаков проводили по стандартной формуле, предложенной Таннером (1969), с современными поправками. Формула включала в себя: развитие молочных желез – В, лонное оволосение – Р, возраст менархе – Ме.

Таблица 2

Оценка стадии полового развития девочек

Стадия	Возраст (годы)	Грудные железы (Ма)	Оволосение лобковое (Р)	Менархе (Ме)
IA	До 9	В 1	Р 1	Нет
IB	9-10	В 1	Р 1	Нет
II	10-11	В 2	Р 2	Нет
III	12-13	В 3	Р 3	Менархе
IV	14-15	В 4	Р 4	Овуляция
V	15-17	В 5	Р 5	Овуляция

Степень выраженности оволосения кожных покровов обследованных определялась с помощью подсчета индекса Ферримана-Голлвея. Оволосение считалось повышенным при величине гирсутного числа более 7 баллов.

Для определения гормонального статуса использовали венозную кровь. Забор периферической крови осуществлялся из вены локтевого сгиба.

С целью изучения состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, проводилось измерение уровня гормонов иммунохемилюминесцентным методом: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин (Пр), эстрадиол (Е2), тестостерон (Т), – с помощью комплектов реактивов анализатора «Immulite 1000» фирмы «DVC» (США) на аппарате фирмы «Siemens». Нормальные показатели содержания гормонов: ФСГ – 2,8-11,3 мМЕ/мл; ЛГ – 1,5-11,6 мМЕ/мл; Пр – 40,3-530 мМЕ/мл; Е2 – 30-160 пкг/мл; Т – 0,21-0,8 нг/мл.

Концентрация лептина в сыворотке крови измерялась с помощью комплектов реактивов фирмы «DVC» на автоматическом ридере «EL 808». Данный метод основан на обычном иммуноферментном анализе с использованием двухшагового сэндвич-анализа. Нормальный показатель содержания лептина – 3,63-11,09 нг/мл.

Изучение параметров овариального резерва включало ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) и гормональное обследование. Выполнено трансабдоминальное ультразвуковое исследование половых органов с помощью аппарата УЗД «АЛОКА-3500» (Япония), с использованием трансабдоминального конвексного датчика частотой 3,5 МГц по стандартной методике (серии продольных, поперечных, косых сечений) (Кузнецова М.Н., Мартыш Н.С., 1982). Акустический связывающий агент – гель.

Оценку овариального резерва проводили на 5 - 7-й день спонтанной менструации или индуцированной гестагенами, или комбинированными пероральными контрацептивами менструальноподобной реакции, в первой половине суток (до 12 часов) при полном мочевом пузыре. Для каждого яичника при сканировании в режиме двухмерной серой шкалы определяли: 1) объем

яичника ($0,523 \times L \times W \times T$), где L – продольный, W – переднезадний, T – поперечный размер яичника; 2) количество антральных фолликулов в диаметре; 3) диаметр наибольшего фолликула в каждом яичнике.

Исследование проводили совместно с врачами УЗ диагностики высшей квалификационной категории, кандидатами медицинских наук Т.А. Соловьевой, О.В. Кошкиной.

С целью оценки состояния овариального резерва исследовали: 1) уровень антимюллера гормона в сыворотке крови (измерение проводили в периферической крови с помощью реактивов и расходных материалов «Beckman Coulter» иммуноферментным методом на автоматическом ридере «EL 808»; нормальный показатель содержания АМГ – 1,0-2,5 нг/мл); 2) ультразвуковые параметры – объем яичников, количество антральных фолликулов, диаметр наибольшего фолликула в каждом из них в начале менструального цикла.

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 , $C25$ – $C75$). 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 (ОИ, 95% ДИ). Для оценки диагностической значимости показателей применялся ROC-анализ с определением AUC (area under ROC-curve), а так же уровня чувствительности и специфичности.

ГЛАВА 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПОДРОСТКОВ

3.1. Клиническая характеристика течения гестационного периода у матерей обследованных девочек

Проведен анализ гестационного периода у матерей девочек 16 лет, рожденных преждевременно, в зависимости от срока. Выявлены факторы, осложняющие течение беременности (рис. 3.1.1). Проанализированы частота многоплодной беременности, угрозы прерывания, гестоза (преэклампсия средней тяжести и тяжелая), отеков беременных, фетоплацентарной недостаточности (ФПН), хронической внутриутробной гипоксии плода (ХВУГП), изменения количества околоплодных вод (многоводие и маловодие), кольпита и дисбиоза влагалища, внутриутробного инфицирования, гестационного и хронического пиелонефрита, гестационного диабета, нейроциркуляторной дистонии, анемии беременных, предлежания плаценты, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В анализ включены данные об отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе матерей.

Выявлено, что наиболее часто осложняли течение гестационного процесса: ФПН, ХВУГП - у 47(39,2%) женщин, анемия беременных - у 44(36,7%), угроза прерывания - у 34(27,5%) и преэклампсия у 31(25,8%) матери.

Течение гестационного периода у матерей девочек, рожденных в 27-33 и 34-36 недель, не имело достоверных различий.

У матерей подростков группы сравнения чаще отмечено физиологическое течение беременностей.

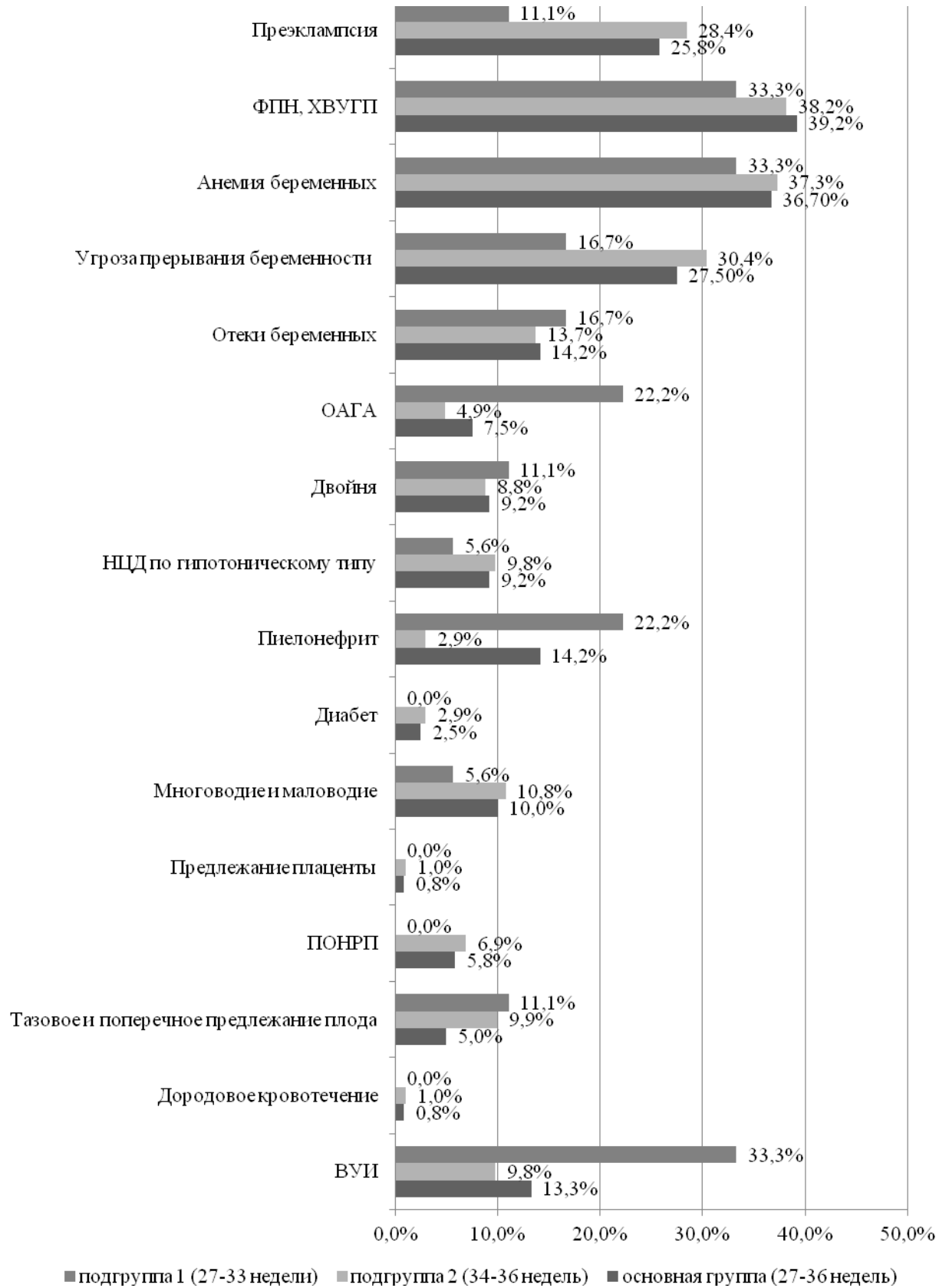


Рис. 3.1.1. Факторы, осложняющие течение беременностей матерей девочек основной группы в зависимости от срока родоразрешения

Все девочки группы сравнения родились доношенными. Средний срок родоразрешения матерей девочек группы сравнения составил $39,33 \pm 0,82$ недели.

Преждевременные роды у матерей девочек основной группы произошли в разные сроки гестации, начиная с 27 недель. Преждевременные роды в 27 недель беременности, также как в 29 и 30 недель, наблюдались у 1(0,8%) женщины, в 31 и 32 недели – у 4(3,3%), в 33 недели – у 7(5,8%), в 34 недели у 6(5,0%), в 35 недель у 22(18,3%) матерей. Ранее 34 недель беременности роды произошли у 18(15,0%) женщин. В 36 недель гестации родились 74(61,7%) обследованных подростка, что достоверно чаще по сравнению со всеми другими сроками родов ($p < 0,001$) (рис. 3.1.2).

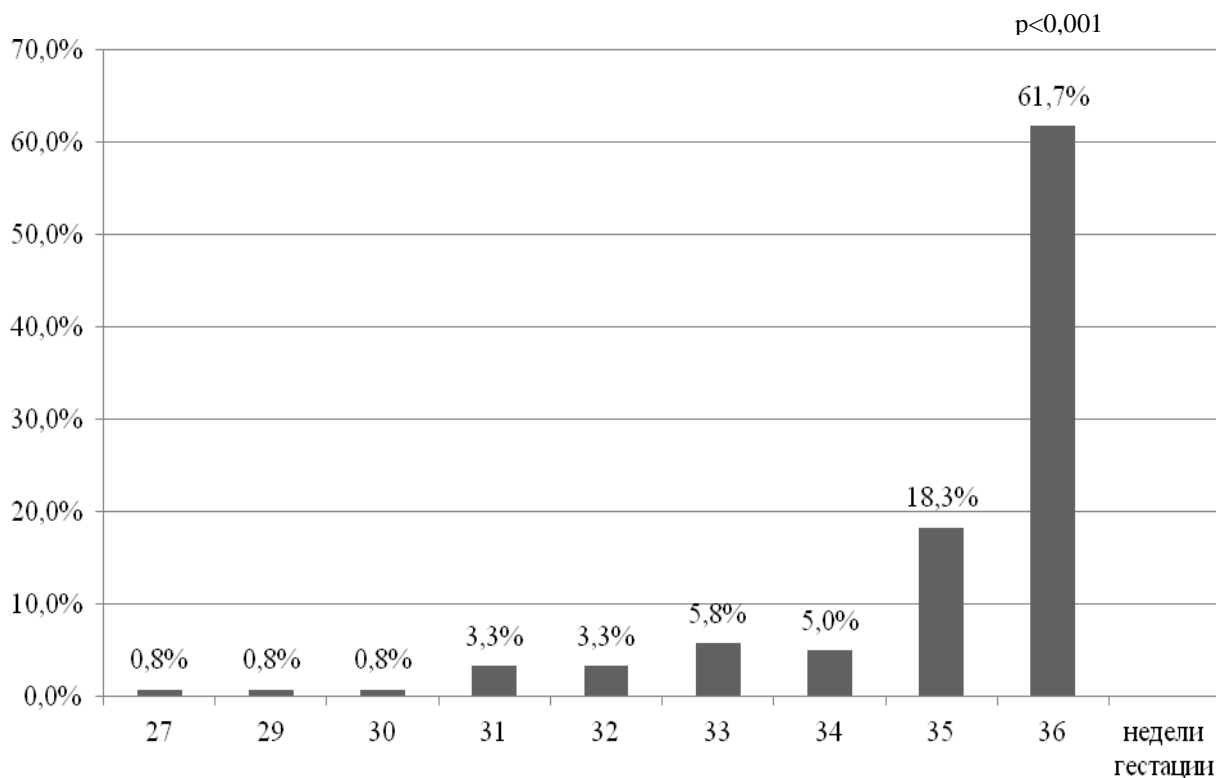


Рис. 3.1.2. Сроки родоразрешения матерей девочек основной группы;
 p – достоверность различий результатов

Через естественные родовые пути родились 98(81,7%) девочек в основной и 54(90,0%) в группе сравнения, что практически не различалось. Путем операции кесарева сечения - 22(18,3%) обследованные в основной и 6(10,0%) - в группе сравнения. Тактика родоразрешения при преждевременных родах и доношенной беременности в проведенном исследовании не имела достоверных различий.

Ранее 34 недель беременности оперативным путем рождены 2(11,1%) девочки, через естественные родовые пути – 16(88,9%) детей; в 34 – 36 недель - 20(19,6%) и 82(80,4%) девочки соответственно. Тактика родоразрешения в зависимости от срока гестации не имела достоверных различий.

Изучены осложнения течения родов через естественные родовые пути, которые представлены на рисунке 3.1.3. Выявлено, что наиболее часто роды у матерей девочек основной группы осложнились несвоевременным излитием вод - у 31(25,8%) женщины, при этом длительный безводный промежуток наблюдался у 17(14,2%) матерей. Наблюдались аномалии родовой деятельности в виде первичной и вторичной слабости, дискоординации родового акта - у 7(5,8%) женщин. Быстрые и стремительные роды произошли у 8(6,7%) матерей. Острая гипоксия плода в родах отмечена лишь в 1(0,8%) случае.

Течение родов через естественные родовые пути у матерей девочек, рожденных в 27-33 и 34-36 недель беременности, не имело достоверных особенностей.

У матерей девочек группы сравнения чаще наблюдалось физиологическое течение родового акта.

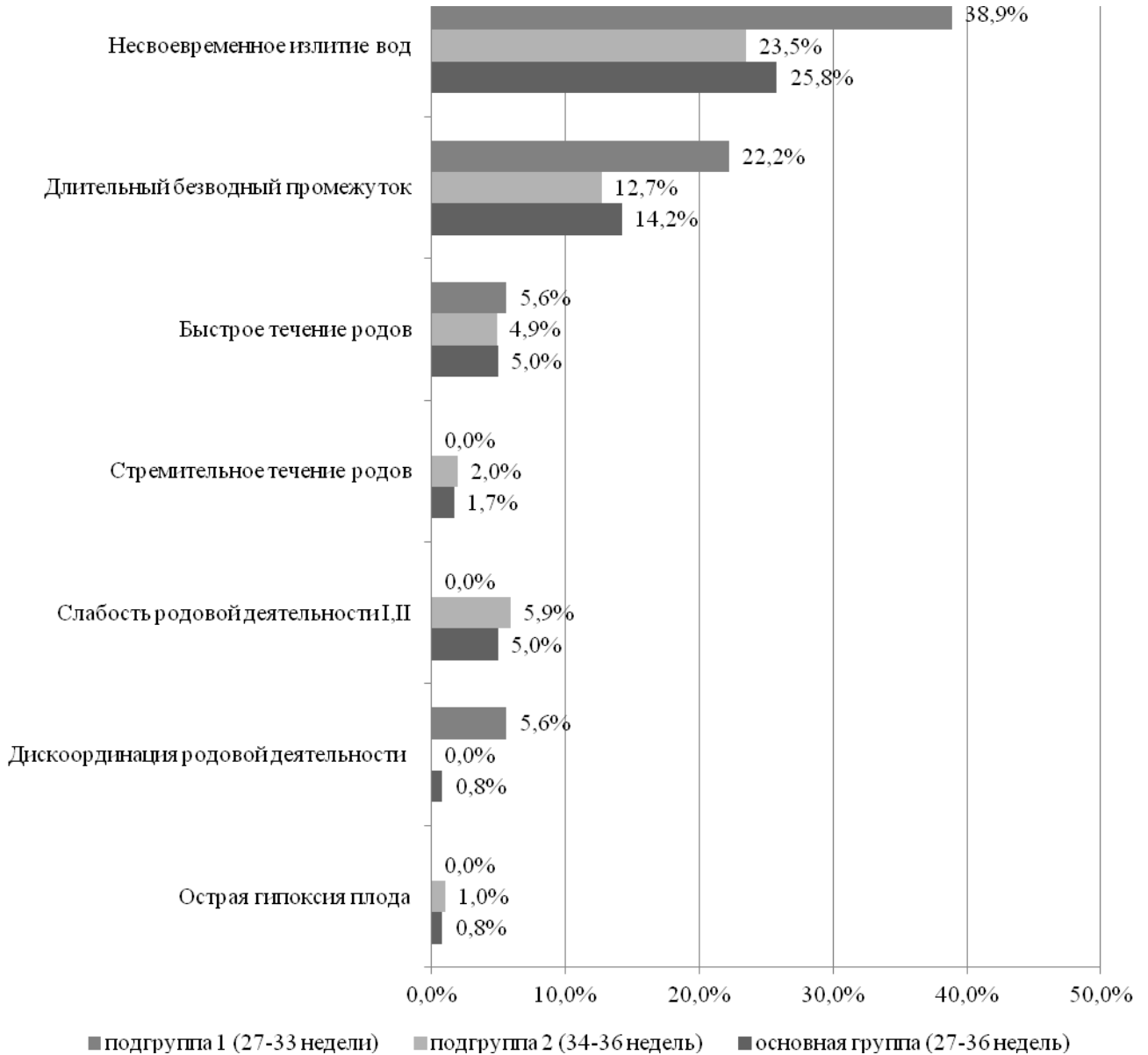


Рис. 3.1.3. Осложнения течения родов через естественные родовые пути у матерей девочек основной группы в различные сроки гестации

Средние значения антропометрии при рождении представлены в таблице 3.1.1. Все обследованные подростки группы сравнения имели нормальный рост ($51,98 \pm 1,93$ см) и массу тела при рождении ($3285,2 \pm 292,02$ г). Средний рост детей основной группы при рождении составил $45,07 \pm 2,52$ см, средний вес – $2379,80 \pm 382,57$ г, что достоверно меньше ($p < 0,001$).

Средний рост детей в первой подгруппе составил $42,42 \pm 3,93$ см, средний вес – $1786,83 \pm 393,59$ г; во второй подгруппе – $45,52 \pm 1,86$ см и $2484,0 \pm 269,50$ г соответственно. Таким образом, средний рост и масса тела при рождении были достоверно меньше у девочек, рожденных до 34 недель гестации ($p < 0,001$).

Таблица 3.1.1

Средние значения антропометрии при рождении ($M \pm m$)

Показа-тель	Основная группа (n=120)	Подгруппа 1 (n=18)	Подгруппа 2 (n=102)	p
Рост, см	$45,07 \pm 2,52$	$42,42 \pm 3,93$	$45,52 \pm 1,86$	$< 0,001$
Масса тела, г	$2379,80 \pm 382,57$	$1786,83 \pm 393,59$	$2484,0 \pm 269,50$	$< 0,001$

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями первой и второй подгруппы

Таким образом, большинство девочек основной группы были рождены в 36 недель беременности. Достоверных различий в факторах, осложняющих течение беременностей, акушерской тактике, осложнениях родовой деятельности между основной и группой сравнения, подгруппами нами получено не было. Средний рост и масса тела детей при рождении были наименьшими у девочек, рожденных до 34 недель гестации.

3.2. Клиническая характеристика течения неонатального периода у девочек-подростков, рожденных недоношенными

В таблице 3.2.1 представлены средние оценки по шкале Апгар девочек основной группы. У девочек, рожденных недоношенными, на первой минуте жизни этот показатель составил $6,53 \pm 1,04$ балла, на 5 минуте - $7,59 \pm 0,91$ балла. В подгруппе детей, родившихся в 34-36 недель гестации, средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте – $6,73 \pm 0,92$ балла, на 5 минуте - $7,78 \pm 0,79$ балла, в подгруппе рожденных ранее 34 недель беременности: $5,06 \pm 1,11$ балла и $6,28 \pm 1,07$ балла соответственно. Средняя оценка в первой подгруппе была достоверно меньше, чем во второй подгруппе ($p < 0,05$). У девочек группы сравнения эти показатели составили $7,82 \pm 0,43$ балла и $8,82 \pm 0,43$ балла соответственно.

Таблица 3.2.1

Средняя оценка по шкале Апгар ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=120)	Подгруппа 1 (n=18)	Подгруппа 2 (n=102)	p
На 1 минуте	$6,53 \pm 1,04$	$5,06 \pm 1,11$	$6,73 \pm 0,92$	$< 0,05$
На 5 минуте	$7,59 \pm 0,91$	$6,28 \pm 1,07$	$7,78 \pm 0,79$	$< 0,05$

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями первой и второй подгруппы

На рисунке 3.2.1 представлена патология центральной нервной системы в неонатальном периоде у девочек, рожденных преждевременно. У 94(78,3%) девочек, рожденных недоношенными, было выявлено перинатальное поражение ЦНС разной степени тяжести, 21(17,5%) детей родилось с признаками хронической внутриутробной гипоксии (ХВУГП). У 5(4,2%) девочек патологии ЦНС не выявлено. Перинатальное поражение ЦНС чаще всего проявлялась гипертензионным синдромом, диагностированным у 51(42,5%) детей. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) наблюдались у 14(12,0%) девочек, рожденных преждевременно.

У всех 18(100,0%) девочек, рожденных в 27-33 недели беременности, было определено перинатальное поражение ЦНС II-III степени тяжести, тогда как в подгруппе детей, родившихся в 34-36 недель гестации, данная патология отмечена у 81(79,4%) новорожденных ($p<0,001$). Только во второй подгруппе 21(20,6%) девочка родилась с признаками хронической внутриутробной гипоксии (церебральная ишемия I степени) ($p<0,001$), а 5(4,9%) детей – без патологии ЦНС ($p<0,05$).

Перинатальное поражение ЦНС в первой подгруппе чаще всего проявлялась синдромом двигательных нарушений - у 13(72,2%) новорожденных ($p<0,01$) и гипертензионо-гидроцефальным синдромом, диагностированным у 11(61,1%) детей ($p<0,001$). Во второй подгруппе указанные синдромы наблюдались у 2(2,0%) и 13(12,7%) девочек соответственно.

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) наблюдались у 9(50,0%) девочек первой подгруппы и только у 5(4,9%) новорожденных 2 подгруппы ($p<0,01$).

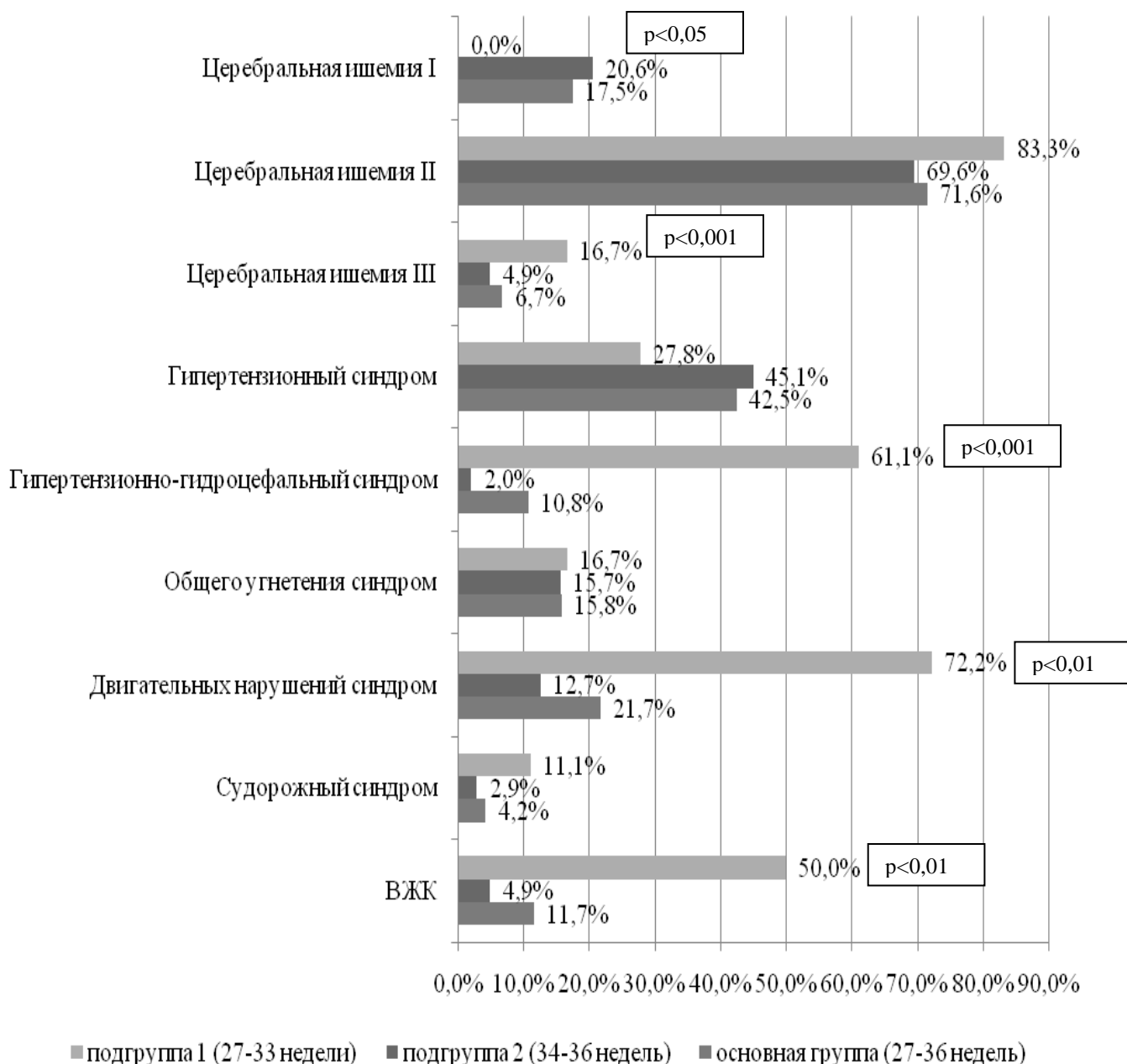


Рис. 3.2.1. Поражение нервной системы девочек основной группы в неонатальном периоде в зависимости от срока гестации при рождении;

p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями первой и второй подгрупп

При сравнении патологии неонатального периода у девочек, родившихся в 27 - 33 недели беременности, и подростков, рожденных в 34 – 36 недель гестации удалось выявить, что в первой подгруппе конъюгационная желтуха наблюдалась у 12(66,7%) детей, во второй подгруппе – у 40(39,2%) пациенток (p<0,05), анемия - у 10(55,6%) и 11(10,8%) новорожденных соответственно (p<0,01). В связи со

степенью недоношенности у девочек первой подгруппы достоверно чаще отмечен синдром дыхательных расстройств – у 6(33,3%) младенцев ($p<0,02$). Ретинопатия наблюдалась только у 3(16,7%) девочек, рожденных в 27 – 33 недели гестации ($p>0,05$). Следует отметить, что 3(16,7%) детей первой подгруппы помимо недоношенности имели внутриутробную задержку роста, среди девочек второй подгруппы она отмечена у 17(16,7%) новорожденных, что не имело достоверных различий.

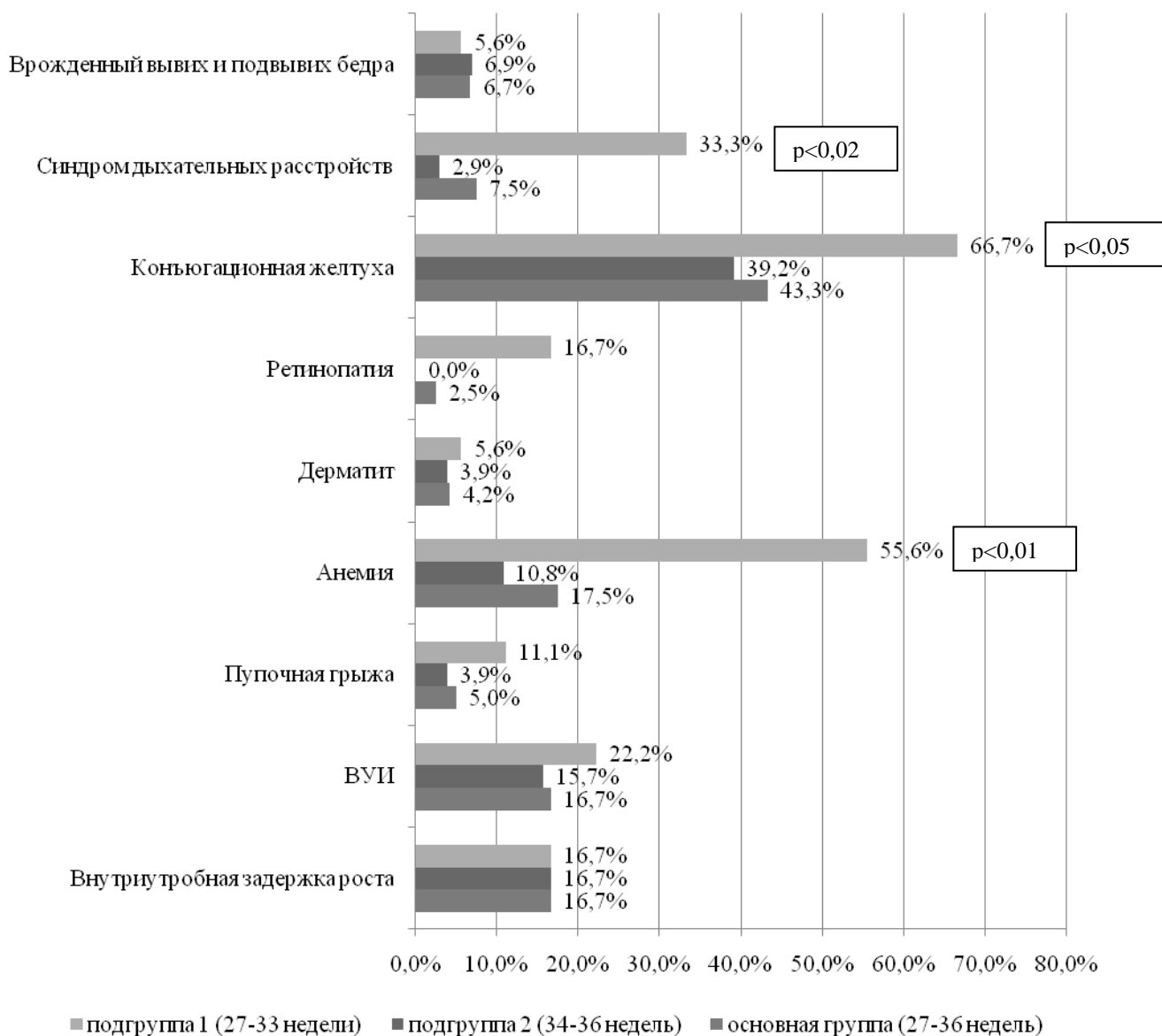


Рис. 3.2.2. Патология неонатального периода девочек основной группы в зависимости от срока гестации при рождении;

p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями первой и второй подгрупп

На рисунке 3.2.3 представлена терапия, которую получали недоношенные девочки в неонатальном периоде. В зависимости от срока гестации при рождении лечение проводилось в условиях детской реанимации, отделений патологии новорожденных родильных домов и детских больниц. Всего 14(11,7%) детей не нуждались в медикаментозной терапии. У 106(89,3%) новорожденных была необходимость коррекции патологических состояний, указанных выше. Метод фототерапии применен у 54(45,0%) девочек, рожденных преждевременно.

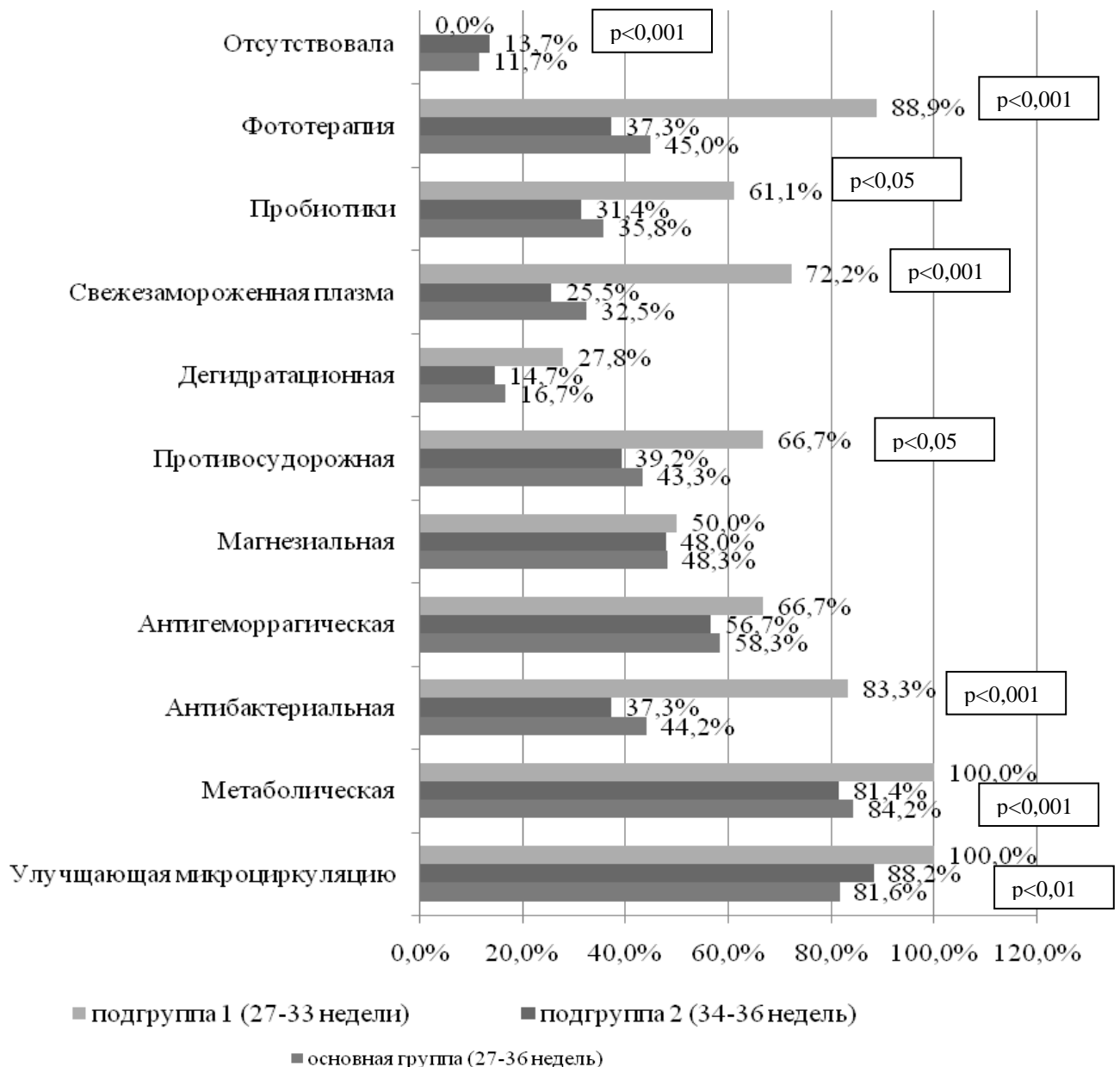


Рис. 3.2.3. Терапия в неонатальном периоде, проведенная девочкам, рожденным недоношенными в разных сроках гестации; р – коэффициент достоверности разности результатов между показателями первой и второй подгрупп

Все дети, рожденные в сроке беременности 27-33 недели, в связи со степенью недоношенности и тяжестью состояния нуждались в проведении медикаментозной терапии. У 14(13,7%) новорожденных, родившихся в 34–36 недель гестации, необходимость в лечении отсутствовала ($p < 0,001$). Девочкам из первой подгруппы и новорожденным второй подгруппы назначалось следующее лечение: препараты, улучшающие микроциркуляцию: 18(100,0%) и 90(88,2%) детям соответственно ($p < 0,01$); метаболическая терапия применялась у 18(100,0%) и 83(81,4%) новорожденных ($p < 0,001$), антибактериальная – у 15(83,3%) и 38(37,3%) девочек ($p < 0,001$), противосудорожная терапия – у 12(66,7%) и 40(39,2%) пациенток ($p < 0,05$); пробиотики использованы для лечения 11(61,1%) и 32(31,4%) детей ($p < 0,05$), свежзамороженная плазма – 13(72,2%) и 26(25,5%) новорожденных ($p < 0,001$). Достоверных различий в частоте применения других видов медикаментозной терапии не получено. Метод фототерапии в неонатальном периоде применен у 16(88,9%) девочек первой подгруппы и у 38(37,3%) пациенток второй подгруппы, что чаще ($p < 0,001$).

Таким образом, у детей, рожденных до 34 недель беременности, чаще наблюдались более низкие оценки по шкале Апгар, все эти новорожденные имели патологию ЦНС, которая чаще всего проявлялась церебральной ишемией II-III степени, у них чаще отмечены внутрижелудочковые кровоизлияния. Отсутствие патологии ЦНС или церебральная ишемия I степени (ХВУГП) наблюдались чаще у новорожденных, рожденных после 34 недель гестации. У детей первой подгруппы в неонатальном периоде чаще были отмечены синдром дыхательных расстройств, анемия и конъюгационная желтуха. В связи с тяжестью состояния такие новорожденные чаще получали медикаментозное лечение и фототерапию. Чаще назначались антибиотики, пробиотики, свежзамороженная плазма, улучшающие микроциркуляцию, противосудорожные препараты и метаболическая терапия. Отсутствие лечения было возможно только в подгруппе детей, рожденных в 34-36 недель беременности.

3.3. Клиническая характеристика девочек-подростков 16 лет, рожденных недоношенными

В таблице 3.3.1 представлены данные о перенесенных экстрагенитальных заболеваниях и хронической соматической патологии. Соматически здоровых девочек в основной группе было 30(25,0%), что достоверно меньше, чем в группе сравнения – 25(41,7%) ($p < 0,05$). Частые простудные заболевания отмечены у 16(13,3%) девочек, рожденных до 37 недель беременности, и у 3(5,0%) пациенток основной группы ($p < 0,05$). У 42(32,5%) девочек, рожденных преждевременно, диагностирована нейроциркуляторная дистония. В группе сравнения данная патология имела место у 12(20%) подростков. Таким образом, вегетативный дисбаланс наблюдался чаще в основной группе ($p < 0,05$). Недоношенность в анамнезе – фактор риска частых простудных заболеваний (ОР 1,304, 95% ДИ 1,04-1,634) и нейроциркуляторной дистонии (ОР 1,256, 95% ДИ 1,031-1,531) в подростковом возрасте. В первой и второй подгруппе девочек не получено достоверных различий по частоте и структуре экстрагенитальной патологии.

Таблица 3.3.1

Экстрагенитальная патология в анамнезе (абс. ч., %)			
Экстрагенитальная патология	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Отсутствует	30(25,0%)	25(41,7%)	<0,05
Частые простудные заболевания <i>ОР (95% ДИ)</i>	16(13,3%) <i>1,304(1,04-1,634)</i>	3(5,0%)	<0,05
Аллергические реакции	36(30,0%)	20(33,3%)	> 0,05

Хронические соматические заболевания (абс. ч., %)			
Болезни органов пищеварения	9(7,5%)	8(13,3%)	> 0,05
Заболевания уха, горла, носа	12(10,0%)	5(8,3%)	> 0,05
Заболевания мочевыделительной системы	26(21,7%)	10(16,7%)	> 0,05
Заболевания щитовидной железы	4(3,3%)	2(3,3%)	> 0,05
Нарушения осанки	15(13,3%)	9(15,0%)	> 0,05
Нейроциркуляторная дистония <i>ОР (95% ДИ)</i>	42(32,5%) <i>1,256(1,031-1,531)</i>	12(20,0%)	<0,05
Дисфункция гипоталамуса	7(5,8%)	1(1,7%)	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

В таблице 3.3.14 представлено артериальное давление обследованных девочек на момент осмотра. Среднее систолическое и диастолическое давление достоверно не отличалось в обеих группах. Гипотоническое состояние отмечено у 24(20,0%) пациенток, рожденных преждевременно, и у 9(15,0%) подростков, родившихся после 37 недель гестации ($p>0,05$). Гипертоническое состояние наблюдалось у 15(12,5%) девочек основной группы и только у 2(3,3%) обследованных группы сравнения ($p<0,02$).

Артериальное давление($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Систолическое АД, (мм рт.ст.)	116,1±10,3	115,3±8,9	> 0,05
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	75,6±8,4	74,8±7,2	> 0,05
Гипотоническое состояние (абс.ч.,%)	24(20,0%)	9(15,0%)	> 0,05
Гипертоническое состояние (абс.ч.,%)	15(12,5%)	2(3,3%)	< 0,02

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

В таблице 3.3.2 представлены данные анамнеза жизни обследованных подростков. Различные виды травм (переломы, сотрясение головного мозга) наблюдались у 26(21,7%) девочек основной группы и у 27(45,0%) пациенток группы сравнения, что значительно чаще ($p < 0,01$). Операции в анамнезе отмечены у 30(25,0%) подростков, рожденных преждевременно, и у 13(21,7%) девочек, родившихся в срок ($p > 0,05$). Отягощенный наследственный анамнез по соматическим заболеваниям выявлен у 27(22,5%) обследованных основной и у 24(40,0%) пациенток группы сравнения, что также не имело достоверных различий. Гинекологические заболевания в анамнезе (вульвовагинит, сращение малых половых губ, киста яичника) имели 43(35,8%) девочек, рожденных ранее 37 недель гестации, и 10(16,7%) подростков, родившихся в срок, ($p < 0,01$). Недоношенность – фактор риска гинекологической патологии в детстве (1,33 ОР 95% ДИ 1,105-1,62). Среди пациенток основной группы и группы сравнения

профессионально спортом занималось 7(5,8%) и 8(13,3%) девочек соответственно ($p>0,05$). Достоверных различий по вышеуказанным параметрам у девочек, рожденных в 27-33 недели беременности и в 34-36 недель гестации, нами не получено ($p>0,05$).

Таблица 3.3.2

Анамнез жизни (абс.ч., %)

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Травмы	26(21,7%)	27(45,0%)	<0,01
Операции	30(25,0%)	13(21,7%)	>0,05
Отягощенная наследственность по соматической патологии	27(22,5%)	24(40,0%)	> 0,05
Гинекологические заболевания в анамнезе (вульвовагинит, сращение малых половых губ, киста яичника) <i>ОР (95% ДИ)</i>	43(35,8%) <i>1,33(1,105-1,62)</i>	10(16,7%)	<0,01
Профессиональный спорт	7(5,8%)	8(13,3%)	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

В таблице 3.3.4 представлены данные о половой жизни пациенток обеих групп. Ранние сексуальные отношения имели 27(22,5%) подростков основной и 17(28,3%) девочек группы сравнения ($p>0,05$). Эпизод коитархе в среднем наблюдался в возрасте $15,6\pm 0,6$ и $15,4\pm 0,8$ лет соответственно. Эти параметры не имели достоверных различий.

Половая жизнь (абс.ч.,%)

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Коитархе в анамнезе	27(22,5%)	17(28,3%)	> 0,05
Возраст начала (M±m)	15,6±0,6	15,4±0,8	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

Использование подростками, живущими половой жизнью, различных методов контрацепции представлено в таблице 3.3.5. Профилактику нежеланной беременности (использование различных методов контрацепции) отметили 15(55,6%) подростков основной группы и 17(100,0%) девочек группы сравнения, ($p < 0,001$). Использование мужских презервативов наблюдалось чаще в группе сравнения: 12(44,4%) подростков, рожденных преждевременно, и 13(76,5%) девочек, родившихся в срок ($p < 0,05$). Прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) отмечен только в основной группе у 3(11,1%) подростков ($p > 0,05$). Малоэффективные методы контрацепции (прерванный половой контакт, календарный метод) применялись 10(37,0%) девочками, рожденными недоношенными, и 4(23,5%) подростками группы сравнения ($p > 0,05$). Не предохранялись от нежелательной беременности 2 пациентки основной группы ($p > 0,05$).

Использование методов контрацепции (абс.ч., %)

Метод	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Гормональная контрацепция (КОК)	3(11,1%)	0(0,0%)	> 0,05
Барьерный (мужской презерватив)	12(44,4%)	13(76,5%)	< 0,05
Малозффективные методы	12(44,4%)	4(23,5%)	> 0,05
Не использовали контрацепцию	2(7,4%)	0(0,0%)	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

Беременность в анамнезе наблюдалась у 1(0,8%) девочки, рожденной преждевременно, завершена путем медикаментозного аборта в сроке 5-6 недель, без осложнений. У обследованных группы сравнения беременностей не отмечено.

На рис. 3.3.1 и 3.3.2 представлены жалобы пациенток на состояние репродуктивной системы. Девочки отмечали периодические боли внизу живота: 16(13,3%) основной и 3(5,0%) группы сравнения ($p < 0,05$). Задержки менструаций достоверно чаще беспокоили подростков основной группы (61(50,8%)), чем пациенток группы сравнения (16(26,7%)), ($p < 0,01$). Отсутствие жалоб на состояние репродуктивной системы было у 21(35,0%) девочки, рожденной в срок,

и только у 14(11,7%) пациенток, рожденных преждевременно ($p<0,01$). Достоверных различий в частоте встречаемости жалоб пациенток первой и второй подгрупп получено не было ($p>0,05$).

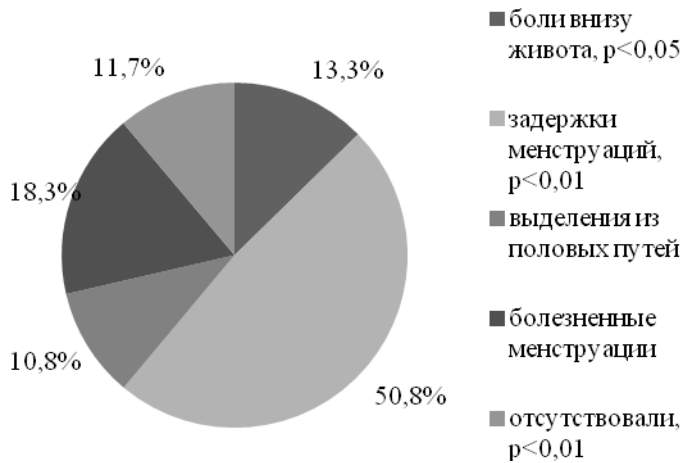


Рис. 3.3.1. Жалобы девочек, рожденных в 27-36 недель гестации

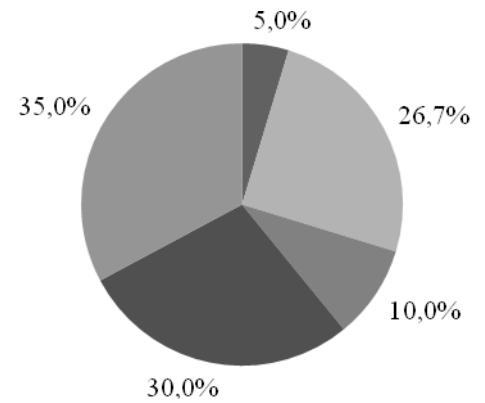


Рис. 3.3.2. Жалобы подростков группы сравнения

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

В таблице 3.3.6 представлены данные антропометрического исследования. Девочки обеих групп не имели достоверных различий по значениям роста (длины тела). Масса тела пациенток, рожденных преждевременно, была выше и составила 56,0(52,0-63,0) кг; у обследованных, рожденных в срок, - 54,0(50,0-58,0) кг ($p<0,05$). Выявлено, что окружность грудной клетки девочек основной группы была достоверно больше, чем у подростков группы сравнения - 85,0(82,0-89,0) см и 82,5(80,0-85,0) см соответственно ($p<0,01$).

Данные антропометрии (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Рост (см)	163,0(160,0-167,0)	163,0(160,0-166,3)	>0,05
Масса тела (кг)	56,0(52,0-63,0)	54,0(50,0-58,0)	<0,05
Окружность грудной клетки (см)	85,0(82,0-89,0)	82,5(80,0-85,0)	<0,01

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

На рисунке 3.3.5. представлена масса тела девочек первой и второй подгрупп. Масса тела девочек, рожденных в 27-33 недели беременности, составила 54,0(48,9-59,0) кг, что достоверно меньше, чем подростков, родившихся в 34-36 недель гестации - 57,0(52,0-63,0) кг, (p<0,05).

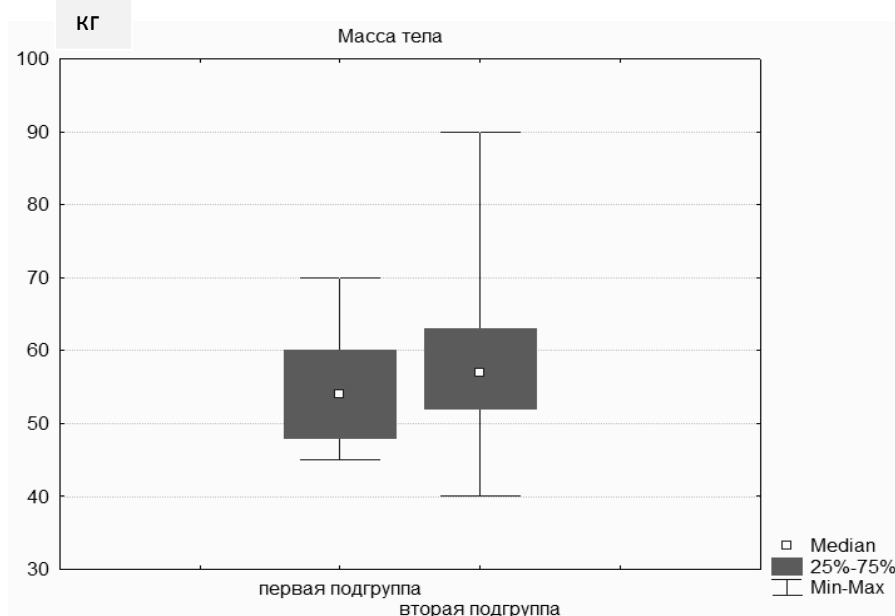


Рис. 3.3.5. Масса тела девочек первой и второй подгрупп (различия между двумя подгруппами статистически достоверны, p<0,05)

Оценка физического развития с помощью центильных таблиц представлена в таблице 3.3.7. Средние значения центилей роста и массы тела в исследуемых

группах достоверно не различались. Среднее значение центиля окружности грудной клетки у девочек, родившихся преждевременно, составило $55,8 \pm 29,3$ и было достоверно выше, чем у пациенток группы сравнения - $44,5 \pm 24,5$, ($p < 0,01$).

Таблица 3.3.7

Оценка физического развития($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Центиль роста	$43,3 \pm 26,6$	$47,4 \pm 24,5$	$> 0,05$
Центиль массы тела	$51,9 \pm 30,1$	$43,0 \pm 26,1$	$> 0,05$
Центиль окружности грудной клетки	$55,8 \pm 29,3$	$44,5 \pm 24,5$	$< 0,01$

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

Установлено, что только 55(45,8%) девочек основной группы имели физическое развитие в пределах возрастной нормы ($p < 0,02$). В группе сравнения таких подростков было 38(63,3%) (рис. 3.3.6).

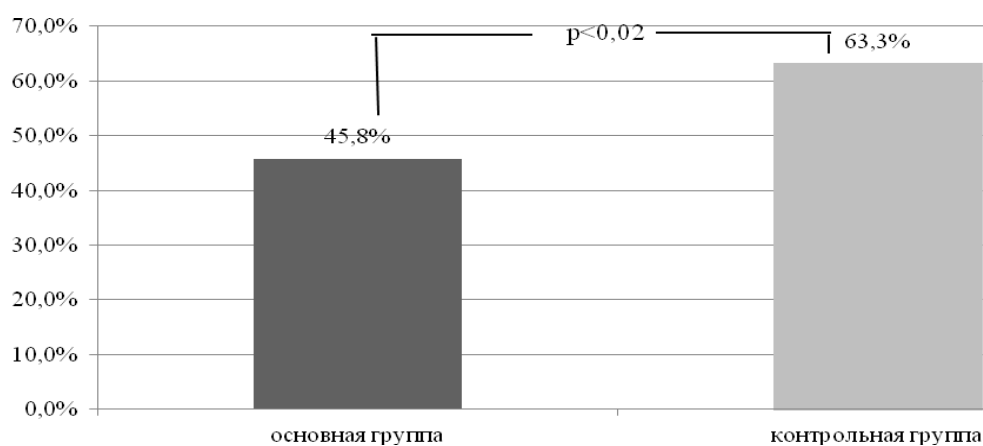


Рис. 3.3.6. Нормальное физическое развитие;

p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

Варианты отклонений в физическом развитии представлены в таблице 3.3.8. Высокая длина тела и высокая масса тела при нормальных значениях длины тела встречались в обеих группах с одинаковой частотой. Только в основной группе отмечены такие варианты физического развития, как дефицит роста - у 7(5,8%) девочек ($p < 0,01$), низкая масса тела при нормальных значениях длины тела - у 6(5,0%) подростков ($p < 0,02$), повышенная масса тела при нормальных значениях длины тела - у 17(14,2%) пациенток ($p < 0,001$). В группе сравнения вышеуказанных отклонений в физическом развитии не выявлено. Сниженная масса тела при нормальных значениях длины тела, повышенная длина тела при нормальных значениях массы тела и сниженная длина тела при нормальных значениях массы тела отмечены у девочек обеих групп, и по частоте встречаемости этих вариантов физического развития достоверных различий не получено.

Таблица 3.3.8

Варианты отклонений в физическом развитии (абс.ч., %)

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Высокая длина тела	4(3,3%)	2(3,3%)	> 0,05
Высокая масса тела при нормальных значениях длины тела	4(3,3%)	2(3,3%)	>0,05
Низкая длина тела (дефицит роста) <i>ОР (95% ДИ)</i>	7(5,8%) <i>1,531(1,373-1,707)</i>	0(0,0%)	< 0,01
Низкая масса тела при нормальных значениях длины тела <i>ОР (95% ДИ)</i>	6(5,0%) <i>1,526(1,37-1,7)</i>	0(0,0%)	< 0,02

Повышенная масса тела при нормальных значениях длины тела <i>ОР (95% ДИ)</i>	17(14,2%) <i>1,583(1,408-1,779)</i>	0(0,0%)	< 0,001
Сниженная масса тела при нормальных значениях длины тела	12(10,0%)	10(16,7%)	> 0,05
Повышенная длина тела при нормальных значениях массы тела	5(4,2%)	1(1,7%)	> 0,05
Сниженная длина тела при нормальных значениях массы тела	10(8,3%)	7(11,7%)	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

В таблице 3.3.9 представлены конституциональные варианты телосложения девочек (соматотипы, морфотипы) по массо-ростовым показателям. Брахиморфный соматотип встречался у 17(14,2%) девочек основной и только у 3(5,0%) подростков группы сравнения, ($p < 0,05$). Также чаще отмечен у пациенток, рожденных преждевременно, пахиморфный соматотип – у 15(12,5%), ($p < 0,02$). Среди подростков, рожденных после 37 недель гестации, этот конституциональный вариант наблюдался у 2(3,3%) обследованных. В частоте остальных видов морфотипов в обеих группах достоверных различий не было. Недоношенность – фактор 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.

Соматотипы (абс.ч., %)

Вариант	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Мезоморфный	53(42,2%)	32(53,3%)	> 0,05
Лептоморфный	22(18,3%)	14(23,3%)	> 0,05
Долихоморфный	6(5,0%)	7(11,7%)	> 0,05
Брахиморфный <i>ОР (95% ДИ)</i>	17(14,2%) <i>1,32(1,063-1,641)</i>	3(5,0%)	<0,05
Пахиморфный <i>ОР (95% ДИ)</i>	15(12,5%) <i>1,37(1,113-1,686)</i>	2(3,3%)	<0,02
Андроморфный	6(5,0%)	2(3,3%)	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

Гармоничное физическое развитие отмечено значительно реже у девочек основной группы (55(45,8%)), чем у подростков группы сравнения (47(78,3%)) (рис. 3.3.7)., (p<0,001). Недоношенность – фактор риска дисгармоничного физического развития в подростковом возрасте – ОР 1,545, 95% ДИ 1,259-1,897.

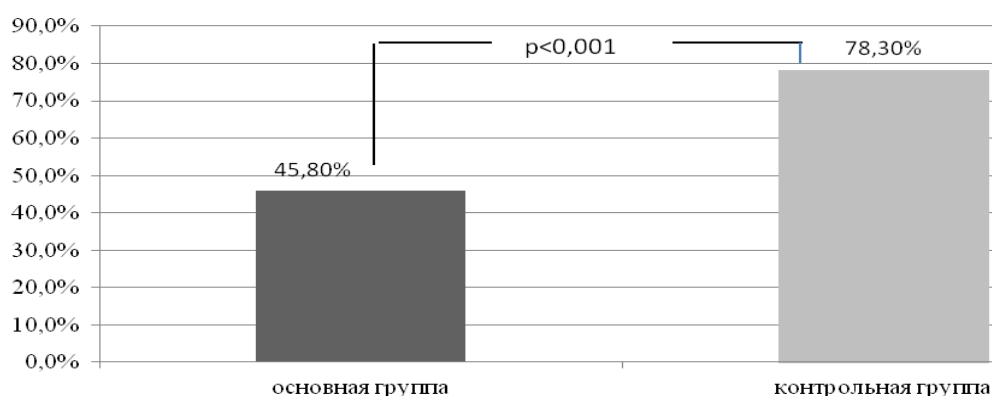


Рис. 3.3.7. Гармоничное физическое развитие;

p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

Показатели физического развития девочек первой и второй подгрупп не имели достоверных различий ($p>0,05$).

В таблице 3.3.10 представлены отдельные антропометрические показатели девочек-подростков, рожденных недоношенными. Индекс массы тела девочек (рис. 3.3.8) основной группы был достоверно выше и составил 21,0(19,0-23,0), в группе сравнения - 20,0(21,5-22,0), ($p<0,05$). Избыточную массу тела (ИМТ > 25) имели 21(17,5%) пациенток, рожденных преждевременно, и только 4(6,7%) обследованных, родившихся в срок ($p<0,05$). Нормальная масса тела наблюдалась у 81(67,5%) девочки основной и у 53(88,3%) пациенток группы сравнения, ($p<0,01$). Недостаточное питание (ИМТ $<16,4$) отмечено у 18(15,0%) обследованных, рожденных ранее 37 недель гестации, и только у 3(5,0%) подростков, родившихся в срок, ($p<0,05$). Недоношенность – фактор риска избытка массы тела (ОР 1,315, 95% ДИ 1,068-1,619) и дефицита массы тела (ОР 1,336, 95% ДИ 1,083-1,648) в подростковом возрасте.

При подсчете индекса отношения окружностей талии и бедер достоверных различий в его показателях, а также в количестве девочек с повышенным индексом не получено (рис. 3.3.9).

Девочки первой и второй подгрупп не имели достоверных различий в индексах массы тела и отношения окружностей талии и бедер ($p>0,05$).

Таблица 3.3.10

Отдельные антропометрические показатели (абс.ч., %)

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Индекс массы тела (кг) (Me(Q ₁ -Q ₃))	21,0(19,0-23,0)	20,0(21,5-22,0)	<0,001
ИМТ > 25 ОР (95% ДИ)	21(17,5%) 1,315(1,068-1,619)	4(6,7%)	<0,05

Норма	81(67,5%)	53(88,3%)	<0,01
ИМТ< 16,4 <i>ОР (95% ДИ)</i>	18(15,0%) <i>1,336(1,083-1,648)</i>	3(5,0%)	<0,05
Индекс отношения окружностей талии и бедер (ИТ/Б) (Ме(Q ₁ -Q ₃))	0,71(0,690-0,750)	0,72(0,725-0,733)	> 0,05
ИТ/Б >0,85	15(12,5%)	7(11,7%)	>0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

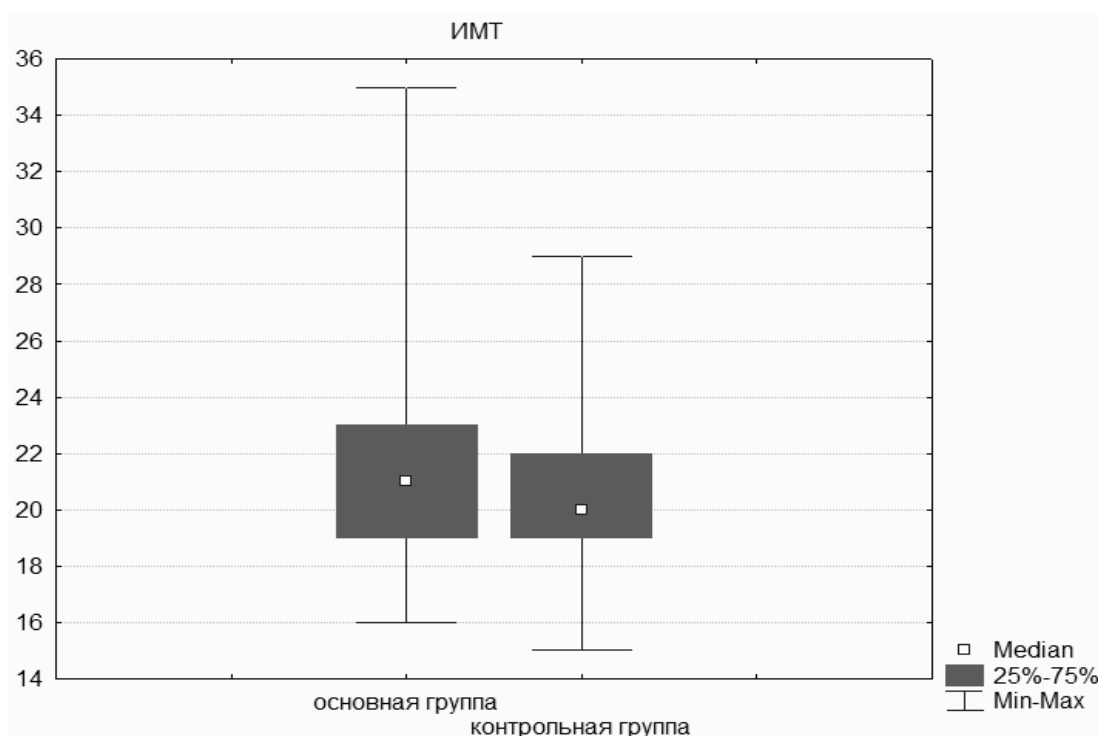


Рис. 3.3.8. ИМТ девочек основной группы и группы сравнения (различия между двумя группами статистически достоверны, $p < 0,001$)

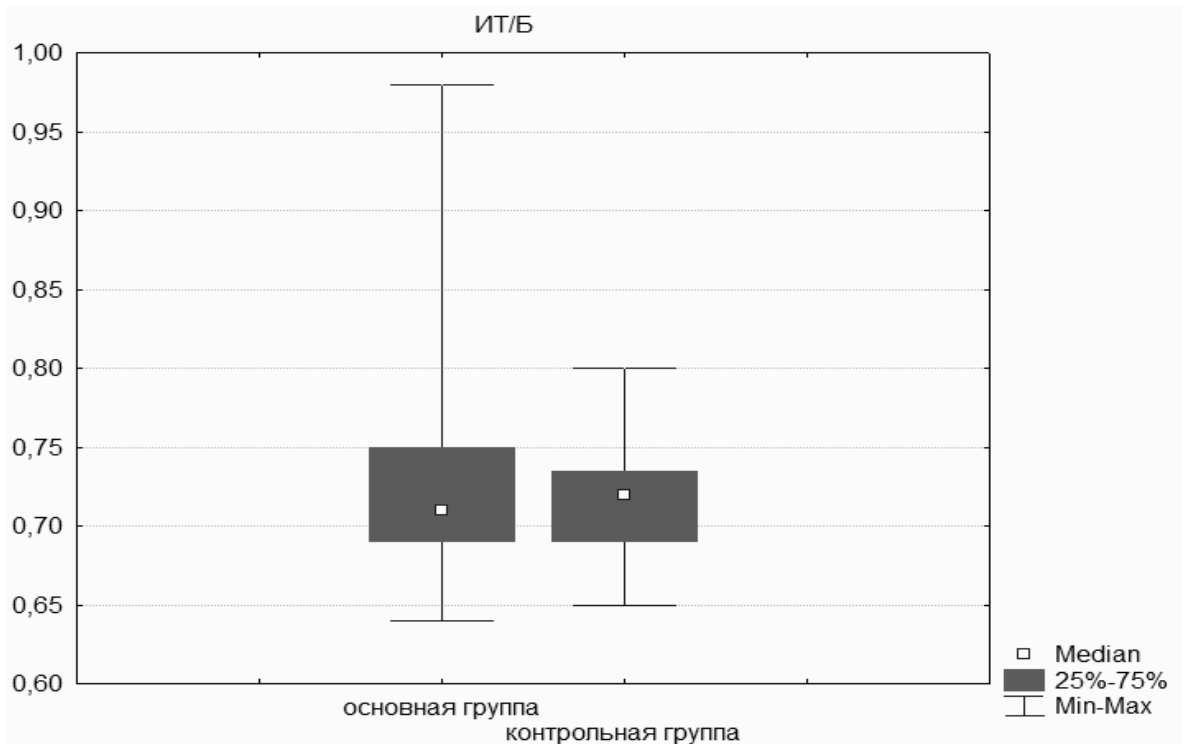


Рис. 3.3.9. ИТ/Б девочек основной группы и группы сравнения (различия между двумя группами статистически не достоверны, $p > 0,05$)

Оценка состояния кожных покровов представлена в таблице 3.3.11. Полосы растяжения (стрии) встречались у 44(36,7%) девочек основной и 23(38,3%) пациенток группы сравнения ($p > 0,05$). Степень выраженности волосяного покрова в исследуемых группах имела различия. Индекс Ферримана-Голлвея у подростков, рожденных ранее 37 недель гестации, составил 7,0(5,0-10,0), у обследованных, родившихся в срок, - 6,0(5,0-7,0) (рис. 3.3.10), ($p < 0,001$). Количество девочек с повышенным ростом волос на теле (индекс Ферримана-Голлвея выше 7) в основной группе было 53(44,2%), что достоверно больше, чем в группе сравнения - 11(18,3%) ($p < 0,001$). Недоношенность – фактор риска повышенного роста волос на теле в подростковом периоде (ОР 1,434, 95% ДИ 1,184-1,736).

Оценка состояния кожных покровов (абс.ч., %)

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Стрии	44(36,7%)	23(38,3%)	>0,05
Индекс Ферримана- Голлвея (Me(Q ₁ -Q ₃))	7,0(5,0-10,0)	6,0(5,0-7,0)	<0,001
Индекс Ферримана- Голлвея>7 <i>ОР (95% ДИ)</i>	53(44,2%) <i>1,434(1,184-1,736)</i>	11(18,3%)	<0,001

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

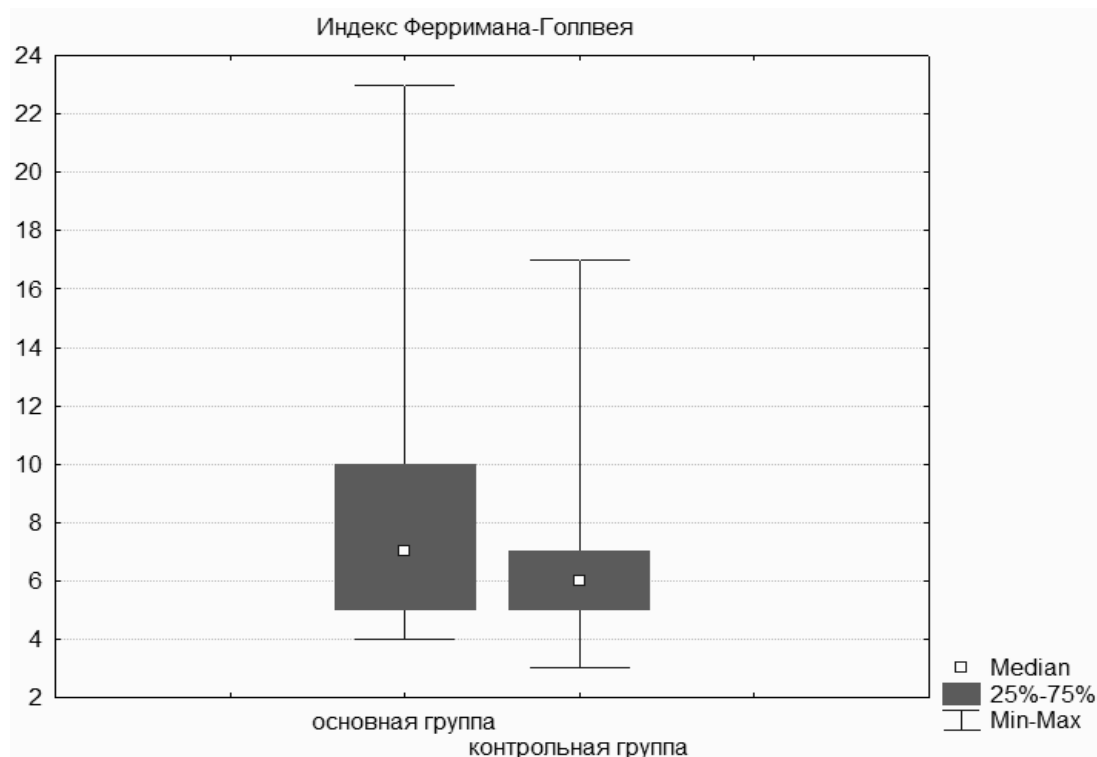


Рис. 3.3.10. Индекс Ферримана-Голлвея девочек основной группы и группы сравнения (различия между двумя группами статистически достоверны, $p < 0,001$)

Состояние кожных покровов девочек первой и второй подгрупп не имело достоверных различий ($p>0,05$).

В таблице 3.3.12 представлены основные размеры таза. Средние показатели пельвиометрии в каждой из исследуемых групп соответствовали возрасту и достоверно не различались ($p>0,05$).

Таблица 3.3.12

Основные размеры таза($M\pm m$)

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Distantia spinarum (см)	24,3±1,0	24,2±1,6	> 0,05
Distantia cristarum (см)	26,6±1,0	26,3±1,2	> 0,05
Distantia trochanterica (см)	29,0±1,3	29,1±1,4	> 0,05
Conjugata externa (см)	20,2±0,8	19,9±0,9	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

Девочки первой и второй подгрупп не имели достоверных различий по основным средним размерам таза ($p>0,05$).

Половое развитие девочек представлено в таблице 3.3.13. Половое развитие в соответствии с возрастом отмечено чаще у девочек группы сравнения ($p<0,05$). У 35(27,5%) девочек-подростков основной группы и у 10(16,7%) группы сравнения развитие молочных желез и полового оволосения соответствовало 4 стадии по Таннеру, имело место отставание в половом развитии ($p<0,05$). У 29(24,2%) обследованных основной группы менструальная функция не установилась (Me2). Недоношенность в анамнезе – фактор риска задержки полового развития в подростковом возрасте – ОР 1,235, 95% ДИ 1,009-1,513.

Половое развитие (абс. ч.,%)

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Нормальное половое развитие (5 стадия по Таннеру)	85(72,5%)	50(83,3%)	< 0,05
Отставание в половом развитии (4 стадия по Таннеру) <i>ОР (95% ДИ)</i>	35(27,5%) <i>1,235(1,009-1,513)</i>	10(16,7%)	< 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

Девочки первой и второй подгрупп не имели достоверных различий в половом развитии ($p > 0,05$).

Становление и характер менструаций представлены в таблице 3.3.2. Менархе в возрасте 10-15 лет было у большинства обследованных пациенток: у 97,5% девочек основной группы и у 100,0% подростков группы сравнения ($p > 0,05$). Частота менархе до 9 и после 15 лет в исследуемых группах не имела достоверных различий ($p > 0,05$). Первичная аменорея наблюдалась только у 1 девочки, рожденной недоношенной. Средний возраст менархе у подростков, рожденных недоношенными, и у обследованных, родившихся в срок, составил $12,8 \pm 1,6$ года и $12,8 \pm 1,1$ года соответственно ($p > 0,05$).

На рисунке 3.3.3 видно, что средний возраст менархе у девочек первой подгруппы был $13,1 \pm 1,2$ года, что достоверно больше, чем у пациенток второй подгруппы – $12,8 \pm 1,2$ года, ($p < 0,01$).

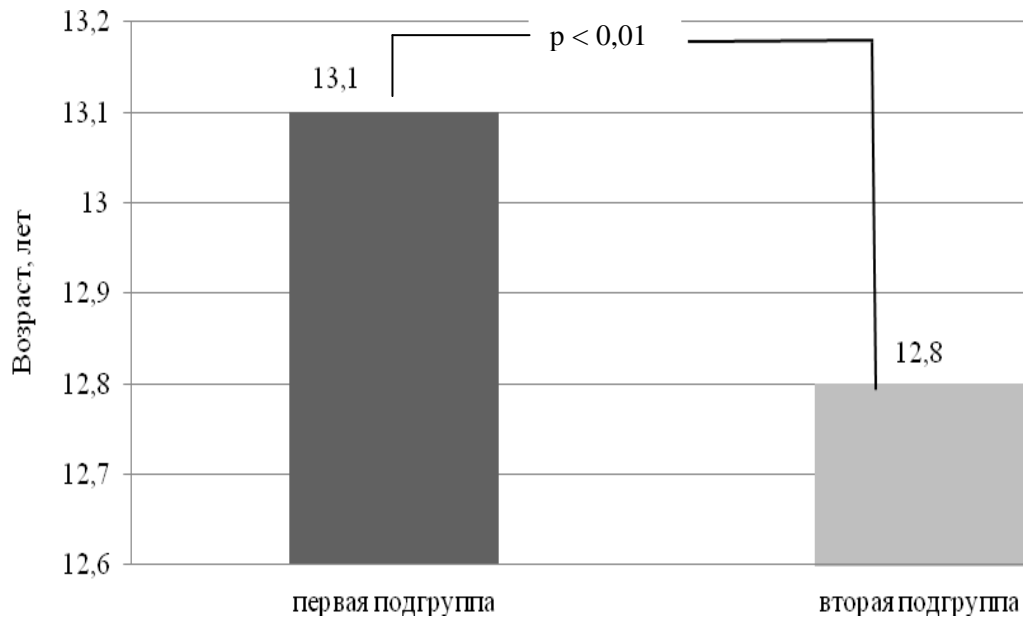


Рис. 3.3.3. Средний возраст менархе девочек основной группы в зависимости от срока гестации при рождении;

p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями первой и второй подгруппы

Регулярный менструальный цикл с менархе отмечен у 73(60,8%) девочек основной группы и у 37(61,7%) пациенток, рожденных в срок ($p > 0,05$); становление регулярных менструаций в течение 2 лет наблюдалась у 18(15,0%) подростков, рожденных недоношенными и у 18(30,0%) обследованных, родившихся после 37 недель беременности ($p < 0,05$). У 29(24,2%) подростков основной группы менструации не установились, имела место первичная олигоменорея, в группе сравнения таких пациенток было 5(8,3%), ($p < 0,01$).

Длительность менструального цикла находилась в пределах нормы (21-40 дней) у 53(44,2%) девочек основной и у 39(65,0%) подростков группы сравнения, что достоверно реже ($p < 0,01$). Средняя длительность цикла у этих детей составила $28,6 \pm 2,5$ дней и $28,4 \pm 2,8$ дней соответственно группам, ($p > 0,05$). Нарушение менструального цикла по типу метроррагии отсутствовало в обеих группах. Задержки менструаций по типу первичной и вторичной олигоменореи (длительность цикла более 40 дней или отсутствие менструации более 20 дней от

предполагаемого срока до 6 месяцев) отмечены у 58(48,3%) обследованных, рожденных ранее 37 недель гестации, и у 20(33,3%) девочек, родившихся в срок ($p < 0,05$). Вторичная аменорея (отсутствие менструации более 6 месяцев) выявлена только у 8(6,7%) подростков основной группы ($p < 0,01$). Средняя минимальная задержка менструации у девочек, рожденных преждевременно, составила $18,1 \pm 18,7$ дней, у девочек, родившихся после 37 недель гестации, - $11,8 \pm 14,9$ дней ($p < 0,05$); средняя максимальная задержка была $109 \pm 103,4$ дней и $57,95 \pm 48,31$ дней соответственно ($p < 0,01$). Недоношенность – фактор риска нарушения менструального цикла по типу 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.

Длительность менструации от 3 до 8 дней отмечалась у 102(85,0%) девочек основной группы и у 53(88,3%) пациенток группы сравнения, что не имело достоверных различий. Менструация более восьми дней наблюдалась у 17(14,2%) подростков основной и у 7(11,7%) обследованных группы сравнения ($p > 0,05$).

Умеренный характер менструальных выделений преобладал у пациенток основной группы и группы сравнения – 102(85,0%) и 55(91,7%) соответственно ($p > 0,05$). Меноррагии отмечены у 10(8,3%) подростков, родившихся преждевременно, что достоверно чаще, чем у 1(1,7%) девочки, рожденной в срок, ($p < 0,05$). Следует отметить, что обильные менструации наблюдались в первой подгруппе у 5(27,8%) девочек, во второй подгруппе – у 5(4,9%) обследованных ($p < 0,05$) (рис. 3.3.4). 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. Скудные менструальные выделения выявлены у 7(5,8%) пациенток основной группы и у 4(6,7%) обследованных группы сравнения ($p > 0,05$).

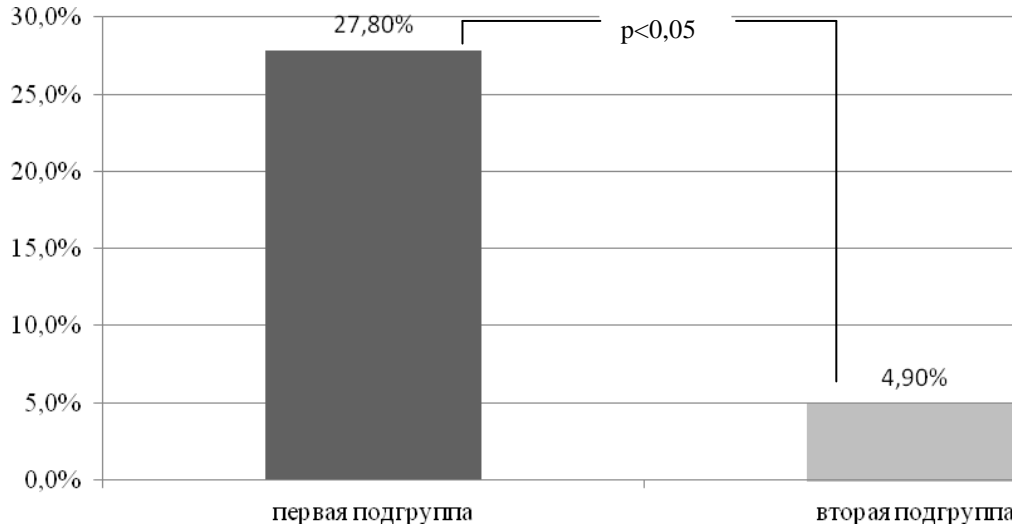


Рис. 3.3.4. Меноррагии у девочек основной группы в зависимости от срока гестации при рождении;

p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями первой и второй подгруппы

Мажущие выделения из половых путей до начала менструации отмечали 9(7,5%) девочек, рожденных преждевременно, и 2(3,3%) подростка, рожденных в срок ($p > 0,05$); после менструации – 14(11,7%) и 10(16,7%) пациенток соответственно ($p > 0,05$). Периодические мажущие выделения в середине менструального цикла наблюдались только у 1 девочки, рожденной после 37 недель гестации ($p > 0,05$).

Данные анамнеза свидетельствовали о наличии дисменореи у 66(55,0%) пациенток основной группы и у 40(66,7%) девочек группы сравнения, что не имело достоверных различий ($p > 0,05$).

Таблица 3.3.3

Становление и характер менструальной функции

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Менархе (абс. ч., %)			
10-15 лет	117(97,5%)	60(100,0%)	> 0,05

≥16 лет	1(0,8%)	0(0,0%)	> 0,05
≤ 9 лет	1(0,8%)	0(0,0%)	> 0,05
M±m	12,8±1,6	12,8±1,1	> 0,05
Становление менструаций (абс. ч., %)			
С менархе	73(60,8%)	37(61,7%)	> 0,05
В течение 2 лет	18(15,0%)	18(30,0%)	< 0,05
Не установилась	29(24,2%)	5(8,3%)	< 0,01
<i>OP (95% ДИ)</i>	<i>1,368(1,134-1,652)</i>		
Длительность цикла (абс. ч., %)			
Норма	53(44,2%)	39(65,0%)	> 0,05
M±m	28,6±2,5 дней	28,4±2,8 дней	> 0,05
Олигоменорея I	29(24,2%)	5(8,3%)	<0,01
<i>OP (95% ДИ)</i>	<i>1,368(1,134-1,652)</i>		
Олигоменорея II	29(24,2%)	15(25,0%)	> 0,05
Аменорея I	1(0,8%)	0(0,0%)	> 0,05
Аменорея II	8(6,7%)	0(0,0%)	<0,01
<i>OP (95% ДИ)</i>	<i>1,588(1,411-1,787)</i>		
Длительность менструаций (абс.ч., %)			
3-8 дней	102(85,0%)	53(88,3%)	> 0,05
> 8 дней	17(14,2%)	7(11,7%)	> 0,05

Характер менструаций (абс.ч., %)			
Скудные	7(5,8%)	4(6,7%)	> 0,05
Умеренные	102(85,0%)	55(91,7%)	> 0,05
Обильные	10(8,3%)	1(1,7%)	< 0,05
Дисменорея	66(55,0%)	40(66,7%)	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

При гинекологическом осмотре состояние наружных половых органов у пациенток обеих групп расценено как соответствующее полу и возрастным нормативам. В таблице 3.3.15 представлена гинекологическая патология обследованных девочек, выявленная при осмотре. Воспалительная болезнь матки выявлена у 2(1,7%), сальпингоофорит - у 3(2,5%) пациенток основной группы и у 3(5,0%) и 3(5,0%) подростков группы сравнения соответственно. Вульвовагинит диагностирован у 24(20,0%) основной и у 7(11,7%) девочек группы сравнения ($p > 0,05$).

Таблица 3.3.15

Гинекологическая патология (абс.ч., %)

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Воспалительная болезнь матки	2(1,7%)	3(5,0%)	> 0,05
Сальпингоофорит	3(2,5%)	3(5,0%)	> 0,05
Вульвовагинит	24(20,0%)	7(11,7%)	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

Ультразвуковая картина гениталий обследованных девочек представлена в таблице 3.3.17. По данным трансабдоминального ультразвукового исследования органов малого таза, 99(82,5%) девочек основной группы имели нормальные размеры матки, у 19(15,8%) подростков наблюдалась гипоплазия матки разной степени выраженности, у 2(1,7%) – увеличенные размеры матки. В группе сравнения у 57(95,0%) обследованных подростков размеры матки соответствовали возрастным нормативам, у 2(3,3%) девочки имела место гипоплазия органа, у 1(1,7%) подростка отмечена аномалия развития - полное удвоение матки. Недоношенность – фактор риска формирования размеров матки меньше возрастной нормы в подростковом возрасте – ОР 1,424, 95% ДИ 1,187-1,709.

Средние размеры правого яичника в основной группе соответствовали норме у 44(36,7%) девочек, были больше нормы у 50(41,6%), меньше – у 26(21,7%) подростков. В группе сравнения средние размеры правого яичника не имели отклонений от возрастных нормативов у 24(40,0%) обследованных, были больше нормы у 25(41,7%), меньше – у 10(16,7%) подростков. Средние размеры левого яичника в основной группе соответствовали норме у 49(40,8%) девочек, были больше нормы у 45(37,5%), меньше – у 26(21,7%) подростков. В группе сравнения средние размеры левого яичника не имели отклонений от возрастных нормативов у 26(43,3%) обследованных, были больше нормы у 22(36,7%), меньше – у 12(20,0%) подростков. Средние размеры правого и левого яичника в обеих группах достоверно не отличались ($p>0,05$).

Таблица 3.3.17

Ультразвуковая картина внутренних гениталий (абс.ч., %)

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Нормальные размеры матки <i>ОР (95% ДИ)</i>	99(82,5%) 1,424(1,187- 1,709)	57(95,0%)	< 0,01

Размеры матки меньше возрастной нормы	19(15,8%)	2(3,3%)	< 0,01
Размеры матки больше возрастной нормы	2(1,7%)	1(1,7%)(полное удвоение матки)	> 0,05
Нормальные размеры правого яичника	44(36,7%)	24(40,0%)	> 0,05
Размеры правого яичника больше возрастной нормы	50(41,6%)	25(41,7%)	> 0,05
Размеры правого яичника меньше возрастной нормы	26(21,7%)	10(16,7%)	> 0,05
Нормальные размеры левого яичника	49(40,8%)	26(43,3%)	> 0,05
Размеры левого яичника больше возрастной нормы	45(37,5%)	22(36,7%)	> 0,05
Размеры левого яичника меньше возрастной нормы	26(21,7%)	12(20,0%)	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

В таблице 3.2.18 представлены ультразвуковые параметры внутреннего слоя матки обследованных подростков. Толщина эндометрия (рис. 3.3.12) в основной группе составила 5,0(3,0-6,0) мм, что меньше, чем в группе сравнения – 5,0(4,0-6,0) мм, ($p < 0,05$). Гипопластический эндометрий (<3 мм) отмечен у 19(15,8%) обследованных основной и у 7(11,7%) подростков группы сравнения ($p > 0,05$). Утолщение внутреннего слоя матки (>10 мм) наблюдалось у 5(4,2%) девочек, рожденных недоношенными, и у 1(1,7%) подростка группы сравнения ($p > 0,05$).

УЗ параметры эндометрия(абс.ч.,%)

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
М-эхо, мм(Me(Q ₁ -Q ₃))	5,0(3,0-6,0)	5,0(4,0-6,0)	< 0,05
< 3 мм	19(15,8%)	7(11,7%)	> 0,05
> 10 мм	5(4,2%)	1(1,7%)	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной и группы сравнения

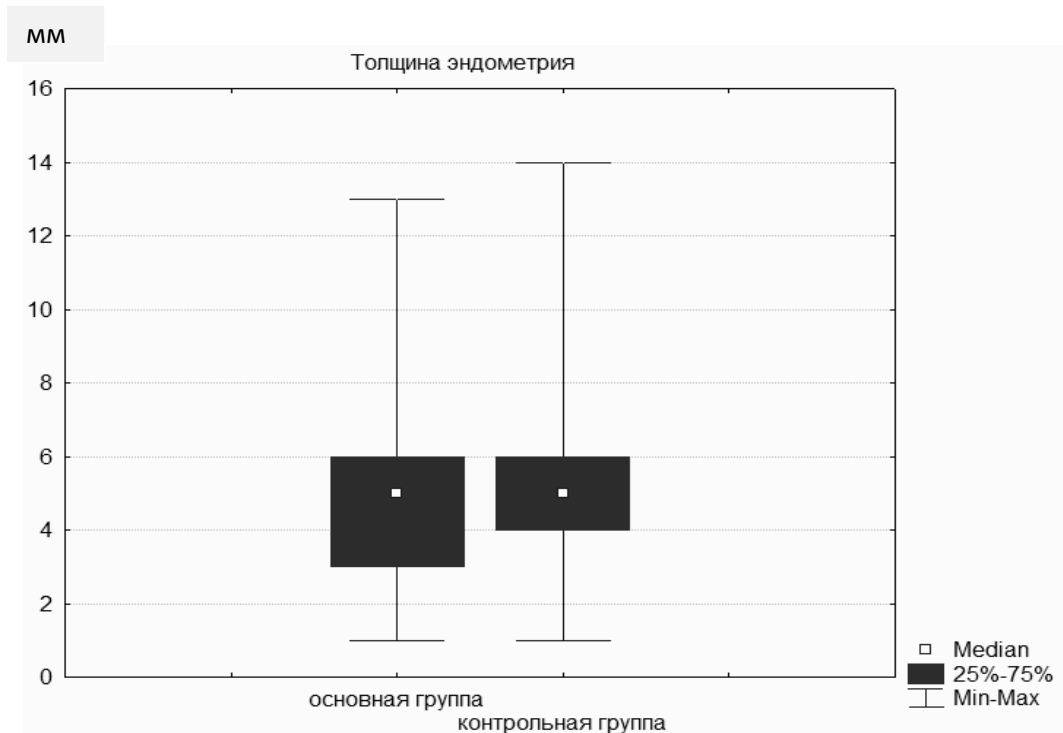


Рис. 3.3.12. Толщина эндометрия девочек основной группы и группы сравнения (различия между двумя группами статистически достоверны, $p < 0,05$)

Девочки первой и второй подгрупп не имели достоверных различий в указанных ультразвуковых параметрах ($p > 0,05$).

Достоверных различий в данных анамнеза, жалобах, состоянии физического и полового развития, результатах ультразвукового исследования девочек-

подростков, рожденных недоношенными с ЗРП и без указанной патологии, не наблюдалось.

В таблице 3.3.16 представлены данные гормонального обследования пациенток. Сывороточный уровень тестостерона (рис. 3.3.11) у девочек, рожденных преждевременно, был выше, чем у подростков, родившихся в срок: 0,94(0,53-1,25) нг/мл и 0,74(0,50-1,10) нг/мл соответственно ($p < 0,05$). Достоверных различий по уровням других гормонов в периферической крови нами получено не было. Однако удалось выявить, что сниженный уровень ФСГ чаще наблюдался у девочек основной группы - 18(15,0%), чем у подростков группы сравнения - 3(5,0%) ($p < 0,01$); повышенный уровень тестостерона отмечен у 48(40,0%) пациенток, рожденных ранее 37 недель гестации, и у 11(18,3%) обследованных, рожденных в срок ($p < 0,01$). Недоношенность – фактор риска пониженного уровня ФСГ (ОР 1,336, 95% ДИ 1,083-1,648) и гиперандрогении (ОР 1,367, 95% ДИ 1,129-1,655) в подростковом возрасте.

Девочки первой и второй подгрупп не имели достоверных различий в сывороточном уровне указанных гормонов ($p > 0,05$).

Таблица 3.3.16

Содержание гормонов в периферической крови (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
ФСГ (мМЕ/мл) <i>ОР (95% ДИ)</i>	5,17(4,05-6,16) <i>1,336(1,083-1,648)</i>	5,20(4,26-6,31)	> 0,05
< 2,8 мМЕ/мл (абс.ч.,%)	18(15%)	3(5,0%)	< 0,01
> 11,3 мМЕ/мл (абс.ч.,%)	2(1,7%)	4(6,7%)	> 0,05
ЛГ (мМЕ/мл)	3,83(2,73-6,11)	3,86(2,53-5,88)	>0,05
< 1,5 мМЕ/мл (абс.ч.,%)	14(11,7%)	4(6,7%)	> 0,05
> 11,6 мМЕ/мл (абс.ч.,%)	9(7,5%)	4(6,7%)	> 0,05
Эстрадиол (пкг/мл)	58,00(47,23-80,03)	54,45(45,23-74,25)	> 0,05

< 30 пкг/мл (абс.ч.,%)	6(5,0%)	1(1,7%)	> 0,05
> 160 пкг/мл (абс.ч.,%)	3(2,5%)	3(5,0%)	> 0,05
Пролактин (мМЕ/мл)	140,50(98,43-190,30)	135,50(106,80-240,00)	> 0,05
>530 мМЕ/мл (абс.ч.,%)	2(1,7%)	2(3,3%)	> 0,05
Тестостерон (нг/мл) <i>ОР (95% ДИ)</i>	0,94(0,53-1,25) <i>1,367(1,129-1,655)</i>	0,74(0,50-1,10)	< 0,05
> 0,8 нг/мл (абс.ч.,%)	48(40,0%)	11(18,3%)	< 0,01

примечание: р – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной и группы сравнения

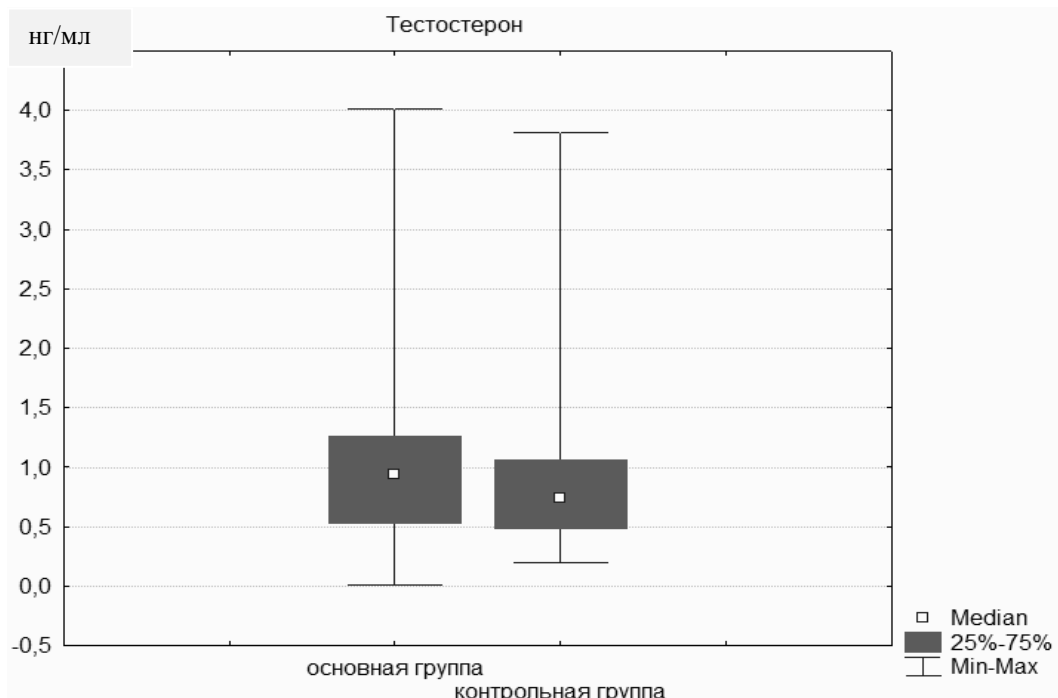


Рис. 3.3.11. Сывороточный уровень тестостерона девочек основной группы и группы сравнения (различия между двумя группами статистически достоверны, $p < 0,05$)

В таблице 3.3.17 представлены данные о содержании тестостерона в периферической крови девочек, рожденных преждевременно с ЗРП (рис. 3.3.12). У подростков, родившихся недоношенными с ЗРП, концентрация этого гормона была ниже, чем у подростков, родившихся без ЗРП: 0,90(0,21-1,10) нг/мл и 0,95(0,55-1,31) нг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 5.1.

Содержание тестостерона в периферической крови (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Подгруппа девочек без ЗРП (n=100)	Подгруппа девочек с ЗРП (n=20)	p
Тестостерон (нг/мл)	0,95(0,55-1,31)	0,90(0,21-1,10)	< 0,05
> 0,8 нг/мл (абс.ч., %)	42(42,0%)	6(30,0%)	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов

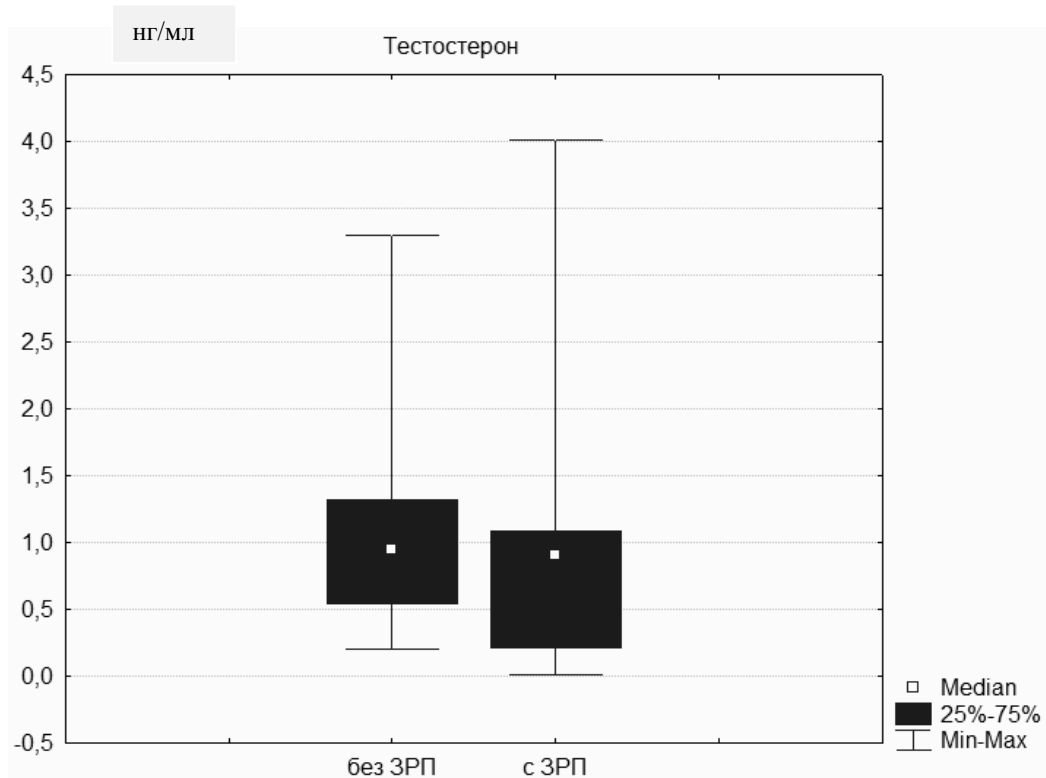


Рис. 3.3.12. Сывороточный уровень тестостерона девочек, рожденных недоношенными с ЗРП и без ЗРП (различия статистически достоверны, $p < 0,05$)

Таким образом, девочки, рожденные недоношенными, чаще страдали простудными заболеваниями, для них характерна нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу. У пациенток, рожденных преждевременно, чаще наблюдались гинекологические заболевания в анамнезе. В подгруппах девочек, родившихся в 27-33 недели гестации и в 34-36 недель беременности, не получено достоверных различий по частоте и структуре экстрагенитальной патологии. Различные виды травм (переломы, сотрясения) чаще отмечены в группе сравнения.

Средний возраст начала половой жизни достоверно не различался в обеих группах. Пациентки, рожденные преждевременно, реже использовали эффективные методы контрацепции (мужские презервативы, КОК).

Девочки, рожденные преждевременно, чаще имели жалобы на состояние репродуктивной системы: их чаще беспокоили «задержки» менструаций и периодические боли внизу живота.

По данным антропометрии, масса тела и окружность грудной клетки девочек основной группы были выше. Нормальное физическое развитие, соответствующее полу и возрасту, наблюдалось чаще у подростков группы сравнения. Только у девочек, рожденных преждевременно, встречались такие отклонения в физическом развитии как дефицит роста, низкая масса тела при нормальных значениях длины тела, повышенная масса тела при нормальных значениях длины тела. В основной группе подростков чаще отмечены пахиморфный и брахиморфный соматотипы. Гармоничное физическое развитие в группе девочек, рожденных преждевременно, отмечено реже. Показатели физического развития девочек первой и второй подгрупп не имели достоверных различий.

Индекс массы тела девочек основной группы был достоверно выше. Дети с нормальной массой тела отмечены чаще в группе сравнения. В подгруппах достоверных различий по ИМТ не получено.

Количество девочек с повышенным ростом волос на теле в основной группе было больше. Индекс Ферримана-Голлвея в группе подростков, рожденных

преждевременно, был выше. Средние показатели пельвиометрии в каждой из исследуемых групп и подгрупп соответствовали возрасту и достоверно не различались.

Подростки основной группы чаще имели отставание в половом развитии. Девочки первой и второй подгрупп не имели достоверных различий в половом развитии.

Средний возраст менархе подростков, родившихся недоношенными и доношенными, достоверно не различался, но был выше в подгруппе детей, рожденных ранее 34 недель гестации. В течение первого года нормальный менструальный цикл установился чаще в группе пациенток, рожденных в срок. У девочек, родившихся недоношенными, чаще наблюдались первичная олигоменорея и вторичная аменорея. Меноррагии отмечены чаще у девочек, рожденных в 27-33 недели гестации.

При гинекологическом осмотре достоверных различий в состоянии половых органов в обеих группах и подгруппах получено не было.

По данным УЗИ, подростки, рожденные недоношенными, чаще имели размеры матки меньше возрастной нормы. Средние размеры правого и левого яичника в обеих группах достоверно не отличались. Толщина эндометрия девочек, рожденных преждевременно, была меньше. Девочки первой и второй подгрупп по указанным ультразвуковым показателям не имели достоверных различий.

Сывороточный уровень тестостерона у девочек, рожденных преждевременно, был выше. Достоверных различий по уровням других гормонов в периферической крови нами получено не было. Однако сниженный уровень ФСГ чаще наблюдался у девочек основной группы; повышенный уровень тестостерона отмечен чаще у пациенток, рожденных ранее 37 недель гестации. Девочки первой и второй подгрупп не имели достоверных различий в сывороточном уровне указанных гормонов. Сывороточный уровень тестостерона девочек, рожденных недоношенными с ЗРП выше, чем у подростков, родившихся без ЗРП.

ГЛАВА 4

ОЦЕНКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ

4.1. Стандартные методы оценки овариального резерва

С целью оценки овариального резерва исследовали уровень антимюллера гормона в сыворотке крови, ультразвуковые параметры яичников девочек.

Результаты определения содержания сывороточного уровня АМГ представлены в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1

Сывороточный уровень АМГ в периферической крови (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
АМГ (нг/мл)	2,40(1,54–3,71)	1,88(1,47–2,35)	< 0,01
< 1,0 нг/мл (абс.ч.,%)	9(7,5%)	2(3,3%)	> 0,05
>2,5нг/мл (абс.ч.,%) <i>ОР (95% ДИ)</i>	58(48,3%) 1,436(1,179- 1,749)	13(21,7%)	< 0,001

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной и группы сравнения

Выявлено, что в группе девочек, рожденных преждевременно, уровень АМГ был достоверно выше, чем в группе подростков, родившихся в срок: 2,40(1,54 – 3,71) нг/мл и 1,88(1,47 – 2,35) нг/мл соответственно (p<0,01) (рис. 4.1.1).

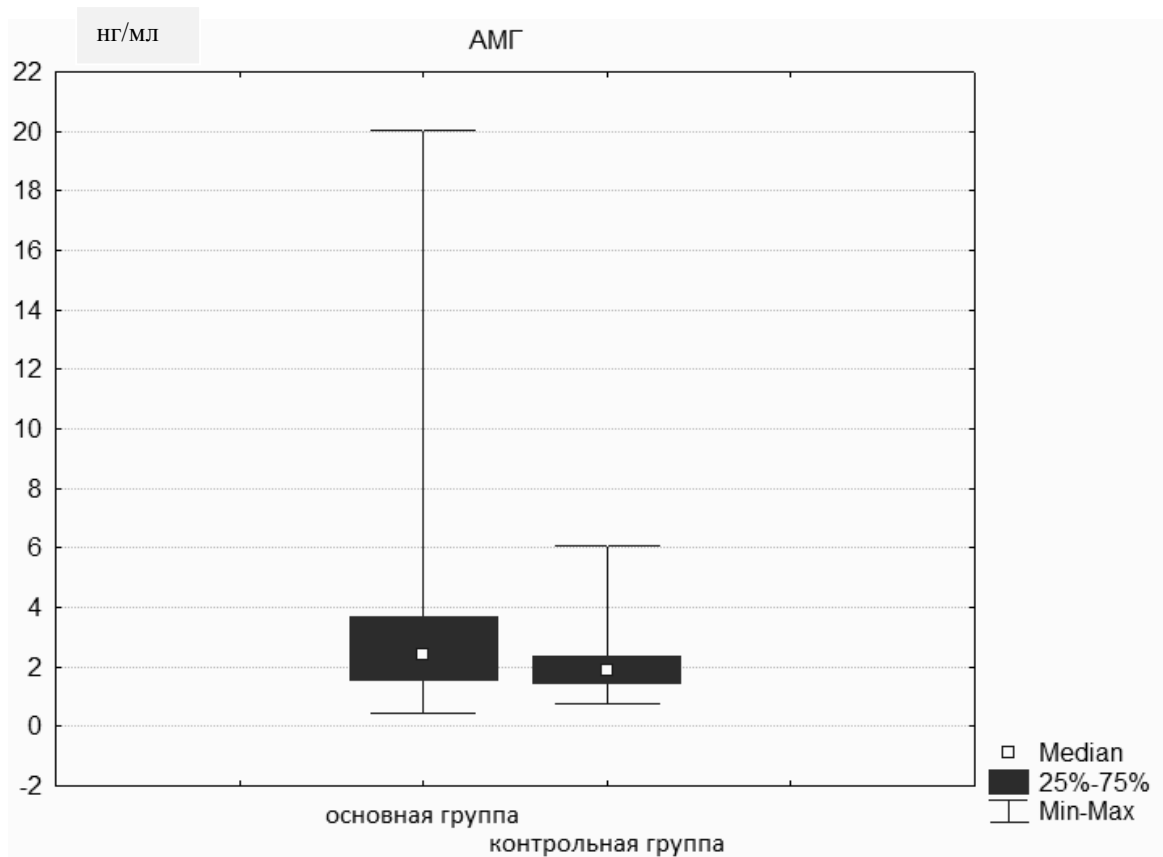


Рис. 4.1.1. Уровень АМГ в сыворотке крови девочек основной группы и группы сравнения (различия между двумя группами статистически достоверны, $p < 0,01$)

АМГ более 2,5 нг/мл наблюдался значительно чаще в основной группе – у 58(48,3%) пациенток, чем в группе сравнения – у 13(21,7%) обследованных ($p < 0,001$, ОР 1,436, 95% ДИ 1,179-1,749).

Таким образом, можно предположить, что у девочек, рожденных недоношенными, чаще наблюдалась фолликулярная насыщенность яичников (высокий овариальный резерв) или повышенная функциональная активность антральных фолликулов.

Следует отметить, что сывороточный уровень АМГ не имел достоверных различий у подростков, рожденных в 27-33 недели беременности, и у пациенток, родившихся в 34-36 недель гестации (рис. 4.1.2).

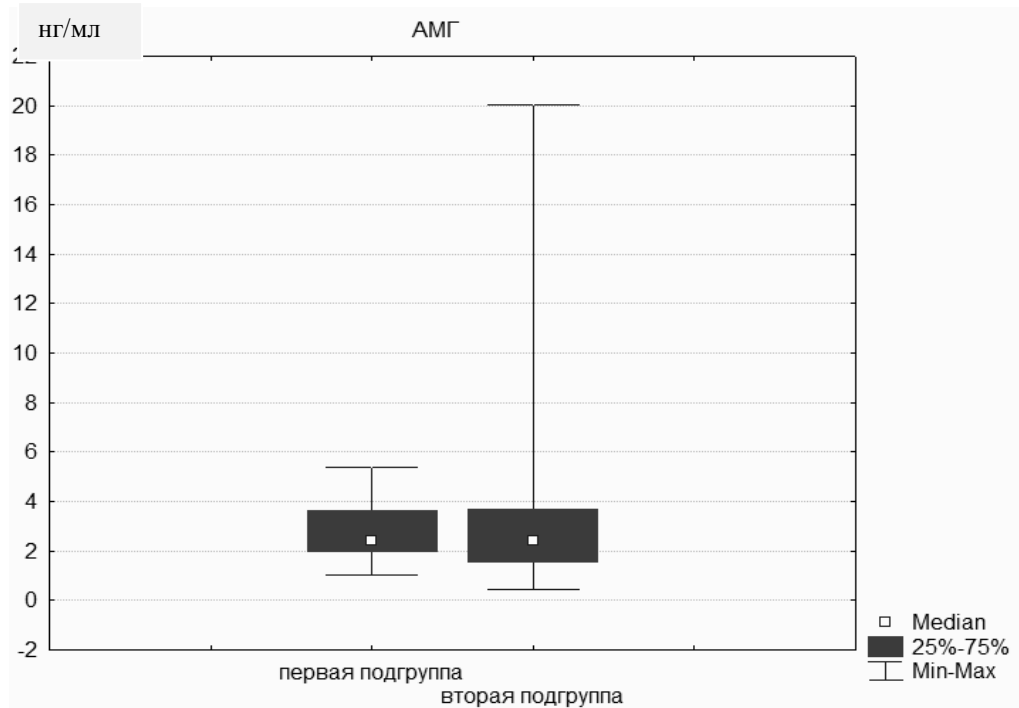


Рис. 4.1.2. Уровень АМГ в сыворотке крови девочек основной группы в зависимости от срока гестации при рождении (различия между двумя подгруппами статистически не достоверны, $p > 0,05$)

Выявлено, что в подгруппе девочек, рожденных преждевременно с ЗРП, уровень АМГ был достоверно ниже, чем у подростков, родившихся недоношенными без ЗРП: 1,59(1,00–2,33) нг/мл и 2,61(1,82–3,73) нг/мл соответственно ($p < 0,01$) (рис. 4.1.3).

АМГ менее 1,0 нг/мл наблюдался значительно чаще в подгруппе девочек, рожденных недоношенными с ЗРП, – у 5(25,0%) пациенток, чем у обследованных, рожденных преждевременно без ЗРП, – у 4(4,0%) девочек ($p < 0,001$, ОР 4,111, 95% ДИ 1,941-8,705).

Таблица 4.1.2

Сывороточный уровень АМГ в периферической крови (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Подгруппа девочек без ЗРП (n=100)	Подгруппа девочек с ЗРП (n=20)	p
АМГ (нг/мл)	2,61(1,82–3,73)	1,59(1,00–2,33)	< 0,01

< 1,0 нг/мл (абс.ч., %) <i>ОР (95% ДИ)</i>	4(4,0%) 4,111(1,941-8,705)	5(25,0%)	< 0,001
> 2,5нг/мл (абс.ч., %)	34(34,0%)	4(20,0%)	> 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов

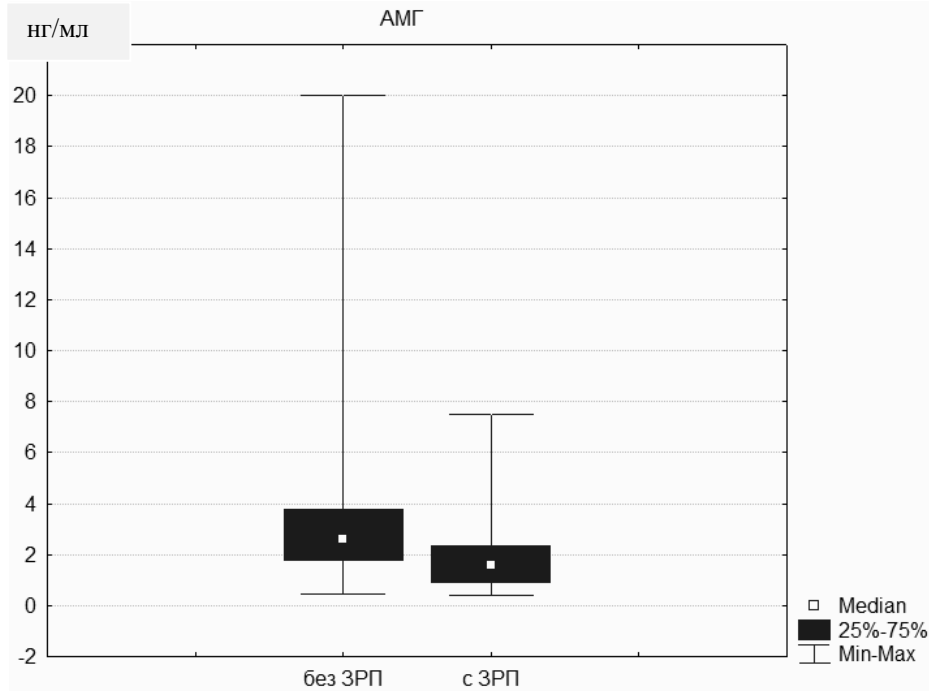


Рис. 4.1.3 Сывороточный уровень АМГ девочек, рожденных недоношенными с ЗРП и без ЗРП (различия статистически достоверны, $p < 0,01$)

Таким образом, у девочек-подростков, рожденных недоношенными с ЗРП, наблюдался более низкий уровень АМГ, у них чаще отмечен уровень АМГ менее 1,0 нг/мл (сниженный овариальный резерв).

В таблице 4.1.3 представлены ультразвуковые параметры яичников девочек обеих групп. Показатели объема яичников и числа антральных фолликулов в правом и левом яичнике в обеих группах обследуемых подростков практически не различались. Объем правого яичника более 10 см³ наблюдался у 31(25,8%) девочки основной и у 13(21,7%) обследованных группы сравнения; объем левого яичника более 10 см³ - у 25(20,3%) и у 16(26,7%) подростков соответственно ($p > 0,05$).

Количество антральных фолликулов в правом яичнике девочек основной группы было 8,0(6,0-10,0), в левом – 8,0(6,0-11,0). В группе сравнения: 7,0(5,0-9,0) и 7,0(5,0-9,0) фолликулов соответственно. Таким образом, количество антральных фолликулов у девочек, рожденных преждевременно, было достоверно больше ($p < 0,05$). Количество антральных фолликулов более 10 в срезе правого яичника наблюдалось у 43(35,8%) пациенток, родившихся преждевременно, и у 12(20,0%) подростков, рожденных в срок ($p < 0,05$; ОР 1,269, 95% ДИ 1,043-1,545); более 15 – у 4(3,3%) и у 3(5,0%) обследованных соответственно ($p > 0,05$). Количество антральных фолликулов более 10 в срезе левого яичника отмечено у 44(36,7%) девочек основной и у 13(21,7%) подростков группы сравнения ($p < 0,05$; ОР 1,249, 95% ДИ 1,025-1,523); более 15 – только у 5(4,2%) пациенток, рожденных ранее 37 недель гестации ($p < 0,05$).

Диаметр наибольшего фолликула в правом яичнике у обследованных основной группы составил 5,0(4,0-7,0) мм, что меньше, чем у девочек группы сравнения – 5,5(5,0-7,0) мм, ($p < 0,001$); диаметр наибольшего фолликула в левом яичнике - 5,0(4,0-7,0) мм и 6,0(5,0-7,0) мм соответственно, что также достоверно меньше ($p < 0,001$).

Таблица 4.1.3

УЗ параметры яичников (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Объем правого яичника (см ³)	6,6(4,8-10,2)	6,9(5,6-9,6)	> 0,05
Объем правого яичника > 10 см ³ (абс.ч., %)	31(25,8%)	13(21,7%)	> 0,05
Объем левого яичника (см ³)	6,7(4,6-9,3)	6,8(4,7-10,2)	> 0,05
Объем левого яичника	25(20,3%)	16(26,7%)	> 0,05

>10см ³ (абс.ч.,%)			
Число антральных фолликулов в правом яичнике	8,0(6,0-10,0)	7,0(5,0-9,0)	< 0,05
Число антральных фолликулов в правом яичнике > 10 (абс.ч.,%) <i>ОР (95% ДИ)</i>	43(35,8%) 1,269(1,043-1,545)	12(20,0%)	< 0,05
Число антральных фолликулов в правом яичнике > 15 (абс.ч.,%)	4(3,3%)	3(5,0%)	> 0,05
Число антральных фолликулов в левом яичнике	8,0(6,0-11,0)	7,0(5,0-9,0)	< 0,05
Число антральных фолликулов в левом яичнике >10 (абс.ч.,%) <i>ОР (95% ДИ)</i>	44(36,7%) 1,249(1,025-1,523)	13(21,7%)	< 0,05
Число антральных фолликулов в левом яичнике > 15 (абс.ч.,%)	5(4,2%)	0(0,0%)	< 0,05
Диаметр наибольшего фолликула в правом яичнике (мм)	5,0(4,0-7,0)	5,5(5,0-7,0)	< 0,001
Диаметр наибольшего фолликула в левом яичнике (мм)	5,0(4,0-7,0)	6,0(5,0-7,0)	< 0,001

Примечание: р – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

4.2. Взаимосвязь лептина и овариального резерва в подростковом возрасте у девочек, рожденных недоношенными

У всех обследованных подростков определяли сывороточный уровень лептина (таблица 4.3.1) с целью оценки его влияния на овариальный резерв в подростковом возрасте.

Таблица 4.2.1

Сывороточный уровень лептина в периферической крови (Me(Q₁-Q₃))

Показатель	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=60)	p
Лептин (нг/мл)	9,40(6,07-15,51)	6,89(4,19-9,19)	< 0,01
< 3,63 нг/мл (абс.ч.,%)	19(15,8%)	13(21,7%)	> 0,05
> 11,09 нг/мл (абс.ч.,%) <i>ОР (95% ДИ)</i>	50(41,7%) 1,295(1,064- 1,576)	14(23,3%)	< 0,01

Примечание: p – коэффициент достоверности разности результатов между показателями основной группы и группы сравнения

В основной группе наблюдалось повышенное (9,40(6,07-15,51) нг/мл) по сравнению с группой сравнения (6,89(4,19-9,19) нг/мл) значение уровня лептина в сыворотке крови (рис. 4.2.1), (p<0,01).

Уровень лептина в плазме крови более 11,09 нг/мл отмечен у 50(41,7%) подростков, рожденных преждевременно, и у 14(23,3%) девочек, рожденных в срок (p<0,01). Гиперлептинемия наблюдалась у 36(72,0%) пациенток основной группы с нормальной массой тела, у 10(20,0%) с избыточной и у 4(8,0%) с дефицитом массы тела (рис. 4.2.2). У 10(20,0%) обследованных с избыточной массой тела сывороточный уровень лептина соответствовал норме. В группе сравнения повышенный уровень лептина выявлен у 10(71,4%) девочек с нормальной и у всех (4(28,6%)) подростков с избыточной массой тела (рис. 4.2.3),

($p > 0,05$). Недоношенность – фактор риска формирования гиперлептинемии в подростковом возрасте – ОР 1,295, 95% ДИ 1,064-1,576.

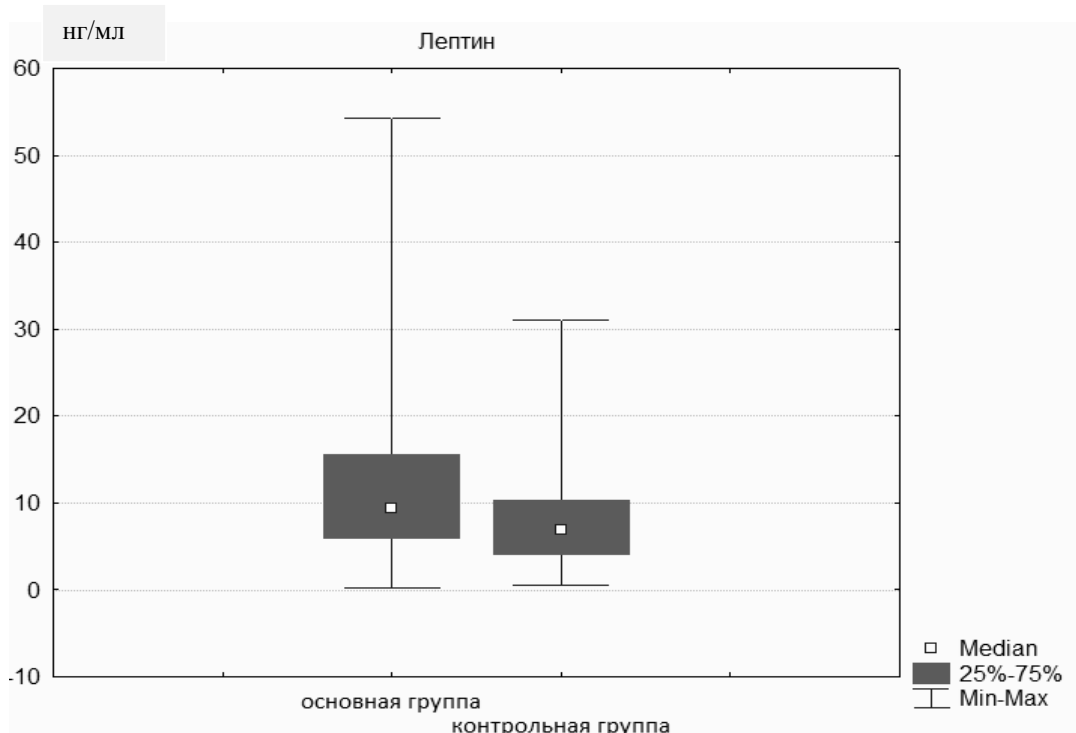


Рис. 4.2.1. Уровень лептина в сыворотке крови девочек основной группы и группы сравнения (различия между двумя группами статистически достоверны, $p < 0,05$)

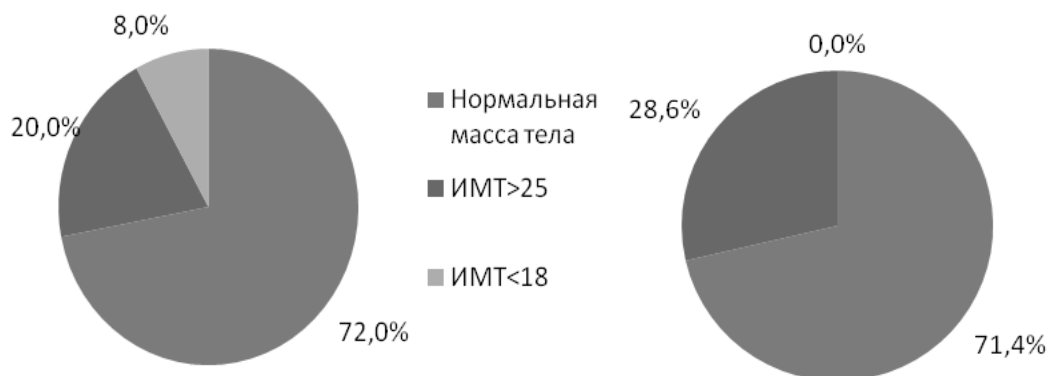


Рис. 4.2.2. Масса тела девочек, Рис. 4.2.3. Масса тела девочек группы рожденных в 27-36 недель гестации, сравнения с гиперлептинемией, $n = 14$ с гиперлептинемией, $n = 50$

Сывороточный уровень лептина у девочек, родившихся в 27-33 недели гестации, составил 7,0(4,5-10,6) нг/мл, у подростков, рожденных в 34-36 недель беременности - 9,5(6,8-15,8) нг/мл. Таким образом, сывороточный уровень лептина был достоверно выше во второй подгруппе пациенток (рис. 4.2.4), ($p < 0,05$).

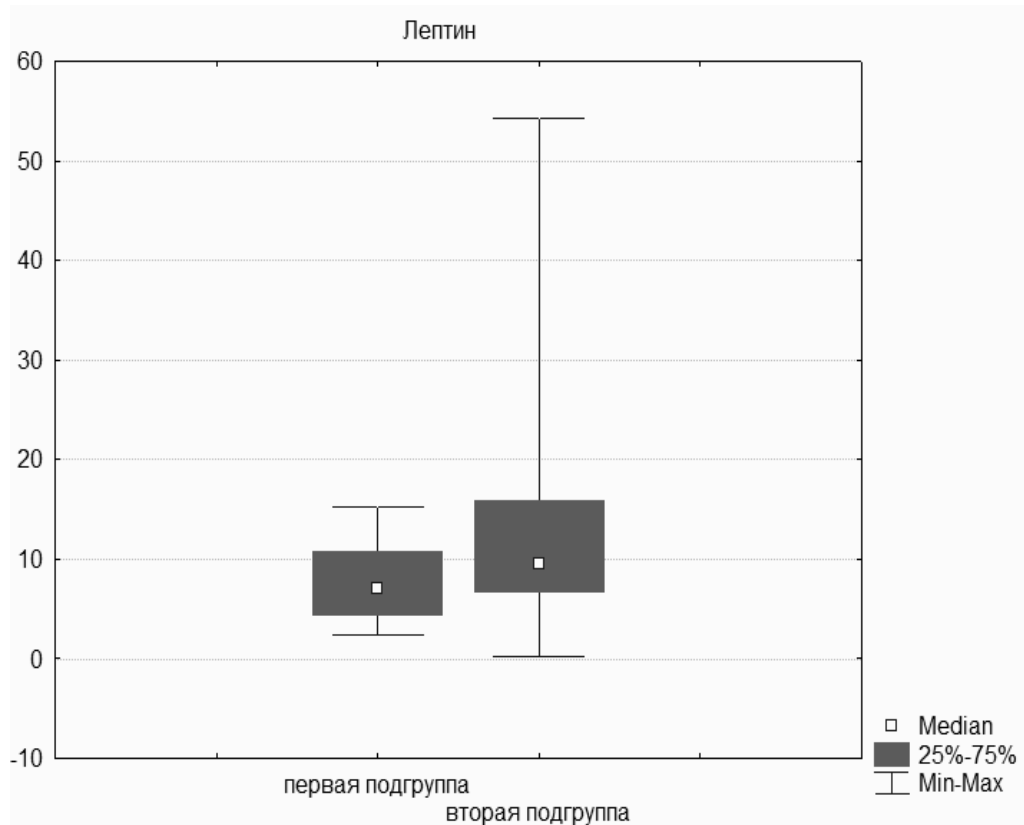
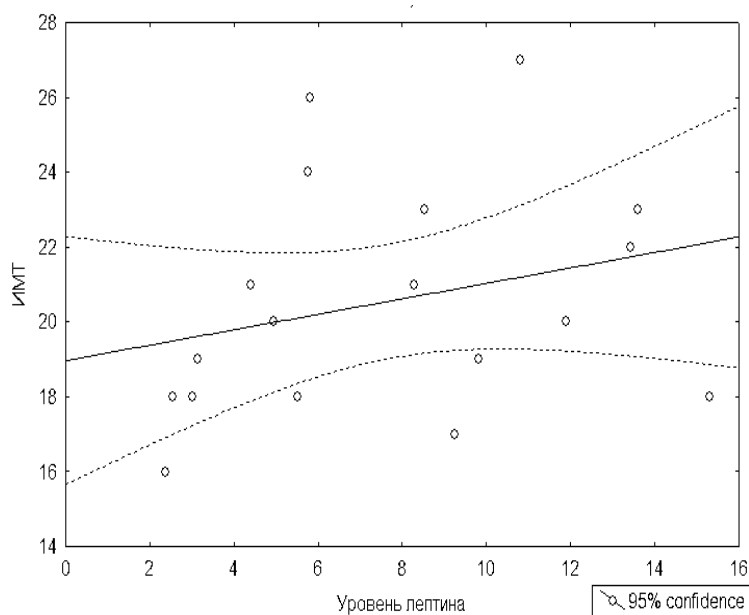


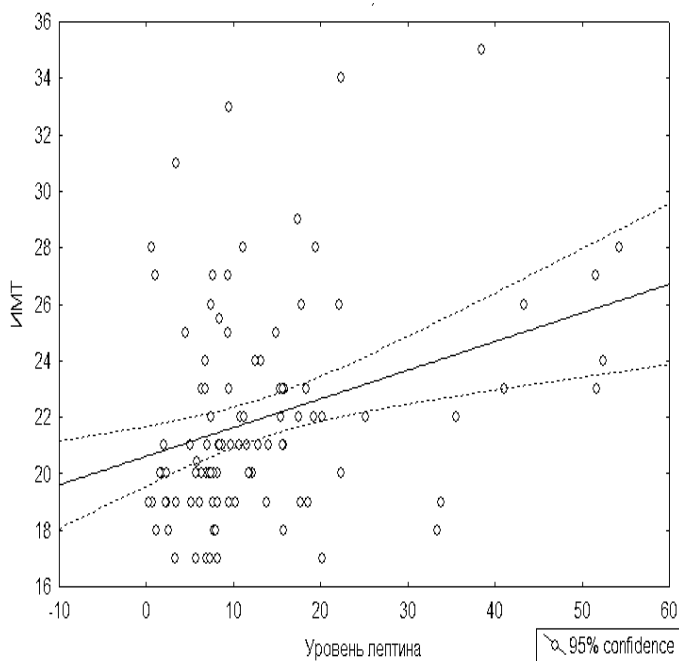
Рис. 4.2.4. Уровень лептина в сыворотке крови девочек основной группы в зависимости от срока гестации при рождении (различия между двумя подгруппами статистически достоверны, $p < 0,05$)

При проведении корреляционного анализа (рис. 4.2.5; рис. 4.2.6) удалось выявить, что уровень лептина в крови девочек, родившихся в 34-36 недель гестации, прямо пропорционально зависел от их ИМТ ($p = 0,001$); в подгруппе пациенток, рожденных недоношенными в 27-33 недели беременности, указанная корреляция не наблюдалась ($p > 0,05$).



Variable	Уровень лептина	ИМТ
Уровень лептина	1.0000	.2751
	N=18	N=18
	p= ---	p=.269
ИМТ	.2751	1.0000
	N=18	N=18
	p=.269	p= ---

Рис. 4.2.5. Корреляционный анализ. Зависимость уровня лептина от ИМТ девочек первой подгруппы (корреляция отсутствует, $p > 0,05$)



Variable	Уровень лептина	ИМТ
Уровень лептина	1.0000	.3203
	N=102	N=102
	p= ---	p=.001
ИМТ	.3203	1.0000
	N=102	N=102
	p=.001	p= ---

Рис. 4.2.6. Корреляционный анализ. Зависимость уровня лептина от ИМТ девочек второй подгруппы (положительная корреляция, $p = 0,001$)

При проведении УЗИ удалось выявить, что количество антральных фолликулов более десяти в срезе яичников отмечено у 16(44,4%) подростков основной группы с гиперлептинемией и нормальной массой тела и только у 11(23,9%) девочек этой же группы с нормолептинемией и нормальным весом (рис. 4.2.7), ($p < 0,05$).

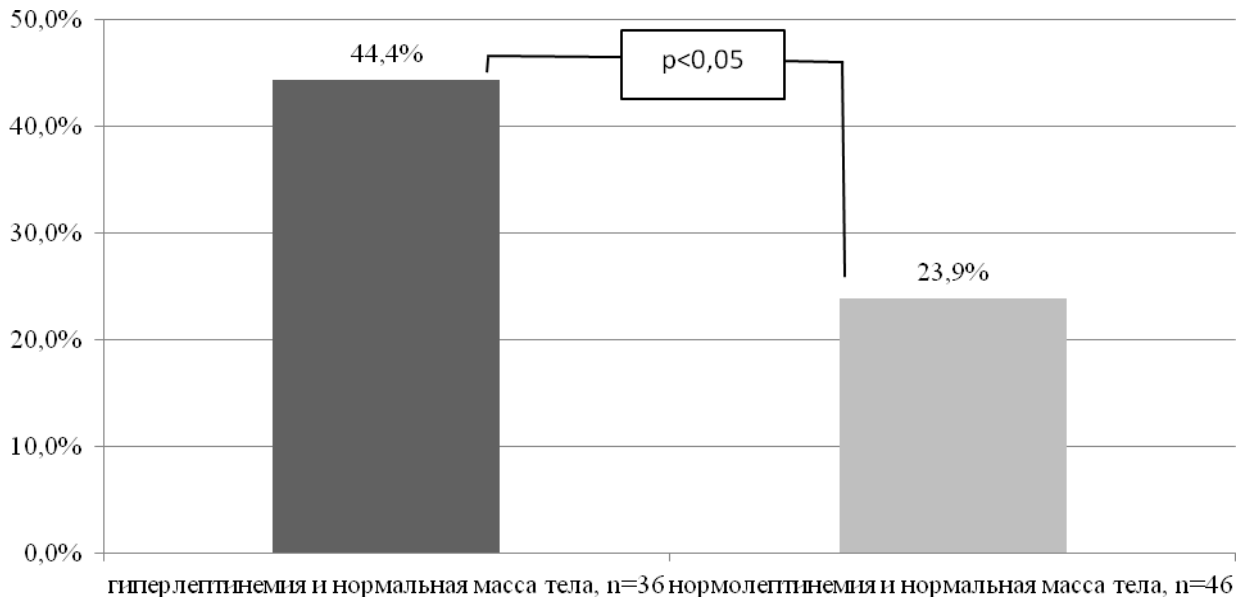


Рис. 4.2.7. Количество антральных фолликулов более 10 в срезе обоих яичников при проведении трансабдоминального УЗИ девочкам основной группы; р – коэффициент достоверности разности результатов

Количество антральных фолликулов более 15 отмечено только в основной группе у 4(8%) пациенток с гиперлептинемией (рис. 4.2.8), ($p<0,05$).

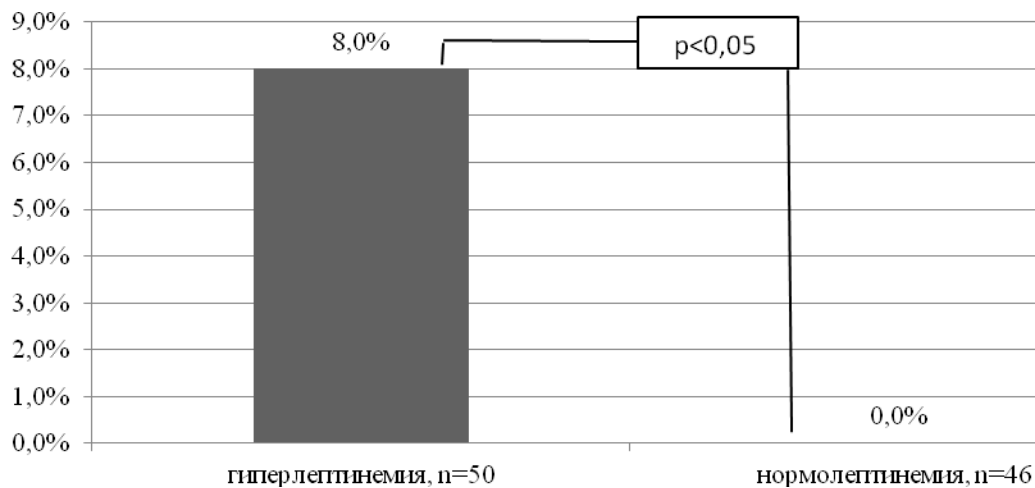
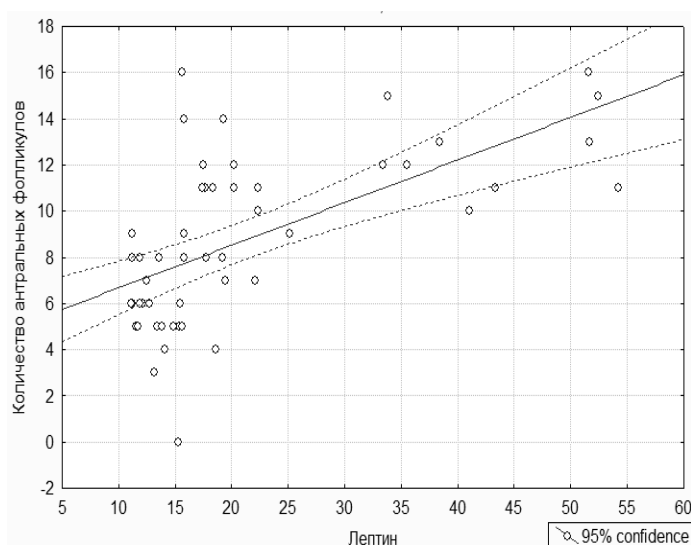


Рис. 4.3.8. Количество антральных фолликулов более 15 в срезе обоих яичников при проведении трансабдоминального УЗИ девочкам основной группы; р – коэффициент достоверности разности результатов

Таким образом, интерес представляет изучение влияния повышенного уровня лептина на фолликулярную насыщенность яичников у девочек, рожденных недоношенными. Для этого в основной группе выделена подгруппа подростков с гиперлептинемией (уровень лептина более 11,09 нг/мл). Проведен корреляционный анализ, выявлена прямая зависимость количества антральных фолликулов в яичниках от уровня лептина в крови девочек-подростков, рожденных недоношенными (рис. 4.3.9), ($p < 0,001$).



Variable	Лептин	Количество антральных фолликулов
Лептин	1,0000	,6098
	N=50	N=50
	p=---	p=,000
Количество антральных фолликулов	,6098	1,0000
	N=50	N=50
	p=,000	p=---

Рис. 4.3.9. Корреляционный анализ. Зависимость количества антральных фолликулов в яичниках от уровня лептина в крови (положительная корреляция, $p < 0,001$)

Для определения возможности использования показателя сывороточного уровня лептина для оценки состояния овариального резерва мы провели ROC-анализ. Удалось выявить, что сывороточное содержание лептина более 15,81 нг/мл является критическим для диагностики высокого овариального резерва яичников (избыточное количество антральных фолликулов), склонности к развитию патологии репродуктивной системы, в основном - синдрома поликистоза яичников (рис. 4.3.10). Чувствительность прогноза составляет 95,2%, специфичность – 79,3%, точность метода – 86,0%, площадь под ROC-кривой – 0,924.

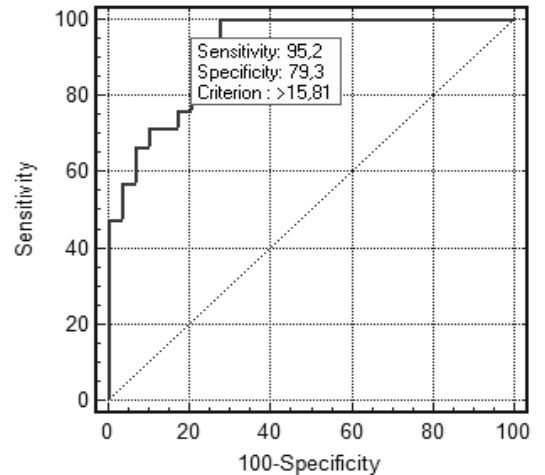
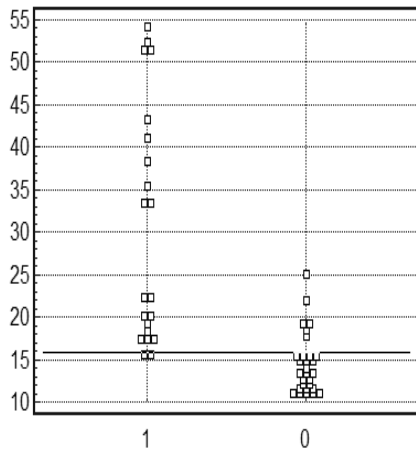


Рисунок 4.3.10. Характеристика ROC-кривой, полученной при расчете порогового значения уровня лептина у девочек, рожденных недоношенными, с различным овариальным резервом (0 – подростки с количеством антральных фолликулов в яичниках менее 10 в срезе, 1 – пациентки с количеством антральных фолликулов в яичниках более 10 в срезе (высокий овариальный резерв))

На основании полученных данных нами был разработан «Способ оценки овариального резерва у девочек-подростков, родившихся недоношенными» (приоритетная справка № 2016125176 от 24.06.2016г.). Способ можно использовать в практической работе в женских консультациях, гинекологических центрах при обследовании девочек-подростков 16 лет, рожденных недоношенными, а также в учебном процессе при проведении семинаров и чтении лекций студентам, ординаторам и специалистам со средним и высшим медицинским образованием по соответствующим разделам гинекологии.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Репродуктивное здоровье детей и подростков активно изучается во всем мире [202, 205]. Интерес для многих исследователей представляет лептин. Широко обсуждается роль этого гормона в инициации полового созревания и развитии половой системы [143, 213, 222], в том числе у подростков, рожденных с низкой массой тела [50, 149, 155]. Однако влияние лептина на репродуктивный потенциал девочек, рожденных недоношенными, требует дополнительного изучения.

Подростки, включенные в наше исследование, были рождены в 1997-1998 годах. В Российской Федерации в то время действовал приказ МЗ РФ №318 от 1992 г., согласно которому преждевременные роды — роды, произошедшие на сроке от 28 до 37 недель беременности (196–259 дней беременности, считая от первого дня последней менструации). Регистрации подлежали все новорожденные, родившиеся живыми или мёртвыми с массой тела 1000 г и более (в случае неизвестной массы тела при рождении, регистрации подлежат новорожденные с длиной тела 35 см и более), включая новорожденных с массой тела менее 1000 г в случае многоплодных родов. Следует отметить, что с 01 января 2012 г. Российская Федерация перешла на новые критерии живорождения, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения: родившимся официально считается ребенок, появившийся не менее чем на 22-й неделе беременности, с весом 500 граммов и более.

Наименьший срок гестации при рождении обследованной нами девочки был 27 недель. По нашим данным, большинство недоношенных девочек родилось в 36 недель беременности (61,7%), что близко к сроку и совпадает с данными литературы о частоте наступления преждевременных родов по неделям гестации [91, 193, 237].

По данным ряда авторов [171, 189, 201, 244], существуют факторы риска преждевременных родов во время беременности, влияющие на срок

родоразрешения, такие как многоплодная беременность, многоводие, предлежание плаценты и другие. Однако в нашем исследовании достоверных различий в течении беременностей матерей девочек, рожденных преждевременно в разные сроки гестации, получено не было.

Тактика родоразрешения при преждевременных родах и доношенной беременности в проведенном исследовании не имела достоверных различий. В настоящее время доказано, что плановое кесарево сечение по сравнению с вагинальными родами не улучшает исходов для недоношенного ребенка, увеличивая материнскую заболеваемость, и должно проводиться по акушерским показаниям [209, 250]. Течение родов через естественные родовые пути у матерей девочек, рожденных в 27-33 недели и 34-36 недель беременности, не имело достоверных особенностей.

Средний рост ($42,42 \pm 3,93$ см) и средняя масса тела ($1786,83 \pm 393,59$ г) детей при рождении были наименьшими ($p < 0,001$) у девочек, рожденных недоношенными до 34 недель гестации, по сравнению с другими сроками беременности, что соответствует общепризнанным стандартам внутриутробного развития ребенка [91, 113, 215].

У детей, рожденных до 34 недель беременности, наблюдались более низкие оценки по шкале Апгар ($5,06 \pm 1,11$ балла на 1 минуте и $6,28 \pm 1,07$ балла на 5 минуте жизни, $p < 0,05$), по сравнению с новорожденными, родившимися в 34-36 недель гестации ($6,73 \pm 0,92$ балла и $7,78 \pm 0,79$ балла соответственно), что обусловлено степенью их недоношенности. По данным литературы, повышенная частота угнетения жизненно важных функций у новорожденного ребенка коррелирует с низкой оценкой по шкале Апгар при рождении [157, 223].

Известно, что одним из наиболее частых патологических состояний, возникающих у недоношенных детей, является перинатальное поражение центральной нервной системы [46, 121, 139, 183, 241]. По нашим данным, все девочки, рожденные ранее 34 недель гестации, имели патологию ЦНС в виде церебральной ишемии II-III степени, что чаще, чем дети, рожденные в 33-36 недель ($100,0\%$ против $79,4\%$, $p < 0,001$). Многие авторы, оценивая структуру

перинатальных поражений нервной системы у новорожденных, ставят на первое место гипертензионно-гидроцефальный синдром [8, 108] и синдром двигательных нарушений [45], что совпадает с данными, полученными в нашем исследовании. У девочек, рожденных до 34 недель гестации, чаще отмечен гипертензионно-гидроцефальный синдром 61,1% ($p < 0,001$) и синдром двигательных нарушений 72,2% ($p < 0,01$), чем у пациенток, родившихся в 34-36 недель (12,7% и 2,0% соответственно).

По мнению современных авторов, несмотря на улучшение качества пренатальной и неонатальной помощи, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) наблюдаются у 25% -30% недоношенных детей. Частота и тяжесть ВЖК имеют отрицательную корреляцию с гестационным возрастом и весом при рождении [130, 220, 245]. В нашем исследовании внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) отмечены у 50,0% девочек, рожденных в 27-33 недели гестации, и 4,9% новорожденных, родившихся в 34-36 недель беременности, что чаще ($p < 0,01$) и близко к данным литературы.

Отсутствие созревания легких, связанное с недоразвитием легочного сурфактанта у недоношенных новорожденных, вызывает синдром дыхательных расстройств [132, 255]. В настоящее время при угрозе преждевременных родов в сроке гестации до 34 недель проводят профилактику указанного синдрома глюкокортикоидами по стандартной схеме. В нашем исследовании, у детей, рожденных в 27-33 недель гестации, чаще были отмечен синдром дыхательных расстройств по сравнению с девочками, родившимися в 34-36 недель беременности (33,3% против 2,9%, $p < 0,02$).

По данным ряда современных зарубежных исследований, анемия и конъюгационная желтуха (гипербилирубинемия) встречаются чаще у детей, родившихся недоношенными, и зависят от степени недоношенности [194, 195, 197], что совпадает с данными, полученными в нашем исследовании. Девочки, рожденные в 27-33 недели гестации, чаще имели указанную патологию по сравнению с девочками, родившимися в 34-36 недель беременности: анемия

отмечена 55,6% и 10,8% новорожденных ($p < 0,01$), конъюгационная желтуха - у 66,7% и 39,2% пациенток ($p < 0,05$) соответственно.

Недоношенные дети требуют пристального внимания со стороны врачей, своевременной адекватной терапии патологических состояний. В литературе активно обсуждается применение у таких новорожденных различных лекарственных препаратов и немедикаментозных методов лечения [153, 216, 239]. По нашим данным, в связи с тяжестью состояния, девочки, рожденные в 27-33 недели гестации, чаще получали медикаментозное лечение. Чаще назначались антибиотики (83,3% против 37,3%, $p < 0,001$), пробиотики (61,1% против 31,4%, $p < 0,05$), свежезамороженная плазма (72,2% против 25,5%, $p < 0,001$), противосудорожные препараты (66,7% против 39,2%, $p < 0,05$), улучшающие микроциркуляцию (100,0% против 88,2%, $p < 0,01$), метаболическая терапия (100,0% против 81,4%, $p < 0,001$) и физиотерапия (88,9% против 37,3%, $p < 0,001$). Отсутствие лечения было возможно только у части детей, рожденных после 33 недель беременности (13,7%, $p < 0,001$).

Следует отметить, что за последние 16 лет подходы к ведению недоношенных новорожденных несколько изменились в связи с прогрессом в науке, растущей квалификацией врачей и современным оборудованием.

По нашим данным, у девочек, родившихся недоношенными, чаще наблюдались соматические заболевания по сравнению с подростками, рожденными в срок (75,0% против 58,3%, $p < 0,05$). Среди них отмечены нейроциркуляторная дистония (32,5% против 20,0%, $p < 0,05$), частые простудные заболевания (13,3% против 5,0%, $p < 0,05$). По данным зарубежных авторов, преждевременные роды в анамнезе могут быть связаны с измененной эндокринной и иммунной функциями (ослабленным иммунитетом) в конце периода детства [185]. Отечественные исследователи также отмечают более высокую заболеваемость у недоношенных детей [65].

В современной иностранной литературе доказано влияние срока гестации при рождении на артериальное давление в подростковом и взрослом возрасте. Имеется связь преждевременных родов в анамнезе с более высоким артериальным

давлением в пубертате. Причиной гипертензии является нарушение правильного развития эластина и коллагена в аорте, что приводит к повышенной артериальной жесткости [156, 163, 168, 218]. В нашей работе при измерении артериального давления мы убедились, что артериальная гипертензия у девочек, рожденных недоношенными, наблюдается чаще, чем у подростков, родившихся в срок (12,5% против 3,3%, $p < 0,02$).

По результатам нашего исследования, у пациенток, рожденных преждевременно, по сравнению с девочками, родившимися в срок, чаще наблюдались гинекологические заболевания в анамнезе (35,8% против 16,7%, $p < 0,01$), что совпадает с результатами исследований других авторов [65].

В литературе имеются сведения о том, что перинатальные факторы не влияют на частоту травм у детей [152]. Однако отечественными исследователями установлено, что у недоношенных детей по сравнению с доношенными наблюдается повышение интенсивности костного ремоделирования, а у девочек, рожденных до 31 недели гестации, - высокий риск нарушений пластичности остеогенеза [55]. Нам удалось выявить, что травмы в анамнезе (переломы, сотрясения) чаще отмечены у девочек-подростков, рожденных доношенными по сравнению с пациентками, родившимися преждевременно (45,0% против 21,7%, $p < 0,01$). Мы предполагаем, что доношенные девочки в связи с меньшей частотой соматической патологии, имеют большую физическую активность в детстве, которая может привести к различным повреждениям.

По результатам нашего исследования, средний возраст начала половой жизни достоверно не различался у девочек, рожденных преждевременно и в срок ($15,6 \pm 0,6$ лет и $15,4 \pm 0,8$ лет соответственно). В современной иностранной литературе представлены данные о том, что девочки-подростки, которые откладывают сексархе пока им не исполнится 16 лет, физически и психологически здоровее, чем те, кто начинает жить половой жизнью в более молодом возрасте [192]. Однако пациентки, рожденные недоношенными, реже использовали эффективные методы контрацепции (мужские презервативы, КОК) по сравнению с обследованными, родившимися в срок (55,5% против 76,5%,

$p < 0,05$). Из литературы известно, что эффективные методы контрацепции используют не более 47-65% молодежных пар [120]. Доказано, что девочкам-подросткам необходим надежный метод контрацепции для того, чтобы предотвратить нежеланную беременность [125]. Низкий процент использования презервативов среди подростков, родившихся недоношенными, обусловлен социальным и экономическим неблагополучием в их семьях [246].

По данным литературы, проблемы, связанные с менструацией, беспокоят 75% девочек-подростков и являются ведущей причиной для посещения врачей. Существует проблема для врача: расценивать нарушения менструальной функции как физиологическую особенность подросткового возраста или инициировать диагностические процедуры, чтобы исключить патологию [146, 238]. В нашем исследовании девочки, рожденные преждевременно, чаще имели жалобы на состояние репродуктивной системы, чем подростки, рожденные в срок: их чаще беспокоили «задержки» менструаций (50,8% против 26,7%, $p < 0,01$) и периодические боли внизу живота (13,3% против 5,0%, $p < 0,05$). Однако следует отметить, есть мнение, что перинатальные факторы, и особенно преждевременные роды и низкий вес при рождении, не имеют существенного влияния на жалобы на боли в подростковом возрасте [126, 212].

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 [144, 160, 172, 188]. У детей, рожденных преждевременно, также чаще наблюдаются расстройства пищевого поведения [219]. По данным литературы известно, что для девочек, рожденных ранее 37 недель гестации, характерна грацилизация телосложения, дефицит массы тела [65]. Общеизвестно, что дети, рожденные с низким весом, имеют в 5-7 раз более высокий риск небольшого роста, чем дети, родившиеся в срок [128]. С другой стороны, ряд авторов утверждает, что для подростков,

рожденных преждевременно, характерна избыточная масса тела [144, 160, 172, 188]. По нашим данным, масса тела и окружность грудной клетки девочек, рожденных недоношенными, были выше, чем у подростков, родившихся в срок (56,0(52,0-63,0) кг против 54,0(50,0-58,0) кг, $p < 0,05$; 85,0(82,0-89,0) см и 82,5(80,0-85,0) см, $p < 0,01$ соответственно). Масса тела девочек, рожденных в 27-33 недели беременности, была меньше и составила 54,0(48,9-59,0) кг, у подростков, родившихся в 34-36 недель гестации - 57,0(52,0-63,0) кг, ($p < 0,05$). Только у девочек, рожденных преждевременно, встречались: дефицит роста (5,8%, $p < 0,01$), низкая масса тела при нормальных значениях длины тела (5,0%, $p < 0,02$), повышенная масса тела при нормальных значениях длины тела (14,2%, $p < 0,001$), 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.

В настоящее время индекс массы тела (ИМТ) является наиболее широко используемым показателем ожирения в глобальном масштабе [56; 256]. 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 сравнения. Дети с нормальной массой тела отмечены чаще в группе девочек, рожденных в срок (88,3%, $p < 0,01$).

Согласно литературным данным, уровень физического развития у девочек, родившихся преждевременно, ниже, чем у доношенных сверстниц [7, 65, 119], что совпадает с результатами нашего исследования. Однако существует мнение, что при благоприятном медико-социальном окружении ребенка показатели

физического развития у недоношенных детей к 17 годам почти всегда достигают нормы. С возрастом у преждевременно родившихся детей наблюдается уменьшение зависимости физических показателей от воздействия биологических факторов [46]. Есть данные, что недоношенные дети составляют наиболее уязвимую группу в плане нарушений физического развития, причем их степень напрямую коррелирует с массой тела при рождении и гестационным возрастом ребенка [65]. В нашем исследовании нарушения физического развития у девочек, рожденных недоношенными, не зависели от срока гестации при рождении.

Современные научные исследования показывают, что гармоничное физическое развитие у девочек, рожденных преждевременно, наблюдается реже, чем у подростков, родившихся доношенными [65], что мы подтверждаем данными, полученными в нашей работе. Гармоничное физическое развитие отмечено у девочек, родившихся недоношенными, реже, чем у подростков, рожденных в срок (45,8% против 78,3%, $p < 0,001$).

Существует мнение, что низкая масса тела при рождении – это фактор риска избыточного роста волос на теле (гирсутизма) в подростковом возрасте [242]. 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), $p < 0,001$).

По данным литературы, девочки в пубертатном периоде, рожденные недоношенными с массой тела до 2000 г, отличаются по трем размерам таза от подростков, родившихся в срок. *Distantia trohanterica*, *distantia cristarum*, *distantia spinarum* в этой группе пациенток меньше [65]. В нашем исследовании такой закономерности получено не было, средние показатели пельвиометрии у девочек с разными сроками гестации при рождении соответствовали возрасту и достоверно не различались.

Результаты исследований человека по вопросу о взаимосвязи между массой недоношенных детей при рождении и наступлением половой зрелости, часто противоречивы. Существует мнение, что преждевременные роды снижают темпы полового созревания. Девочки, родившиеся недоношенными, имеют более низкий уровень развития молочных желез (В). Негативное влияние перинатальных факторов объясняется повреждением структур мозга, участвующих в регуляции репродуктивной функции [65, 122]. При проведении исследований на крысах, ученым удалось выяснить, что недоношенность и малый вес при рождении могут привести к нарушению регуляции полового созревания и половых функций [252, 258]. Однако существует точка зрения, что недоношенные дети склонны к более раннему началу полового развития: преждевременным пубархе, менархе и быстрому прогрессированию полового созревания, чем дети, рожденные в срок. Это связано не только с весом при рождении, гестационным возрастом, но и с влиянием быстрого увеличения веса в раннем детстве на начало пубертата. Избыточный вес у детей, родившихся преждевременно, может быть связан с центральным ожирением, снижением чувствительности к инсулину и, таким образом, может предрасполагать к преждевременному пубархе [253]. Следует отметить, что также есть данные, что недоношенность при рождении никак не влияет на половое развитие девочек [181]. По результатам наших исследований, подростки, родившиеся преждевременно, по сравнению с девочками, рожденными в срок, чаще имели отставание в половом созревании, более низкий уровень развития молочных желез (27,5% против 16,7%, $p < 0,05$).

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 [122]. В иностранной литературе есть данные, что средний возраст менархе у недоношенных девочек не отличается от среднего по популяции [128, 181]. Также существует точка зрения, что средний возраст менархе больше у подростков, родившихся преждевременно [65]. Средний возраст менархе подростков, родившихся недоношенными ($12,8 \pm 1,6$ года) и доношенными ($12,8 \pm 1,1$ года), в

нашем исследовании достоверно не различался, но был больше ($p < 0,01$) в подгруппе детей, рожденных ранее 34 недель гестации ($13,1 \pm 1,2$ года), по сравнению со средним возрастом менархе девочек, рожденных в 34-36 недель беременности ($12,8 \pm 1,2$ года).

Из литературы известно, что у девочек, рожденных недоношенными, чаще наблюдаются нарушения менструальной функции по сравнению с подростками, родившимися в срок [65], что совпадает с данными, полученными в нашем исследовании.

По результатам нашего исследования, в течение первого года нормальный менструальный цикл установился чаще в группе пациенток, рожденных доношенными, по сравнению с обследованными, родившимися преждевременно (30% против 15%, $p < 0,05$). Есть мнение, что девочки-подростки с нерегулярными менструациями в течение первых двух лет с менархе имеют более высокий риск развития стойких менструальных нарушений [202]. Существует необходимость своевременной диагностики и лечения этих нарушений [146].

В проведенном исследовании установлено, что у девочек, родившихся недоношенными, по сравнению с подростками, рожденными в срок, чаще наблюдались нарушения менструальной функции по типу первичной и вторичной олигоменореи (48,3% против 33,3%, $p < 0,05$), вторичной аменореи (6,7% против 0,0%, $p < 0,01$). 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 [131], а также увеличивает риск кардиометаболических нарушений, метаболического синдрома и сахарного диабета II типа [127]. По мнению ряда авторов, аменорея в подростковом возрасте часто связана с расстройством пищевого поведения, гипоталамическими нарушениями, гиперандрогенией и низким весом при рождении [227, 257].

По нашим данным, обильные менструации наблюдались чаще у подростков, родившихся преждевременно, чем у девочек, рожденных в срок (8,3% против

1,7%, $p < 0,05$). Гиперменорея отмечена 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%, $p < 0,05$). Доказано, что дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы мозга является ведущим патогенетическим механизмом в нарушении менструальной функции, сопровождающейся ювенильными маточными кровотечениями. К факторам риска возникновения гиперменореи у девочек пубертатного возраста относятся: осложненный акушерско-гинекологический анамнез, патология беременности и родов у матери, частые инфекционные заболевания органов носоглотки [48], что мы наблюдали в нашем исследовании.

Из литературы известно, что вес при рождении не влияет на развитие половых путей в пубертатном периоде [165]. В нашем исследовании при гинекологическом осмотре девочек, родившихся преждевременно и в срок, достоверных различий в состоянии половых органов получено не было.

Из литературы известно [26, 70, 80], что размеры яичников в подростковом возрасте в среднем несколько больше, чем в репродуктивном. В течение первых 2 лет с менархе, размер яичников больше, и дифференцировать нормальные и увеличенные их размеры сложнее. У подростков с гиперандрогенией распространенность повышенного размера яичников является относительно низкой (от 35% до 50% в разные периоды подросткового возраста). У этих девочек увеличение размера яичников может иметь низкую чувствительность в качестве критерия для диагностики возможного синдрома поликистоза яичников [211]. Этим можно объяснить полученные нами данные, что средние размеры правого и левого яичника у девочек, рожденных преждевременно и в срок, не имели достоверных различий.

Известно, что размеры матки и толщина эндометрия увеличиваются в период полового созревания. Основным индуктором роста матки и эндометрия является циркулирующий эстрадиол [249]. 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 [142]. 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%, $p < 0,01$). 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, $p < 0,05$).

В отечественной литературе представлены данные гормонального обследования девочек, рожденных с I и II степенью недоношенности и нарушенным темпом полового развития. Определен уровень гормонов: пролактина, кортизола, прогестерона, ФСГ, ЛГ, эстрадиола и тестостерона. Установлено достоверное повышение концентрации пролактина и ЛГ по сравнению с группой подростков, рожденных доношенными, отмечена тенденция к повышению кортизола, прогестерона и эстрадиола. Уровень тестостерона был достоверно ниже возрастной нормы, выявлен достоверно низкий уровень ФСГ [37]. По данным зарубежных авторов, сывороточные уровни ЛГ, ФСГ, E2 и АМГ существенно не отличаются у молодых женщин, рожденных с низкой и нормальной массой тела [210]. В нашем исследовании сниженный уровень ФСГ чаще наблюдался у пациенток, рожденных недоношенными, чем у обследованных, родившихся в срок (15,0% против 5,0%, $p < 0,01$). В литературе есть данные, что уровень ФСГ имеет обратную зависимость от концентрации АМГ в сыворотке крови девочек-подростков 15-17 лет, то есть чем выше АМГ, тем ниже уровень ФСГ, и наоборот [21], что мы и наблюдаем 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 ($p < 0,01$).

У девочек, рожденных преждевременно с ЗРП, концентрация этого гормона была ниже, чем у подростков, родившихся без ЗРП ((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 для подростков, рожденных доношенными [27]. Таким образом, недоношенность значительно влияет на формирование гиперандрогении в подростковом возрасте.

По мнению ряда авторов, нерегулярные менструации и повышенный сывороточный уровень тестостерона в подростковом возрасте могут предвещать синдром поликистоза яичников (СПКЯ) в зрелом возрасте. Необходимо установить, связаны ли они с физиологической незрелостью организма или зарождающейся болезнью [208, 226]. Гиперандрогения – наиболее достоверный критерий СПКЯ в подростковом возрасте [184, 229]. Есть мнение, что функциональная яичниковая гиперандрогения является одной из форм синдрома поликистоза яичников в подростковом возрасте [178].

В литературе существуют разные мнения по поводу концентрации антимюллера гормона в сыворотке девочек, рожденных недоношенными. 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 [165, 187]. Существуют исследования, показывающие, что уровень АМГ не зависит от срока гестации при рождении [187]. 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 у пациенток, рожденных ранее 37 недель беременности, чем у обследованных, родившихся доношенными (48,3% против 21,7%, $p < 0,001$). Уровень сывороточного АМГ является точным маркером овариального резерва яичников и может применяться вместо подсчета количества антральных фолликулов по УЗИ в качестве диагностического критерия СПКЯ [231]. 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 [234].

Следует отметить, что у подростков, рожденных недоношенными с ЗРП, уровень АМГ был достоверно ниже, чем у пациенток, родившихся недоношенными 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 [27, 66, 253]. 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.

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 [148, 180]. Существует мнение, 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 [221]. Ученые предполагают, что лептин увеличивает пролиферацию клеток яичников и ингибирует их апоптоз [251].

Существует мнение, что у детей, рожденных с задержкой роста, наблюдается более высокий уровень лептина в сыворотке крови [160, 191]. 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.

Ученые предполагают, 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 [186]. 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; в подгруппе пациенток, рожденных недоношенными в 27-33 недели беременности, указанная корреляция не наблюдалась.

Известно, что концентрации гормонов гипофиза (ФСГ, ЛГ) в 24-28 неделям беременности достигают в кровотоке плода значений, характерных для женщины в период постменопаузы. Однако по мере повышения синтеза стероидных гормонов плаценты, начиная с 32-й недели до периода родов, уровень гонадотропинов падает до минимальных значений [193]. Можно предположить, что в подростковом возрасте девочкам, рожденным недоношенными, необходим повышенный уровень лептина в сыворотке крови для активации системы гипоталамус-гипофиз-гонады.

Существует мнение, что в возрасте 15 и 16 лет продолжается активное приспособление всех звеньев репродуктивной системы к циклическому функционированию. Лишь к 17 годам устанавливается тесная взаимосвязь между параметрами овариального резерва и гормонального фона [21].

В настоящее время обсуждаются критерии нормальной ультразвуковой картины яичников в пубертатном периоде. Диагностика овариального резерва у подростков остается проблемой. Сложность заключается в дифференциальной диагностике физиологических пубертатных изменений в яичниках (нормы) и СПКЯ, несмотря на несколько существующих критериев СПКЯ. Различные параметры для изучения яичников с помощью УЗИ были предложены, но до сих пор нет единого мнения об их диагностической ценности [19, 190]. Некоторые ученые считают, что разработанные ультразвуковые критерии СПКЯ могут быть использованы только у женщин в возрасте от 18 до 35 лет [247]. Необходима разработка современных региональных стандартов ультразвуковых нормативов

размеров яичников [21]. Толщина эндометрия, длина матки, размер яичников и морфология фолликулярного аппарата у подростков с СПКЯ также требуют дополнительного изучения [170].

В нашей работе мы определили, что диаметр наибольшего фолликула в правом яичнике у обследованных, рожденных недоношенными, составил 5,0(4,0-7,0) мм, что меньше, чем у девочек, родившихся в срок. В современных научных исследованиях доказано, что средний размер фолликулов в яичниках больных СПКЯ достоверно меньше, чем в яичниках здоровых женщин, кроме того, значимо меньше максимальный размер фолликула в сравнении с аналогичным показателем у здоровых женщин [75].

В отечественной литературе есть данные, что объем яичников и количество фолликулов имеют меньшее значение для определения состояния репродуктивной системы по сравнению с уровнем эстрадиола, ФСГ и АМГ [21]. Однако есть противоположное мнение, что подсчет числа антральных фолликулов является наиболее точным методом оценки овариального резерва и лучшим прогностическим критерием развития СПКЯ в подростковом возрасте [103, 177]. При этом высокий овариальный резерв (СПКЯ) предполагается, если число антральных фолликулов на 2-5 день цикла - более 10 в каждом яичнике [73, 75]. Некоторые авторы считают ультразвуковым критерием СПКЯ – количество фолликулов более 15 в каждом яичнике [103]. Существует предположение, что недоношенность в анамнезе не влияет на количество фолликулов в яичниках [187].

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). Удалось выявить, что количество антральных фолликулов более десяти в срезе яичников отмечено чаще у подростков, рожденных преждевременно, с гиперлептинемией и нормальной массой тела, чем у девочек этой же группы с нормолептинемией и нормальным весом (16(44,4%) против 11(23,9%), $p < 0,05$). Количество антральных фолликулов

более 15 отмечено только у 8% пациенток, родившихся недоношенными, с гиперлептинемией ($p < 0,05$). Проведен корреляционный анализ, выявлена прямая зависимость количества антральных фолликулов в яичниках от уровня лептина в крови девочек-подростков, рожденных недоношенными. Для определения возможности использования показателя сывороточного уровня лептина для оценки состояния овариального резерва мы провели ROC-анализ. Удалось выявить, что сывороточное содержание лептина более 15,81 нг/мл является критическим для диагностики избыточной фолликулярной насыщенности яичников, которая может быть причиной нарушений менструальной функции подростков и эндокринного бесплодия (синдром поликистозных яичников) в будущем. Чувствительность прогноза составляет 95,2%, специфичность – 79,3%, точность – 86,0%.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к наблюдению девочек-подростков, рожденных недоношенными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя результаты проведенного нами исследования, можно сделать заключение о том, что срок гестации при рождении, течение неонатального периода имеют значительное влияние на физическое, половое развитие и состояние репродуктивной системы девочек в пубертатном периоде. Среди младенческой патологии можно особо выделить перинатальное поражение ЦНС, наблюдаемое у большинства недоношенных девочек.

В анамнезе у девочек-подростков, рожденных преждевременно, чаще отмечены гинекологические заболевания, экстрагенитальная патология (НЦД, частые простудные заболевания). Пациентки, рожденные преждевременно, реже используют эффективные методы контрацепции (мужские презервативы, КОК). Такие пациентки чаще предъявляют жалобы на состояние репродуктивной системы, для них характерны: более низкий уровень физического развития, дисгармоничное развитие, отставание в половом развитии, у них чаще наблюдаются различные нарушения менструального цикла. Возраст менархе выше у подростков, рожденных в 27-33 недели беременности. Отмечена склонность к повышенному росту волос на теле у девочек, родившихся недоношенными, у них отмечен более высокий индекс Ферримана-Голлвея и сывороточный уровень тестостерона. У таких подростков чаще наблюдается сниженный уровень ФСГ; по УЗИ размеры матки меньше возрастной нормы, толщина их эндометрия меньше. Таким образом, состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков, родившихся недоношенными, требует пристального внимания со стороны детских гинекологов.

В результате оценки овариального резерва девочек, рожденных недоношенными, отмечено, что для них характерен высокий овариальный резерв и склонность к формированию СПКЯ (повышенный сывороточный уровень АМГ, количество антральных фолликулов более 10 в каждом яичнике, более низкий диаметр наибольшего фолликула). Для девочек-подростков, рожденных

недоношенными с ЗРП, характерен сниженный овариальный резерв (пониженный сывороточный уровень АМГ), по сравнению с пациентками, родившимися без ЗРП.

У пациенток, родившихся преждевременно, отмечено более высокое значение уровня лептина в сыворотке крови, у них чаще наблюдается гиперлептинемия. Сывороточное содержание лептина зависит от срока гестации при рождении и выше у пациенток, рожденных в 34-36 недель беременности. В этой подгруппе установлены достоверные положительные коррелятивные взаимоотношения лептинемии с ИМТ; у пациенток, рожденных недоношенными в 27-33 недели беременности, указанная корреляция не наблюдается. Уровень лептина в крови девочек-подростков, рожденных недоношенными, имеет положительные коррелятивные взаимоотношения с количеством антральных фолликулов в яичниках.

Разработан способ оценки овариального резерва девочек-подростков, родившихся недоношенными, путем определения лептина в сыворотке крови. При значении лептина более 15,81 нг/мл овариальный резерв оценивают как высокий с точностью 86% и определяют склонность к развитию патологии репродуктивной системы (СПКЯ).

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 (приложение 1):
 - 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 СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АМГ – антимюллеров гормон

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВУИ – внутриутробное инфицирование

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДИ – доверительный интервал

Е2 – эстрадиол

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс массы тела

ИТ/Б – индекс отношения окружностей талии и бедер

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МЦР – микроциркуляторное русло

НЦД – нейроциркуляторная дистония

ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОР – относительный риск

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПРЛ – пролактин

СЗРП – синдром задержки роста плода

СПКЯ – синдром поликистоза яичников

Т – тестостерон общий

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХВУГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

В – показатель степени развития молочных желез при оценке полового развития

Ме – показатель, характеризующий менструальную функцию при оценке полового развития

Р – показатель степени выраженности полового оволосения при оценке полового развития

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Р. Г. Особенности формирования репродуктивного здоровья девушек - подростков с дефицитом массы тела: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Абдуллаева Рейхан Гусейн Кызы. – М., 2009. – 200 с.
2. Агаджанян, Н. А. Основы физиологии человека: учебник для студентов вузов, обучающихся по медицинским и биологическим специальностям / Н. А. Агаджанян, В. И. Торшин, В. М. Власова. – 2-е изд., испр. – М.: РУДН, 2001. – 408 с.
3. Александрова, Н. В. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы) / Н. В. Александрова, Л. А. Марченко // Проблемы репродукции. – 2007. – № 2. – С. 22–29.
4. Алямовская, Г. А. Нарушения физического развития и их коррекция у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Алямовская Галина Александровна. – М., 2015. – 170 с.
5. Асмолова, Г. А. Современные подходы к оценке нервно-психического развития детей с перинатальным поражением центральной нервной системы: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Асмолова Галина Анатольевна. – М., 2003. – 156 с.
6. Байрамов, А. А. Центральные холинергические механизмы регуляции половой функции (экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.25 / Байрамов Алекбер Азизович. – СПб., 2009. – 265 с.
7. Баранов, А. А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий / А. А. Баранов, В. Р. Кучма, Н. А. Скоблина. – М.: Научный центр здоровья детей РАМН, 2008. – 216 с.
8. Батуева, А. Э. Возможности краниосакральной терапии в комплексной коррекции детей грудничкового возраста субкомпенсированной формой

- гидроцефального синдрома / А. Э. Батуева, О. Н. Коган, Л. П. Крол // Здоровоохранение Башкортостана. – 2000. – № 2. – С. 30–31.
9. Башмакова, Н. В. Возможности доклинической диагностики овариального резерва у девушек-подростков, перенесших внутриутробную гипотрофию / Н. В. Башмакова, С. В. Гончарова, О. Ю. Кучумова // Мать и дитя: материалы II регионального научного форума. – Сочи, 2008. – С. 126–127.
10. Бейтуганова, А. З. Особенности полового созревания школьниц г. Нальчика с различным уровнем их физического развития: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Бейтуганова Ася Замахшировна. – М., 1999. – 141 с.
11. Бейтуганова, А. З. Комплексная оценка полового созревания девочек: методическое пособие / А. З. Бейтуганова, М. Н. Якушенко, Е. В. Уварова. – Нальчик: Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, 2008. – 78 с.
12. Белый, Н. И. Натальная травма центральной нервной системы у недоношенных / Н. И. Белый // Вопросы охраны материнства и детства. – 1991. – № 3. – С. 41–44.
13. Беляков, В. А. Физическое развитие детей школьного возраста, проживающих в Кирове, за 10-летний период / В. А. Беляков, И. В. Попова, В. Н. Жуков // Здоровоохранение РФ. – 2005. – № 6. – С. 53–55.
14. Бец, Л. В. Антропологические аспекты изучения гормонального статуса человека: дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.14 / Бец Лариса Валериановна. – М., 2000. – 351 с.
15. Богомолова, Е. С. Гигиеническое обоснование мониторинга роста и развития школьников в системе «здоровье – среда обитания»: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.01 / Богомолова Елена Сергеевна. – Нижний Новгород, 2010. – 43 с.
16. Боярский, К. Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия ЭКО и ПЭ / К. Ю. Боярский // Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В. И. Кулакова [и др.]. – М., 2005. – С. 53–61.

17. Боярский, К. Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины (обзор литературы) / К. Ю. Боярский // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, Вып. 2. – С. 65–71.
18. Боярский, К. Ю. Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях / К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков, Е. А. Машкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, Вып. 3. – С. 75–85.
19. Буралкина, Н. А. Региональные особенности формирования репродуктивной системы девочек-подростков республики Мордовия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Буралкина Наталья Александровна. – М., 2013. – 48 с.
20. Буралкина, Н. А. Влияние соматической патологии на некоторые параметры физического развития девочек в возрасте 10-14 лет / Н. А. Бурлакина, Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – № 4. – С. 78–84.
21. Буралкина, Н. А. Овариальный резерв у здоровых девочек-подростков / Н. А. Буралкина, Е. В. Уварова // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 5. – С. 38–43.
22. Вайнштейн, Н. П. Клинико-иммунохимическая оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера новорожденных из двоен, родившихся после применения вспомогательных репродуктивных технологий: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Вайнштейн Наталья Петровна. – М., 2009. – 100 с.
23. Виноградова, И. В. Современные технологии лечения недоношенных новорожденных детей / И. В. Виноградова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9, Ч. 3. – С. 330–334.
24. Газаян, М. Г. Становление репродуктивной системы у девочек г. Курчатова / М. Г. Газаян, А. В. Желобенко // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии: материалы 2 съезда Рос. ассоциации врачей акушеров и гинекологов. – М., 1997. – С. 209–210.

25. Ганчева, Т. А. Факторы риска рождения детей с массой тела до 1500 г., структура заболеваемости, смертности и организация выхаживания / Т. А. Ганчева // Вопросы охраны материнства и детства. – 1990. – № 10. – С. 60–62.
26. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / Э. К. Айламазян [и др.]; под ред. Э. К. Айламазяна. – М.: Мед-пресс-информ, 2004. – 447 с.
27. Гончарова, С. В. Особенности формирования репродуктивного потенциала у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Гончарова Софья Владиленовна. – Челябинск, 2011. – 26 с.
28. Горбунова, Е. М. Повышение эффективности лечения бесплодия у пациенток с малыми формами наружного генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Горбунова Елена Михайловна. – М., 2009. – 27 с.
29. Госсен, В. А. Предикторы снижения овариального резерва в группах риска у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Госсен Валерия Александровна. – Томск, 2015. – 24 с.
30. Грицинская, В. Л. Возрастная изменчивость соматотипа у детей / В. Л. Грицинская // Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. тр. – Красноярск, 2005. – С. 80–81.
31. Грицинская, В. Л. Современные тенденции роста, развития и здоровья школьников / В. Л. Грицинская, М. Ю. Галактионова. – Красноярск: Типография КрасГМА, 2008. – 94 с.
32. Громбах, С. М. Комплексная оценка морфологического развития ребёнка по темпам созревания и физическому состоянию / С. М. Громбах, В. Г. Ужви, Ю. А. Ямпольская // Вопросы антропологии. Вып. 47. – М., 1974. – С. 98–108.
33. Громбах, С. М. К дискуссии об оценке физического развития детей и подростков / С. М. Громбах // Гигиена и санитария. – 1967. – № 4. – С. 51–56.
34. Гурина, О. И. Моноклональные антитела к нейроспецифическим белкам (НСБ). Получение, иммунохимический анализ, исследование

- гематоэнцефалического барьера: дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.04 / Гурина Ольга Ивановна. – М., 2005. – 269 с.
35. Гуркин, Ю. А. Гинекология подростков: руководство для врачей / Ю. А. Гуркин. – СПб.: Фолиант, 2000. – 574 с.
36. Давыдов, А. И. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы женщины / А. И. Давыдов, М. А. Стрижакова, О. Н. Орлов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 6. – С. 84–89.
37. Давыдова, Н. О. Проспективный анализ состояния здоровья детей, рожденных с I и II степенью недоношенности; особенности их гормонального статуса и влияние на него адаптации к периодической гипобарической гипоксической стимуляции: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.09 / Давыдова Наталья Олеговна. – Оренбург, 2004. – 21 с.
38. Дедов, И. И. Половое развитие детей: норма и патология / И. И. Дедов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова. – М., 2002. – С. 52–55.
39. Детские болезни. Т. 1. Неонатология / под ред. Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной. – М.: Династия, 2011. – 512 с.
40. Долженко, И. С. Гинекологическая заболеваемость как показатель репродуктивного здоровья подростков / И. С. Долженко // Контрацепция и здоровье женщины. – 2001. – № 2. – С. 28–29.
41. Долженко, И. С. Репродуктивное здоровье девочек до 18 лет (состояние, оценка, система мер по его сохранению): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Долженко Ирина Сергеевна. – М., 2004. – 45 с.
42. Дорожнова, К. П. Практические рекомендации к оценке состояния здоровья и физического развития / К. П. Дорожнова. – Горький: Горьковское книжное издательство, 1962. – 76 с.
43. Елгина, С. И. Репродуктивная система девочек на момент рождения и профилактика нарушений ее становления в постнатальном периоде: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Елгина Светлана Ивановна. – Омск, 2009. – 39 с.

44. Жорданидзе, Д. О. Состояние овариального резерва при некоторых формах бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Жорданидзе Диана Омаровна. – М., 2011. – 27 с.
45. Зарипова, Ю. Р. Клинико-нейрофизиологические особенности двигательной системы у детей раннего возраста с отягощенным перинатальным анамнезом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Зарипова Юлия Рафаэлевна. – Архангельск, 2014. – 43 с.
46. Иванова, И. Е. Физическое развитие недоношенных детей / И. Е. Иванова // Здравоохранение Чувашии. – 2014. – № 1. – С. 25–28.
47. Иммуноферментный анализ антител к нейроспецифическим белкам в оценке состояния функции гематоэнцефалического барьера / В. П. Чехонин [и др.] // Иммунология. – 1996. – № 2. – С. 67–69.
48. Ионова, Е. В. Роль гипоталамо-гипофизарных нарушений в патогенезе ювенильных маточных кровотечений у подростков: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Ионова Елена Васильевна. – М., 2005. – 118 с.
49. Кардашенко, В. Н. Физическое развитие детей и подростков и охрана репродуктивного здоровья подрастающего поколения / В. Н. Кардашенко // Вестник РАМН. – 1993. – № 5. – С. 25–27.
50. Кожевникова, А. А. Взаимоотношения лептина с физическим и половым развитием девочек в пубертатном периоде: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Кожевникова Антонина Анатольевна. – Казань, 2006. – 112 с.
51. Коколина, В. Ф. Репродуктивное здоровье девочек и девушек-подростков в современных условиях / В. Ф. Коколина // Эффективная фармакотерапия. – 2006. – № 1. – С. 6–11.
52. Колядо, В. Б. Непараметрические критерии. Комплексные оценки здоровья населения / В. Б. Колядо, С. В. Плугин, И. М. Дмитриенко. – Барнаул: Триера, 1998. – 36 с.
53. Корневский, А. В. Нарушение гипоталамической регуляции репродуктивных циклов при воздействии неблагоприятных экологических

- факторов: автореф. дис.... д-ра биол. наук: 03.03.01; 03.01.04 / Кореневский Андрей Валентинович. – СПб., 2015. – 47 с.
54. Кротин, П. Н. Репродуктивный потенциал современных девушек-подростков / П. Н. Кротин, В. К. Юрьев, А. М. Куликов // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2001. – № 3. – С. 5–8.
55. Крохина, К. Н. Маркеры остеогенеза у новорожденных детей в норме и при патологии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Крохина Ксения Николаевна. – М., 2011. – 128 с.
56. Кузнецова, И. В. Отклонения от нормальной массы тела и сопутствующие нарушения менструального цикла у подростков / И. В. Кузнецова, Э. П. Касаткина, Е. Е. Евстигнеева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. – N 3. – С. 16–22.
57. Кулаков, В. И. Репродуктивное здоровье населения России / В. И. Кулаков // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 3. – С. 4–7.
58. Кучма, В. Р. Гигиена детей и подростков / В. Р. Кучма. – М.: Медицина, 2004. – 383 с.
59. Кучма, В. Р. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» как инструмент охраны и укрепления здоровья подростков / В. Р. Кучма, И. К. Рапопорт // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. – № 2. – С. 11–21.
60. Левашов, Р. В. Связь жировой массы тела с отдельными соматометрическими показателями у девушек / Р. В. Левашов, Р. В. Левашов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – № 1–2. – С. 63.
61. Левина, Л. И. Подростковая медицина / Л. И. Левина, А. М. Куликова. – СПб., 2006. – 544 с.
62. Лифляндский, В. Г. Новейшая энциклопедия здорового питания / В. Г. Лифляндский. – СПб.: Нева, 2004. – 381 с.
63. Максимова, Т. М. К методике построений единых таблиц для оценки физического развития детского населения / Т. М. Максимова, В. Н. Янина // Здравоохранение Российской Федерации. – 1984. – № 11. – С. 12–15.

64. Мартинчик, А. Н. Рост и масса детей России по данным поперечного исследования 1994-1996 гг. / А. Н. Мартинчик, А. К. Бачурин // Гигиена и санитария. – 2000. – № 1. – С. 68–71.
65. Матковская, Л. И. Особенности физического и полового развития девочек-подростков, родившихся недоношенными: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Матковская Лариса Ивановна. – Челябинск, 2006. – 128 с.
66. Медведева, А. В. Морфологическая характеристика яичников плодов, новорожденных и детей при нормальном и патологическом течении беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15 / Медведева Анна Валентиновна. – Саратов, 2007. – 23 с.
67. Методологические основы разработки и использования стандартов физического развития / Е. С. Богомолова [и др.] // Актуальные проблемы здоровья детей и подростков и пути их решения: материалы 3-го Всерос. конгр. с междунар. участием по школьной и университетской медицине / под ред. В. Р. Кучмы. – М.: Издатель Научный центр здоровья детей РАМН, 2012. – С. 71–72.
68. Михайлова, С. В. Методы изучения оценки физического развития // Novainfo. – 2014. – № 25. – URL: <http://novainfo.ru/archive/25/fizicheskoe-razvitie>.
69. Мишиева, Н. Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Мишиева Нона Годовна. – М., 2008. – 34 с.
70. Морфо-топометрические характеристики репродуктивных органов девушек 17-18 лет по данным УЗИ / О. В. Сырова, В. Н. Николенко, В. С. Сперанский, Т. М. Загоровская // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 182.
71. Назаренко, Т. А. Индукция моно- и суперовуляции: оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг / Т. А. Назаренко, А. А. Смирнова // Проблемы репродукции. – 2004. – № 1. – С. 36–42.
72. Назаренко, Т. А. Роль антимюллерова гормона в оценке овариального резерва / Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева, Н. Д. Фанченко // Проблемы репродукции. – 2005. – № 6. – С. 26–30.

73. Назаренко, Т. А. Стимуляция функции яичников / Т. А. Назаренко. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
74. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н. И. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 886 с.
75. Николаенков, И. П. Антимюллеров гормон в патогенезе синдрома поликистозных яичников: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01; 14.01.02 / Николаенков Игорь Павлович. – СПб., 2014. – 107 с.
76. О совершенствовании деятельности молодежных центров по охране репродуктивного здоровья детей подросткового возраста (по результатам реализации проекта Фонда ООН в области народонаселения «Репродуктивное здоровье и права молодежи в Российской Федерации»): информ. письмо. – М., МЗ РФ, 2002. – 16 с.
77. О совершенствовании лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях РФ: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05 августа 2003 г. № 330.
78. Объективность и адекватность гормонального лечения девочек с маточными кровотечениями в пубертатном периоде / Е. В. Уварова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2008. – № 5. – С. 53–66.
79. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения: информ. письмо / под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
80. Озерская, И. А. Эхография репродуктивной системы девочки, подростка, девушки / И. А. Озерская, М. И. Пыков, Н. В. Заболотская. – М.: Видар-М, 2007. – 344 с.
81. Онищенко, Г. Г. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия детского населения России / Г. Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2008. – № 2. – С. 72–77.
82. Опыт использования модифицированных схем стимуляции яичников для предотвращения синдрома гиперстимуляции яичников в программах

- вспомогательных репродуктивных технологий / Т. А. Назаренко, Д. В. Дмитриев, Н. Р. Мамедова, Э. Р. Дуринян // Проблемы репродукции. — 2010. — № 5. — С. 63–67.
83. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22-27 недель / Д. О. Иванов [и др.]. — СПб.: Информ-Навигатор, 2013. — 132 с.
84. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия / Т. А. Назаренко, Н. И. Волков, Н. Г. Мишиева, Н. Г. Соловьева // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. — 2005. — № 1. — С. 36–39.
85. Оценка физического развития детей и подростков г. Нижнего Новгорода: методические указания / Е. С. Богомолова [и др.]. — Нижний Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2011. — 80 с.
86. Оценка физического развития детей и подростков: учебное пособие / Е. С. Богомолова [и др.]. — Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2006 — 260с.
87. Перетятко, Л. П. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела / Л. П. Перетятко, Л. В. Кулида, Е. В. Проценко. — Иваново: ОАО «Изд-во «Иваново», 2005. — 384 с.
88. Петеркова, В. А. Ожирение в детском возрасте / В. А. Петеркова, О. В. Ремизов // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 1. — С. 17–23.
89. Покровский, В. М. Физиология человека: учебник / В. М. Покровский, Г. Ф. Коротько. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2003. — 656 с.
90. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В. Н. Серов [и др.]. — М.: Русфармед, 1995. — 426 с.
91. Преждевременные роды: методическое письмо МЗ РФ от 16.12.2011. № 15-4/10/2-12700.
92. Психологическая реабилитация детей с перинатальными нарушениями в развитии / О. В. Трошин [и др.] // Перинатальная патология: материалы 2 съезда РАСПМ. — М., 1997. — С. 137.

93. Ранние сроки беременности/ подред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. –2–е изд., испр. и доп. –М.: Status Praesens, 2009. – 480 с.
94. Розен, В. Б. Основы эндокринологии / В. Б. Розен. – 3–е изд. – М.: Изд-во МГУ, 1994. – 384 с.
95. Сердюковская, Г. Н. Оценка физического развития детей и подростков. Информативность и возможности метода / Г.Н. Сердюковская // Гигиена и санитария. – 1981. – № 12. – С. 15–18.
96. Серебренникова, К. Г. Современные возможности диагностики и лечения женского бесплодия / К. Г. Серебренникова // Качество жизни.–2004. – № 3(6). – С. 55–59.
97. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: руководство для врачей / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 448 с.
98. Скоблина, Н. А. Научно-методическое обоснование оценки физического развития детей в системе медицинской профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.07 / Скоблина Наталья Александровна. – М., 2008. – 48 с.
99. Скрипниченко, Ю. П. Статистика преждевременных родов / Ю. П. Скрипниченко, И. И. Баранов, З. З. Токова //Проблемы репродукции. –2014. – № 4. – С. 11–14.
100. Слепцова, С. И. Факторы риска и причины невынашивания беременности / С. И. Слепцова // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 4. – С. 20–23.
101. Солнцева, А. В. Уровни лептина в сыворотке крови детей с ожирением, оперированных по поводу краниофарингиомы / А. В. Солнцева // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 16–18.
102. Соловьева, Н. Г. Оценка функционального состояния яичников при определении тактики лечения бесплодия у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Соловьева Наталья Геннадьевна. – М., 2005. – 25 с.
103. Состояние овариального резерва при некоторых формах функционального бесплодия / Д. О. Жорданидзе, Т. А. Назаренко, Э. Р. Дуринян, Т. Ю. Иванец // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 25–31.

104. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития (Настольная книга детского гинеколога) / под ред. Е. В. Уваровой. – М., 2008. – 176 с.
105. Татарчук, Т. Ф. Жировая ткань и репродуктивная система женщины / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, И. Ю. Ганжий // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 5(39). – С. 49–58.
106. Терещенко, И. В. Лептин и его роль в организме / И. В. Терещенко // Проблемы эндокринологии. – 2001. – № 4. – С. 40–46.
107. Тишук, Е. А. Некоторые вопросы состояния здоровья населения Российской Федерации / Е. А. Тишук // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2001. – № 6. – С. 3–8.
108. Тома, Г. И. Югулярная венозная оксиметрия / Г. И. Тома, В. Г. Амчеславский, А. К. Молдаташева // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2000. – № 2. – С. 32–37.
109. Уварова, Е. В. Состояние здоровья девочек-подростков и профилактические мероприятия, обеспечивающие его сохранение / Е. В. Уварова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 4. – С. 11–14.
110. Уварова, Е. В. Современные проблемы репродуктивного здоровья девочек / Е. В. Уварова, В. И. Кулаков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – № 1. – С. 7–12.
111. Уварова, Е. В. Формирование костного таза у девочек коренной национальности Крайнего Севера / Е. В. Уварова, А. М. Трокулова, Е. Н. Трокулова // Мать и дитя: материалы VII Рос. форума. – М., 2005. – С. 600.
112. Уварова, Е. В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века / Е. В. Уварова // Акушерство и гинекология. – 2006. – Приложение. – С. 27–30.
113. Ультразвуковая биометрия плода при физиологически развивающейся беременности (нормативы и сравнительная точность) / В. Н. Демидов, Б. Е. Розенфельд, С. М. Воеводин, А. В. Логвиненко // SonoAceUltrasound. – 2001. – № 8. – С. 50–59.

114. Финогенова, Е. Я. Принципы индивидуального подбора существующих схем стимуляции и суперовуляции в программе ЭКО и ПЭ / Е. Я. Финогенова // Практическая гинекология. Гл. 7. / под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ. – 2001. – С. 401–409.
115. Ханды, М. В. Комплексная оценка состояния здоровья сельских школьников Республики Саха (Якутия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Ханды Мария Васильевна. – М., 1997. – 35 с.
116. Хашченко, Е. П. Характеристика гендерной идентичности и психоэмоционального статуса у девочек-подростков с расстройствами менструаций / Е. П. Хашченко, А. В. Баранова, Е. В. Уварова // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. – 2014. – № 46. – С. 145–153.
117. Хашченко, Е. П. Диагностическое значение определения уровня сывороточного антимюллерова гормона в периоде полового созревания у девочек // Е. П. Хашченко, Н. А. Буралкина, Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 1. – С. 41–49.
118. Хроноструктура и хроноэкология репродуктивной функции: материалы 1 международной конференции. – М., 2000. – 198 с.
119. Шабалов, Н. П. Неонатология: учебное пособие: В 2 т. Т. I / Н. П. Шабалов. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 608 с.
120. Шнеерсон, М. Г. Воспалительные гинекологические заболевания: симптоматика, профилактика, качественное лечение: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Шнеерсон Мария Германовна. – СПб., 2002. – 124 с.
121. Шниткова, Е. В. Формирование здоровья, прогноз, диагностика и профилактика его нарушений в онтогенезе у детей и подростков, перенесших перинатальную гипоксию: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Шниткова Елена Васильевна. – Иваново, 1999. – 59 с.
122. Юрчук, О. А. Половое и физическое развитие девочек в зависимости от антропогенных и перинатальных факторов и вида спортивной специализации: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Юрчук Оксана Александровна. – Киров, 2007. – 270 с.

123. Юрьев, В. К. Методология оценки и состояние репродуктивного потенциала девочек и девушек / В. К. Юрьев // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2000. – № 4. – С. 3–5.
124. Яхонтова, М. А. Этапная реабилитация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при маточных кровотечениях пубертатного периода: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Яхонтова Мария Александровна. – Волгоград, 2012. – 147 с.
125. A new perspective in adolescent contraception-why prescribe an IUD first? [Article in French] / I. Navarria, O. Julen, F. Narring, M. Yaron // Rev Med Suisse. – 2015. – Vol. 14, № 11(456-457). – P. 78–81.
126. Adolescent chronic pain and association to perinatal factors: link age of Birth Registry data with the Young-HUNT Study / J. M. Iversen, G. B. Hoftun, P. R. Romundstad, M. Rygg // Eur J Pain.– 2015. – Vol. 19(4). – P. 567–575.
127. Adolescent oligomenorrhea (age 14-19) tracks into the third decade of life (age 20-28) and predicts increased cardiovascular risk factors and metabolic syndrome / C. J. Glueck [et al.] // Metabolism. – 2015. –Vol. 64(4). –P. 539–553.
128. Age at menarche and adult height in girls born small for gestational age / Y. S. Shim, H. K. Park, S. Yang, I. T. Hwang // Ann Pediatr Endocrinol Metab.– 2013. –Vol. 18(2). – P. 76–80.
129. Ahmed, M. L. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition / M. L. Ahmed // J ClinEndocrinol Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 899–905.
130. Ahn, S. Y. Intraventricular Hemorrhage and Post Hemorrhagic Hydrocephalus among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea / S.Y. Ahn, S.Y. Sung, I. K. Shim // J Korean Med Sci. – 2015. – Vol. 30, Suppl 1. – S. 52–58.
131. American Assotiation of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - Part 1 / N. F. Goodman [et al.] // Endocr Pract. –2015. – Vol. 21(11). –P. 1291–1300.

132. Analysis of neonatal respiratory distress syndrome among different gestational segments / J. Wang, X. Liu, T. Zhu, C. Yan // *Int J Clin Exp Med.*– 2015. – Vol. 15, № 8(9). – P. 16273–16279. eCollection 2015.
133. Anti-mullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging / A. De Vet [et al.] // *Fertil. and Steril.* – 2002. – Vol. 77. – P. 357–362.
134. Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause / A. V. La Marca [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2005. – Vol. 12. – P. 545–548.
135. Anti-Mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition / I. A. Van Rooij [et al.] // *Menopause.* – 2004. – Vol. 11. – P. 601–606.
136. Anti-Mullerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome / N. Crisosto [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. – Vol. 92(7).–P. 2739–2743.
137. Anti-mullerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries / Stubbs S.A. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. –Vol. 90. – P. 5536–5543.
138. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function / J. A. Visser [et al.] // *Reproduction.* – 2006. – Vol. 131. – P. 1–9.
139. Back, S. A. Brain Injury in the Preterm Infant: New Horizons for Pathogenesis and Prevention / S. A. Back // *Pediatr Neurol.*– 2015.– Vol. 53(3). – P. 185–192.
140. Bakiri, F. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in primary hypothyroidism / F. Bakiri, M. Benmiloud // *Press. Med.* – 1994. – Vol. 23(7). – P. 320–324.
141. Basal and stimulation day 5 anti-Mullerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist—gonadotropin treatment / J. Penarrubia [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 120(4). – P. 915–922.
142. Błogowska, A. Leptin levels during estrogenization phases in pubertal girls [Article in Polish] / A. Błogowska, I. Rzepka-Górska // *Ginekol Pol.* – 2002.–Vol. 73(10). – P. 829–834.

143. Blüher, S. Leptin in reproduction / S. Blüher, C. S.Mantzoros // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2007. – Vol. 14(6). – P. 458–464.
144. Blunted hypothalamic-pituitary-adrenal axis and insulin response to psychosocial stress in young adults born preterm at very low birth weight / N. Kaseva [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2014. – Vol. 80(1). – P. 101–106.
145. Cameron, J. L. Regulation of reproductive hormone secretion in primates by short-term changes in nutrition / J. L. Cameron // *Reviews in Reproduction.* – 1996. – Vol. 1. – P. 117–126.
146. Causes of menstrual disorders in adolescent girls-a retrospective study. [Article in Polish] / J. Bieniasz, T. Zak, A. Laskowska-Zietek, A. Noczyńska // *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.*– 2006. – Vol. 12(3). – P. 205–210.
147. Changes in anti-Mullerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility / A. G. Mulders [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19. – P. 2036–2042.
148. Cheng, X. Association between levels of serum leptin and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome [Article in Chinese] / X. Cheng, J Guo, J. Xie // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.*– 2014. – Vol. 35(12). – P. 1389–1391.
149. Christian L Roth, S. S. Mechanisms affecting neuroendocrine and epigenetic regulation of body weight and onset of puberty: potential implications in the child born small for gestational age (SGA) / S. S.Christian L Roth // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2012. – Vol. 13(2). – P. 129–140.
150. Chrousos, G. P. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications / G. P. Chrousos, D. J. Torpy, P. W. Gold // *Ann Intern Med.* – 1998. – Vol. 129. – P. 229–240.
151. Circadian and diurnal rhythms of catecholamines in hypothalamic areas responsible for regulation of reproduction in female rats are disturbed by neurotoxicants and corrected by melatonin / eds. L. Golovkin, A. Maliszewicz // *Circadian Rhythms: Biology, Cognition and Disorders.* – New York: Nova Science Publishers, 2012. – P. 187–208.

152. Clark, E. M. The epidemiology of fractures in otherwise healthy children / E. M. Clark // *Curr Osteoporos Rep.* – 2014. – Vol. 12(3). – P. 272–278.
153. Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection / L. Magee, D. Sawchuck, A. Synnes, P. von Dadelszen // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2011. – Vol. 33(5). – P. 516–529.
154. Cole, T. J. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T. J. Cole, M. C. Bellizzi, K. M. Flegal // *BMJ.* – 2000. – Vol. 6. – P. 1240.
155. Comparison of leptin levels, body composition and insulin sensitivity and secretion by OGTT in healthy, early pubertal girls born at either appropriate- or small-for-gestational age / A. Martínez-Aguayo [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2007. – Vol. 67(4). – P. 526–532.
156. Comprehensive multi-modality assessment of regional and global arterial structure and function in adults born preterm / H. Boardman [et al.] // *Hypertens Res.* – 2016. – Vol. 39(1). – P. 39–45.
157. Cranial ultrasound findings in late preterm infants and correlation with perinatal risk factors / M. Fumagalli [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2015. – Vol. 24. – P. 41–65.
158. De Waal, K. Prolonged rupture of membranes and pulmonary hypoplasia in very preterm infants: pathophysiology and guided treatment / K. De Waal, M. Kluckow // *J Pediatr.* – 2015. – Vol. 166(5). – P. 1113–1120.
159. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries / D. Dewailly [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 11(26). – P. 3123–3129.
160. Differences in body composition and energy expenditure in prepubertal children born term or preterm appropriate or small for gestational age / V. Mericq [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 22(11). – P. 1041–1050.
161. Dynamic assays of inhibin B, anti - Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome / T. Eldar-Geva [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 3178–3183.

162. Early follicular serum mulleran-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during art cycles / D. Seifer [et al.] // *Fertil. and Steril.* – 2002. – Vol. 17. – P. 468–477.
163. Effect of birth weight on life-course blood pressure levels among children born premature: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / M. Juonala [etal.] // *JHypertens.* – 2015. –Vol. 33(8). – P. 1542–1548.
164. Effects of birth weight on anti-mullerian hormone serum concentrations in infant girls / T. Sir-Petermann [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95(2). – P. 903–910.
165. Effects of birthweight on reproductive system development and onset of puberty in gilts / F. R. Almeida [et al.] // *Reprod Fertil Dev.* – 2015. – Jul 16. URL: <http://dx.doi.org/10.1071/RD15036>
166. Eilertsen, T. B. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? / T. B. Eilertsen, E. Vanky, S. M. Carlsen // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27(8). – P. 2494–2502.
167. Elevated leptin levels in nonobese girls with premature thelarche / B. Dundar, O Pirgon, O Sangun, D. K. Doguc // *J Investig Med.* – 2013. – Vol. 61(6). – P. 984–988.
168. Elevated blood pressure in offspring born premature to hypertensive pregnancy: is endothelial dysfunction the underlying vascular mechanism? / M. Lazdam [et al.] // *Hypertension.* –2010. – Vol. 56(1). – P. 159–165.
169. Elias, C. F. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility / C. F. Elias, D. Purohit // *Cell Mol Life Sci.*– 2013. – Vol. 70(5). – P.841–862.
170. Endometrial thickness, uterine, and ovarian ultrasonographic features in adolescents with polycystic ovarian syndrome / B. Shah [et al.] // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2010.–Vol. 23(3). –P. 146–152.
171. Epidemiology and causes of preterm birth / R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams, R. Romero// *Lancet.* – 2008.–Vol. 5, № 371(9606).–P. 75–84.

172. Even transient rapid infancy weight gain is associated with higher BMI in young adults and earlier menarche / B. Salgin [et al.] // *Int J Obes (Lond)*. – 2015. – Vol. 39(6). – P. 939–944.
173. Faddy, M. A. A mathematical model of follicle dynamics in the human / M. A. Faddy, R. Gosden // *Hum. Reprod*. – 1995. – Vol. 10. – P.770–775.
174. Fenton, T. R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T. R. Fenton, J. H. Kim // *BMC Pediatrics*. – 2013. // URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/59>.
175. Flamigni Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence / S. Venturoli [et al.] // *Pediatr. Res*. – 1995. – Vol. 38(6). – P. 974–980.
176. Flier, J. S. Leptin expression and action: new experimental paradigms / J. S. Flier // *Proc Natl AcadSci USA*. – 1997. – Vol. 94. – P. 4242–4245.
177. Follicle number, not assessments of the ovarian stroma, represents the best ultrasonographic marker of polycystic ovary syndrome / J. P. Christ [et al.] // *Fertil Steril*. – 2014. – Vol. 101(1). – P. 280–287.
178. Functional ovarian hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in prepubertal girls with obesity and/or premature pubarche / Z. Siklar [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab*. – 2007. – Vol. 20(4). – P. 475–481.
179. Garcia-Mayor, R. V. Serum leptin levels in normal children / R.V. Garcia-Mayor, M. Andrade, M. Rios // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 1997. – Vol. 82(9). – P. 2849–2855.
180. Gregoraszczuk, E. L. Superactive human leptin antagonist reverses leptin-induced excessive progesterone and testosterone secretion in porcine ovarian follicles by blocking leptin receptors / E. L. Gregoraszczuk, A. Rak // *J Physiol Pharmacol*. – 2015. – Vol. 66(1). – P. 39–46.
181. Growth and sexual maturation of low birth weight infants at early adolescence / S. Chaudhari [et al.] // *Indian Pediatr*. – 2008. – Vol. 45(3). – P. 191–198.
182. Haluztk, M. The influence of short-term fasting on serum leptin level sand selected hormonal and metabolic parameters in morbidly obese and lean females / M.

- Haluztk, M. Matoulek, S. Svacinaetal // *Endocr. Res.* – 2001. – Vol. 27(1-2). – P. 251–260.
183. Hintz, S. R. Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants / S. R. Hintz, M. O'Shea // *Semin Perinatol.* – 2008. – № 32(1). – P. 11–19.
184. Hyperandrogenism in adolescent girls / S. Catteau-Jonard, C. Cortet-Rudelli, C. Richard-Proust, D. Dewailly // *Endocr Dev.*–2012. – Vol. 22. – P. 181–193.
185. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and the cellular immune response in former preterm children / A. Buske-Kirschbaum [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 92(9). – P. 3429–3435.
186. Influence of gestational age and intrauterine growth on leptin concentrations in venous cord blood of human newborns / S. Stoll-Becker [et al.] // *Klin Padiatr.* – 2003.– Vol. 215(1). – P. 3–8.
187. Influence of preterm birth and small birth size on serum anti-Müllerian hormone levels in young adult women / G. F. Kerkhof [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2010. – Vol. 163(6). – P. 937–944.
188. Insulin resistance and body composition in preterm born children during prepubertal ages / F. Darendeliler [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2008. – Vol. 68(5). – P. 773–779.
189. Interleukin 1 receptor type 2 gene polymorphism is associated with reduced risk of preterm birth / I. M. Langmia, Y. D. Apalasy, S. Z. Omar, Z. Mohamed // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 25. – P.1–15.
190. Is ultrasound useful in the diagnosis of adolescents with polycystic ovary syndrome? / L. Senaldi, R. P. Gopi, S. Milla, B. Shah // *J Pediatr Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 28(5-6). – P. 605–612.
191. Kisspeptin, leptin, and retinol-binding protein 4 in women with polycystic ovary syndrome / Y. E. Jeon [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* –2013. –Vol. 75(4). – P. 268–274.

192. Lara, L. A. Age at time of initial sexual intercourse and health of adolescent girls / L. A. Lara, C. H. Abdo // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2016. – Vol. 29(5). – P. 417–423.
193. Late preterm birth / R. W. Loftin [et al.] // *Rev Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 3(1). – P. 10–19.
194. Late preterm births: a retrospective analysis of the morbidity risk stratified for gestational age / S. Marrocchella [et al.] // *Springerplus.* – 2014. – Vol. 28. – P.3–114.
195. Late-preterm birth and neonatal morbidities: population-level and within-family estimates / N. E. Reichman [et al.] // *Ann Epidemiol.* – 2015. –Vol. 25(2). – P. 126–132.
196. Madej, T. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine / T. Madej // *FEBS Lett.* – 1998. – Vol. 373. – P. 13–18.
197. Management of late-preterm and term infants with hyperbilirubinaemia in resource-constrained settings / B. O. Olusanya [et al.] // *BMC Pediatr.* –2015. - Vol. 12. – P. 15–39.
198. Mani, S. Progesterin receptor subtypes in the brain: the known and the unknown // *Endocrinology.* – 2008. –Vol. 149, № 6. – P. 2750–2756.
199. Mantzoros, C. S. Role of leptin in reproduction / C. S. Mantzoros // *Ann. N.Y. Acad Sci.* – 2000. – Vol. 900. – P. 174–183.
200. Marshall, W. A. Sex differences at puberty / W. A. Marshall // *J BiosocSci Suppl.* – 1970. – Vol. 2. – P. 31–41.
201. Maternal bereavement and the risk of preterm delivery: the importance of gestational age and of the precursor of preterm birth / K. D. László [et al.] // *Psychol Med.* – 2015. – Vol. 9. – P. 1–11.
202. Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data / F. Rigon [et al.] // *Ital J Pediatr.*– 2012. –Vol. 14. – P. 38.
203. Menstrual problems and health-seeking behaviour in Hong Kong Chinese girls / S. S. Chan [et al.] // *Hong Kong Med J.* – 2009. – Vol. 15(1). – P. 18–23.
204. Menstrual pattern and menstrual disorders among adolescents: an update of the Italian data / F. Rigon [et al.] // *Ital J Pediatr.* 2012 Aug 14; 38:38.

205. Menstruation among adolescent girls in Malaysia: a cross-sectional school survey / L. K. Lee [et al.] // Singapore Med J. – 2006. – Vol. 47(10). – P. 869–874.
206. Mullerian inhibiting substance and disrupted folliculogenesis in polycystic ovary syndrome / J. G. Wang [et al.] // J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196. –P. 75–77.
207. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood / M. M. Lee [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. –Vol.81. – P. 571–576.
208. Nader, S. Hyperandrogenism during puberty in the development of polycystic ovary syndrome / S. Nader // Fertil Steril. – 2013. – Vol. 100(1). – P. 39–42.
209. Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age. A Canadian multicentre study / S. B. Effer [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2002. –Vol. 109.– P. 740–745.
210. Ovarian reserve in young women with low birth weight and normal puberty: a pilot case-control study / S. Sadrzadeh-Broer, E. A. Kuijper, M. M. Van Weissenbruch, C. B. Lambalk // Gynecol Endocrinol. – 2011. – Vol. 27(9). – P. 641–644.
211. Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women / F. Fruzzetti, A. M. Campagna, D. Perini, E. Carmina // Fertil Steril.– 2015. – Vol. 104(1). – P. 196–199.
212. Pain tolerance and pain perception in adolescents born extremely preterm / B. J. Vederhus [et al.] / J Pain. – 2012.–Vol. 13(10). – P. 978–987.
213. Pankov Y. A. Kisspeptin and leptin in the regulation of fertility / Y. A. Pankov // Mol Biol. –2015.–Vol. 49(5). – P. 707–715.
214. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee // World Health Organ Tech Rep Ser. –1995. –Vol. 854.–P. 263–311.
215. Postnatal weight gain in very low birth weight infants in Beijing and the risk of retinopathy of prematurity / Z. H. Wang, P. F. Gao, H. Bai, Y. Y. Li // Int J Ophthalmol. – 2015. – Vol. 18, № 8(6). – P. 1207–1210.
216. Prebiotics for the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates / A. M. Armanian, B. Barekatin, M. Hoseinzadeh, N. Salehimehr // J Matern FetalNeonatalMed.– 2015. – Vol. 30. – P. 1–5.

217. Predictive value of serum and follicular fluid leptin concentrations during assisted reproductive cycles in normal women and in women with the polycystic ovarian syndrome / C. S. Mantzoros, D. W. Cramer, R. F. Liberman, R. L. Barbieri // *Human Reproduction*. – 2000. – Vol. 15(3). – P. 539–544.
218. Preterm birth contributes to increased vascular resistance and higher blood pressure in adolescent girls / A. K. Bonamy [et al.] // *Pediatr Res*. – 2005. – Vol. 58(5). – P. 845–849.
219. Preterm born 9-year-olds have elevated IGF-1 and low prolactin, but levels vary with behavioural and eating disorders / A. Kistner, E. Deschmann, L. Legnevall, M. Vanpee // *Acta Paediatr*. – 2014. – Vol. 103(11). – P. 1198–1205.
220. Radic, J. A. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010 / J. A. Radic, M. Vince, P. D. McNeely // *J Neurosurg Pediatr*. – 2015. – Vol. 15(6). – P. 580–588.
221. Regulation of the ovarian oxidative status by leptin during the ovulatory process in rats / M. G. Bilbao [et al.] // *Reproduction*. – 2015. – Vol. 149(4). – P. 357–366.
222. Relationships between serum soluble leptin receptor level and serum leptin and adiponectin levels, insulin resistance index, lipid profile, and leptin receptor gene polymorphisms in the Japanese population / T. Ogawa [et al.] // *Metabolism*. – 2004. – Vol. 53(7). – P. 879–885.
223. Risk Factors for Cause-specific Mortality of Very-Low-Birth-Weight Infants in the Korean Neonatal Network / J. W. Lim, S. H. Chung, D. R. Kang, C. R. Kim // *J Korean Med Sci*. – 2015. – Vol. 30, Suppl 1. – S. 35–44.
224. Rogol, A. D. Leptin and puberty / A. D. Rogol // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 1998. – Vol. 83. – P. 1089–1090.
225. Romagnoli, C. The growth of the low-birth-weight neonate: assessment at 3 years / C. Romagnoli, R. Luciano, C. Rizzo // *MenervaPediatr*. – 1993. – Vol. 45 (3). – P. 75–81.

226. Rosenfield, R. L. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood / R. L. Rosenfield, D. A. Ehrmann, E. E. Littlejohn // *J Clin Endocrinol Metab.*– 2015. – Vol. 100(4). – P. 1537–1543.
227. Rusyn, L. P. Reproductive health in adolescent girls in puberty, born with underweight [Article in Ukrainian] / L. P. Rusyn, V. A. Malyar, V. Malyar // *Lik Sprava.* – 2014.–Vol. 12. – P. 65–68.
228. Sacher, J. Evidence from neuroimaging for the role of the menstrual cycle in the interplay of emotion and cognition / J. Sacher, H. Okon-Singer, A. Villringer // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – Vol. 24, № 7. – P. 374–381.
229. Ságodi, L. Diagnostic difficulties of polycystic ovarian syndrome in adolescent girls [Article in Hungarian] / L. Ságodi, L. Barkai // *Orv Hetil.* – 2013.–Vol. 27, № 154(4). – P. 136–142.
230. Sakaki, M. How reward and emotional stimuli induce different reactions across the menstrual cycle / M. Sakaki, M. Mather // *Soc Personal Psychol Compass.* –2012.– Vol. 6, № 1. – P. 1–17.
231. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome / P. Pigny, S. Jonard, Y. Robert, D. Dewailly // *J Clin Endocrinol Metab.*– 2006. – Vol. 91(3). – P. 941–945.
232. Serum anti-mullerian hormone concentrations are not altered by acute administration of follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome and normal women / D. S. Wachs [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1871–1874.
233. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3 / R. Fanchin [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18(2). – P.323–327.
234. Serum anti-Müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood / S. Lie Fong [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97(12). – P. 4650–4655.
235. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve / I. Van Rooij [et al.] // *Hum Reprod.* – 2002. – Vol. 17(12). – P. 3065–3071.

236. Serum Mullerian inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome / Y. Siow [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84. – P. 938–944.
237. Shapiro-Mendoza, C. K. Epidemiology of late and moderate preterm birth / C. K. Shapiro-Mendoza, E. M. Lackritz // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 17(3). – P. 120–125.
238. Slap, G. B. Menstrual disorders in adolescence / G. B. Slap // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2003. – Vol. 17(1). – P. 75–92.
239. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes [Article in English, French] / M. H. Yudin [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2009. – Vol. 31(9). – P. 863–867, 868–874.
240. Tanner, J. M. Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary / J. M. Tanner // *Nature.* – 1973. – Vol. 243, № 5427. – P. 95–96.
241. Tataranno, M. L. Plasma Biomarkers of Oxidative Stress in Neonatal Brain Injury / M. L. Tataranno, S. Perrone, G. Buonocore // *Clin Perinatol.* – 2015. – Vol. 42(3). – P. 529–539.
242. The impact of birth weight and maternal history on acne, hirsutism, and menstrual disorder symptoms in Turkish adolescent girls / D. Hızlı [et al.] // *Endocrine.* – 2012. – Vol. 41(3). – P. 473–478.
243. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study / R. Homburg, A. Ray, P. Bhide, A. Gudi // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 4(28). – P. 1077–1083.
244. Time trends and risk factor associated with premature birth and infants deaths due to prematurity in Hubei Province, China from 2001 to 2012. / H. Xu [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. – Vol. 10, № 15(1). – P. 329.
245. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010 / E. A. Christian [et al.] // *J Neurosurg Pediatr.* – 2015. – Vol. 6. – P. 1–10.

246. Trends in Inequalities in the Use of Condom by Urban Teenagers in Spain / L. Alvarez-Bruned [et al.] // *J Urban Health*. – 2015. – Vol. 92(6). – P. 1065–1080.
247. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume / M. E. Lujan [et al.] // *Hum Reprod*. – 2013. – Vol. 28(5). – P. 1361–1368.
248. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologie / M. Y. Chang [et al.] // *Fertil. and Steril*. – 1998. – Vol. 69. – P. 505–510.
249. Uterine volume and endometrial thickness in healthy girls evaluated by ultrasound (3-dimensional) and magnetic resonance imaging / C. P. Hagen [et al.] // *Fertil Steril*. – 2015. – Vol. 104(2). – P. 452–459.
250. Vaginal delivery compared with caesarean section in early preterm breech delivery: a comparison of long term outcome / H. Wolf [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol*. – 1999. – Vol. 106. – P. 486–491.
251. Valladares, M. Association between obesity and ovarian cancer [Article in Spanish] / M. Valladares, G. Corsini, C. Romero // *Rev Med Chil*. – 2014. – Vol. 142(5). – P. 593–598.
252. Van Weissenbruch, M. M. Early influences on the tempo of puberty / M. M. Van Weissenbruch, H. A. Delemarre-van de Waal // *Horm Res*. – 2006. – Vol. 65, Suppl. 3. – P. 105–111.
253. Verkauskiene, R. Puberty in children born small for gestational age / R. Verkauskiene, I. Petraitiene, K. Albertsson Wikland // *Horm Res Paediatr*. – 2013. – Vol. 80(2). – P. 69–77.
254. What's new in 2014 about anti-Mullerian hormone? / A. Seroka-Vanhove, C. Sonigo, C. Roche, M. Grynberg // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod*. – 2014. – Vol. 43(8). – P. 559.
255. Whitsett, J.A. Alveolar development and disease / J. A. Whitsett, T. E. Weaver // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2015. – Vol. 53(1). – P. 1–7.
256. Why are there race/ethnic differences in adult body mass index-adiposity relationships? A quantitative critical review / S. B. Heymsfield [et al.] // *Obes Rev*. – 2016. – Vol. 17(3). – P. 262–75.

257. Wiksten-Almströmer, M. Menstrual disorders and associated factors among adolescent girls visiting a youth clinic / M. Wiksten-Almströmer, A. L. Hirschberg, K. Hagenfeldt // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2007. – Vol. 86(1). – P. 65–72.
258. Woelfle, J. Postnatal consequences of intrauterine development: pubertal development in children born small for gestational age [Article in German] / J. Woelfle // *Klin Padiatr.* –2008.–Vol. 220(1). – P. 10–15.
259. Wolosker, H. Neurobiology through the looking-glass: D-serine as a new glial-derived transmitter / H. Wolosker, R. Panizzutti, J. De Miranda // *Neurochem Int.* – 2002. –Vol. 41. – P. 327–332.

**Алгоритм обследования девочек, рожденных недоношенными,
в 16 лет**

