

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА
ПО ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ»**

На правах рукописи

Гончарова Софья Владиленовна

Особенности формирования репродуктивного
потенциала у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного
развития.

14.00.01 –Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Башмакова Н.В.

Екатеринбург

2011

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ответственный исполнитель:

Аспирант

С.В. Гончарова

Руководитель темы:

заместитель директора по НИР

д.м.н., профессор

Н.В.Башмакова

Руководитель научного отделения иммунологии

и клинической микробиологии, д.м.н., доцент

М.н.с. отделения иммунологии и клинической

микробиологии, к.б.н.

Ведущий специалист Министерства

экономики и труда Свердловской области,

доктор физ-мат. наук

Г.Н.Чистякова

М.Н.Тарасова

А.Д.Мазуров

Нормоконтролер:

к.м.н., с.н.с.

А.М.Литвинова

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА И РАЗВИТИЯ ПЛОДА И ВЛИЯНИИ ПЕРЕНЕСЕННОЙ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА ФОРМИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ДЕВОЧЕК.	13
1.1 Причины формирования ЗВУР (синдрома задержки роста плода) и особенности адаптации плода и новорожденного.	13
1.2 Особенности формирования женской репродуктивной системы в эмбриональном и постэмбриональном периодах при ХФПН и ЗВУР.	27
1.3 Методы определения овариального резерва у девушек с современных позиций.	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	44
2.1 Объем исследований, характеристика групп.	44
2.2 Методы исследования.	47
2.2.1. Общеклиническое обследование ретроспективной группы	47
2.2.2. Общеклиническое обследование проспективной группы.	47
2.2.3 Лабораторно-инструментальные методы.	48
2.4. Математические методы исследования	49
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	
Перинатальный анамнез девочек, родившихся с задержкой внутриутробного развития	53
3.1. Характеристика соматического здоровья и социального статуса матерей обследованных девочек	53
3.2. Гинекологический статус и анамнез матерей обследованных девочек	55
3.3. Акушерский анамнез женщин исследуемых групп	57

3.4. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, родивших девочек с ЗВУР и нормальной массой тела.	60
3.5. Клиническая характеристика и особенности раннего неонатального периода новорожденных девочек со ЗВУР и нормальной массой тела.	64
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗВУР ПРИ РОЖДЕНИИ.	69
4.1. Соматический и социальный статус обследованных девочек	69
4.2. Особенности физического и полового развития девочек-подростков со ЗВУР при рождении.	73
4.3. Функциональное состояние репродуктивной системы обследованных девочек по данным гормонального статуса .	80
4.4. Функциональное состояние репродуктивной системы обследованных девочек по данным УЗИ и доплерометрии.	82
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНУЮ ГИПОТРОФИЮ	90
5.1. Прогнозирование нарушений овариального резерва на основании анамнеза матерей (от предгравидарной подготовки до раннего неонатального периода).	90
5.1.1. Этап предгравидарной подготовки	90
5.1.2. Этап настоящей беременности	92
5.1.3. Этап раннего неонатального периода	95
5.2. Прогнозирование нарушений овариального резерва у девочек в пубертатном периоде	97
ОБСУЖДЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ	119

2. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
3. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	124

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- А/о АТ – антиовариальные антитела
- ВУИ – внутриутробное инфицирование
- ГМС – гипоменструальный синдром
- ДМКПП-дисфункциональное маточное кровотечение пубертатного периода
- ЗВУР- задержка внутриутробного развития
- НМЦ – нарушение менструального цикла
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ОР- овариальный резерв
- ПНЯ-преждевременная недостаточность яичников
- ПИН – палата интенсивной терапии новорожденных
- ПРГ – прогестерон
- СПКЯ- синдром поликистозных яичников
- Т- тестостерон
- ТФД – тесты функциональной диагностики
- ФПН- фетоплацентарная недостаточность
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ЦНС-центральная нервная система
- Рi – пульсационный индекс
- Ri – индекс резистентности
- S/D - систоло-диастолическое отношение

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема формирования, сохранения и укрепления здоровья детей и подростков в связи с прогрессирующим снижением доли здоровых детей в настоящее время рассматривается как фактор национальной безопасности и стратегической цели отечественного здравоохранения. Низкие репродуктивные возможности современных юношей и девушек являются одной из составляющих демографической ситуации в стране. Столь жесткая ориентация обусловлена тем обстоятельством, что у 15 % современных женщин фертильного возраста репродуктивная функция вовсе не может быть осуществлена, либо ее реализация крайне затруднительна (63%). Патологическая пораженность популяции гинекологическими заболеваниями среди девушек моложе 18 лет в среднем равна 190 %, достигая в отдельных регионах 550%. (Левина Л.И, Куликов А.М. 2006) Частота гинекологических заболеваний среди девочек-подростков колеблется от 7,1 до 64,3%. (Казакова Ю.А. 2009. Коколина В.Ф. 2006) По данным официальной статистики, за период 1999-2009 гг. доля детей и подростков в возрасте 10-17 лет в общей структуре населения РФ снизилась на 24,0% (с 25% в 1999г. до 19% в 2009г.). По данным Всероссийской переписи населения России (2008 г.), доля здоровых девочек и девушек в стране не превышает 6% . (Абдуллаева Р.Г. 2009) Согласно статистике Всероссийской детской диспансеризации 2008 г., каждый пятый подросток в России лишен возможности когда-либо иметь детей. (Чечулина, О. В., Уварова Е.В.2007) Это побуждает медицинскую науку к изучению различных аспектов сохранения и укрепления репродуктивного здоровья девушек-подростков - будущих матерей, формирующих ее репродуктивный потенциал. Реализация репродуктивной функции женщины в современных условиях показывает, что подготовка к материнству должна начинаться задолго до наступления зрелого возраста и при этом вестись с учётом состояния здоровья в пубертатном периоде, а иногда и детстве. (М.Г.Степанов, 1995;

Н.Г.Баклаенко, Л.В.Гаврилова, 2000). Здоровье женщин формируется с первых дней жизни, нередко во внутриутробном периоде. Именно с детства начинается становление общесоматического здоровья нового поколения, где берут свои истоки как органические, так и функциональные нарушения женской репродуктивной системы. Особое место среди факторов риска для репродуктивной системы занимает перинатальная патология (Гуркин Ю.А. 1986; Тишук Е.А., 2001; Кулаков В.И., 2002; Е.В.Уварова, 2006). Известно, что среди разнообразных показателей, отражающих особенности процессов внутриутробного развития, важное место занимает масса тела новорожденного, которая является не только диагностическим, но и прогностическим показателем для репродуктивной системы. Имеются сведения о том, что размеры тела при рождении связаны с заболеваемостью в последующие периоды постнатального развития и могут быть прогностическим критерием возникновения патологических процессов в репродуктивном возрасте (Barker D. J. P., Bernstein I. 1996) В настоящее время проблема ЗВУР является достаточно актуальной. Это связано с тем, что данная патология имеет большой удельный вес в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности и может приводить к серьезным последствиям в дальнейшем развитии ребенка, к тяжелым неврологическим расстройствам, повышает риск интеллектуальной неполноценности, снижая качество последующей жизни (В.А.Шапкайц, 2001, А.Г.Ильин, 2005; Стрижаков А.Н., Мусаев З.М., Тимохина Т.Ф. 2003; Игнатко И.В., Афанасьева Н.В. 2004, И.И.Евсюкова 2003; Л.В.Удодова, Н.В.Тарасов 2004) ЗВУР оказывает отрицательный эффект не только на умственный потенциал, но и на рост мозга (Markestad T., Vik T., Ahlsten G. 1997). Дети с пренатальной гипотрофией рождаются с выраженными нарушениями обменных процессов, сниженной функцией ферментных систем, дисбалансом липидного обмена. (Ф.Н.Рябчук, Л.М.Лавут 1988 г.) Частота ЗВУР колеблется в разных странах мира от 6,5 до 30% всех новорожденных (Ибрагимов Р.Р., Ибрагимова З.Г. 2004.; Серов В.Н., 1997;

Медведев М.В., Юдина Е.В., 2003; Савельева Г.М., Щалина Р.И., 1999 Юдина Е.В. и др., 2003, Борисенко Л.В., 2003; Олферт В.В., 2004; Ильин А.Г., 2005; Игнатко И.В., Гониянц Г.Г., 2007). В США частота этой патологии составляет от 3 до 7% (Moodley S.J., 2007), в Швеции - от 1,6 до 6,3% (Brodzki J., Marsal K., 2000).

Несмотря на то, что проблемой ЗВУР во всем мире занимаются акушеры и перинатологи уже более 40 лет (Ритчи Дж.В.К., Мак Клюр Б.Г., 1985 Флоренсов В.В., 2004), до сих остаются открытыми вопросы постнатального влияния ЗВУР на репродуктивную систему в зрелом возрасте (Филиппов Е.С., Перфильева Н.А 2007, Мусаев З.М., 2002.; Deanne Wilson Costello. 2005.) Внутриутробной гипотрофией обусловлен целый ряд нарушений при дальнейшем развитии организма: отставание в физическом и половом развитии, инфантильный морфотип и недоразвитие наружных половых органов, уменьшение размеров таза, снижение темпов и интенсивности появления вторичных половых признаков, (Жерновая Н.А. 1990 г.GherPELLI и соавт. 1993 г M.Ounsted и соавт. 1995.). Наблюдаются нарушения в системе гормона роста–инсулиноподобного фактора 1 (В.А.Петеркова и соавт., 2005). Выявлен широкий спектр проявлений дисплазий соединительной ткани в постнатальном периоде онтогенеза, проявляющийся нарушениями менструальной функции. (М.М.Вартанова 1984, В.А.Жерновая 1990, М.Мельникова 1991, Земцовский Э.В., Рева С.В. 2002, Куликов А.М.,МедведевВ.П.2000.) Исследования особенностей становления гормонального профиля остаются спорными, в одних работах отмечены более высокие концентрации ФСГ и эстрадиола, что обуславливает у них более раннее наступление менархе. (С.И.Елгина и соавт. 2004 г.). В других – выявлены признаки гипоэстрогении, гипогонадизма с дальнейшим наступлением преждевременной менопаузы. (J.de Bruin 1998 г. Villar J, Smerigilo V, Martorell R 1994). Выявлено, что к 17 годам устанавливается тесная взаимосвязь между параметрами овариального резерва и гормонального фона (антимюллеров гормон, ФСГ, эстраиол) (Буралкина

Н.А., Уварова .Е. В. 2010). При ЗВУР предполагается недоразвитие внутренних органов, матки и яичников. Обнаружено существенное снижение числа примордиальных фолликулов в яичниках у плодов женского пола с ЗВУР, что предполагает преждевременное истощение яичников и различные нарушения репродуктивной функции у них. (В.Д.Петерсон 2004 г, D.Torgerson 1997 г.)

В настоящее время уделяется много внимания состоянию овариального резерва женского населения, в связи с ростом репродуктивных нарушений в современном обществе: преждевременной яичниковой недостаточностью и снижением естественной фертильности, происходящим из-за увеличения доли женского бесплодия в детородном возрасте – около 40%. (Ткаченко Л.В., 2000; Юрьев В.К., 2000; Долженко И.С., 2001; Уварова Е.В., 2002). Однако данные о формировании овариального резерва в пубертатном периоде освещены недостаточно. Безусловно, что на современном этапе необходимы новые взгляды и подходы к проблеме патологии репродуктивной системы (Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2009). В доступной литературе имеются единичные публикации о соматическом и половом развитии девочек, родившихся со ЗВУР (Самородинова Л.А. 2001; Петерсон В.Д., 2004 Хурасева А.Б. 2010). Остается невыясненным вопрос о продолжительности и особенностях фертильного и перименапаузального периода у женщин этих групп. Уточнение этих вопросов необходимо для коррекции возможных отклонений репродуктивной системы, и научного обоснования диспансерного наблюдения, что и послужило основанием для нашего исследования.

Цель исследования:

Изучить особенности формирования репродуктивного потенциала у девочек-подростков, родившихся доношенными с задержкой внутриутробного развития для определения наиболее значимых диагностических методов оценки овариального резерва.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей течения беременности и родов у матерей девочек, рожденных доношенными с внутриутробной гипотрофией и нормальной массой тела.
2. Дать сравнительную оценку состояния здоровья, становления физического и полового развития девочек с перенесенной задержкой внутриутробного роста и нормальной массой тела при рождении.
3. Оценить овариальный резерв девочек-подростков по клинико-лабораторным и биофизическим показателям.
4. Разработать алгоритм наблюдения и критерии прогноза нарушений формирования репродуктивного потенциала в группе девочек-подростков с задержкой внутриутробного роста и нормальной массой тела при рождении на основании корреляционных связей показателей уровней ингибинов, гормонального профиля и гемодинамики репродуктивной системы.

Научная новизна

Расширены представления о влиянии неблагоприятного течения беременности и ФПН на формирование репродуктивной системы в пубертатном периоде.

Дана характеристика гормональных, УЗ, гемодинамических параметров овариального резерва в пубертате. Выявлена взаимосвязь показателей овариальных пептидов (ингибинов А и В), половых гормонов (ФСГ, прогестерон, тестостерон), эхографических и доплерометрических

параметров матки и яичников с уровнем полового развития и характером менструальной функции у девочек-подростков.

Определены факторы риска у девочек-подростков со ЗВУР при рождении по снижению репродуктивного потенциала в будущем. Данные гормональных исследований (снижение уровней ингибинов А и В, ФСГ, прогестерона, тестостерона) и эхографических исследований (снижение овариального объема, фолликулярного аппарата, индексов резистентности в яичниковых артериях и повышение IR в маточных) подтверждают факт формирования признаков гипогонадизма у девочек-подростков со ЗВУР при рождении.

Практическая значимость.

Предложена система ранней оценки формирования репродуктивного потенциала девочек пубертатного возраста, основанная на использовании биохимических маркеров (ингибинов, стероидных половых гормонов и гонадотропинов), результатов ультразвуковых и гемодинамических показателей.

Предложен алгоритм прогноза риска рождения девочек со ЗВУР и отдаленного прогноза нарушений репродуктивной системы у этих девочек с периода новорожденности до периода пубертата.

Разработанные критерии прогнозирования и диагностики снижения овариального резерва в зависимости от массы тела при рождении позволят осуществить профилактику нарушений репродуктивной системы в основные возрастные периоды.

Основные положения, выносимые на защиту:

-Девушки со ЗВУР при рождении, составляют группу риска по снижению овариального резерва и развитию нарушений репродуктивной системы в будущем.

- Для оценки параметров овариального резерва у девочек-подростков в пубертатном периоде с целью прогнозирования его снижения в репродуктивном возрасте обосновано использование биохимических маркеров (ингибины, стероидные половые гормоны и гонадотропины), и результатов ультразвуковых методов исследования.

-На основании результатов ретроспективного и проспективного исследований разработаны правила прогноза риска рождения детей со ЗВУР, алгоритм наблюдения и правила прогноза снижения репродуктивного потенциала у девочек со ЗВУР при рождении, в раннем неонатальном и пубертатном периодах.

Апробация работы и внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертации доложены и обсуждены на межрегиональной конференции «Актуальные вопросы репродуктивного здоровья детей и подростков» (Тюмень, апрель 2008г.); на Всероссийском Конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты» (Москва, март 2010 г.). По материалам НИР опубликовано 5 печатных работ.

Внедрение в клиническую практику разработанной системы клинического прогнозирования нарушений становления репродуктивной функции у девочек-подростков, перенесших ЗВУР при рождении, позволило выявить группы риска – 80,7%, начать ранний мониторинг и обеспечить раннее применение профилактических мероприятий, направленных на сохранение репродуктивного потенциала в будущем (84,9%). Применение разработанных алгоритмов поможет достичь снижения частоты бесплодия, СПКЯ и преждевременного истощения яичников у девочек, родившихся с ЗВУР (91,7%).

Объем и структура диссертации.

Диссертация содержит 139 страниц машинописного текста, 5 рисунков, 36 таблиц, 151 источник использованной литературы (из них 82 отечественных, 69 зарубежных).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА И РАЗВИТИЯ ПЛОДА И ВЛИЯНИИ ПЕРЕНЕСЕННОЙ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА ФОРМИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ДЕВОЧЕК.

1.1 Причины формирования ЗВУР (синдрома задержки роста плода) и особенности адаптации плода и новорожденного.

Согласно современным представлениям, понятие о внутриутробной задержке развития плода связано с понятием о соответствии антропометрических показателей плода определённому сроку гестации. [1]

Задержку внутриутробного роста и развития (ЗВУР) (SGA, Intrauterine Growth Retardation или Intrauterine Growth Restriction – IUGR) диагностируют у детей, имеющих недостаточную массу тела и/или длину тела при рождении по отношению к гестационному возрасту. Т.е. когда масса тела ниже 10% перцентиля при данном сроке беременности и (или) морфологический индекс зрелости, отстаёт на 2 и более недель от истинного гестационного возраста. [2]

До настоящего времени не существует общепринятого определения ЗВУР, поэтому в литературе данное состояние имеет одновременно несколько названий: “small for gestational age”, (SGA), «задержка внутриутробного развития плода».[3,4], «пренатальная задержка роста»[5], «синдром задержки роста плода» [6], «внутриутробная гипотрофия» [7], «синдром представляющий собой результат сложной поликаузальной реакции плода и плаценты, возникающий при самых различных патологических состояниях материнского организма» [1].

Международная классификация болезней X пересмотра (1996 год), СЗВУР относит к классу болезней XI «Отдельные состояния, возникающие в

перинатальном периоде» и трактуют как замедленный рост и недостаточность питания плода: маловесный для гестационного возраста плод (P 05.0), малый размер плода для гестационного возраста (P 05.1). В целях распознавания различных вариантов ЗВУР широкое распространение имеет массо-ростовой индекс (МРИ) («ponderal index»), вычисляемый по формуле: $МРИ = \text{масса при рождении (г)} \times 100 / (\text{длина тела, см})^3$. В зависимости от массы тела и МРИ предлагается классифицировать ЗВУР следующим образом. Первый тип является классическим, характеризующийся практически нормальным ростом скелета и головы, но сниженным количеством подкожного жира и снижением мышечной массы. Данный вариант так же описывается в литературе как синдром Клиффорда, как диспропорциональная, асимметричная задержка роста, подострый вариант ЗВУР. В отечественной литературе нередко в качестве синонима используется термин «гипотрофический вариант» [8, 9 ,10 ,11 ,12 ,13]. Второй тип, называется хроническим, характеризуется одновременным нарушением процессов роста мягких тканей и скелета. Он именуется пропорциональным или симметричным. Отечественными авторами для характеристики данного варианта нарушения внутриутробного развития используется термин «гипопластический вариант».[8, 10, 11, 12, 13] Третий тип, диспластический, который несёт на себе отпечаток первых двух вариантов и наличие микроаномалий развития и признаётся не всеми авторами.

С учётом степени снижения основных параметров физического развития выделяют три степени ЗВУР у новорождённых:

I степень – лёгкая, характеризуется снижением массы тела на два и более стандартных отклонения (или ниже 10 центиля), при нормальной или умеренно сниженной длине тела. У 80% таких детей размеры окружности головы не выходят за пределы нормальных колебаний для гестационного возраста. У всех детей наблюдают клинические проявления гипотрофии.

II степень: снижение как массы тела так и длины на 2-3 стандартных отклонения

(10-3 центиль). У 75% детей отмечено аналогичное уменьшение окружности головы. Эти новорождённые имеют вид пропорционально маленьких детей. У них отсутствуют клинические проявления гипотрофии, но значительно чаще наблюдаются стигмы дисэмбриогенеза.

III степень: наиболее тяжёлая, характеризуется значительным снижением всех параметров физического развития (на 3 и более стандартных отклонения, или \leq 3-го центиля), наличие диспропорций телосложения, трофических нарушений кожных покровов, стигм дисэмбриогенеза. [13] Синдром задержки внутриутробного роста плода (ЗВУР) осложняет течение от 3% до 5% беременностей. [14,15]

В настоящее время принято выделять следующие стадии ЗВУР:

1. ЗВУР без гемодинамических изменений. Это самая начальная форма отставания плода в росте, когда не отмечено изменений доплеровских показателей кровотока ни в одном сосуде плода. [16]

2. ЗВУР с поражением артериального сегмента кровообращения плода. На этой стадии первым признаком является повышение резистентности сосудов плаценты, проявляющееся увеличением пульсационного индекса только в артерии пуповины. По мере прогрессирования плацентарной недостаточности проявляются признаки централизации кровообращения-так называемый *brainsparing effect* (эффект, оберегающий мозг) Он проявляется перераспределением потока крови к наиболее жизненно важным органам (сердцу и головному мозгу), снижением тонуса мозговых сосудов и уменьшением пульсационного индекса в бассейне средней мозговой артерии. [17] Как правило, эти изменения сопровождаются уменьшением реактивности сердечного ритма. Исчезновение спонтанных дыхательных движений является следующим этапом гипоксического повреждения ЦНС плода. После этого наблюдается уменьшение объема амниотической жидкости, а затем торможение двигательной активности и

снижение тонуса мышц. Эта фаза по времени совпадает с третьей стадией ЗВУР.

3. ЗВУР с поражением венозного сегмента циркуляции. Эта стадия характеризуется появлением явных признаков сердечной недостаточности. К этим признакам относятся : дилатация камер сердца и развитие недостаточности атриовентрикулярных клапанов (регургитация потока крови, в первую очередь, через трикуспидальный клапан). Что проявляется доплерометрически пульсацией в венозном протоке и нижней полой вене. и является показанием к экстренному родоразрешению. [16]

Можно сказать, что патофизиология ЗВУР на стадии явного клинического развертывания довольно хорошо изучена. Известна последовательность изменения основных параметров гемодинамики, чего нельзя сказать о начальной фазе плацентарной недостаточности-ЗВУР без гемодинамических нарушений. В эту фазу в результате нарушения трансплацентарного переноса питательных веществ, и в первую очередь аминокислот, начинается замедление роста органов и тела плода. Действительно ли это не сопровождается никакими перестройками гемодинамики или просто наши возможности по оценке этой перестройки еще недостаточны, чтобы выявить самые ранние и тонкие изменения? Такие исследования проведены и продолжают углубляться и расширяться. В патогенезе первичной плацентарной недостаточности наибольшее значение имеют нарушение формирования ворсин хориона в связи с аномалиями деления гамет и патологией хромосомного состава трофобласта, а также недостаточность гравидарного желтого тела, обуславливающая структурно-функциональную неполноценность децидуальной ткани, обеспечивающей первоначальную трофику плодного яйца [14]. Различные варианты нарушения ангиогенеза и васкуляризации, созревания ворсин хориона, неправильного анатомического строения плаценты, аномалии расположения и прикрепления плаценты, а так же самопроизвольное прерывание беременности в I триместре – компоненты

клинико-морфологического симптомокомплекса первичной плацентарной недостаточности [14].

Ранними клиническими проявлениями первичной плацентарной недостаточности являются задержка внутриутробного развития зародыша, которая может быть диагностирована при УЗИ на основании отставания его показателей от должных по сроку гестации на две недели и более уже с 6 недель гестации, а также неразвивающаяся беременность [3]. Современные ультразвуковые технологии позволяют выявлять не только критические для развития ранней беременности состояния, но и информативные маркеры ее дальнейшего осложненного течения, заканчивающегося рождением жизнеспособного плода. По мнению М.В. Медведева (2007), метод трансвагинального ультразвука открывает новые возможности в пренатальной диагностике и дает начало качественно новому направлению – ультразвуковой эмбриологии [37].)

Наша работа является продолжением исследований в отдаленном постэмбриональном периоде и способствует выявлению последствий влияния плацентарной недостаточности на ангиогенез и васкуляризацию репродуктивной системы рожденных со ЗВУР девочек.

Причины развития ЗВУР условно можно разделить на четыре группы факторов риска: материнские, плацентарные, социально-биологические и плодовые.[18, 19, 10, 13]

К материнским факторам относятся дефекты питания матери в период беременности: дефицит белков, жиров, углеводов, микроэлементов, витаминов. По мнению И. А. Аршавского (1962 г), голод подавляет гестационную доминанту у беременной, в связи с чем, изменяются гормональные отношения системы – гипофиз - жёлтое тело, что приводит к нарушению обменных процессов плода, особенно в ранний период беременности, когда процессы эмбриогенеза отличаются высокой интенсивностью. [20] Но есть мнение, что данный фактор по-разному влияет на плод в зависимости от срока беременности, в который он воздействовал.

Так, исследования Н.Л. Lumeу (1998), показали, что независимо от питания матери, фетоплацентарная система способна обеспечить адекватный рост и развитие плода.[21] Это положение частично вытекает из данных литературы о последствиях зимнего голода в Голландии (1944 - 1945), показавших, что даже экстремальные ограничения питания во время беременности могут оказать только относительное воздействие на размеры плода при рождении. Точнее, эти женщины испытали 50% энергетический пищевой дефицит лишь в первой половине беременности, родили затем детей с нормальной массой тела, но с увеличенной массой плаценты. При пищевом дефиците во второй половине беременности дети родились с пониженной массой тела, при уменьшении и массы плаценты. Лунц Р.О. ещё в 1923 году писал: «хорошо известны глубокие изменения, происходящие при голодании, и притом более глубокие и тяжёлые, чем моложе организм».

К материнским факторам относятся и заболевания крови у матери. По данным А.Т. Бунина и др., изменения параметров системы гемостаза (гиперкоагуляция, гиперагрегация, гиперфибриногенемия и т.д.), гемоглинопатии у матери часто (в 87% случаев) являются фактором риска рождения детей со ЗВУР. [22] По данным исследований Алиевой А.А., у каждой третьей матери ребенка, рождённого со ЗВУР, наблюдалась длительная, тяжёлая, а также резистентная к терапии анемия и каждый пятый ребёнок имел органическое поражение ЦНС.[23] Рядом авторов изучалась взаимосвязь между индексом массы тела у женщин и исходом беременности. [24] Установлено, что при увеличении ИМТ (индекса массы тела) у женщин в промежутке между беременностями в 2 года, имеется повышенный риск гестационной гипертензии, гестационного сахарного диабета, часто приводящие к рождению ребёнка со ЗВУР. По данным Робертсона Н.Р.К., при сахарном диабете 1 типа, 5% детей рождаются с задержкой внутриутробного роста.[19] Исследованиями Л.В. Макаренко установлено, что течение беременности у женщин с алиментарно-конституциональным ожирением, как правило, сопровождается выраженной фетоплацентарной

недостаточностью, что способствует возникновению значительных метаболических нарушений у плода, и внутриутробной задержке его развития.[25] Женщины, страдающие ожирением, и сами родившиеся со ЗВУР, рожают младенцев со ЗВУР в 24% случаев. По данным Горячева В.В., при резус-сенсбилизации частота рождения детей со ЗВУР составляет 17,9%, при пиелонефрите у матери в 14,4% случаев.

На возникновение ЗВУР могут влиять семейная предрасположенность и индивидуальные конституциональные особенности родителей. В литературе имеются указания на зависимость массы тела женщины накануне беременности, прибавки массы тела во время беременности и массы тела новорожденного. Кроме того, прослеживается некоторая взаимосвязь массы тела женщины и предрасположенности к формированию ЗВУР. [26, 27] Частота ЗВУР увеличивается у женщин с низким ростом (152-158 см) и низкой массой тела до беременности (менее 50 кг), а также ее прибавкой в процессе беременности (менее 7 кг).Малая прибавка массы тела женщины к концу беременности может быть характерным признаком пренатальной гипотрофии плода почти у 82% женщин. [28]

Проведены исследования по влиянию массы тела обоих родителей при их рождении на массу плода и новорожденного. При рождении маловесных детей превалирует наследственный фактор со стороны отца (малая масса тела при рождении) по сравнению с матерью.[29]

В связи с высоким процентом бесплодия различного генеза и применением высоких репродуктивных технологий, по данным Кузнецовой В.С., Логвиновой И.И., в 23% случаев беременностей, возникших путём экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), заканчиваются рождением детей с задержкой внутриутробного роста, из них по гипотрофическому варианту в 15% случаев, по гипопластическому – в 8%. [30]

Частота плацентарной недостаточности, по данным российских исследователей, составляет во втором триместре 12-19%, в третьем триместре – 6-9%, при этом ЗВРП отмечена во втором триместре в 10-13%, в третьем

триместре – в 2-6% случаев [148]. По данным De Geyter С. и соавт., 2006, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) отмечена в 3,6% случаев после ЭКО, в 1,4% случаев после ЭКО-ИКСИ, в 10,3% случаев после переноса криоэмбрионов; при этом частота ЗВРП при спонтанной беременности составила 0,5% [149]. По данным Knoester М. и соавт., 2008, частота ЗВУР после ЭКО+ИКСИ составляет 7,4%, что достоверно ниже частоты данного осложнения после естественного зачатия (1%). При этом авторами не получено достоверных отличий в частоте формирования ЗВУР у пациенток после ЭКО+ИКСИ по сравнению с пациентками после ЭКО [150].

Большое значение имеет количество и исход предыдущих беременностей. Исследованиями установлено, что при наличии абортос предшествующих настоящей беременности, риск рождения ребёнка со ЗВУР увеличивается в 3,7 раз. [151, 152]

Вредные привычки матери и использование медикаментов в период беременности – курение, алкоголизм, наркомания являются факторами высокого риска рождения детей со ЗВУР. С нарушением маточно-плацентарного кровотока и снижением уровня оксигемоглобина в крови в результате повышенного образования карбоксигемоглобина связывают развитие задержки внутриутробного роста у курящих матерей. Достоверно чаще среди новорожденных от матерей, страдающих никотиновой зависимостью встречаются «маловесные» и дети с малым размером плода для гестационного возраста. Замедленный рост плода отмечен у 7,5% детей от женщин с никотиновой зависимостью. [33] По данным литературы задержка внутриутробного роста плода в 3,3 раза чаще встречается при курении матери, в отличие от некурящих женщин. [34]

Образно говоря, размеры плода зависят от сочетания «стремления» плода к росту и возможностью материнского организма ответить на это «стремление». [8, 2] Таким образом, основными детерминантами фетального роста являются размеры матки, фето-плацентарного комплекса, а также уровень поступления кислорода и нутриентов.

Плацентарные факторы. В основе ЗВУР лежит хроническая фетоплацентарная недостаточность. Она развивается на фоне длительного нарушения плацентарной перфузии, приводящей к выраженным морфологическим изменениям в плаценте. Первичная плацентарная недостаточность возникает в период раннего эмбриогенеза под влиянием различных факторов (генетических, инфекционных, химических). В зависимости от их биологических особенностей они могут оказывать влияние на половые клетки родителей, развитие зародыша, формирования трофобласта и плаценты. [35] Первичная плацентарная недостаточность проявляется как нарушение анатомического строения плаценты, так и глубокими изменениями её функции. Первичная ФПН часто сопровождается ВПР плода. По мнению А.П. Милованова , нарушение ангиогенеза в системе маточно-плацентарного кровообращения так же являются факторами риска ЗВУР. [36] Важную роль в плацентарном ангиогенезе играет васкуло-эндотелиальный фактор (VEGF). Имеются данные, что с изменением продукции VEGF связано развитие плацентарной недостаточности и ЗВУР. [37] Методом доплеровской флоуметрии было установлено изменение кровотока как в маточных, так и в пупочных артериях при задержке развития плода.

При нормальной беременности ветви маточных артерий трансформируются в маточно-плацентарные сосуды, обладающие малым гидродинамическим сопротивлением (низкорезистентные сосуды). Нарушение этого процесса отмечались в биоптатах плаценты при беременности, протекавшей со ЗВУР, они ассоциировались с признаками двусторонней высокорезистентной формы волны скорости потока с ранними диастолическими инцизурами на 24 неделе беременности. Патологическая форма волны при доплеровском исследовании пупочной артерии предположительно отражает аномальное плацентарное сопротивление, вызванное изменениями морфологии сосудов ворсинок, и

отчётливо коррелирует с повышением частоты ЗВУР, и перинатальной смертности. [38]

При ФПН происходит уменьшение активности мембранных транспортных систем, в особенности отвечающих за трансплацентарный транспорт аминокислот.[39, 40] При умеренной гипоксии плаценты первыми страдают именно системы активного транспорта аминокислот, а диффузия глюкозы некоторое время продолжает оставаться неизменной. Следует отметить, что на ранних сроках беременности, вплоть до 20 недель, плацента является основным потребителем энергии. Так, в физиологических условиях плацента потребляет до 40% кислорода и до 70% глюкозы, приносимых к матке материнской кровью. [41, 42] Различные классы нутриентов играют свою роль в росте и питании плода. Глюкоза в основном расходуется на энергетические запросы, в то время как аминокислоты являются строительным материалом для белков плода. Жирные кислоты, наряду с удовлетворением некоторых энергетических задач, в основном являются субстратом для синтеза биоактивных соединений, таких как простагландины, тромбоксаны, лейкотриены. Жирные кислоты необходимы для поддержания структурной целостности мембран клеток организма и их ионной проницаемости. [41] В дополнение длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, такие как арахидоновая, необходимы для успешного формирования головного мозга и сетчатки глаза плода. В свою очередь увеличение концентрации в крови плода глюкозы и аминокислот стимулирует синтез инсулин-подобных факторов роста (IGF) I и II, что необходимо для роста и дифференциации тканей плода. Лептины участвуют в регуляции трансплацентарного транспорта аминокислот и влияют на процессы накопления жира и состав жировой ткани плода.[43] Селективность механизма транспорта жирных кислот, особенно в отношении незаменимых кислот, начинает страдать достаточно рано. При этом в наиболее жизненно важных органах-головном мозгу и сердце происходит переключение метаболизма с углеводов, как основного энергетического

источника, на лактат и кетоны. При выраженной форме ЗВУР на фоне нарушения трансплацентарного газообмена у плода развивается тяжелая гипоксия с появлением метаболического ацидоза. [44]

Вне зависимости от причин, вызывающих плацентарную недостаточность (патология плацентации и формирования ворсин, дефицит транспорта нутриентов через плаценту или недостаточное питание матери), для плода это значит только одно-уменьшение концентрации в его крови аминокислот, углеводов и жирных кислот. [16] В ответ на это в организме плода возникает ответ, носящий характер адаптационной реакции.[45] Немедленная реакция со стороны эндокринной системы плода в ответ на уменьшение поступления через плаценту глюкозы и аминокислот заключается в снижении синтеза инсулина, инсулин подобных факторов роста (IGF) I и II. [46] На фоне метаболических изменений развивается дисфункция поджелудочной железы, что выражается в изменении отношения инсулин/глюкоза и снижении толерантности к глюкозе. [47] Уменьшение концентрации в крови плода глюкозы воспринимается его организмом как стрессовый сигнал, что вызывает активацию синтеза гормонов коры надпочечников и глюкагона. Последнее ведет к мобилизации запасов гликогена в печени и компенсации за их счет гипогликемии. При этом увеличивается синтез большинства рилизинг гормонов, включая адренокортикотропный гормон (АКТГ), а также кортизола. В свою очередь увеличение концентрации в крови кортизола вызывает подавление активности IGF I, что дополнительно тормозит рост плода. Нарушения на всех уровнях эндокринной регуляции оказывают негативный эффект на развитие головного мозга плода, что в конечном итоге не оставляет интактной репродуктивную систему. [48] При снижении питания, гипоксии к плоду устремляется большой поток глюкокортикоидов матери. В нормальных условиях уровень глюкокортикоидов в крови плода довольно низкий и существенно не влияет на скорость деления и дифференциацию клеток плода. [49] Однако, при подъеме концентрации этих гормонов в

крови плода скорость роста плода замедляется. [50] При этом стимулируется широкий спектр процессов во многих органах плода (легкие, печень, почки, мышцы, жировая ткань), которые обычно наблюдаются только после рождения. [49, 50, 51] Повышение уровня глюкокортикоидов сигнализирует плоду о возникновении стрессовой неблагоприятной ситуации, готовит его организм к возможному преждевременному рождению и обеспечивает его максимальные шансы на выживание даже ценой более раннего наступления соматической патологии после рождения. Глюкокортикоиды в полной мере способны осуществлять внутриутробное программирование. Они могут действовать как на клеточном, так и на молекулярном уровнях посредством прямых и непрямых механизмов. Воздействие андрогенов в течение очень короткого временного промежутка развития плода меняет экспрессию генов, определяющих функцию стероид-метаболизирующих ферментов печени плода, влияет на развитие нейронных структур гипоталамуса и формирует половое поведение взрослого. Глюкокортикоиды действуют практически на все органы и ткани организма плода, влияя на экспрессию рецепторов, внутриклеточных ферментов, ионных каналов и переносчиков. [52] В результате меняется цитоархитектоника клеток, чувствительность их к гормонам и биологически активным веществам, меняются трансмембранные потоки ионов и параметры межклеточного взаимодействия. В дополнение к этим прямым эффектам глюкокортикоиды способны влиять на синтез других гормонов и ростовых факторов, таких как IGF, T3. Меняя синтез ряда белков, связывающих гормоны, глюкокортикоиды меняют биодоступность их в организме. [53] Временное, транзиторное увеличение концентрации глюкокортикоидов в крови плода может иметь долговременный эффект. В долгосрочном плане хроническое пренатальное воздействие глюкокортикоидов способно значительно поменять нейро-эндокринный статус новорожденного. Пренатальное воздействие высоких доз глюкокортикоидов способно существенно повлиять на экспрессию целого ряда рецепторов (к пролактину,

допамину, лептинам, катехоламинам) не только внутренних органов, но и структур центральной нервной системы (гиппокампа, гипоталамуса, миндалевидного тела), что может в конечном итоге повлиять на репродуктивную систему. Таким образом, можно считать, что нейро-эндокринная система плода непосредственно вовлечена в адаптационные изменения органов и тканей при ограничении трансплацентарного транспорта кислорода и питательных веществ, что готовит организм плода к рождению и выживанию в стрессорных условиях. Являясь адаптационными механизмами во внутриутробном периоде, они же программируют более раннее развитие патологии после рождения. В результате значительной гормональной перестройки, эти изменения затрагивают регуляцию репродуктивной функции. [16]

Масса тела при рождении является достаточно серьёзным фактором показателя скорости роста головного мозга. Исследования Кельмансона И.А. показали, что при ЗВУР алиментарный дефицит преимущественно поражает те участки головного мозга, которые в это время проходят быструю дифференцировку. К числу наиболее чувствительных участков относится гипоталамус. Так же ответом на алиментарный дефицит и гипоксию может быть ликворная гипертензия (в области III желудочка), где располагаются многие структуры лимбико-ретикулярного комплекса и сосудистого сплетения. В коре больших полушарий головного мозга следствием внутриутробной гипоксии может являться снижение плотности расположения нейронов, недостаточное развитие дендритов в ретикулярной формации, дифференцировки нейронов спинного мозга. Дефицит клеток не компенсируется в постнатальном периоде, и поэтому прогноз для новорождённых девочек со ЗВУР существенно хуже в плане дальнейшего развития репродуктивной системы. [11]

Нарушение переноса через плаценту кислорода и питательных веществ запускает у плода ряд компенсаторных процессов, включающих централизацию кровообращения (преимущественное перераспределение

оксигенированной крови к жизненно важным органам-сердцу, головному мозгу и надпочечникам).[54,50] При ЗВУР в головном мозге и печени наблюдаются наиболее выраженные морфологические изменения. Компенсаторно возникает феномен защиты головного мозга от вредных воздействий-«brain-sparing phenomenon». Известно, что к моменту родов число нейронов в головном мозге плода достигает их количества у взрослого человека. Доказано, что при ЗВУР происходит некоторое уменьшение размеров клеток, и может снижаться число нейронов. Доказано, что при снижении массы плода на 35% и массы печени более чем на 60% число клеток головного мозга снижается на 10-20%, а его масса –не более чем на 20%.Доказано, что ЗВУР приводит к уменьшению размеров и числа клеток во всех органах плода .В условиях плацентарной недостаточности страдает функция надпочечников. Примерно в 1/3 случаев выявляется гипофункция коркового вещества надпочечников как у матери, так и у плода. Дефицит массы тела плода может сочетаться со снижением количества клеток гонад. Данный эффект во многом может реализоваться за счет нарушения выработки тканевых факторов роста – гормоноподобных веществ белковой или гликопротеидной структуры, влияющих на процессы клеточного деления и инициирующих тканевую дифференцировку. Концентрация важнейших факторов роста в крови и тканях человеческого плода возрастает по мере увеличения сроков гестации и коррелирует со значениями массы тела при рождении, а патологические воздействия на плод, сопровождающиеся снижением маточно-плацентарного кровотока и алиментарным дефицитом, ведут к снижению тканевого уровня важнейших ростовых факторов у плода. Тканевые факторы роста играют существенную роль в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки всех клеток организма, что делает понятной связь малой массы тела при рождении с дефицитом тканевых структур репродуктивной системы. [11, 55]

При ухудшении плацентарного транспорта точкой приложения дефицита кислорода и питательных веществ (и в первую очередь аминокислот)

является юктагломерулярный аппарат почек плода. [56] Возникшая в результате системная компенсаторная вазоконстрикция сосудов плода может оказать неблагоприятное воздействие на формирование и развитие репродуктивной системы. [57]

1.2 Особенности формирования женской репродуктивной системы в эмбриональном и постэмбриональном периодах при ХФПН и ЗВУР.

Известно, что реализация репродуктивной функции может быть осуществлена только при достижении организмом половой зрелости. Для нормального функционирования зрелой репродуктивной системы необходимо полноценное осуществление процессов в репродуктивной системе на этапе ее становления. Важно понимать, какие особенности характеризуют функциональную активность ее структурных элементов, каковы взаимоотношения репродуктивной системы с другими эндокринными системами организма в этот период. [58] В период внутриутробного развития формирование репродуктивной системы происходит под действием как генетических, так и эпигенетических факторов (внутренних и внешних). Конечно, определяющее значение в формировании пола играют генетические факторы, действующие с момента зачатия. Эпигенетические факторы подразделяются на внутренние (ферментные системы, индукторы генома, гормоны) и внешние (воздействие окружающей среды, физические, химические, инфекционные и др.). Фетоплацентарную недостаточность с исходом в ЗВУР, таким образом, можно отнести к эпигенетическим факторам, действующим на более поздних этапах эмбриогенеза и влияющим на формирование женской репродуктивной системы во внутриутробном периоде.

Дифференцировка женских половых желез начинается с 6 недель эмбриональной жизни из коркового слоя единого индифферентного зачатка. Основой развития внутренних половых органов служат мезонефральные (вольфовы) и парамезонефральные (мюллеровы) протоки. Закладка мю

мюллеровых каналов по данным ряда авторов происходит на 4-8 неделе эмбрионального развития. Слияние мюллеровых каналов происходит в направлении от каудального конца к краниальному в сроки от 8-й до 12-й недели развития плода. [59,60] Яичники в период внутриутробной жизни в гормональном отношении малоактивны. [61] Впрочем, не все разделяют эту точку зрения. Так, согласно данным Ю.А. Гуркина гормональная активность фетальных яичников начинается с 18-ой недели внутриутробного развития. [62] Гистохимические исследования яичников у плода 18-28 недель показали, что их эндокринная активность обусловлена преимущественно голокриновым типом секреции, связанным с массовой гибелью в это время герминативных элементов гонады: оогоний, прегранулезных клеток и примордиальных фолликулов. В дальнейшие сроки развития плода прогрессирует созревание фолликулов. Активность фетальных яичников возрастает в сроки 32-34 недели и не снижается до родов. Показана синхронность функциональных преобразований в яичниках и матке, что свидетельствует о начале формирования овариально-эндометриальной связи, характерной для взрослой женщины, еще в антенатальном периоде. [62]

Известно, что в яичнике девочки на 8-ой неделе внутриутробного развития содержится 6-8 млн. оогоний на пике деления (овариальный резерв). С 8-10 недель внутриутробного развития появляется стероидная активность яичников. Рост фолликулов в яичниках плода начинается с 11-12 недель. Первоначально он не носит циклического характера и фолликулы не достигают преовуляторных стадий, подвергаясь атрезии. На 10-20 неделе зарегистрированы начальные стадии оогенеза. К 18-20 неделям на границе мозгового и коркового слоев яичника формируются примордиальные фолликулы. А в 30 недель в яичниках формируются полостные фолликулы. С 16 недель у плода начинается выработка гонадотропинрилизинггормонов и появляется чувствительность гонад к гонадотропной стимуляции.

С 20 недель внутриутробной жизни начинается массовая гибель ооцитов, и к моменту рождения количество ооцитов в яичниках составляет около 1-2 миллионов. Расход овариального резерва – функционально независимый, непрерывный процесс. К возрасту полового созревания (пубертата) – 300 000 ооцитов, интенсификация процессов фолликулярной атрезии. К репродуктивному возрасту овариальный резерв составляет 2 тысячи ооцитов. В течение репродуктивного возраста – овулирует 400-500 ооцитов. От примордиального до овуляторного фолликул растет 285-300 дней. От зрелого до овуляторного-растет четыре месяца. Каждый менструальный цикл уходит от 20 до 40 фолликулов. Менопауза характеризуется резким снижением овариального резерва, исчезновением функционально пригодных фолликулов, доходящих до стадии селекции. Увядание репродуктивной системы совпадает со старением организма в целом (эволюционный процесс). [63 , 64]

В акушерской практике синдром задержки внутриутробного плода (СЗРП) встречается от 3 до 30% случаев.[26,66] Перинатальная заболеваемость детей, родившихся со ЗВУР, составляет 47-50%, а перинатальные потери – 65-70%.[67,68] Внутриутробное отставание в развитии оказывает отрицательное влияние на последующее соматическое и психомоторное развитие детей первых лет жизни. Меньше данных имеется об особенностях физического и полового развития девочек, родившихся со ЗВУР.[69,70] Современные исследования в этой области показывают отставание в физическом развитии в препубертате у девушек, родившихся с признаками ЗВУР, вместе с этим обнаружен ранний скачок роста и полового созревания в пубертате у данного контингента девочек, однако связывают это с возможными эндогенными факторами и влиянием окружающей среды, которые могли воздействовать на гипоталамические функции, регулирующие процесс полового созревания.[71] По данным отечественных исследований у девочек с гипотрофией при рождении выявлено дисгармоничное развитие,

формируется инфантильный морфотип со склонностью к формированию у них плоского таза. Отклонения в половом развитии, обусловлены его отставанием: -поздним менархе, нарушением менструального цикла по типу дисменореи и олигоменореи, снижением степени развития вторичных половых признаков. [72]

Н.А.Жерновая обнаружила повышение активности гормонального профиля у девочек с антенатальной гипотрофией, обусловившее у них более раннее менархе. По ее мнению, в позднем пубертате происходит истощение резервных адаптационных возможностей в становлении гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с последующим развитием гипофункции яичников. [73] У новорожденных и у детей первого года жизни, родившихся с гипотрофией различной степени, было выявлено изменение функции гипоталамо-тиреоидной системы. У 21,9% новорожденных со ЗВУР был выявлен транзиторный гипотиреоз. [74]

По данным современного эхографического исследования матки и яичников у девочек, родившихся со ЗВУР установлено, что на протяжении всего пубертатного периода происходит отставание темпов роста и развития матки, которые не достигают адекватных размеров к 18 годам. Отмечается пропорциональное недоразвитие матки как в длину, так и в передне-заднем направлении. У девочек со ЗВУР при рождении в 15-16 лет для фазы секреции характерен более медленный темп роста эндометрия. К концу пубертатного периода у них толщина эндометрия уменьшается до значений, соответствующих возрасту 13-14 лет. В эту фазу толщина эндометрия в 1,8 раза меньше, чем у сверстниц, имевших нормальную массу тела при рождении. У девочек, родившихся со ЗВУР, в большинстве случаев диагностировано полное отсутствие процесса созревания антральных фолликулов, эхоструктура яичников однородная, и фолликулярный аппарат не визуализируется, либо в структуре гонад определяются единичные фолликулы. Это служит подтверждением того, что у таких девочек в 13-14-летнем возрасте начало функциональной активности яичников в

большинстве случаев запаздывает и выявляется умеренно выраженная функциональная фолликулярная недостаточность. [75] Доказано, что эффекты расстройства питания включают в себя снижение общего числа клеток, нарушение структуры органов и изменение гормональных соотношений. Что касается реализации репродуктивной функции у женщин со ЗВУР при рождении, то в литературе такие исследования встречаются крайне редко. Женщины, родившиеся с малой массой тела, представляют группу особого риска по развитию метаболического синдрома, поскольку имеют внутриутробно запрограммированную предрасположенность к ожирению. В условиях недостаточного внутриутробного питания при ХФПН и ЗВУР метаболизм плода направлен на накопление жира, иногда в ущерб развитию скелетных мышц и внутренних органов. Рождение и переход от плацентарного на парэнтеральное питание устраняет ограничения поступления нутриентов в организм, но не отменяет экспрессии генов, ответственных за преимущественный перевод энергетических субстратов в жир. Собственно этот механизм и лежит в основе развития метаболического синдрома и ожирения у женщин, рожденных с малым весом. Проведены исследования среди беременных женщин, рожденных с малой массой тела. Выявлено, что такие пациентки страдают алиментарно-конституциональным ожирением. Течение беременности у них осложняется развитием гестоза и субкомпенсированной формой фетоплацентарной недостаточности. Эти женщины являются группой высокого риска по развитию акушерских осложнений во время родов, по развитию слабости родовой деятельности, имеют более высокий процент оперативного родоразрешения. У данной группы беременных выявлен дисбаланс аминокислот со снижением концентрации незаменимых аминокислот. Женщины, родившиеся с малым весом чаще рожают детей со ЗВУР. Большинство таких детей страдает перинатальным постгипоксическим поражением ЦНС, при этом частота средне тяжелых форм достоверно выше. Детальное исследование белкового обмена новорожденных свидетельствует также о дисбалансе

аминокислотного состава. Не исключено, что в основе такого программирования лежит генетически наследуемый дефект плацентации, усугубленный деформацией метаболизма аминокислот, как следствия нарушения работы их внутримембранных переносчиков. [25]

У детей, родившихся с признаками дистрофии пренатального происхождения выявлена гипоплазия тканей и органов. Наличие «дистрофического» синдрома у этих детей, характеризуется уменьшением массы всех внутренних органов и количественным дефицитом тканевых рецепторов . [11] При ЗВУР имеет место недоразвитие внутренних половых органов, в том числе и яичников. Обнаружено существенное снижение числа примордиальных фолликулов в яичниках у плодов женского пола со ЗВУР, что может предполагать преждевременное истощение яичников и различные нарушения репродуктивной функции в последующем. [76] Рост числа новорожденных девочек с задержкой внутриутробного развития, для которых характерна высокая частота неврологических нарушений, снижение функции неспецифической защиты и специфического иммунитета в раннем неонатальном периоде и в последующие годы жизни, определяет необходимость более глубокого изучения у них особенностей формирования репродуктивной функции в период пубертата для дифференцированного подхода к прогнозированию репродуктивного потенциала, выбора тактики лечения и дальнейшего диспансерного наблюдения . [77]

В структуре заболеваемости детей, родившихся со ЗВУР, наблюдаются нарушения функций ферментных систем, нарушения обменных процессов. [78] У 20% развивается симптомокомплекс энергетической недостаточности. В результате обнаруживается напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов сердечно-сосудистой адаптации, что проявляется артериальной гипертензией, лабильностью АД, высокими показателями периферического сопротивления сосудов, недостаточно адекватной реакцией соответствия прекапиллярного русла величине минутного объема кровообращения. [79] При воздействии дополнительных

неблагоприятных факторов в периоде пубертата данные гемодинамические сдвиги могут приобрести патологический характер и привести к нарушению адаптации в системе сердца и сосудов. У детей со ЗВУР выявлены выраженные расстройства микроциркуляции в виде четкой тенденции к спастическому состоянию периферических сосудов, склонности к внутрисосудистой агрегации эритроцитов и состоянию гиперкоагуляции [80]

Известно, что ЗВУР плода возникает при наличии хронической плацентарной недостаточности, при которой он испытывает хроническую гипоксию. [81,82] Свидетельством общности ХФПН и ЗВУР является единство ведущих звеньев патогенеза данных нозологических форм: расстройство микроциркуляции и гемодинамики. Общность механизма развития обоих процессов выражается в нарушении функции эндотелия сосудов плацентарного ложа, плаценты и сосудов плода. [83, 67]

Одна из важнейших функций сосудистого эндотелия -регуляция сосудистого тонуса. Эндотелиальные клетки сосудистого русла, осуществляя синтез локально действующих медиаторов, морфофункционально ориентированы на оптимальное регулирование органного кровотока. Вместе с тем, в обеспечении процессов полноценного развития матки и функционирования яичников важную роль играет постоянство и адекватность их кровоснабжения.[84,85] Доказано, что основой нормального функционирования яичников, роста, развития и функционирования матки и эндометрия является их адекватный кровоток.[86,87] Богатое кровоснабжение матки необходимо для роста и развития органа, для возобновления регенерации эндометрия после менструации , имплантации оплодотворенной яйцеклетки и развития плаценты в репродуктивном возрасте. [88] Яичники имеют обильную васкуляризацию, что необходимо для выполнения их многочисленных функций, основными из которых является сохранение первичных ооцитов и создание условий для их созревания до стадии зрелого фолликула, а также синтез половых гормонов.

[89] Нарушение сосудистого тонуса интранатально ведет к уменьшению перфузии органов и их ишемии, что крайне важно в период закладки и развития. [90]

. Перинатальная патология, приводящая к задержке внутриутробного развития плода, может обусловить нарушение полового созревания. В результате исследований Р. Hsien-An и соавторов была доказана гипотеза о том, что эстрогены оказывают огромное влияние на стенки сосудов, обладая вазодилатирующим эффектом за счет высвобождения оксида азота, потенциального вазодилататора, который запускает каскадные реакции, что в конечном итоге улучшает кровоток в сосудах. Вазоконстрикция и гипоестрогения являются звеньями одного замкнутого порочного круга и имеют причинно-следственную связь во времени. В итоге взаимодействие этих факторов может приводить к преждевременной яичниковой недостаточности. [91]

Таким образом, процессы становления репродуктивной системы в пубертатном периоде у девочек, родившихся со ЗВУР, изучены недостаточно, что требует дальнейших исследований в этой области.

1.3 Методы определения овариального резерва у девушек с современных позиций.

Успехи в детской гинекологии в значительной степени определяются уточнением механизма формирования различных видов гинекологической патологии на основе применения высокоинформативных и неинвазивных методов исследования, способных играть роль скрининговых. Этим требованиям в полной мере отвечает ультрозвуковое исследование. В последние десятилетия в гинекологии особое значение приобрело УЗ-исследование как при нормальном физическом и половом развитии, так и при нарушениях репродуктивной сферы. С помощью эхографии удается проследить за ростом и развитием матки и яичников у подростков от времени наступления менархе до 18 лет. Метод является безболезненным и безопасным для пациентов, что позволяет проводить многократные

наблюдения в динамике. Безопасность и высокая разрешающая возможность метода свидетельствуют о больших потенциальных возможностях применения УЗИ в детской гинекологии. [92, 93, 94] В литературе имеются подробные данные об эхографической анатомии внутренних половых органов в раннем детском возрасте и в различные периоды полового созревания.[95,96] Возможность получения с помощью УЗИ полной и надежной информации о состоянии органов малого таза у подростков позволила не применять такие сложные, инвазивные и дорогостоящие методы исследования, как лапароскопия и гистероскопия. В.П. Харченко и соавт. провели сравнительный анализ методов УЗИ и КТ в диагностике заболеваний яичников и сделали следующие выводы: УЗИ является эффективным методом выявления заболеваний яичников и матки; применение КТ целесообразно при сомнительных динамических УЗ-наблюдениях. [97] При эхографическом исследовании роста матки и яичников в пубертатном периоде четко прослеживается связь между развитием вторичных половых признаков, антропометрическими данными, эхографическими размерами матки и яичников и степенью их зрелости в каждом возрастном интервале.

Цветовое доплеровское картирование и доплерометрия представляют собой методы, которые могут обеспечить исследование кровоснабжения матки и эндометрия на микроциркуляторном уровне и благодаря этому повысить точность оценки особенностей его развития у пациенток с патологией эндометрия. [98,99] Основная функция эндометрия заключается в его готовности к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. При этом восприимчивость эндометрия является решающим фактором. Однако его оценка, несмотря на развитие диагностических возможностей, является весьма трудной.[100] Определенные трудности представляет диагностика такого сложного с точки зрения анатомии, морфологии и физиологии органа как яичник. С началом полового развития начинается увеличение яичников в размерах. Первые овуляции у девочек появляются обычно через 6 месяцев

после наступления менархе. В это время один из фолликулов увеличивается до 20-25 мм в диаметре, т. е. достигает преовуляторной стадии. При сравнении овуляторных и ановуляторных циклов существенных отличий в объеме яичников не регистрируется, лишь доплеровское исследование может оказать существенную помощь. [101] С помощью эхографии можно проследить динамику роста и созревания фолликула у девочек с установившимся менструальным циклом. Созревание фолликула сопровождается комплексом сложных сосудистых преобразований. Наиболее важные процессы происходят в преовуляторных фолликулах, что объясняет увеличение не только вновь образованных, но и функционирующих капилляров. В результате указанных изменений значительно возрастает объем терминального сосудистого русла овулирующего яичника, что в свою очередь обуславливает снижение резистентности питающих его артерий.[102,103,104] У большинства здоровых девушек в пубертатный период значения систолодиастолических индексов в овулирующем яичнике практически не меняются в течение фолликулярной фазы и достигают минимума к периоду расцвета желтого тела (23-26-й день менструального цикла). В неовулирующем яичнике систолодиастолический индекс сохраняет высокие значения как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазу менструального цикла. Применение комплекса ультразвуковых методов диагностики позволяет выявить начальные изменения функции яичников и провести своевременную медикаментозную коррекцию. Однако до настоящего времени данная проблема остается нерешенной, а данные качественного и количественного доплерометрического анализа противоречивы. Ряд исследователей отмечают высокую точность дифференциальной диагностики патологии яичников (от 85 до 99%). [105, 106, 107] Другие считают, что данные доплерометрии не позволяют установить точный характер поражения яичников.[108]

Растущий неослабевающий интерес к синдрому поликистозных яичников (СПКЯ) обусловлен увеличением его распространенности в популяции,

ростом его удельного веса в подростковой гинекологической заболеваемости.[109] До- и перименархеальный дебют клинических проявлений СПКЯ, наличие длительной доклинической стадии, неблагоприятный репродуктивный прогноз и сложные нарушения обмена веществ давно перевели проблему в разряд чрезвычайно актуальных. [110] В связи с этим раннее выявление формирующегося СПКЯ у девушек пубертатного периода и своевременное его лечение являются чрезвычайно важной задачей. Данные доплерометрии свидетельствуют о ярко выраженных изменениях характера кровотока в яичниках у девушек с формирующимся СПКЯ: систолодиастолический индекс снижен на 15%, индекс резистентности увеличен на 43%, пульсационный индекс – в 2,4 раза. Следует отметить, что в течение менструального цикла эти изменения остаются стабильными, что доказывает наличие ановуляции.[111, 112 ,113] Динамическое УЗИ и клинико-гормональное исследования в процессе наблюдения за детьми в период полового созревания необходимы не только для выявления индивидуальных особенностей роста, гармоничности развития и формирования вторичных половых признаков. Оно является диагностическим «ключом» к своевременному решению вопроса о показаниях к углубленному обследованию. УЗИ-метод представляет интерес для обследования пациенток с нарушениями функций репродуктивной системы. Установлено, что именно в пре- и пубертатный периоды жизни девушки своевременная и точная (до 95%) диагностика и лечение тех или иных заболеваний являются основой для правильного становления репродуктивной системы. [114] Разработка и внедрение новых эхографических критериев диагностики функционального состояния яичников у девушек в пубертатный период являются актуальными и важными задачами, решение которых способствует раннему выявлению гинекологических заболеваний. [115] Большинство работ с использованием данного метода посвящено изучению физиологических и патологических процессов у женщин репродуктивного возраста. Сведения об использовании

доплерографии в детской гинекологии встречаются значительно реже. [116, 111] Представляет несомненный интерес определение степени нарушения маточного и яичникового кровотоков у девушек, родившихся с ЗВУР. Изменение овариального кровотока может являться ранним маркером нарушений овариального резерва. [117, 118]

В настоящее время широко обсуждаются вопросы снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с бесплодием и преждевременной яичниковой недостаточностью (ПНЯ). В большинстве случаев природа ПНЯ не ясна. [119] Это состояние описывается как «многофакторный синдром», в развитии которого могут принимать участие хромосомные, генетические, аутоиммунные, инфекционно-токсические, ятрогенные, психологические факторы, дефекты в структурах гонадотропинов и ферментопатии. Страдание формирования и развития репродуктивной системы при неблагоприятном течении внутриутробного периода может явиться эпигенетическим фактором в этиологии возникновения ПНЯ. [120] В основе данной патологии лежит несвойственное этому возрастному периоду уменьшение запаса примордиальных фолликулов вплоть до его полного истощения и формирования афолликулярного типа ПНЯ. Однако данные о формировании овариального резерва в пубертатном периоде освещены недостаточно, что послужило основанием для нашего исследования. Овариальный резерв закладывается внутриутробно, и в течение жизни неуклонно расходуется, не пополняясь. Понятие овариального резерва предполагает индивидуальный запас ооцитов, не израсходованных к данному возрастному периоду, способных адекватно отвечать на гонадотропную стимуляцию ростом полноценных фолликулов. [121] Запас примордиальных фолликулов можно оценить с помощью различных методов, однако, по мнению большинства авторов, только наступление беременности является единственным абсолютным тестом, отражающим достаточность овариального пула и качество ооцитов.[122]

Изменение овариального кровотока является более ранним маркером нарушений овариального резерва.[116,118] УЗИ и доплерометрия относятся к инструментальным методам определения овариального резерва. Особое место в оценке оставшегося пула фолликулов занимает вычисление объема яичника. Впервые зависимость между объемом яичника и овариальным резервом выявлена С. Syrop и соавт. [123] Было установлено, что объем яичника менее 3 см³ является плохим прогностическим признаком в отношении овариального резерва.

Исследования, проведенные позднее, показали, что для оценки овариального резерва фолликулов недостаточно измерения только объема яичника, необходимо подсчитывать число антральных фолликулов. [124, 125, 126] Число антральных фолликулов отражает оставшийся пул «отдыхающих» примордиальных фолликулов к данному возрастному периоду, что подтверждается рядом работ, основанных на гистологических исследованиях, в которых была доказана прямая зависимость между числом примордиальных и растущих фолликулов. [127] Кроме того, G. Scheffer и соавт. показали, что существует двухфазная обратно пропорциональная зависимость между возрастом женщины и количеством антральных фолликулов. Так в возрасте до 37 лет число антральных фолликулов уменьшается на 4,8% в год, а после 37 лет на 11,7%. Полученные данные согласуются с гистологическими работами, в которых было показано, что с возрастом уменьшается число примордиальных фолликулов.[128] Достаточное количество антральных фолликулов дает возможность роста и созревания доминантного фолликула. Наличие в яичнике менее 5 антральных фолликулов в начале менструального цикла свидетельствует о чрезвычайно малом числе ооцитов, которые будут вовлечены в процесс дальнейшего созревания и является плохим прогностическим признаком. Предполагается, что существует прямо пропорциональная зависимость между пулом примордиальных фолликулов и числом растущих фолликулов, поэтому при

снижении пула примордиальных фолликулов уменьшается размер когорты фолликулов, ежемесячно отбираемых в овуляторном цикле. [129]

Ультразвуковая доплерометрия позволяет произвести цветное картирование кровотока в яичнике и получить характеристики кривых скоростей в яичниковой артерии, стромальных артериях и сосудах стенки фолликула или желтого тела. [130,117,131] Впервые исследования кровотока в яичниковой артерии в разные фазы менструального цикла было предпринято К. Taylor и Aleem F. с соавт.[132,133] Впервые зависимость между периферическим сосудистым сопротивлением кровотока яичника и овариальным резервом изучалась J. Zaidi и соавт. В их работе было доказано наличие прямой зависимости между ПСС и ответом яичника на стимуляцию гонадотропинами.[134] В дальнейшем эти данные были подтверждены работой L. Engmann и соавт. Экспериментально подавлялся рост фолликулов введением аГнРГ, вследствие чего развивался временный гипогонадизм. В это время кровотоков в строме яичника находился на очень низком уровне и отражал базальный уровень яичникового кровотока. [135] Исследования на животных подтвердили, что увеличение кровоснабжения фолликулов является определяющим фактором отбора доминантного фолликула. По данным ряда авторов снижение овариального кровотока является более ранним маркером сниженного овариального резерва и маркером гипоэстрогении, чем повышение уровня ФСГ. Плохое кровоснабжение яичника в свою очередь может приводить к резистентности яичника и яичниковой недостаточности.[116,117,136] Таким образом, УЗ-определение архитектоники яичников, подсчет числа антральных фолликулов и доплерометрия являются инструментальными методами определения овариального резерва.

В настоящее время разработан еще один неинвазивный пассивный подход для оценки яичникового резерва, включающий исследования уровня гонадотропинов, пептидов и половых гормонов, на основании которых можно косвенно судить о наличии герминогенных клеток.

Определение базального уровня ФСГ в раннюю фолликулиновую фазу в качестве оценочного теста овариального резерва проводилось многими авторами.[137,138] Положительным прогностическим признаком в отношении яичникового резерва и качества ооцитов является отсутствие выраженных колебаний уровня ФСГ в крови в течение нескольких последовательных циклов, даже при условии некоторого повышения исходных показателей гонадотропинов. Однако определение уровня ФСГ не является показателем качества яйцеклетки. Согласно мнению ряда авторов, наиболее информативным тестом оценки овариального резерва является определение концентрации эстрадиола на 3-й день цикла.[139]

Согласно современным представлениям, среди пассивных методов оценки овариального резерва наиболее диагностически значимыми являются методы, основанные на определении уровня различных пептидов, вырабатываемых в яичнике – ингибинов А и В.[140,120,141] Эти пептиды относятся к лигандам суперсемейства трансформирующего фактора роста β и образуются из белков-предшественников, которые после перестройки образуют димеры с общим цистеиновым звеном. Ингибины состоят из гетеродимеров, субъединица димера β соединена с уникальной по строению субъединицей α , в результате чего образуют 2 изоформы ингибина: ингибин А ($\alpha\beta\text{A}$) и ингибин В ($\alpha\beta\text{B}$). Органами-мишенями для ингибинов являются гипофиз и яичники. Впервые ингибин обнаружен в 1932г. и описан как нестероидное вещество, синтезирующееся в тестикулах, которое регулирует функцию гипофиза, а в чистом виде выделен в 1985г. В настоящее время предполагают, что разница в экспрессии изоформ ингибина обусловлена размером фолликула. Высокий уровень ингибина В наблюдается в раннюю фолликулиновую фазу, когда в яичнике преобладают малые антральные фолликулы. А вот высокий уровень ингибина А характерен для поздней фолликулиновой фазы, когда в больших доминантных фолликулах уменьшается экспрессия βB -субъединицы и увеличивается экспрессия βA -субъединицы. [142]

Секреция ингибинов также регулируется на местном уровне с помощью аутокриновой/паракриновой системы. ГнРГ и эпидермальный фактор роста (ЭФР) уменьшают ФСГ-зависимую стимуляцию ингибина, в то время как инсулиноподобный фактор роста-1-увеличивает продукцию ингибина. Подавляющее влияние ГнРГ и эпидермального фактора роста обусловлено их известной способностью снижать ФСГ-зависимую продукцию эстрогенов и участием в формировании ЛГ-рецепторов. Ингибины участвуют в процессах стероидогенеза в яичнике. В растущих фолликулах в начале менструального цикла из холестерина в теко-клетках под воздействием стимулирующего действия ЛГ происходит синтез андрогенов (тестостерона и других). Параллельно в клетках гранулезы фолликулов из тестостерона с помощью фермента ароматазы происходит синтез эстрадиола. Индуктором синтеза ароматазы является ФСГ, который действует через свой аденилатциклазный рецептор. Ингибин, воздействуя на ЛГ-рецепторы, увеличивает продукцию андрогенов в клетках теки, а также регулирует экспрессию различных стероидогенных ферментов, таких, например как 3β – гидроксистероиддегидрогеназы и 17α -гидроксилазы/ $17,20$ - лиазы (P450c17). [143,144]

Особенности экспрессии ингибинов А и В во время фолликулиновой фазы обусловлены различным участием этих пептидов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции. Во время фолликулиновой фазы уровни ингибина В и ФСГ обратно пропорциональны, в то время как между уровнями ингибина А и эстрадиола существует прямая зависимость. [145, 144]

Ингибин В селективно угнетает высвобождение ФСГ из передней доли гипофиза и обладает паракринным действием в гонадах. Уровень ингибина А остается низким в начале фолликулярной фазы, затем плавно повышается к концу фолликулярной фазы и достигает максимума в середине лютеиновой фазы. Уровни эстрадиола и ингибина А очень сильно коррелируют друг с другом в течение фолликулярной фазы, и в свою очередь по механизму отрицательной обратной связи ингибируют выделение ФСГ гипофизом.[145]

Приблизительно через неделю с момента образования желтого тела начинается его обратное развитие, при этом секретруется меньше эстрадиола, прогестерона и ингибина А. Падение уровня ингибина А сопровождается снижением его блокирующего действия на гипофиз и секрецию ФСГ. Ингибин В продуцируется клетками гранулы преобладающих фолликулов и его концентрация отражает число и состояние фолликулов, отобранных из примордиального пула. Ингибин А синтезируется доминантным фолликулом, который отбирается в конце предыдущего цикла при условии богатого антрального пула. [146,147,148] С возрастом, вследствие неоднократного отбора фолликулов, их атрезии и овуляции, популяция примордиальных фолликулов падает, что отражается в снижении уровня секреции ингибина-В. Таким образом уровень ингибина-В является показателем овариального резерва или числа фолликулов, которые способны войти в стадию созревания и достичь овуляции. Снижение уровня ингибина В (менее 45 пг/мл) обнаружено у женщин со сниженным овариальным резервом, не смотря на отсутствие у них повышения на 3-й день цикла уровня ФСГ. Поэтому предполагают, что снижение уровня ингибина-В может быть более ранним маркером уменьшения овариального резерва, чем, к примеру, повышение уровня ФСГ. [149] Впервые оценкой овариального резерва у женщин с преждевременным выключением функции яичников на основе определения уровня ингибинов А и В было проведено F. Petaglia в 1998 г. Авторы выявили статистически достоверное снижение уровня ингибинов А и В (менее 3,9 пг/мл и менее 15,6 пг/мл соответственно) у женщин с ПНЯ. [150,151]

Данные исследования проведены среди женщин репродуктивного возраста, в том числе, страдающих бесплодием, хотя представляют интерес и для детско-подростковой гинекологии, так как овариальный резерв закладывается внутриутробно, и его потеря во многом определяет состояния и заболевания, осложняющие период детства и пубертата, а также может вести к формированию преждевременной недостаточности яичников и страданию

репродуктивной функции в будущем, в особенности у девушек, перенесших внутриутробную гипоксию.

Таким образом, до конца не решены вопросы диагностики влияния фетоплацентарной недостаточности на репродуктивную систему плода и на формирование его репродуктивного потенциала в дальнейшем. Спорной остается эффективность отдаленного прогноза снижения овариального резерва у девочек со ЗВУР при рождении в период становления репродуктивной системы, что и определило цель данной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Объем исследований, характеристика групп.

В соответствии с целью и задачами исследования в работу были включены 118 женщин, родивших детей женского пола в доношенном сроке беременности и их новорожденные девочки в возрасте до 7 суток жизни, а также 139 девочек-подростков 16-18 лет, родившихся доношенными. Клинико-лабораторные исследования проведены в период 2006-2010 г.г. в ФГУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России.

Проведено сплошное кагортное контролируемое исследование в ретроспективной группе женщин, родивших доношенных девочек с нормальной массой тела и с задержкой внутриутробного развития, а также их новорожденных, и в проспективной группе девочек-подростков, родившихся доношенными с нормальной массой тела и со ЗВУР.

На первом этапе произведено изучение 118 историй течения беременности и родов у женщин, родивших детей женского пола в доношенном сроке беременности, в ФГУ «НИИ ОММ» за период с 2004 по 2008 г.г., и историй ведения их новорожденных, составивших ретроспективную группу. Разделение групп на основную и контрольную проведено по массо-ростовым показателям новорожденных девочек. В первую группу вошли 56 матерей девочек со ЗВУР при рождении. Группу сравнения составили 62 женщины, родившие детей с нормальной массой тела. Проведен анализ клинических

характеристик состояния новорожденных девочек обеих групп. Критерием включения явилось наличие ЗВУР различной степени тяжести у доношенных детей (при массе тела ниже 10 перцентиля при доношенном сроке беременности и (или) морфологический индекс зрелости, отстающий на 2 и более недель от срока доношенной беременности). Критерием исключения были дети с органической патологией ЦНС, врождёнными пороками развития, заболеваниями обмена веществ и генетическими заболеваниями, TORCH-ассоциированными инфекциями, дети из многоплодных беременностей.

На втором этапе произведено проспективное изучение особенностей физического и полового развития, функционального состояния репродуктивной системы у 139 девочек-подростков 16-18 лет ($16,72 \pm 0,23$), родившихся доношенными. Исследование проводилось путем изучения архивных данных историй беременности и родов женщин, родивших доношенных девочек с нормальной массой тела и со ЗВУР 15-17 лет назад в ФГУ «НИИ ОММ». Девочки-подростки и их родители были активно приглашены для обследования с помощью рассылки писем, открыток и телефонных звонков.

Срок родов у их матерей составил $39,2 \pm 0,28$ недель. В основную группу включена 71 девочка-подросток со ЗВУР при рождении), в контрольную группу - 68 девочек с нормальной массой тела при рождении. Средняя масса тела при рождении в основной группе составила $2446,87 \pm 69,2$ гр., в контрольной группе – $3468,12 \pm 89,2$ гр. ($p < 0,01$). Критерий включения пациенток в основную группу – оценка физического развития при рождении менее 10 перцентиля по массо-ростовым показателям. Срок беременности на момент рождения предполагается 37 недель и больше. Группы девочек сопоставимы по паритету матерей, сроку и способу родоразрешения, по социальному уровню, по наличию обоих родителей в семье. (табл.1)

Таблица 1. Характеристика признаков сопоставимости обследуемых групп девочек по принципу «копи-пара».

Данные анамнеза	Основная группа(n=25)		Контроль (n=28)	
	n	%(M±.m)	n	%(M±.m)
Возраст матерей	25	23,5±9,19	28	25,7±5,54
Городские жители	10	35,71±9,06	17	62,96±9,29
Областные жители	15	53,57±9,42	11	40,74±9,46
Полная семья	21	75±8,18	19	70,37±8,79
Неполная семья	4	14,29±6,61	8	29,63±8,79
Семья служащих	9	32,14±8,83	22	81,48±7,48
Семья рабочих	16	57,14±9,35	12	44,44±9,56
Срок родов	25	39,2±0,28	28	39,17±1,59
От 1 беременности	11	39,28±9,23	11	40,74±9,45
От 2 беременности	7	25±8,18	11	40,74±9,45
От 3 беременности	1	3,57±3,51	2	7,41±5,04
От 4 беременности	3	10,71±5,84	2	7,41±5,04
От 5 более	2	7,14±4,86	3	11,11±6,05
1 м/аборт в анамн.	3	10,71±5,84	7	25,92±8,43
2м/аборта в ан.	0	0	2	7,41±5,04
3 и более м/аборта	4	14,28±6,61	6	22,22±8,0
1 с/выкидыш в ан.	6	21,43±7,75	3	11,11±6,05
2 с/выкидыша	2	7,14±4,86	1	3,70±3,63
От 1 родов	16	57,14±9,35	16	59,26±9,46
От 2 родов	6	21,43±7,75	8	29,63±8,79
От 3 родов	1	3,57±3,51	0	0
От 4 и более	2	7,14±4,86	0	0
Консерв. роды	8	25,57±8,54	25	92,59±5,04
План. опер. роды	8	25,57±8,54*	2	7,41±5,04*
Экстр. опер. роды	9	32,14±8,83*	1	3,70±3,63*

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами ($p < 0,05$).

2.2 Методы исследования.

2.2.1. Общеклиническое обследование ретроспективной группы.

Включало анализ данных историй ведения беременности и родов ретроспективной группы женщин, карт наблюдения за новорожденными детьми в период пребывания в послеродовом отделении в течение первых семи суток жизни, амбулаторных карт наблюдения ребенка (форма №112) и карт наблюдения в женской консультации. Проводилось изучение особенностей социального статуса и семейного положения женщин, соматического статуса и акушерско-гинекологического анамнеза, паритета, особенностей течения беременностей и родов, а также послеродового периода. При изучении состояния здоровья новорожденных исследовали рост-весовые показатели девочек, особенности состояния органов и систем организма в перинатальном и раннем неонатальном периоде.

2.2.2. Общеклиническое обследование проспективной группы.

1. Анамнез и активный расспрос проводился при содействии матери пациентки. Клиническое обследование пациенток являлось комплексным и включало выяснение анамнеза, в том числе соматического и гинекологического, активный расспрос. Подробно выяснялись жалобы девочки. Уточнялись давность, длительность и провоцирующие факторы соматических и гинекологических нарушений. Сбор анамнеза включал выяснение наследственных заболеваний. Тщательно собирался перинатальный анамнез: течение беременности и родов у матери пациентки, способ родоразрешения, вес при рождении, длительность грудного вскармливания, особенности раннего неонатального периода. Подробно изучался образ жизни пациенток: характер и режим питания,

психологическая обстановка в семье и на работе, двигательный режим, занятия спортом и вредные привычки.

При сборе гинекологического анамнеза пациенток учитывался возраст менархе, правильность становления пубертата, особенности становления менструальной функции, ее характер. Также обращалось внимание на наличие соматической патологии, перенесенные в препубертатном и пубертатном периодах инфекционные заболевания, травмы и оперативные вмешательства.

2. Общий осмотр предусматривал оценку характера телосложения, индекса массы тела, степени оволосения, состояния кожи и видимых слизистых. Степень развития вторичных половых признаков определяли по Tanner. [154]

3. Гинекологическое исследование девочек включало: осмотр и оценку состояния наружных половых органов; осмотр влагалища и влагалищной части шейки матки вагиноскопом; исследование внутренних половых органов проводилось в зависимости от целостности девственной плевы двуручным влагалищно-брюшностеночным или прямокишечно-брюшностеночным способом. Исследование проводилось с согласия девочек-подростков и их родителей, в присутствии родителей по желанию девочек.

2.2.3 Лабораторно-инструментальные методы.

1. Исследование гормонов крови. Для оценки эндокринной функции гипофиза, яичников и щитовидной железы проводилось исследование уровней гормонов в плазме крови. Гормональное обследование проводилось в соответствии с фазами менструального цикла: ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон, ингибин А и В – на 3-5 день цикла, прогестерон – на 21-23 день цикла. Уровень гормонов в сыворотке крови определяли на иммуноферментном анализаторе закрытого типа AxSYM, Abbot Diagnostics (США) методом иммуноферментного анализа на микрочастицах (МИФА).

Уровень ингибинов определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем DSL (США).

2. Ультразвуковое сканирование органов малого таза проводилось на аппарате Hawk 2102 EXL Ultrasound Scanner (Denmark) с использованием мультислотного абдоминального датчика с частотой 3,5-5 МГц. При трансабдоминальной эхографии органов малого таза вычисляли объем яичников и производили подсчет антральных фолликулов в них. Допплерометрия проводилась с оценкой систолодиастолических индексов, индексов резистентности и пульсационных индексов маточного и овариального кровотока.

2.2.4. Математические методы исследования

Полученные результаты исследования вносились в базу данных Microsoft Excel на персональной ЭВМ типа IBM/AT. Математическая обработка данных проводилась с использованием методов математической статистики, реализованных в виде пакета прикладных программ «STATGRAPHICS» [155]. Статистическая обработка данных выполнена на компьютере PC с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for windows v. 7.0, «StatSoft Inc.»(США). Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t . Для выявления наиболее достоверных показателей проводили изучение корреляционной зависимости между ними с использованием коэффициента Спирмена (R). При этом взаимоотношения обозначили как имеющие сильную связь при $R=0,6-1$, умеренную-при $R=0,3-0,6$, слабую-при $R<0,3$.

Результаты исследования с использованием метода вариационной статистики представлены в виде итоговых данных $M \pm m$, где M -среднее арифметическое, m -стандартная ошибка. Достоверность отличий между сравниваемыми

группами определялись по критерию t-Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Корреляционный анализ проводился между гормональными и ультразвуковыми показателями в каждой из исследуемой групп.

Методом пошагового дискриминантного анализа проводились отбор и оценка степени информативности признаков, наиболее значимых для возникновения возможных нарушений овариального резерва в будущем у девочек пубертатного периода со ЗВУР при рождении. Полученные данные позволили сформулировать алгоритм прогнозирования и выявления возможного нарушения репродуктивного потенциала у данной категории пациенток.

В современной медицине проводятся исследования и разрабатываются комплексные методы оценки овариального резерва и прогнозирования нарушений репродуктивного потенциала в пубертатном периоде.

Современные системы оценки риска нарушений менструальной функции у подростков можно классифицировать следующим образом:

1. Методы, в основе которых лежит качественная оценка анамнестических факторов риска. [152, 153, 154, 155]

Следует отметить, что описанные выше методы, строго говоря, не являются методами прогноза и дают лишь вероятную оценку риска развития нарушений формирования репродуктивного потенциала, не уточняя степень риска этиологических факторов.

2. Вторая группа методов, основанная на математическом анализе и моделировании анамнестических, клинических и лабораторных данных, представляет собой комплекс решающих правил прогноза нарушений менструальной функции у девочек-подростков [156, 157, 158].

3. Третья группа методов использует балльную оценку факторов риска нарушений менструальной функции [159]. Разработанная Гуркиным Ю.А. балловая оценка факторов риска по дисфункции яичников с учетом особенностей антенатального развития позволяет врачу уже при первом

осмотре отнести девочку к группе повышенного риска по нарушениям менструальной функции, на основании чего взять ее на диспансерное наблюдение. Однако предложенный метод распространяется на все проявления овариальной дисфункции, что затрудняет выбор индивидуальных профилактических мероприятий.

Наш метод основан на математическом моделировании данного состояния, выведении решающего правила прогноза формирования ЗВУР и отдаленного прогноза возникновения нарушений формирования репродуктивного потенциала у девочек-подростков с задержкой внутриутробного развития, на разных этапах: на этапе планирования беременности, на этапе беременности, в раннем неонатальном периоде и в периоде пубертата. В результате проведенной работы произведено 578 исследований в ретроспективной группе и 2375 исследований в проспективной группе.(табл.2)

Таблица 2. Итоговое количество проведенных исследований в обследуемых группах.

Наименование метода	Ретроспективная группа исследования	Перспективная группа исследования
анализ данных историй ведения беременности и родов у матерей основной и контрольной групп	118	106
анализ данных карт наблюдения за новорожденными детьми в период пребывания в послеродовом отделении в течение первых семи суток жизни (контрольн	118	106
Клиническое обследование девочек (перинатальный, соматический, гинекологический анамнез)	106	139
Общий осмотр с оценкой степени развития вторичных половых признаков		139
. Гинекологическое исследование девочек		139
. Гормональное исследование:(3-5 день м.ц.) ЛГ		125
ФСГ		125
Эстрадиол		124
Прогестерон		125
Тестостерон		125
Ингибин-А		125
Ингибин-В		126
Антиовариальные АТ		121
Ультразвуковое сканирование органов малого таза: размеры матки, яичников, фолликулярный аппарат 3-5; 14-16; 20-23 дни м.ц.		375
Допплерометрия (S/D, Ri, PI маточных и яичниковых артерий) 3-5; 14-16; 20-23 дни м.ц.		375
Метод вариационной статистики	236	1606
Всего	578	2375

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Перинатальный анамнез девочек, родившихся с задержкой внутриутробного развития.

3.1. Характеристика соматического здоровья и социального статуса матерей обследованных девочек.

При изучении анамнеза женщин в группах наблюдения были выявлены следующие особенности. Средний возраст родителей на момент рождения дочери существенно не отличался среди матерей. Возраст матерей девочек со ЗВУР составил $27,46 \pm 1,15$ лет, и был сопоставим с возрастом женщин контрольной группы - $28,89 \pm 0,93$ ($p > 0,05$). Установлен высокий уровень взаимосвязи социального статуса и семейного положения с рождением детей с оптимальной массой тела. Женщины, родившие здоровых девочек, достоверно чаще являлись жительницами города-38 ($68 \pm 0,9\%$), в отличие от женщин основной группы-20 ($40 \pm 0,1\%$), которые чаще были жительницами сельской местности ($p < 0,02$). Женщины группы контроля в 100% случаев были замужем, среди женщин основной группы в браке состояли 42 человека ($84 \pm 0,7\%$ случаев), ($p < 0,01$). Матери здоровых девочек достоверно чаще имели высшее образование-40 человек ($71 \pm 0,9\%$) и профессию служащего ($64 \pm 0,9\%$), в отличие от женщин основной группы-26 человек ($52 \pm 1\%$) и ($36 \pm 1\%$) соответственно ($p < 0,02$). Интересным явился тот факт, что возраст мужа имеет достоверные различия и является более зрелым в случае рождения детей с нормальной массой тела ($30,18 \pm 1,16$ лет), и более молодым в семьях, родивших детей со ЗВУР ($25,20 \pm 2,17$ лет) ($p < 0,02$). Проведен опрос матерей о массе тела при рождении самих матерей. Вес матерей при рождении достоверно не отличался и превышал 3000 г в обеих группах. Достоверных различий между группами по группе крови и резус фактору не выявлено. В большинстве случаев выявлена принадлежность родителей к A(II)Rh+ группе крови. Вредные привычки матери в основной группе преобладали, но не носили достоверного характера (табл. 1).

Таблица 1. Социальный статус матерей девочек, рожденных с ЗВУР и с нормальной массой тела . (M±m)

<i>Социальный статус матерей</i>	<i>ЗВУР при рождении (n=50)</i>	<i>Нормальная масса тела (n= 56)</i>
Возраст матери	27,46±1,15 лет	28,89±0,93 лет
Вес матери при рождении	3128,13±97,68 г	3307,61±18,71 г
Проживание в городе (%)	40±1*(n=20)	68±0,9*(n=38)
Состоят замужем (%)	84±0,7*n=42	100* n=56
Возраст мужа	25,20±2,17*	30,18±1,16*
Высшее образование (%)	52±1,0* n=26	71±0,9* n=40
Вредные привычки матери (%)	20±0,8 n=10	15±0,7 n=8
Профессия служащей	36±1,0* n=18	64±0,9* n=36

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами (p<0,01).

При анализе соматической патологии женщин в группах сравнения установлена достоверно высокая распространенность патологии бронхолегочной системы у 8 женщин основной группы (20±0,8%), и частоты простудных заболеваний в анамнезе у 32 человек (63±0,01%), в сравнении с контрольной группой-2 человека (4±0,4%) и 8 человек(14±0,4%) соответственно(p<0,01). У женщин контрольной группы достоверно чаще в анамнезе встречались эндокринопатии-у 88 человек (14±0,7%), в том числе патология щитовидной железы-14 случаев (25±0,8%), в отличие от основной группы, у которой эндокринная патология в анамнезе отсутствовала (p<0,001 и p<0,05 соответственно). Среди 24 женщин контрольной группы былаотягощена наследственность по онкогинекологии, в основной группе –лишь у 4 (43±1,0% и 8±0,6% соответственно), (p<0,001) (табл.2).

Таблица 2. Сравнительный анализ данных соматического статуса и анамнеза матерей. (M±m).

Клинические признаки , Данные анамнеза	Основная группа (n=50)		Контроль (n=56)	
	n	%(M±.m)	n	%(M±m).
Патология бронхо-легочной системы	8	20±0,8*	2	4±0,4*
Эндокринная патология	0	0	8	14±0,7
Патология щитовидной железы	0	0	14	25±0,8
Отягощенная наследственность	4	8±0,6**	24	43±1,0**
Простудные заболевания в анамнезе	32	63±0,01*	8	14±0,4*

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами (p<0,01), ** - (p<0,001).

3.2. Гинекологический статус и анамнез матерей обследованных девочек.

В результате проведенного исследования гинекологического статуса женщин сравниваемых групп установлены следующие особенности. Средний возраст менархе в обеих группах существенно не отличался и составил 13,16±0,26лет и 13,54±0,3 лет у матерей соответственно основной и контрольной групп (p>0,05). Регулярный менструальный цикл имелся у большинства женщин в обеих группах (92±0,6% и 93±0,5% в основной и контрольной группах соответственно). В обеих группах женщины нарушения менструального цикла составили примерно одинаковый процент (16±0,7% и 14±0,7% соответственно). По результатам исследования преобладал характер нарушений менструальной функции, проявляющихся в виде дисменореи-у 24 человек (48±1,0%) и гиперполименорреи –у 14 человек (28±0,9%) среди женщин основной группы, по отношению к данным показателям представительниц группы контроля –в 14 случаях (25±0,8%) и 2 случаях (4±0,4%) соответственно (p<0,01). В группе контроля предыдущие одна-две

беременности закончились прерыванием в ранних сроках по желанию, а в основной группе таких случаев не зарегистрировано ($11 \pm 0,6\%$ и 0% соответственно), ($p < 0,01$). Интересен тот факт, что три и более предшествующих беременностей, закончившихся медицинскими абортами выявлялись чаще в основной группе, по сравнению с контрольной ($16 \pm 0,7\%$ и $7 \pm 0,5\%$ соответственно), но не носили достоверный характер. Около половины женщин в каждой группе до родов использовало гормональную контрацепцию – 24 и 26 человек ($48 \pm 1,0\%$ и $46 \pm 1,0\%$ соответственно). Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе также представлены в одинаковых процентных соотношениях в обеих группах (см. табл.3). В контрольной группе первичное бесплодие предшествовало родам в 6 случаях ($11 \pm 0,6\%$) по сравнению с основной – 2 ($4 \pm 0,4\%$), а случаев вторичного бесплодия в контроле не зарегистрировано, в отличие от основной группы (4 человека – $8 \pm 0,6\%$). Гинекологический анамнез в обеих группах был отягощен самопроизвольными выкидышами и регрессирующими беременностями. Невынашивание в структуре отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза в основной группе преобладало и составило 8 случаев ($16 \pm 0,7\%$), в контроле – 4 случая соответственно ($7 \pm 0,5\%$). Достоверно существенную роль в рождении детей с нормальной массой тела играет предгравидарная подготовка, которая была проведена в контрольной группе у 8 женщин ($14 \pm 0,7\%$) и полностью отсутствовала в основной группе женщин ($p < 0,01$) (табл.3).

Таблица 3. Сравнительный анализ данных гинекологического статуса и анамнеза матерей.

Клинические Признаки , анамнез	Основная группа (n=50)		Контроль (n=56)	
	n	%(M±m)	n	%(M±m).
Возраст менархе		13,16±0,26лет		13,54±0,3лет
Регулярный менструальный цикл	46	92±0,6	52	93±0,5
Нарушения менструального цикла	8	16±0,7	8	14±0,7
Дисменорея	24	48±1,0*	14	25±0,8*
Гиперполименорея	14	28±0,9*	2	4±0,4*
2 мед.аборта в анамнезе	0	0	6	11±0,6
3 и более м.абортов	8	16±0,7	4	7±0,5
Контрацепция	24	48±1,0	26	46±1,0
ВЗОМТ в анамнезе	17	33±1,0	16	29±0,9
Бесплодие-I	2	4±0,4	6	11±0,6
Бесплодие-II	4	8±0,6	0	0
Невынашивание	8	16±0,7	4	7±0,5
С/выкидыши в анамнезе	14	28±1,1	8	14±0,7
Регрессирующие беременности в анамнезе	2	4±0,4	10	18±0,7
Предгравидарная подготовка	0	0	8*	14±0,7*

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами (p<0,01).

3.3. Акушерский анамнез женщин исследуемых групп.

Течение предыдущих беременностей в основной группе осложнилось гестозом у 4 женщин (8±0,6%), угрозой прерывания у 8 женщин (16±0,7%) и рождением детей со ЗВУР у 6 женщин (12±0,7%). Данные признаки в группе контроля отсутствуют (p<0,01). Достоверно повышена вероятность рождения детей с ЗВУР при повторных беременностях (в частности при пятой по счету

беременности и выше). Многорожавшие женщины (34) в основной группе составили $67\pm 1,0\%$, а в контрольной группе данный паритет встретился в 2 случаях ($4\pm 0,4\%$), ($p < 0,001$). Повторные роды чаще встречались в контрольной группе у 54 женщин ($96\pm 1,3\%$), в основной группе повторные роды зарегистрированы у 11 женщин ($21\pm 0,9\%$). Аномалии родовой деятельности в предыдущих родах представлены в обеих группах, но преобладают в основной, а также представлены послеродовые кровотечения с ручным обследованием полости матки, хориоамнионит. В контрольной группе данных осложнений не выявлено. Оперативные роды также преобладали у представительниц основной группы. (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ данных акушерского анамнеза матерей. (M±m)

Клинические признаки	ЗВУР при рождении (n=50)		Нормальная масса тела (n= 56)	
	n	%(M±.m)	n	%(M±m).
.МногOROжавшие (5 и более)	34	67±1,0**	2	4±0,4**
Повторные роды	11	21±0,9	54	96±1,3
Угроза невынашивания в предыдущих беременностях	8	16±0,7	0	0
ЗВУР в предыдущих беременностях	6	12±0,7	0	0
Гестоз в предыдущих беременностях	4	8±0,6	0	0
ПРПП	2	4±0,4	4	4±0,4
Преждевременные роды	2	4±0,4	0	0
Быстрые роды	4	8±0,6	4	7±0,5
Стремительные роды	2	4±0,4	0	0
Затяжные роды	0	0	2	4±0,4
Первичная слабость родовой деятельности	2	4±0,4	4	7±0,5
Вторичная слабость родовой деятельности	0	0	2	4±0,4
Дискоординация родовой деятельности	2	4±0,4	0	0
Кровотечение в предыдущих родах	4	8±0,6	0	0
Ручное обследование полости матки	2	4±0,4	0	0
Хориоамнионит	2	4±0,4	0	0
Кесарево сечение в предыдущих родах	6	12±0,7	2	4±0,4

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами (p<0,01), ** - (p<0,001)

3.4. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, родивших девочек с ЗВУР и нормальной массой тела.

На следующем этапе исследования мы изучали особенности течения настоящей беременности у женщин исследуемых групп. Ведущим признаком неблагоприятного течения настоящей беременности, с исходом в ЗВУР, явилась перманентная угроза прерывания с ранних сроков, (в основной группе угроза прерывания составила $72\pm 0,9\%$, в контрольной $46\pm 1\%$); а также перенесенная острая респираторная инфекция при беременности ($52\pm 0,1\%$ в основной и $29\pm 0,9\%$ в контрольной группе) ($p<0,01$). Женщины основной группы при данной беременности перенесли стрессовую ситуацию и травму в 4% случаев. В группе контроля таких осложнений не встретилось. Дискуссионным представляется тот факт, что у женщин, родивших детей с нормальной массой тела, инфекции, передаваемые половым путем при беременности выявлялись достоверно чаще, чем у матерей девочек со ЗВУР (у 44 и 27 соответственно, что составило 79% и 54%) ($p<0,05$).

Нами выявлено осложненное течение беременности женщин основной группы, сопровождающееся достоверно чаще формированием ФПН со второго триместра $56\pm 1,2\%$ и $4\pm 0,4\%$ ($p<0,001$), с третьего триместра ($84\pm 0,7\%$ и $36\pm 0,9\%$ ($p<0,001$)), хронической гипоксией плода ($60\pm 1,0\%$ и $11\pm 0,6\%$ ($p<0,001$)) и многоводием ($44\pm 1,0\%$ и $11\pm 0,6\%$) ($p<0,001$), соответственно сравниваемым группам (табл.5).

Таблица 5. Структура осложнений беременности у матерей обследуемых девочек . (M±m)

Клинические признаки	ЗВУР при рождении (n=50)		Нормальная масса тела (n= 56)	
	n	%(M±.m)	n	%(M±m).
ИППП при беременности	27*	54±1*	44*	79±0,8*
ОРВИ при беременности	26**	52±1*	16**	29±0,9**
Стресс при беременности	2	4±0,4	0	0
Травма при беременности	2	4±0,4	0	0
Пиелонефрит при беременности	14	28±0,9	6	11±0,6
Циркуляция ВА	8	16±0,7	6	11±0,6
маловодие	8	16±0,7	4	7±0,5
многоводие	22***	44±1***	6***	11±0,6***
Угроза невынашивания	36**	72±0,9**	26**	46±1,0**
ФПН во II триместре	28***	56±1,2***	2***	4±0,4***
ФПН в III триместре	42***	84±0,7***	20***	36±0,9***
Гестоз средней степени тяжести	6	12±0,7	2	4±0,4
Хроническая гипоксия плода	30***	60±1,0***	6***	11±0,6***

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами (p<0,05)* (p<0,01), ** - (p<0,001)***

Данные, полученные при анализе перинатальных осложнений обследованных девочек, представлены в таблице 6. Узкий таз выявлен у 12 женщин основной группы и у 4 женщин группы сравнения (24±0,9% и 7±0,5% соответственно) (p<0,05). Аномалии родовой деятельности встречаются в обеих исследуемых группах. Различные варианты предлежания плода наиболее представлены в основной группе женщин (табл.6).

Доля оперативных родов у основной группы превысила аналогичные показатели у женщин группы контроля. Основная причина оперативного родоразрешения – состояние внутриутробного плода. На долю планового

кесарева сечения в основной группе выпало 16 случаев, в контроле-2 случая ($32\pm 0,1\%$ и $4\pm 0,4\%$) ($p < 0,001$), экстренное кесарево сечение в основной группе составило 18 случаев, в контрольной группе - 2 ($36\pm 0,1\%$ и $04\pm 0,4\%$) ($p < 0,001$). Осложнения в послеродовом периоде чаще встречались в основной группе. Нужно заметить, что послеродовой период в основной группе осложнился послеродовым кровотечением и послеоперационными осложнениями в 4 случаях ($8\pm 0,6\%$), хориоамнионитом в 2 случаях ($4\pm 0,4\%$). У женщин контрольной группы осложнений послеродового периода выявлено не было (табл.6).

Таблица 6. Структура осложнений родов и послеродового периода у матерей обследуемых девочек . (M±m)

Клинические признаки	ЗВУР при рождении (n=50)		Нормальная масса тела (n= 56)	
Узкий таз	12*	24±0,9*	4*	7±0,5*
Кровотечение в родах	0	0	2	4±0,4
Отслойка плаценты	2	4±0,4	4	7±0,5
Патологический преламинарный период	2	4±0,4	2	4±0,4
Ранняя амниотомия	2	4±0,4	10	18±0,7
Преждевременное излитие околоплодных вод	18	36±0,1	20	36±0,9
Быстрые роды	4	8±0,6	4	7±0,5
Стремительные роды	6	12±0,7	2	4±0,4
Затяжные роды	0	0	6	11±0,6
Первичная слабость родовой деятельности	0	0	6	11±0,6
Плановое кес. сечение	16***	32±1,0***	2***	4±0,4***
Экстренное кес. сечение	18***	36±1,0***	2***	4±0,4***
Затылочное предлежание	46	96±0,6	54	96±0,4
Лобное предлежание	2	4±0,4	0	0
Тазовое предлежание	2	4±0,4	0	0
Ручное обследование полости матки	0	0	4	7±0,5
хориоамнионит	2	4±0,4	0	0
Послеродовое кровотечение	4	8±0,6	0	0
П/операционные осложн-я	2	4±0,4	0	0

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами (p<0,05)* (p<0,01), ** - (p<0,001)***

Таким образом, анализируя данные акушерского и гинекологического анамнеза женщин основной и контрольной групп можно сказать, что женщины, родившие детей со ЗВУР, имеют отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Течение беременности имеет неблагоприятный характер. У таких женщин больше вероятность оперативного родоразрешения и выше риск послеродовых осложнений.

3.5. Клиническая характеристика и особенности раннего неонатального периода новорожденных девочек со ЗВУР и нормальной массой тела.

Изучение клинических характеристик новорожденных девочек проводилось комплексно. Масса тела при рождении составила в основной группе $2465 \pm 67,36$ г и в контрольной группе $3412 \pm 51,57$ г соответственно ($p < 0,001$). Мы не стали делить основную группу на подгруппы по степени и типам ЗВУР, так как при подробном изучении данных пациенток не выявили достоверных различий в подгруппах.

Таблица 7. Сравнительный анализ антропометрических данных новорожденных девочек . ($M \pm m$)

<i>Клинические признаки</i>	<i>ЗВУР при рождении (n=50)</i>	<i>Нормальная масса тела (n= 56)</i>
Средний вес при рождении	$2465 \pm 67,36^*$	$3412 \pm 51,57$
Вес на третьи сутки	$2333 \pm 62,3^*$	$3192 \pm 62,1$
% потери массы на 3 сутки	$5,1 \pm 0,53^*$	$7,35 \pm 0,07$
Длина тела при рождении	$46,56 \pm 0,46^*$	$50,96 \pm 0,25$
Окружность головы	$32,4 \pm 0,24^*$	$34,93 \pm 0,16$
Окружность груди	$31,36 \pm 0,33^*$	$34,57 \pm 0,16$

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами - ($p < 0,001$).

По данным оценки шкалы Апгар на первой и пятой минуте достоверных различий не выявлено. В обеих группах преобладает оценка 7/8 баллов. В структуре интранатальных осложнений в обеих группах зарегистрировано

преобладание асфиксии, у 20 и 28 девочек основной и контрольной групп соответственно (40% и 50%) . В основной группе достоверно чаще зафиксирована сочетанная гипоксия, что говорит о хроническом внутриутробном течении гипоксии, которая усугубляется в родах (30 и 4 девочки соответственно исследованным группам- 60% и 7%) ($p<0,001$). Девочки основной группы оказались более подвержены родовой травме, в отличии от контрольной. У 4 девочек со ЗВУР зафиксирована родовая травма в виде кефалогематом (8%). В контрольной группе данное осложнение отсутствует (табл.8).

Таблица 8. Сравнительный анализ особенностей течения перинатального периода новорожденных девочек. (M±m)

<i>Клинические признаки</i>	<i>ЗВУР при рождении</i> (n=50)		<i>Нормальная масса тела</i> (n= 56)	
	n	%(M±.m)	n	%(M±m).
Оценка по шкале Апгар на 1,5 минуте: 5/6 баллов	6	12±0,7	6	11±0,6
6 / 7 баллов	8	16±0,7	6	11±0,6
7 / 8 баллов	32	64±1	34	61±0,9
Асфиксия при рождении	20	40±1	28	50±1
Гипоксия острая	2	4±0,4	2	4±0,4
Гипоксия хроническая	16	32±1	8	14±0,7
Гипоксия сочетанная	30*	60±1*	4	7±0,5
Родовая травма	4	8±0,6	0	0

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами - ($p<0,001$)

В послеродовом периоде у новорожденных основной группы достоверно чаще встречается ОРВИ- у 12 детей, чем у девочек контрольной группы-у 2 (24±0,9% и 4±0,4% соответственно ($p<0,001$)). Выявлены с достоверно более высокой частотой ишемически-гипоксическое поражение ЦНС в данной группе: у 42 и 30 детей соответственно группам (84±0,7% и 54±1,0%)

($p < 0,001$). Гипертензионный и миотонический синдромы осложнили течение раннего неонатального периода у 18 и 20 детей основной группы ($36 \pm 0,4\%$ и $40 \pm 1\%$), и лишь у двух детей в контроле ($4 \pm 0,4$) ($p < 0,001$). 10 девочек со ЗВУР перенесли транзиторные метаболические нарушения ($20 \pm 0,8\%$), ($p < 0,001$). Среди новорожденных детей с ЗВУР ранний неонатальный период чаще сопровождался дебютом ВУИ, анемией и гипербилирубинемией (табл. 9).

Таблица 9. Сравнительная клиническая характеристика новорожденных девочек в раннем неонатальном периоде. (M±m)

Клиническая характеристика здоровья	ЗВУР при рождении (n=50)		Нормальная масса тела (n= 56)	
	n	%(M±m)	n	%(M±m).
ВУИ	8	16±0,7	4	7±0,5
анемия	10	20±0,8	4	7±0,5
гипербилирубинемия	20	40±1	16	29±0,9
Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС	42**	84±0,7**	30	54±1,0
ОРВИ при рождении	12**	24±0,9**	2	4±0,4
Гипертензионный синдром	18**	36±0,4**	2	4±0,4
Миотонический синдром	20**	40±1**	2	4±0,4
Транзиторные метаболические нарушения	10**	20±0,8**	0	0

Примечание: n-количество наблюдений в группе, ** - значимое различие показателей между группами ($p < 0,001$)

Новорожденные дети основной группы нуждались в пребывании в ПИН в 32 случаях ($64 \pm 1,0\%$), в контроле -6 детей ($11 \pm 0,6\%$) ($p < 0,001$), с дальнейшим переводом в ОРИТН в 8 случаях ($16 \pm 0,7\%$), в отличие от детей контрольной группы-2 ($4 \pm 0,4\%$) ($p < 0,001$). В условиях мать и дитя пребывали только 24

девочки основной группы ($48 \pm 1,0\%$), в то время как в группе контроля – 50 девочек ($89 \pm 0,6\%$) ($p < 0,001$). Выписаны из роддома на 5 сутки 26 девочек основной группы ($52 \pm 1,0\%$) и 42 девочки контрольной ($75 \pm 0,8\%$) ($p < 0,05$). 20 детей основной группы и 14 детей контрольной группы потребовали перевода в ОРРН ($40 \pm 1,0\%$ и $25 \pm 0,8\%$ соответственно).

Грудное вскармливание преобладало в группе контроля: у 54 и 40 детей соответственно группам ($96 \pm 0,4\%$ и $80 \pm 0,8\%$) ($p < 0,01$). На искусственном вскармливании находилось 22 девочки основной группы ($44 \pm 1,0\%$), что достоверно превысило аналогичные показатели в группе контроля – 4 ребенка ($7 \pm 0,5\%$) ($p < 0,001$). Таким образом, ранний неонатальный период протекает более физиологично у детей с нормальной массой тела. (табл.10)

Таблица 10. Структура ранней реабилитации новорожденных девочек.

Мероприятия в раннем послеродовом периоде	<i>ЗВУР при рождении</i> (n=50)		<i>Нормальная масса тела</i> (n= 56)	
	n	%(M±m)	n	%(M±m).
Пребывание в ПИН	32***	$64 \pm 1,0$ ***	6	$11 \pm 0,6$
Пребывание на М и Д	24***	$48 \pm 1,0$ ***	50	$89 \pm 0,6$
Выписана на 5 сутки	26*	$52 \pm 1,0$ *	42	$75 \pm 0,8$
Перевод в ОРИТН	8	$16 \pm 0,7$	2	$4 \pm 0,4$
Перевод в ОРРН	20	$40 \pm 1,0$	14	$25 \pm 0,8$
Грудное вскармливание	40**	$80 \pm 0,8$ **	54	$96 \pm 0,4$
Искусственное вскармливание	22***	$44 \pm 1,0$ ***	4	$7 \pm 0,5$

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами ($p < 0,05$)* ($p < 0,01$), ** - ($p < 0,001$)***

Клиническая характеристика здоровья новорожденных девочек со ЗВУР показала, что у них наиболее значимы следующие показатели: сочетанная гипоксия, ишемически-гипоксическое поражение цнс, гипертензионный синдром, миотонический синдром, транзиторные метаболические нарушения и ОРВИ при рождении. У девочек основной группы тяжелее протекает перинатальный период, и длительнее период адаптации. Новорожденные со ЗВУР требуют более комплексной и длительной реабилитации в раннем неонатальном периоде.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗВУР ПРИ РОЖДЕНИИ.

4.1. Соматический и социальный статус обследованных девочек.

На втором этапе проведено проспективное обследование двух групп девочек-подростков, родившихся со ЗВУР и нормальной массой тела.

Средний возраст обследуемых девушек составил $16,58 \pm 0,26$ лет. Средняя масса при рождении составила в основной группе $2446,87 \pm 69,2$ г, в группе сравнения – $3468,12 \pm 89,2$ г. ($p < 0,01$). Изучение социального статуса обследованных девочек показало, что во всех группах преобладало городское население: в основной группе – 52 человека (81,25%), в контрольной – 53 (87,51%). В обеих группах учащимися школы оказалось 54 человека, что составило 83,7% в основной и 89,1% в контрольной группах; остальные являлись студентками средних и высших образовательных учреждений. В полной семье проживали 40 девочек основной группы (62,34%) и 43 девочки контрольной (71,23%). Анализ учебной и внешкольной нагрузки (учеба в специализированных школах, интенсивные занятия спортом, музыкой, языками) выявил следующие закономерности: 20 девочек основной группы имели две и более внешкольных нагрузок (31,25%). В контрольной группе этот показатель оказался выше и составил 62,54%. Регулярно низкую продолжительность ночного отдыха (8 часов в сутки и менее) отмечали 45 девочек основной группы ($70,3 \pm 0,04\%$) и 41 девочка ($67,21 \pm 0,03\%$) – контрольной группы. Шесть девочек основной группы и четыре – контрольной указывали на склонность к вредным привычкам (курение) – 8,75% и 6,25% соответственно, $p > 0,05$.

Удельный вес девочек с сексуальным дебютом был невысоким: 7,15% и 8,75% соответственно описываемым группам, $p > 0,05$ (табл.1).

Таблица 1. Социальный статус обследованных девочек.(n, %)

Особенности социального статуса обследованных девочек.	ЗВУР при рождении (n=64)		Нормальная масса тела (n= 61)	
	n	%(M±m)	n	%(M±m).
Проживание в городе	52	81,25±0,12	53	87,5±0,21
Учащиеся школы	54	83,7±0,33	54	89,1±0,41
Полная семья (наличие обоих родителей)	40	62,34±0,73	43	71,23±0,54
Две и более внешкольные нагрузки	20	31,25±0,25**	38	62,51±0,21
Низкая продолжительность ночного отдыха (8 часов в сутки и менее)	45	70,3±0,47**	41	67,21±0,34
Вредные привычки (курение)	6	8,75±0,62*	4	6,25±0,33
Сексуальный дебют	5	7,15±0,24*	5	8,75±0,26

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами ($p < 0,01$), ** - ($p < 0,001$).

В таблице 2 представлены заболевания, которые чаще других выявлялись у обследованных нами девочек. Несомненный вклад в становление репродуктивной функции вносили воспалительные заболевания, перенесенные в детском и подростковом возрасте. Частым ОРВИ (более 3 раз в течение года до периода обследования) были подвержены 63,7% основной группы и 31,15% -контрольной ($p < 0,01$). Девочки со ЗВУР при рождении чаще страдали заболеваниями ЛОР-органов. Удельный вес хронического тонзиллита у них превысил данный показатель контрольной группы.: 48,03% и 12,3% соответственно ($p < 0,001$). Сравнение соматической заболеваемости обследованных девочек позволило выделить типичный спектр патологии внутренних органов девочек основной группы. Наиболее значимо были представлены: заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарного комплекса, сердечно-сосудистой системы и опорно-

двигательного аппарата. При анализе их структуры замечено, что преобладали варианты легкого течения или отклонения носили функциональный характер. Так среди заболеваний желудочно-кишечного тракта чаще всего диагностировались хронический гастродуоденит, хронический энтероколит и дискинезия желчевыводящих путей.

Из заболеваний сердечно-сосудистой системы преобладала вегетососудистая дистония, в основном по гипотоническому и смешанному типу. Патология опорно-двигательного тракта (сколиоз, нарушение осанки, плоскостопие, деформация стоп) занимала третье место в структуре патологической пораженности девочек со ЗВУР при рождении. Как правило, у одной и той же девочки выявлялось несколько нозологических форм (от 2 до 7). Осмотр обследуемых девочек смежными специалистами (педиатром, невропатологом, эндокринологом) позволил диагностировать большинство соматических заболеваний в форме их латентного течения. У одной девочки основной группы нами был впервые выявлен врожденный гипотиреоз с низкорослостью, отставанием костного возраста, дисфункциональное маточное кровотечение пубертатного периода и гиперплазия эндометрия. В группы исследования вошли по одной девочке с сахарным диабетом I типа. У девочки в основной группе течение сахарного диабета носило тяжелый характер, с несколькими эпизодами декомпенсации заболевания за период наблюдения. Девочка страдала избыточной массой тела, дважды находилась в условиях гинекологического отделения с целью проведения гемостаза рецидивирующих дисфункциональных маточных кровотечений и гиперплазии эндометрия. У девочки контрольной группы СД был скомпенсирован, она на период обследования жила половой жизнью в течение года, имела регулярный менструальный цикл и нежелательную беременность, завершившуюся мини-абортом (табл.2).

Таблица 2. Перенесенные и сопутствующие экстрагенитальные заболевания у обследованных девочек. (n, %)

Заболевания	ЗВУР при рождении (n=64)		Нормальная масса тела (n= 61)	
	n	%(M±m)	n	%(M±m).
ОРВИ	41**	63,70±3,25*	19	31,15±10,1
Хронический тонзиллит	31**	48,03±4,17	8	12,3±6,21
Заб. ЖКТ, гепатобилиарного комплекса	43**	67,15±2,01	21	33,65±8,06
Заб. сердечно-сосудистой системы	29*	44,75±3,55	17	28,12±8,06
Заб. опорно-двигательного аппарата	36**	56,00±4,45	12	19,37±6,27
Эндокринопатии: СД I типа	1	1,5±0,01	1	1,6±0,01
Врожденный гипотиреоз	1	1,5±0,01	0	0

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами (p<0,01), ** - (p<0,001).

Здоровье человека - это качественная характеристика, которая определяет состояние живого человеческого организма как физического тела; способность организма в целом и всех его органов в отдельности выполнять свои функции по поддержанию и обеспечению жизнедеятельности; отсутствие недуга, болезни

По уставу ВОЗ, «Здоровье — это не отсутствие болезни как таковой или физических недостатков, а состояние полного физического, душевного и социального благополучия». Однако, это определение не может быть использовано для оценки здоровья на популяционном и индивидуальном уровне.[156, 157, 158]

Все критерии нужно оценивать в динамике. Важным критерием оценки здоровья обследуемых девочек следует считать индекс здоровья, то есть долю неболевших на момент исследования (например, в течение года).

Оценивая состояние соматического здоровья, мы рассчитали индексы здоровья для каждой патологии среди девочек обеих групп. Выяснилось, что индекс здоровья у девочек с нормальной массой тела при рождении выше, чем у девочек со ЗВУР при рождении. (табл.3)

$$\text{Индекс здоровья} = \frac{\text{число детей, не болевших данной патологией в течение года}}{\text{общее количество детей}} * 100$$

Таблица 3. Индексы здоровья у обследованных девочек (%)

Заболевания	ЗВУР при рождении (n=64)		Нормальная масса тела (n= 61)	
	n	(%)	n	(%)
ОРВИ	23	35,9	42	68,8
Хронический тонзиллит	33	51,5	54	86,8
Заб. ЖКТ, гепатобилиарного комплекса	21	32,8	40	65,5
Заб. сердечно-сосудистой системы	35	54,6	44	72,1
Заб. опорно-двигательного аппарата	28	43,7	49	80,3
Эндокринопатии: СД I типа	63	98,4	60	98,3
Врожденный гипотиреоз	63	98,4	0	100

Примечание: n-количество неболевших данной патологией в течение года девочек в группе

4.2. Особенности физического и полового развития девочек-подростков со ЗВУР при рождении.

Антропометрические характеристики и степень полового развития обследованных девочек представлены в таблице 3. Было выявлено, что девочки со ЗВУР при рождении, были ниже, чем девочки с нормальной массой тела при рождении. Средние показатели массы тела и индекса массы тела у обследованных девочек достоверно не отличались. Однако, у девочек основной группы выявлена тенденция к снижению массы тела. Дефицит

массы тела в основной группе встретился у 13 девочек, что составило 20,31%, а в контрольной- только у 2 девочек (3,17%) ($p < 0,01$). Избыток массы тела в основной группе выявлен у 8 девочек и у 4 девочек контроля (12,5% и 6,55% соответственно).

Средний балл полового развития у девочек со ЗВУР при рождении был ниже при сравнении с контрольной группой (табл.4).

Таблица 4. Основные параметры физического и полового развития обследованных девочек.($M \pm m$)

Исследуемые показатели	<i>ЗВУР при рождении</i> ($n=64$)		<i>Нормальная масса тела</i> ($n=61$)	
Рост, м	1,60±0,01*		1,65±0,02	
Масса тела, кг	51,58±1,06		57,8±2,5	
Индекс массы тела	20,1		21,4	
Дефицит массы тела	n=13*	20,31±0,02%	n=2	3,17±0,03%
Избыток массы тела	n=8	12,5±0,03%	n=4	6,55±0,02%
Балл полового развития	9,18±0,23**		10,61±0,25	
Средний возраст менархе, годы	13,1±1,2**		12,8±1,17	

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами ($p < 0,05$), ** - ($p < 0,01$).

Частотное соотношение полового развития возрастным стандартам у девочек со ЗВУР при рождении представлено на рисунке 1.

При сопоставлении уровня полового развития календарному возрасту выявлено, что нормальные темпы полового развития были характерны для всех девочек контрольной группы. У 6 девочек основной группы темпы полового развития опережали возрастные нормативы (9,3%), у 38-соответствовали норме (60,0%), у 20-отставали от нее (30,7%). Средний возраст менархе у девочек основной группы составил 13,1±1,2 лет, контрольной-12,8±1,17 лет ($p < 0,01$).

В контрольной группе регулярный менструальный цикл с менархе имела 31 девочка (51,37%), у остальных из них он установился в течение первого

гинекологического года (48,63%). У девочек со ЗВУР при рождении, в пубертатном периоде эти показатели снижались до 5,26% и 37,09% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, в основной группе становление регулярного менструального цикла в течение 2 лет от менархе зарегистрировано у 22 девочек (34,4%), а нерегулярный менструальный цикл отмечали 15 девочек основной группы (23,25%) (рисунок 2.).

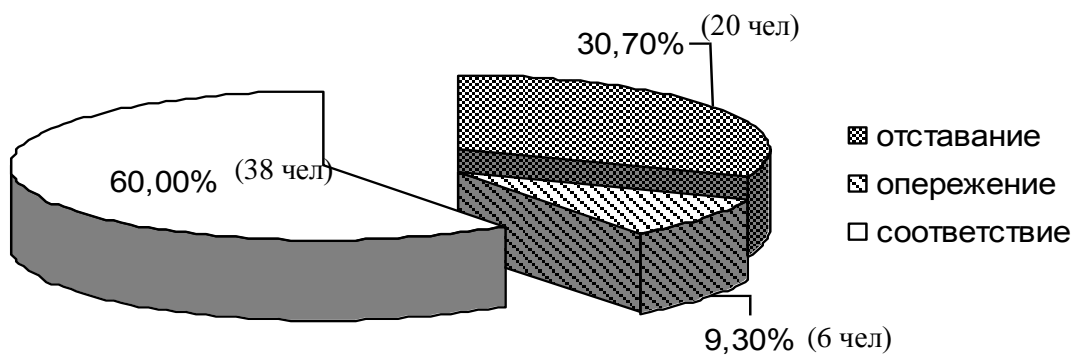


Рис.1 Соответствие полового развития девочек со ЗВУР их календарному возрасту (%)

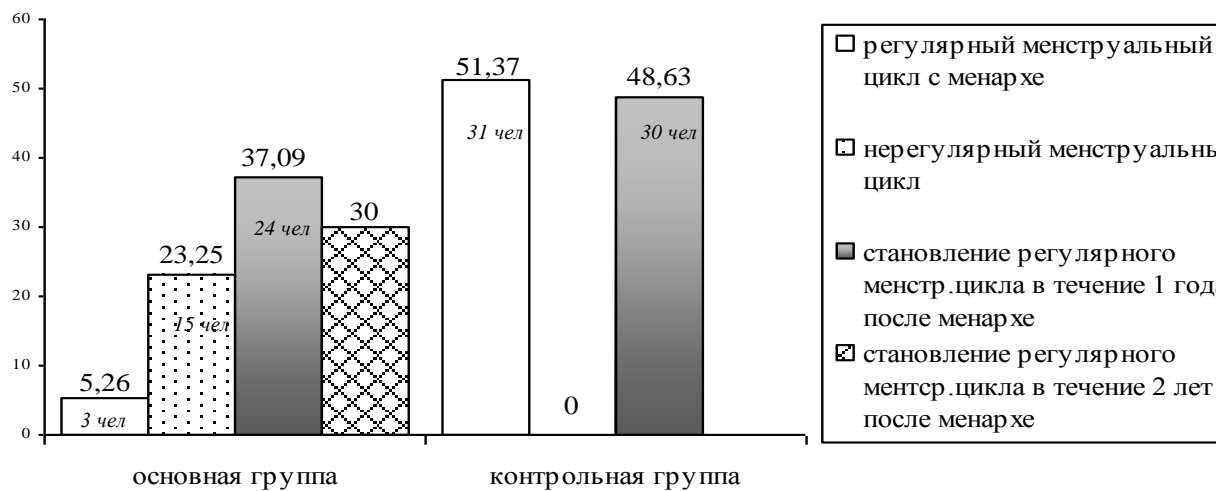


Рис.2 Становление менструального цикла у обследованных девочек, %

Если рассматривать структуру гинекологической патологии у обследованных девочек, то все выявленные нозологии преобладают в основной группе. Трансформация менархе в дисфункциональное маточное кровотечение пубертатного периода с дальнейшим формированием гипоменструального синдрома наблюдалась в 9 случаях (13,7%) основной группы и в 2 случаях контрольной (3,2%). Первичный ГМС выявлен у 12 человек основной группы (19,4%) и 4-контрольной (6,3%). Дисменорея различной степени тяжести также преобладает в основной группе (17 человек-27,81%) по сравнению с контрольной (12 человек-19,23%). Опухоли яичников встречались лишь в основной группе и представляли собой муцинозную цистаденому в одном случае, и серозную-в другом. Опухоли удалены эндоскопическим путем, с последующим гистологическим исследованием. Среди девушек, живущих половой жизнью у 3 человек основной группы (4,68%) и 1 человека контрольной (1,63%) выявлена эктопия шейки матки (подтверждена кольпоскопически). Классический СПКЯ (повышение ЛГ до 16,8-17,7мМЕ/л, эхографические признаки) зафиксирован только у 2 девочек основной группы (3,12%) (табл.5).

Таблица 5. Структура гинекологической патологии у обследованных девочек(п, %)

Выявленные нозологии	<i>ЗВУР при рождении</i> (n=64)		<i>Нормальная масса тела</i> (n= 61)	
	n	%(M±.m)	n	%(M±m).
ДМКПП с формированием ГМС	9*	13,7±0,05	2	3,2±0,07
Первичный ГМС	12**	19,4±0,08	4	6,3±0,02
Дисменорея	17***	27,81±0,03	12	19,23±0,04
Опухоли яичников	2	3,12±0,06	0	0
Эктопия шейки матки	3***	4,61±0,01	1	1,63±0,09
СПКЯ	2	3,12±0,06	0	0

Примечание: п-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами (p<0,05), ** (p<0,01), *** - (p<0,001).

Из выше сказанного следует, что состояние здоровья, в том числе репродуктивного - это качественная характеристика. Вместе с тем качественная характеристика складывается из набора количественных параметров. Параметры, определяющие состояние здоровья обследуемых девочек могут быть следующие: антропометрические; физические; биохимические; эхографические; биологические и другие. Для состояния организма человека существует понятие «нормы». Это значит, значение параметров укладывается в определенный, выработанный медицинской наукой и практикой, диапазон. Отклонение значения от заданного диапазона может явиться признаком и доказательством ухудшения здоровья. Внешне утрата здоровья будет выражаться в измеримых нарушениях в структурах и функциях организма, изменениях его адаптивных возможностей. Таким образом, выявленные нами изменения адаптивных возможностей здоровья девочек основной группы проявляются в преобладании экстрагенитальной патологии и снижении индексов здоровья. Антропометрические исследования выявили тенденцию к снижению массы тела у девочек основной группы. У данной категории девочек выявлено несоответствие темпов полового развития календарному возрасту. Основными нарушениями пубертата у девочек-подростков со ЗВУР при рождении, оказались более поздний возраст менархе, более длительный период становления регулярного менструального цикла, чаще встречаются нарушения менструального цикла по типу маточных кровотечений и гипоменструального синдрома. Достоверно чаще у девочек основной группы выявляется дисменорея. На основании данных результатов можно предположить, что у девушек основной группы к периоду пубертата имеется тенденция к формированию признаков гипогонадизма

4.3 Функциональное состояние репродуктивной системы обследованных девочек по данным гормонального статуса .

По результатам гормонального исследования девочек-подростков, в основной группе имелось достоверное снижение уровня ФСГ ($4,40 \pm 0,39$ и $5,83 \pm 0,46$ ($p < 0,01$)) и тестостерона ($1,53 \pm 0,14$ и $2,01 \pm 0,24$ ($p < 0,01$)) по сравнению с контрольной группой в первую фазу менструального цикла. При этом уровень эстрадиола оказался в пределах возрастной нормы и достоверно не отличался в группах сравнения ($39,62 \pm 14,61$ и $38,19 \pm 4,68$). Прогестерон определялся во вторую фазу цикла и был достоверно снижен у девочек основной группы, хотя показатели укладывались в пределы возрастных норм ($8,61 \pm 1,33$ и $32,72 \pm 5,07$ ($p < 0,001$)).

Результаты исследования не показали достоверных различий в уровнях ЛГ, ТТГ, ДГЭА-с в основной группе по сравнению с контрольной. При этом показатели в обеих группах были в пределах возрастных норм (табл.6).

Таблица 6. Уровень гормональных показателей в сыворотке крови девочек-подростков. (M±m)

<i>Уровень гормонов</i>	<i>Основная группа (n=64)</i>	<i>Контрольная группа (n=61)</i>
ФСГ (мМЕ/л) (3-5 день м.ц.)	$4,40 \pm 0,39^*$	$5,83 \pm 0,46^*$
Прогестерон (нмоль/л) (20-22 день м. ц.)	$8,61 \pm 1,33^{**}$	$32,72 \pm 5,07^{**}$
Тестостерон (нмоль/л) (3-5 день м.ц.)	$1,53 \pm 0,14^*$	$2,01 \pm 0,24^*$
Эстрадиол (пг/мл) (3-5 день м.ц.)	$39,62 \pm 14,61$	$38,19 \pm 4,68$
ЛГ (мМЕ/л) (3-5 день м.ц.)	$4,89 \pm 1,10$	$4,71 \pm 0,56$
ТТГ (мМЕ/л) (3-5 день м.ц.)	$2,39 \pm 0,14$	$2,45 \pm 0,22$
ПРЛ (мМЕ/л) (3-5 день м.ц.)	$446,91 \pm 63,56$	$363,11 \pm 27,03$
ДГЭА-с (мкг/мл) (3-5 день м.ц.)	$2,81 \pm 0,23$	$2,36 \pm 0,27$

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами ($p < 0,01$); ** - ($p < 0,001$).

Исследование уровня яичниковых пептидов проводилось в первую фазу менструального цикла одновременно с исследованием половых гормонов. В результате выявлено достоверное снижение ингибинов А ($8,98 \pm 1,24$ и $35,12 \pm 18,15$ ($p < 0,01$)), и ингибинов В у девочек основной группы ($72,37 \pm 12,0$ и $113,08 \pm 10,69$ ($p < 0,001$)).

Показатели антиовариальных АТ в основной группе оказались ниже, чем в контрольной группе ($6,85 \pm 0,90$ и $9,82 \pm 1,60$ ($p < 0,01$)). Можно предположить, что данный результат обусловлен снижением уровня аминокислотного состава у девочек основной группы, который обеспечивает уровень пептидов в организме (табл. 7).

Таблица 7. Уровень яичниковых пептидов в сыворотке крови девочек-подростков. (M±m)

<i>Уровень ингибинов 3-5 день менструального цикла</i>	<i>Основная группа (n=64)</i>	<i>Контрольная группа (n=61)</i>
Ингибин А, пг/мл	$8,98 \pm 1,24^*$	$35,12 \pm 18,15^*$
Ингибин В, пг/мл	$72,37 \pm 12,0^{**}$	$113,08 \pm 10,69^{**}$
Антиовариальные АТ	$6,85 \pm 0,90^*$	$9,82 \pm 1,60^*$

Примечание: * значимое различие показателей между группами- ($p < 0,01$); **- ($p < 0,001$).

Таким образом, основные данные по гормонам у девочек основной группы выявили снижение основных гонадотропных и яичниковых гормонов (ФСГ, тестостерона, прогестерона), отвечающих за рост и созревание фолликулов. Это подтверждают и данные о снижении ингибинов, которые также отвечают за фолликулогенез. Данные гормональных исследований подтверждают факт о формировании признаков гипогонадизма у девочек основной группы.

4.4 Функциональное состояние репродуктивной системы обследованных девочек по данным УЗИ и доплерометрии.

При проведении ультразвукового исследования органов малого таза оценивались размеры тела и шейки матки, состояние эндометрия.

Эхографические показатели размеров тела и шейки матки и состояния функционального слоя эндометрия достоверно отличаются в сравниваемых группах. Толщина тела матки в основной группе меньше чем в контрольной - $30,65 \pm 0,85$ и $33,15 \pm 1,01$ соответственно ($p < 0,01$). Длина шейки матки в основной группе превысила таковую в контрольной - $26,7 \pm 0,80$ и $24,11 \pm 1,02$ соответственно ($p < 0,01$). У девочек основной группы просматривается тенденция к гипоплазии матки за счет уменьшения ее толщины.

Увеличение длины шейки матки по отношению к телу матки в основной группе также может свидетельствовать о явлении полового инфантилизма, то есть нарушение соотношения тела к шейке, как признака зрелости органа. Средняя толщина эндометрия у девочек основной группы составила $6,75 \pm 0,36$, контрольной группы - $8,3 \pm 0,44$ ($p < 0,01$). Снижение М-ЭХО также свидетельствует о гипофункции органа, что может отражаться в большей частоте клинических проявлений гипоменструального синдрома у девушек основной группы (табл.8).

Таблица 8. Данные ультразвукового обследования матки у девочек-подростков. (M±m)

<i>Размеры матки (3-5 день цикла).</i>	<i>Основная группа (n=64)</i>	<i>Контрольная группа (n=61)</i>
Длина тела матки, мм	$44,53 \pm 1,06$	$44,47 \pm 1,54$
Толщина тела матки, мм	$30,65 \pm 0,85^*$	$33,15 \pm 1,01$
Ширина тела матки, мм	$42,28 \pm 0,84$	$41,38 \pm 1,25$
Длина шейки матки, мм	$26,7 \pm 0,80^*$	$24,11 \pm 1,02$
М-ЭХО, мм	$6,75 \pm 0,36^*$	$8,3 \pm 0,44$

Примечание: *- значимое различие показателей между группами ($p < 0,01$).

При проведении ультразвукового исследования также оценивался овариальный объем и фолликулярный аппарат. Размеры яичников у обследованных девочек существенно различались. У девочек основной группы выявлено снижение всех размеров яичников, площади и овариального объема.

Таблица 9. Данные ультразвукового обследования овариального объема и фолликулярного аппарата правого яичника у девочек-подростков. (M±m)

<i>Овариальный объем и фолликулярный аппарат правого яичника (3-5 день цикла)</i>	<i>Основная группа (n=64)</i>	<i>Контрольная группа (n=61)</i>
Длина, мм	30,69±1,04**	37,38±1,42**
Ширина, мм	18,81±0,70*	20,44±0,52*
Толщина, мм	24,49±1,15*	27,34±0,87*
Площадь, см ²	4,47±0,30**	5,80±0,26**
Объем, см ³	9,2±1,15	10,37±0,71
Количество фолликулов в срезе яичника	5,03±0,34**	7,06±0,46**
Диаметр фолликулов, мм	4,82±0,23**	9,16±0,59**

Примечание: n-количество наблюдений в группе, ** - значимое различие показателей между группами (p<0,001), * - (p<0,01).

Эхографические показатели фолликулярного аппарата в обеих группах соответствовали возрастным нормам, но при этом оказались достоверно снижены в основной группе по сравнению с контрольной. Структура ультразвуковых характеристик правого и левого яичников обследованных девочек представлена в таблицах 9 и 10 (табл.9,10).

Таблица 10. Данные ультразвукового обследования овариального объема и фолликулярного аппарата левого яичника у девочек-подростков. (M±m)

<i>Овариальный объем и фолликулярный аппарат левого яичника (3-5 день цикла)</i>	<i>Основная группа (n=64)</i>	<i>Контрольная группа (n=61)</i>
Длина, мм	30,8±0,96**	37,02±1,55**
Ширина, мм	17,36±0,58**	20,75±1,23**
Толщина, мм	22,70±0,75**	26,60±1,19**
Площадь, см ²	4,26±0,27**	5,40±0,24**
Объем, см ³	8,23±1,03	9,90±0,57
Количество фолликулов в срезе яичника	5,35±0,35*	6,22±0,33*
Диаметр фолликулов, мм	5,28±0,31**	7,72±0,37**

Примечание: n-количество наблюдений в группе, ** - значимое различие показателей между группами (p<0,001), * - (p<0,01).

В результате динамического ультразвукового исследования яичников в разные фазы менструального цикла выявлено наличие доминантного фолликула диаметром до 17-18 мм на 14-16 день у 14 девочек основной группы (22,2±0,26%) и у 29 девочек контрольной группы (48,1±0,36%) соответственно (p<0,05). Ановуляторные циклы зарегистрированы у 50 девочек основной группы (77,8±0,79%) и у 32 – контрольной (51,9±0,65%) соответственно (p<0,05). В контрольной группе чаще диагностировалась персистенция фолликула : у 9 человек (14,63±0,24%), нежели в основной – 3 человека (4,68±0,25%). Ультразвуковая картина атрезии фолликулов, напротив, была более характерна для основной группы : 8 человек основной (12,5±0,36%) и 2 человека контрольной группы (3,87±0,28%) (p<0,05). Структура ультразвуковых характеристик менструальных циклов представлена на рисунке 3.

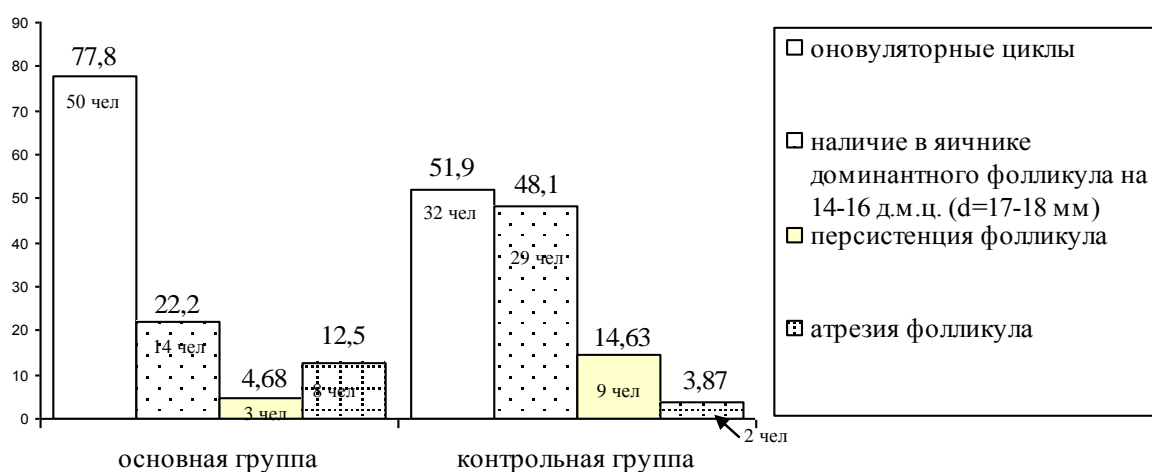


Рис.3 Ультразвуковая характеристика яичников у обследованных девочек в пубертатном периоде, %

Таблица к рисунку 3. Ультразвуковая характеристика менструальных циклов у обследованных девочек в пубертатном периоде, %.

	ЗВУР при рождении (n=64)		Нормальная масса тела (n= 61)	
	n	%(M±m)	n	%(M±m).
Ановуляторный менстр. цикл	50*	77,8±0,79	32	51,9±0,65
Доминантный фолликул	14*	22,2±0,26	29	48,1±0,36
Персистенция фолликула	3*	4,68±0,25	9	14,63±0,24
Атрезия фолликула	8*	12,5±0,36	2	3,87±0,28

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами (p<0,05).

При доплеровском исследовании кровоснабжения матки и яичников в основной группе выявлено повышение сосудистого сопротивления в правой и левой маточных артериях выше средних показателей возрастной нормы (в маточной артерии $IR=0,76\pm 0,03$), что свидетельствует о снижении перфузии тканей матки. Как следствие, может сформироваться стойкая ишемия органа. В результате происходит снижение перфузии гонад, поскольку кровоснабжение яичников наполовину осуществляется яичниковыми веточками маточных артерий и наоборот (табл.11).

Таблица 11. Данные доплерометрии кровоснабжения матки у девочек-подростков . ($M\pm m$)

Допплерометрические показатели матки (3-5 д.м.ц.)	Основная группа (n=64)		Контрольная группа (n=61)	
	правая маточная артерия	левая маточная артерия	правая маточная артерия	левая маточная артерия
S/D	6,62±0,47*	7,03±0,47*	4,74±0,37	5,28±0,38
Ri	0,82±0,02*	0,83±0,01*	0,78±0,02	0,79±0,02
Pi	2,68±0,13*	2,46±0,13*	2,09±0,17	2,39±0,17

Примечание : *- значимое различие показателей между группами ($p<0,01$).

Кровоток в яичниках характеризуется более низким сосудистым сопротивлением в первую фазу менструального цикла у девочек основной группы (Ri пр.я.арт.= $0,69\pm 0,02$ и Ri лев.я.арт.= $0,70\pm 0,03$) в отличие от контрольной (Ri пр.я.арт.= $0,76\pm 0,02$ и Ri лев.я.арт.= $0,76\pm 0,02$), $p<0,01$. Вероятно, лучшее кровоснабжение в яичниках у основной группы девочек направлено на компенсацию сниженного маточного кровотока в этой группе . Однако, в течение менструального цикла отмечается тенденция к снижению сосудистого сопротивления, то есть, улучшение овариального кровотока во

вторую фазу цикла в контрольной группе: на -16 день м.ц. (R_i пр.я.арт.= $0,62 \pm 0,03$, R_i лев.я.арт.= $0,66 \pm 0,05$) на 20-23 день м.ц. (R_i пр.я.арт.= $0,54 \pm 0,04$, R_i лев.я.арт.= $0,59 \pm 0,17$); тогда как в основной группе индекс резистентности остается примерно на одном уровне в течение всего менструального цикла: на 14-16 день м.ц. (R_i пр.я.арт.= $0,66 \pm 0,01$, R_i лев.я.арт.= $0,68 \pm 0,02$), на 20-23 день м.ц. (R_i пр.я.арт.= $0,67 \pm 0,02$, R_i лев.я.арт.= $0,69 \pm 0,04$). Данные различия можно объяснить большим количеством овуляторных циклов в контрольной группе. В случае овуляторного цикла, созревание фолликула и формирование желтого тела сопровождается комплексом сложных сосудистых преобразований. В яичниках преобладают выраженные процессы васкуляризации, что объясняется увеличением не только новообразованных, но и функционирующих капилляров. В результате указанных изменений значительно возрастает объем терминального сосудистого русла овулирующего яичника, что в свою очередь обуславливает снижение резистентности питающих его артерий. Полученные результаты совпадают с мнением Л.И. Титченко, М.А., Чечнева и соавт. (2004г.) [160]. (табл.12, 13)

Таблица 12. Динамика овариального кровотока правого яичника у обследованных девочек в зависимости от фаз менструального цикла. (M±m).

<i>Допплерометрические показатели левого яичника</i>	3-5 день м.ц.		14-16 день м.ц.		20-23 день м.ц.	
	<i>Основная группа (n=64)</i>	<i>Контрольная группа (n=61)</i>	<i>Основная группа (n=64)</i>	<i>Контрольная группа (n=61)</i>	<i>Основная группа (n=64)</i>	<i>Контрольная группа (n=61)</i>
S/D	4,06±0,41	4,36±0,51	4,02±0,21	4,0±0,4	4,01±0,04	3,9±0,5
Ri	0,69±0,02*	0,76±0,02	0,66±0,01	0,62±0,03	0,67±0,02*	0,54±0,0
Pi	1,72±0,11**	2,26±0,23	1,70±0,21	1,69±0,2	1,71±0,19	1,49±0,1

Примечание: n-количество наблюдений в группе, ** - значимое различие показателей между группами (p<0,01), * - (p<0,05)

Таблица 13. Допплерометрические данные кровоснабжения левого яичника у девочек-подростков . (M±m)

<i>Допплерометрические показатели левого яичника</i>	3-5 день м.ц.		14-16 день м.ц.		20-23 день м.ц.	
	<i>Основная группа (n=64)</i>	<i>Контрольная группа (n=61)</i>	<i>Основная группа (n=64)</i>	<i>Контрольная группа (n=61)</i>	<i>Основная группа (n=64)</i>	<i>Контрольная группа (n=61)</i>
S/D	4,64±0,71	4,72±0,34	4,6±0,52	4,25±0,5	4,62±0,41	4,0±0,43
Ri	0,70±0,03*	0,76±0,02	0,68±0,02	0,66±0,05	0,69±0,0*	0,59±0,02
Pi	1,92±0,20	2,04±0,17	1,72±0,11	1,70±0,25	1,78±0,15	1,64±0,17

Примечание: n-количество наблюдений в группе, * - значимое различие показателей между группами (p<0,05).

Комплексное ультразвуковое исследование внутренних половых органов в группе девочек-подростков со ЗВУР при рождении показало отличие признаков полового созревания от таковых среди девочек-подростков с нормальной массой тела при рождении. Эхографическую картину при ЗВУР отличают такие признаки, как уменьшение толщины тела матки, увеличение длины шейки матки по отношению к телу матки, уменьшение средней толщины эндометрия, снижение овариального объема и фолликулярного аппарата яичников. Данные показатели свидетельствуют о гипофункции органа, что может отражаться в большей частоте клинических проявлений гипоменструального синдрома у девушек основной группы. Допплерометрическое исследование показало нарушение скорости кровотока, изменение индексов резистентности в маточной и яичниковой артериях в группе девочек-подростков со ЗВУР при рождении. При динамической овариальной доплерометрии в течение менструального цикла выявлен монотонный ритм индексов резистентности среди девочек основной группы, что свидетельствует об ановуляции. Данные изменения можно истолковать как реакцию сосудистой сети органов на уменьшение размеров яичников и снижение фолликулогенеза, так как установлено, что созревание фолликула сопровождается комплексом сложных сосудистых преобразований. Таким образом, можно сделать вывод, что у девочек со ЗВУР при рождении в пубертатном периоде происходит отставание темпов роста и развития матки. На основании эхоструктуры яичников выявлена умеренно выраженная функциональная фолликулярная недостаточность. Данные ультразвуковых исследований, так же как и гормональных исследований, подтверждают факт о формировании признаков гипогонадизма у девочек основной группы.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНУЮ ГИПОТРОФИЮ.

5.1. Прогнозирование нарушений овариального резерва на основании анамнеза матерей (от предгавидарной подготовки до раннего неонатального периода).

Метод прогноза нарушений формирования репродуктивного потенциала у девочек-подростков с задержкой внутриутробного развития при рождении основан на математическом моделировании данного состояния, выведении решающего правила прогноза формирования ЗВУР и отдаленного прогноза возникновения нарушений формирования репродуктивного потенциала у девочек-подростков с задержкой внутриутробного развития, на трех этапах:

5.1.1. Этап предгавидарной подготовки.

При изучении особенностей соматического и акушерско-гинекологического статуса женщин выявлены достоверно изменяющиеся параметры. Методом пошагового дискриминантного анализа проведено сравнение обучающей и контрольной выборки относительно распространенности факторов риска возникновения ЗВУР и развития нарушений О.Р. в пубертате. Для построения правила прогноза проведен дискриминантный анализ и выявлены информативные маркеры прогнозирования формирования ЗВУР на предгавидарном этапе. К ним относятся:

1. Возраст мужа
2. Бронхо-легочная патология матери
3. Простудные заболевания матери
4. Дисменорея
5. Предгавидарная подготовка
6. Пятая и более по счету беременность

Данные о стандартизованном уровне информативности параметров, отражающем диагностическую ценность признака в правильной классификации обучающей выборки, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Стандартизированный уровень информативности факторов риска формирования ЗВУР на предгравидарном этапе.

Факторы риска	Стандартизир. уровень информ-ти.
1. Возраст мужа	28%
2. Бронхо-легочная патология матери	4,2%
3. Простудные заболевания матери	43%
4. Дисменорея	4%
5. Предгравидарная подготовка	24%
6. Пятая и более по счету беременность	45%

Коэффициенты дискриминантной функции прогноза формирования ЗВУР на предгравидарном этапе представлены в таблице 2.

Таблица 2. Нестандартизированные коэффициенты дискриминантной функции прогноза риска формирования ЗВУР.

Факторы риска (Y_i)	Коэф-т дискриминантной функции (K_i)
1. Возраст мужа	0,04 (Y8)
2. Бронхо-легочная патология матери	0,18 (Y29)
3. Простудные заболевания матери	1,35 (Y38)
4. Дисменорея	0,22(Y48)
5. Предгравидарная подготовка	-0,20(Y57)
6. Пятая и более по счету беременность	1,71(Y65)
Константа	0,14

Таким образом, 1 правило прогноза имеет следующий вид:

$$D = \sum Y_i \times K_i$$

$$D = 0,04 \times Y8 + 0,18 \times Y29 + 1,35 \times Y38 + 0,22 \times Y48 - 0,20 \times Y57 + 1,71 \times Y65 + 0,14$$

Где Y_i 1, 2.....6 – факторы риска (при выявлении данного фактора риска $Y_i=1$, при его отсутствии $Y_i=0$),

K_i 1,2.....6 – значения коэффициента дискриминантной функции.

Если $D>0$, то у данной женщины высока вероятность рождения ребенка с ЗВУР.

Разработанный метод позволяет с вероятностью 87% определить принадлежность анализируемого случая к группе риска по рождению ребенка со ЗВУР (чувствительность алгоритма распознавания ЗВУР), с вероятностью 96,4% - отсутствие риска рождения ребенка со ЗВУР (специфичность). На выборке из 50 матерей девочек со ЗВУР (основная ретроспективная группа) вероятность правильного прогноза составила 93% (эффективность).

5.1.2. Этап настоящей беременности.

Анализируя данные акушерского и гинекологического анамнеза женщин, родивших девочек со ЗВУР, а также особенности течения настоящей беременности, нами выявлены следующие достоверные отличия :

1. Угроза прерывания в предыдущих беременностях
2. ЗВУР в предыдущих беременностях
3. Угроза невынашивания при настоящей беременности
4. ОРВИ при беременности
5. Дисменорея
6. Простудные заболевания в анамнезе
7. Патология бронхо-легочной системы

Данные о стандартизованном уровне информативности параметров, отражающем диагностическую ценность признака в правильной классификации обучающей выборки, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Стандартизированный уровень информативности факторов риска формирования ЗВУР при настоящей беременности.

Факторы риска	Стандартизир. уровень информ-ти.
1. Угроза прерывания в предыдущих беременностях	1,7%
2. ЗВУР в предыдущих беременностях	-25,2%
3. Угроза невынашивания при настоящей беременности	15,5%
4. ОРВИ при беременности	20,2%
5. Дисменорея	2%
6. Простудные заболевания в анамнезе	31,5%
7. Патология бронхо-легочной системы	5,7%

Для разработки профильной модели прогноза распознавания ЗВУР проведен дискриминантный анализ нижеперечисленных маркеров. Вычислив информативность признаков, отражающих изменения в классах наблюдения, проведено построение алгоритма решающего правила распознавания ЗВУР. На основании их использования разработано правило прогноза рождения ребенка с ЗВУР при настоящей беременности

Коэффициенты дискриминантной функции прогноза формирования ЗВУР при настоящей беременности представлены в таблице 4.

Таблица 4. Нестандартизированные коэффициенты дискриминантной функции прогноза риска формирования ЗВУР.

Факторы риска (Y_i)	Коэф-т дискриминантной функции (K_i)
1. Угроза прерывания в предыдущих беременностях	0,16(Y77)
2. ЗВУР в предыдущих беременностях	2,54(Y81)
3. Угроза невынашивания при настоящей беременности	0,74(Y103)
4. ОРВИ при беременности	0,96(Y107)
5. Дисменорея	0,1(Y48)
6. Простудные заболевания в анамнезе	1,7(Y38)
7. Патология бронхо-легочной системы	0,41(Y290)
Константа	-1,68

Таким образом, 2 правило прогноза имеет следующий вид:

$$D = \sum Y_i \times K_i = 0,16 \times Y_{77} + 2,54 \times Y_{81} + 0,74 \times Y_{103} + 0,96 \times Y_{107} + 0,1 \times Y_{48} + 1,7 \times Y_{38} + 0,41 \times Y_{29} - 1,68$$

Где Y_i 1, 2,.....7 – факторы риска (при выявлении данного фактора риска $Y_i=1$, при его отсутствии $Y_i=0$),

K_i 1,2,.....7 – значения коэффициента дискриминантной функции.

При $D > 0$, высока вероятность рождения ребенка с ЗВУР у данной беременной женщины.

Разработанный метод позволяет с вероятностью 79,17% определить принадлежность анализируемого случая к группе риска по рождению ребенка со ЗВУР (чувствительность алгоритма распознавания ЗВУР), с вероятностью 82,14% - отсутствие риска рождения ребенка со ЗВУР (специфичность). На выборке из 50 матерей девочек со ЗВУР (основная ретроспективная группа) вероятность правильного прогноза составила 80,77% (эффективность).

5.1.3. Этап раннего неонатального периода.

В результате проведенного анализа состояния новорожденных девочек со ЗВУР были выявлены достоверные признаки, изменение которых может повлиять на формирование их репродуктивного здоровья в будущем.

1. Сочетанная гипоксия
2. ОРВИ при рождении
3. Гипертензионный синдром
4. Миотонический синдром
5. Транзиторные метаболические нарушения

Данные о стандартизованном уровне информативности параметров, отражающем диагностическую ценность признака в правильной классификации обучающей выборки, представлены в таблице 5.

Таблица 5. Стандартизированный уровень информативности параметров для отдаленного прогноза риска нарушений репродуктивного здоровья девочек с ЗВУР в будущем.

Факторы риска	Стандартизов. уровень информативности.
1. Сочетанная гипоксия	37,3%
2. ОРВИ при рождении	-6,5%
3. Гипертензионный синдром	13,5%
4. Миотонический синдром	21,3%
5. Транзиторные метаболические нарушения	24%

Проведен дискриминантный анализ вышеперечисленных параметров. Вычислив информативность признаков, отражающих изменения в группах наблюдения, проведено построение алгоритма решающего правила отдаленного прогноза риска нарушений репродуктивного здоровья девочек с ЗВУР в будущем. Коэффициенты дискриминантной функции прогноза

нарушений репродуктивного здоровья девочек с ЗВУР в будущем представлены в таблице 6.

Таблица 6. Нестандартизированные коэффициенты дискриминантной функции прогноза риска формирования ЗВУР.

Факторы риска (Y_i)	Коэф-т дискриминантной функции (K_i)
1. Сочетанная гипоксия	$2.0 \times Y_{170}$
2. ОРВИ при рождении	$0.41 \times Y_{177}$
3. Гипертензионный синдром	$0.80 \times Y_{181}$
4. Миотонический синдром	$1.21 \times Y_{182}$
5. Транзиторные метаболические нарушения	$1.79 \times Y_{183}$
Константа	-1.16

Таким образом, 3 правило прогноза имеет следующий вид:

$$D = \sum Y_i \times K_i = 2.0 \times Y_{170} - 0.41 \times Y_{177} + 0.80 \times Y_{181} + 1.21 \times Y_{182} + 1.79 \times Y_{183} -$$

1.16

Где Y_i 1, 2,.....5 – факторы риска (при выявлении данного фактора риска $Y_i=1$, при его отсутствии $Y_i=0$),

K_i 1,2,.....5– значения коэффициента дискриминантной функции.

На основании данного правила выделились три группы новорожденных девочек:

В первой группе, если $D > 0,72$ то у девочки, особенно рожденной с ЗВУР, высока вероятность угрозы нарушений репродуктивного здоровья в будущем..

Вторую группу составили показатели в пределах $-0,37 < D < 0,72$. При данных условиях – девочка попадает в группу риска и требует наблюдения с раннего возраста.

Если $D < -0,37$ то в будущем у такой девочки должна сформироваться нормальная репродуктивная функция.

Разработанный метод позволяет с вероятностью 92.85 % определить принадлежность анализируемого случая к группе риска по формированию нарушений репродуктивного здоровья у новорожденных девочек в будущем (чувствительность алгоритма отдаленного прогноза формирования нарушений О.Р.), с вероятностью 76 % - отсутствие риска формирования нарушения репродуктивного потенциала в будущем(специфичность). На выборке из 50 новорожденных девочек со ЗВУР (основная ретроспективная группа) вероятность правильного прогноза составила 84,9% (эффективность).

Выявленные ретроспективно параметры прогнозирования возможных нарушений репродуктивной функции у новорожденных девочек в будущем определили целесообразность поиска проспективных методов обследования данной категории девочек в пубертате с целью более точной диагностики снижения О.Р.

5.2. Прогнозирование нарушений овариального резерва у девочек в пубертатном периоде.

В соответствии с задачей разработать метод и критерии прогноза нарушений формирования репродуктивного потенциала у девочек-подростков с задержкой внутриутробного развития, проведена разработка правила прогноза с учетом особенностей физического и полового развития. Выявление особенностей полового развития и прогнозирование нарушений О.Р. в пубертате проведено на основании показателей уровней ингибинов, гормонального профиля, эхографических параметров и гемодинамики репродуктивной системы.

При изучении особенностей гормонального профиля выявлены достоверно изменяющиеся параметры. Методом пошагового дискриминантного анализа проведено сравнение основной и контрольной выборки относительно

распространенности факторов риска развития нарушений О.Р. в пубертате. Для построения правила прогноза проведен дискриминантный анализ и выявлены информативные маркеры прогнозирования снижения О.Р. К ним относятся уровни яичниково-гипофизарных гормонов и яичниковых пептидов в сыворотке крови на 3-5 день менструального цикла:

1. ФСГ
- 2 - ПРГ
- 3 - Тестостерон
- 4 – ингибин-А
- 5 – ингибин-В
- 6 – а/о АТ

Данные о стандартизированном уровне информативности параметров, отражающем диагностическую ценность признака в правильной классификации обучающей выборки, представлены в таблице 7.

Таблица 7. Стандартизированный уровень информативности факторов риска снижения овариального резерва в пубертатном возрасте.

Факторы риска	Стандартизир. уровень информ-ти.
ФСГ, мМЕ/л	29,4%
Прогестерон, нмоль/л	7,4%
Тестостерон, нмол/л	16,9%
Ингибин-А, пг/мл	13,4%
Ингибин-В, пг/мл	17,5%
Антиовариальные АТ	12,9%

Коэффициенты дискриминантной функции прогноза формирования ЗВУР на предгравидарном этапе представлены в таблице 8.

Таблица 8. Нестандартизированные коэффициенты дискриминантной функции прогноза риска снижения овариального резерва в пубертатном возрасте.

Факторы риска (Y _i)	Коэф-т дискриминантной функции (K _i)
1.ФСГ, мМЕ/л	0,27(Y ₁)
2.Прогестерон, нмоль/л	0,017(Y ₂)
3.Тестостерон, нмол/л	0,43(Y ₃)
4.Ингибин-А, пг/мл	0,03(Y ₄)
5.Ингибин-В, пг/мл	0,01(Y ₅)
6.Антиовариальные АТ	0,04(Y ₆)
Константа	-2,94

Опираясь на сравнительную информативность гормональных параметров в прогнозе формирования репродуктивного здоровья, можно произвести расчет значения дискриминантной функции D для конкретного пациента.

Таким образом, 4 правило прогноза имеет следующий вид:

$$D = \sum Y_i \times K_i = 0.27 \times Y_1 + 0,017 \times Y_2 + 0,43 \times Y_3 + 0,03 \times Y_4 + 0,01 \times Y_5 + 0,04 \times Y_6 - 2,94$$

Где - Y_i 1, 2.....6 – факторы риска (при выявлении данного фактора риска Y_i=1, при его отсутствии Y_i=0),

K_i 1,2.....6 – значения коэффициента дискриминантной функции.

Если D<0, то высокий риск нарушений формирования репродуктивного здоровья девочек-подростков в будущем.

Разработанный метод позволяет с вероятностью 85,71% определить принадлежность анализируемого случая к группе риска по прогнозу нарушений формирования репродуктивного здоровья девочек-подростков (чувствительность алгоритма прогноза нарушений репродуктивной функции), с вероятностью 81,25% - отсутствие риска нарушений формирования репродуктивного здоровья в пубертате (специфичность). На выборке из 64 девочек-подростков со ЗВУР при рождении (основная

проспективная группа) вероятность правильного прогноза составила 84,8% (эффективность).

Для оценки состояния репродуктивного потенциала по эхографическим показателям проведен дискриминантный анализ и выявлены информативные ультразвуковые маркеры прогнозирования формирования возможного нарушения репродуктивного здоровья девочек-подростков в будущем.

К ним относятся :

1. S/D в правой маточной артерии
2. Ri в правой маточной артерии
3. Pi в правой маточной артерии
4. S/D в левой маточной артерии
5. диаметр фолликулов правого яичника
6. количество фолликулов в левом яичнике

Данные о стандартизованном уровне информативности параметров, отражающем диагностическую ценность признака в правильной классификации обучающей выборки, представлены в таблице 9.

Таблица 9. Стандартизированный уровень информативности факторов риска снижения овариального резерва в пубертатном возрасте.

Факторы риска	Стандартизиров. уровень информ-ти.
1. S/D в правой маточной артерии	44,6%
2. Ri в правой маточной артерии	14%
3. Pi в правой маточной артерии	-0,78%
4. S/D в левой маточной артерии	42,5%
5. диаметр фолликулов правого яичника	-34,2%
6. количество фолликулов в левом яичнике	-25%

Коэффициенты дискриминантной функции прогноза формирования ЗВУР на предгравидарном этапе представлены в таблице 10.

Таблица 10. Нестандартизированные коэффициенты дискриминантной функции прогноза риска снижения овариального резерва в пубертатном возрасте.

Факторы риска (Y _i)	Коэф-т дискриминантной функции (K _i)
1. S/D в правой маточной артерии	0,24 (X ₉)
2. R _i в правой маточной артерии	2,16(X ₁₂)
3. P _i в правой маточной артерии	-0,01(X ₁₅)
4. S/D в левой маточной артерии	0,23(X ₁₈)
5. диаметр фолликулов правого яичника	-0,32(X ₃₃)
6. количество фолликулов в левом яичнике	- 0,15(X ₄₈)
Константа	-2,60

Таким образом, 5 правило прогноза имеет следующий вид:

$$D = 0,24 \times X_9 + 2,16 \times X_{12} - 0,01 \times X_{15} + 0,23 \times X_{18} - 0,32 \times X_{33} - 0,15 \times X_{48} - 2,60$$

Где Y_i 1, 2,.....6 – факторы риска (при выявлении данного фактора риска Y_i=1, при его отсутствии Y_i=0),

K_i 1,2,.....6 – значения коэффициента дискриминантной функции.

Если D > 0, то имеет место риск нарушения репродуктивного здоровья.

Разработанный метод позволяет с вероятностью 85,71% определить принадлежность анализируемого случая к группе риска по прогнозу нарушений формирования репродуктивного здоровья девочек-подростков

(чувствительность алгоритма прогноза нарушений репродуктивной функции), с вероятностью 100% - отсутствие риска нарушений формирования репродуктивного здоровья в пубертате (специфичность). На выборке из 64 девочек-подростков со ЗВУР при рождении (основная проспективная группа) вероятность правильного прогноза составила 91,17% (эффективность).

Проведено сплошное кагортное контролируемое исследование в ретроспективной и проспективной группах. Обучающая выборка составила 90% обследованных в каждой группе. В ретроспективной группе женщин и их новорожденных 90% составили 106 человек (50 человек в основной группе и 56 в контрольной). В проспективной группе девочек-подростков 90% составили 125 человек (64 девочки основной группы и 61 девочка группы контроля). На 90% выборки рассчитали решающие правила прогноза. Оставшиеся 10% обследованных в каждой группе составили контрольную выборку. В ретроспективной группе женщин и их новорожденных 10% составили 12 человек (6 женщин и их новорожденных в основной группе и 6 в контрольной). В проспективной группе девочек-подростков 10% составили 14 человек (7 девочек основной группы и 7 девочек группы контроля). Решающие правила прогноза проверили на 10% контрольной выборки и получили результаты чувствительности, специфичности и эффективности, соответствующие результатам обучающей выборки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проводя анализ наших исследований, важно отметить особенности состояния здоровья исследуемых групп на всех этапах. Формирование плода с малой массой-процесс, состоящий из многих этиопатогенетических звеньев. По-видимому ЗВУР возникает вследствие воздействия нескольких патологических факторов. Эти факторы позволили выделить из группы беременных тех, кто угрожаем по развитию ЗВУР. Факторы следует делить по времени воздействия на плод на ранние и поздние. К первой группе относятся наследственные нарушения, социально-экономические и бытовые факторы, семейный статус, инфекции и вредные привычки матерей. Как выяснилось, группу высокого риска возникновения ЗВУР составляют молодые женщины в возрасте 27-28 лет. Мы не получили достоверных данных о связи частоты ЗВУР и возраста у беременных старше 35 лет. Рождение детей с малой массой тела отмечается у женщин с более низким экономическим уровнем жизни, из сельских районов. Определенное влияние на развитие беременности и частоту возникновения ЗВУР оказывает уровень образования и профессиональная деятельность. По нашим данным, ЗВУР чаще наблюдается у женщин с более низким уровнем образования и более тяжелыми условиями труда. Вероятно, такие профессиональные вредности, как тяжелый физический труд, увеличивают риск ЗВУР. Важно отметить и тот факт, что дети со ЗВУР чаще рождаются в неполных семьях. Можно предположить, что такое семейное положение оказывает неблагоприятное воздействие на эмоциональное состояние беременной женщины. Интересным явился тот факт, что возраст отцов детей со ЗВУР, гораздо моложе отцов, в семьях которых родились полновесные дети. Можно предположить о меньшей психо-эмоциональной зрелости и социальной состоятельности данной группы мужчин, что возможно влияет на создание низкого уровня защищенности беременной женщины и как следствие, на менее благоприятное течение беременности.

Экстрагенитальные заболевания могут оказывать влияние на рост и развитие плода. В нашем исследовании бронхо-легочная патология заняла ведущее место в структуре экстрагенитальной патологии. Хронические заболевания бронхов и легких являются потенциальными факторами риска возникновения ЗВУР, так как могут вызывать хроническую гипоксию и метаболические нарушения в организме матери. Результаты нашего исследования показали, что ЗВУР чаще диагностируется у беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Более, чем в 2 раза риск ЗВУР увеличивается при наличии в анамнезе данных о рождении детей с малой массой тела. При анализе анамнестических особенностей беременных, у которых в ходе пренатального обследования диагностирована ЗВУР, достоверно чаще выявились нарушения менструальной функции по типу дисменореи, гиперполименорреи. Кроме того, в анамнезе имеются указания на вторичное бесплодие у женщин, родивших девочек со ЗВУР. У беременных со ЗВУР акушерский анамнез оказался отягощен и зарегистрированы осложнения предыдущих беременностей в виде угрозы прерывания и развития ФПН. Важно отметить, что частота ЗВУР связана с наличием операции кесарево сечение в анамнезе. Риск развития ЗВУР после операции кесарево сечение может быть связан с определенной несостоятельностью рубца на матке и локализацией плаценты по передней стенке. Это, по-видимому, влечет морфологические изменения стенки матки, приводящие к нарушению маточно-плацентарного кровотока.

Как выяснилось, различные осложнения беременности оказывают непосредственное влияние на увеличение частоты ЗВУР. Беременные со ЗВУР с первого триместра имели проявления прерывания. Это осложнение можно расценить как симптом нарушения общей адаптации организма женщины к беременности. На его фоне нередко развиваются метаболические сдвиги, которые оказывают влияние на развитие фето-плацентарного комплекса. К одной из наиболее частых причин фетоплацентарной недостаточности и ЗВУР следует отнести гестозы. По нашим наблюдениям, у

беременных со ЗВУР чаще регистрировалась средняя степень тяжести гестоза. При гестозе возникает сдвиг в системе центральной и периферической гемодинамики, изменения реологических свойств крови, гемокоагуляции, микроциркуляции. Данные изменения приводят к выраженным нарушениям маточно-плацентарного кровотока и развитию фетоплацентарной недостаточности. При длительном течении гестоза в плаценте формируются морфологические изменения, характеризующиеся уменьшением ее массы и размеров, интенсивной коллагенизацией концевых ворсинок, отложением фибриноида на их поверхности, увеличением количества синцитиальных узелков с признаками дистрофии. Возникновение нарушения газообмена, транспорта питательных веществ и метаболизма приводят к ЗВУР. Данных за наличие тяжелой степени гестоза у беременных со ЗВУР в нашем исследовании не получено.

Анализируя состояние здоровья новорожденных девочек со ЗВУР, становится очевидно, что дети, рождённые с задержкой внутриутробного развития, это категория пациентов, имеющих перинатальную гипоксию, преимущественно сочетанного характера. Хроническая гипоксия диагностирована у девочек со ЗВУР в два раза чаще, чем в контрольной. Согласно полученным данным, наиболее часто регистрируемой патологией у детей, родившихся со ЗВУР, оказались перинатальные поражения ЦНС. В структуре ПП ЦНС лидировали гипоксически-ишемические поражения. Ведущим синдромом поражения ЦНС был синдром угнетения и вегетовисцеральных расстройств.

Следствием этих нарушений явились проявления гипертензионного и миотонического синдромов, а также транзиторные метаболические нарушения. Хроническая гипоксия, обменные нарушения могут оказывать существенное влияние на деятельность сердечно-сосудистой системы, которая является жизнеобеспечивающей и отвечает за адаптационно-приспособительные реакции во всех органах и тканях организма. В три раза чаще у новорожденных со ЗВУР выявлена анемия, в два раза чаще

встречалась гипербилирубинемия и внутриутробная инфекция, чем у новорожденных с нормальными росто-весовыми показателями.

Важно отметить, что процент убыли массы тела на третьи сутки в группе новорожденных с нормальной массой тела при рождении превышал таковой в основной группе. Данный феномен вероятно можно объяснить тем, что в период внутриутробного развития в условиях субкомпенсированной ФПН происходит ускорение созревания органов и тканей плода, чтобы сократить время внутриутробного развития, или предполагается консервация нутриентов путем уменьшения скорости роста тела, но увеличения темпов отложения энергетических субстратов. Вероятно, данный экономичный тип расходования энергии сохраняется и в раннем послеродовом периоде.

Таким образом, факторы, приводящие к дефициту массы тела внутриутробно, способны стойко изменить морфофизиологические показатели организма девочки после рождения, в первую очередь вызвать нейроэндокринный и метаболический дисбаланс.

По нашим наблюдениям, адаптационный период у обследованных новорождённых со ЗВУР протекал более напряжённо. Гипоксия во время беременности и родов способствовала тому, что часть детей (16%) нуждалась в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН), и в респираторной поддержке. Остальным детям (64%) оказывалась помощь в ПИН – палате интенсивного наблюдения отделения физиологии и патологии новорождённых, и для 40% девочек осуществлялся ранний перевод в систему «Мать и дитя» отделения патологии новорождённых и ранней реабилитации. Все дети контрольной группы были выписаны домой в обычные сроки.

Акт родов – самое яркое проявление адаптационных возможностей ребёнка. По классическому определению Ганса Селье, это «самое короткое и самое опасное путешествие в жизни».[153] А для детей со ЗВУР, даже нормальное течение родового акта может быть травматичным, осложняться асфиксией и родовыми повреждениями По данным нашего исследования,

девочки основной группы оказались более подвержены родовой травме, в отличие от контрольной. В основной группе достоверно чаще зафиксирована сочетанная гипоксия, что говорит о хроническом внутриутробном течении гипоксии, которая усугубляется в родах.

При анализе характера родов у матерей, родивших детей со ЗВУР, было выявлено следующее. При ЗВУР большинство детей (70%) родились оперативным путём, количество плановых и экстренных кесаревых сечений составили примерно равные доли. Операция кесарева сечения во всех случаях проводилась в интересах плода.

Основная часть детей из основной и контрольной групп были приложены к груди в родовом блоке в течение первых 30 минут (80% и 96%). Сохранялся достаточно высокий удельный вес естественного вскармливания в первые сутки постнатального периода. К моменту выписки из роддома количество детей основной группы, оказавшихся на искусственном вскармливании составило 44%. Можно констатировать тот факт, что неблагоприятное течение внутриутробного периода ведет к дальнейшему неблагоприятному, нефизиологическому взаимодействию ребенка с матерью в постнатальном периоде, что может привести к усугублению патологического развития детского организма в дальнейшем. Отсутствие грудного вскармливания у таких девочек является продолжением «порочного круга» - больной ребенок – больная мать – больной ребенок. Таким образом, факторы, приводящие к дефициту массы тела внутриутробно, способны запустить цепочку патологических процессов, стойко меняющих морфофизиологические показатели растущего организма.

Наши наблюдения выявили и подтвердили наличие причин развития ЗВУР во всех условно выделенных четырех группах факторов риска: материнских, плацентарных, социально-биологических и плодовых.

Изучая особенности адаптации и течения неонатального периода у девочек, рожденных со ЗВУР, можно предположить у них в более позднем возрастном периоде склонность к развитию признаков постгипоксической

энцефалопатии. Учитывая наличие энергетической недостаточности, длительного транзиторного иммунодефицита, для таких девочек закономерной особенностью может являться низкое напряжение кислорода в тканях, разной степени выраженности гипоксия, ацидоз. У таких девочек потребность в кислороде и длительность приспособительных реакций больше, по сравнению с детьми, рожденными с нормальными антропометрическими данными. При адаптации к неблагоприятным условиям внутриутробного развития плод реализует филогенетически более древнюю стратегию адаптации – стратегию толерантности, которая характеризуется минимизацией функций, снижением интенсивности катаболизма, энергозатрат, потребления кислорода. В результате этого замедляются темпы реализации генетической программы развития функций, в том числе и репродуктивной.. У таких девочек при рождении выявляется отставание созревания в равной степени всех функциональных систем. В отношении адаптационных возможностей систем и отдельных органов у девочек, рождённых со ЗВУР, наиболее благоприятное положение представляется для максимально жизненноважных сердечно-сосудистой и нервной систем. Репродуктивная система в таких условиях может развиваться по остаточному принципу. Согласно концепции «дистрофического синдрома», характеризующегося уменьшением массы всех внутренних органов, для новорождённых девочек со ЗВУР характерной особенностью также может являться синдром дизадаптации репродуктивной системы, который будет реализоваться клинически в период пубертата, то есть максимального функционального напряжения созревающей репродуктивной системы.

Возможной причиной подобных расстройств может являться и повреждение регуляторных центров подкорковых структур и ствола головного мозга в результате перенесенной гипоксии, что нарушает нейровегетативный контроль за репродуктивной системой девочки. Данные

нарушения никак не проявляя себя в раннем детстве, реализуются в периоде пубертата.[109]

Способность к повышению функциональной активности репродуктивной системы в ответ на стресс пубертатного периода у девочек со ЗВУР может практически отсутствовать. Репродуктивная система в период роста и созревания вынуждена функционировать в условиях минимальной резервной способности.

При ЗВУР перераспределение кровоснабжения плода осуществляется от сомы (мышц, кожи, скелета) к плаценте, нервной ткани (головному мозгу, мозжечку и стволу головного мозга), миокарду и надпочечникам, за счет «обкрадывания» иных органов плода, в том числе и репродуктивной системы. Интенсивно растущие органы репродуктивной системы не могут оказаться полностью свободными от влияния неблагоприятных воздействий, связанных с алиментарным дефицитом и гипоксией. Из этого можно предположить, что дефицит массы тела при рождении может сочетаться со снижением количества клеток миометрия, эндометрия и гонад.

Проведенное обследование показало, что девочки с внутриутробно перенесенной гипотрофией в пубертатном периоде имеют особенности физического и полового развития. В позднем пубертате у девочек со ЗВУР при рождении выявлено отставание в росте на фоне тенденции к снижению массы тела. Анализ полученных нами данных показал, что снижение среднего балла полового развития у девочек основной группы получено в связи с высокой частотой нарушений менструального цикла, преобладанием гипоменструального синдрома и более длительным периодом становления регулярных менструаций. Отсутствие стереотипа менструальной функции является, по нашему мнению, прогностически неблагоприятным признаком, т.к. с современных позиций становление менструальной функции рассматривается как ключевой признак полового развития и отражает результат синхронного взаимодействия центральных регулирующих механизмов и периферических органов-мишеней.[161, 162]

Очевиден факт, что у человека большинство паренхиматозных органов, в числе которых и репродуктивная система, в постнатальном периоде растет параллельно с ростом тотальных размеров тела, что особенно отчетливо проявляется на первом году жизни ребенка. Несмотря на то, что при благоприятных условиях постнатального развития возможна реализация «наверстывающего» роста массы паренхиматозных органов в течение первого года жизни, подобно тому, как это имеет место в случае «наверстывающего» роста тотальных размеров тела, компенсация дефицита массы миометрия и яичниковой ткани у девочек с малой массой тела и нарушением внутриутробного развития не означает полного восстановления дефицита тканевых структур этих органов, так как период естественной гиперплазии мышечных волокон матки и яичниковой ткани завершается к моменту рождения ребенка, что предопределяет детерминированность этих структурных единиц. Из сказанного также следует, что компенсаторный «наверстывающий» рост гонад, реализующийся преимущественно за счет гипертрофии в условиях дефицита структурных элементов, может приводить к формированию диспропорций и структурных нарушений. Об этом свидетельствуют выявленные нами гипоплазия матки, эндометрия и уменьшение овариального объема у девочек основной группы по данным ультразвукового исследования, а также клинико-анамнестические данные нарушений менструальной функции.

Несмотря на то, что компенсаторные механизмы в условиях антенатального стресса направлены на защиту головного мозга плода, полученные данные говорят о том, что в условиях ЗВУР головной мозг не является абсолютно интактным. По нашим наблюдениям можно предположить, что у новорождённых со ЗВУР изменения могут происходить и в нервной системе. Об этом может свидетельствовать преобладание перенесенной интранатально сочетанной гипоксии в группе новорожденных со ЗВУР, по сравнению с группой контроля. Превышение ишемически-гипоксических поражений ЦНС в полтора раза, гипертензионного синдрома

в девять раз и миотонического синдрома в десять раз у новорожденных девочек основной группы в раннем неонатальном периоде по сравнению с контрольной может быть дебютом неврологических нарушений, и как следствие нейро-вегетативной регуляции в дальнейшем. Делая вывод из всего вышеизложенного, можно предположить, что при ЗВУР у девочек уже внутриутробно создаются предпосылки страдания центрального и периферического звеньев репродуктивной системы. Возможность выявления нарушений формирования репродуктивной функции с большей вероятностью представляется в пубертатном периоде. А пубертатный возраст является первым ответственным этапом всей дальнейшей жизни женщины. Пубертат- важный транзитный период онтогенеза между детством и зрелостью, в течение которого нейроэндокринная перестройка организма сопровождается физическими, психическими и социальными изменениями [163,164]. Полученные данные не противоречат существующему мнению о вкладе пренатальной и интранатальной гипоксии на процесс становления гипоталамо-гипофизарной системы у девочек со ЗВУР при рождении.[152 ,165, 166]

В пубертатном возрасте уже к 15-16 годам две трети менструальных циклов становятся овуляторными и происходит постепенный переход к зрелому типу функционирования репродуктивной системы. Поэтому, оценивая состояние репродуктивной системы девочек-подростков, можно предположить прогноз их овариального резерва в репродуктивном возрасте и будущую фертильность. В норме к концу пубертатного периода в репродуктивной системе девочки создаются условия, обеспечивающие полноценное взаимодействие ее центральных и периферических звеньев. Гонадотропное действие гормонов гипофиза реализуется через регуляцию численности и функциональной активности популяции клеток гранулезы фолликулов, достигших ранней антральной стадии. До этого момента рост и развитие фолликулов (от примордиальных до преантральных) находятся под контролем тканевых факторов роста, в том числе ингибинов А и В, и почти

не зависят от уровня гонадотропных гормонов. Уровни овариальных пептидов могут являться более ранним методом диагностики нарушений овариального резерва в пубертате.

В нашем исследовании выявлено достоверное снижение ингибинов А ($p < 0,01$), и ингибинов В ($p < 0,001$) у девочек основной группы. Следовательно снижение уровня ингибинов у данной группы девочек может свидетельствовать о более обедненном фолликулярном пуле, с которым они вступают в пубертат. В результате страдает качество фолликулов и может снижаться их чувствительность к стимуляции ФСГ. Что в конечном итоге может приводить к отсутствию созревания овуляторных фолликулов. Дело в том, что фолликулы, имеющие меньший порог чувствительности к ФСГ и большее содержание эстрогенов в фолликулярной жидкости, оказываются большего диаметра, чем их окружение со сниженной чувствительностью к ФСГ. До овуляции сохраняются фолликулы, диаметр которых в течение всего периода развития превышал критический размер (5-6мм), разделяющий растущие и атрезирующие фолликулы. Фолликулы с диаметром меньше критического атрезируют, а с диаметром больше критического – растут. Анализ полученных данных показывает различия в объеме яичников и количестве антральных фолликулов в них. Следовательно, выявленное снижение критического размера антральных фолликулов и количественного состава фолликулярного аппарата у девушек с внутриутробной гипотрофией может привести к снижению или отсутствию адекватного ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами овуляцией. Другими словами, результаты исследований могут свидетельствовать о формировании сниженного овариального резерва у девочек с внутриутробной гипотрофией. Об этом же свидетельствует преобладание ановуляторных циклов у девушек основной группы. В результате динамического ультразвукового исследования яичников в разные фазы менструального цикла у девочек со ЗВУР при рождении на 14-16 день выявлено наличие доминантного фолликула диаметром до 17-18 мм вдвое меньше, по сравнению с группой

контроля ($p < 0,05$). Ановуляторные циклы зарегистрированы у 78% девочек основной группы. ($4,68 \pm 0,25\%$). Для основной группы более характерна ультразвуковая картина атрезии фолликулов.

Выявленные изменения гормонального статуса у девочек со ЗВУР при рождении коррелируют с данными, полученными при проведении УЗИ органов малого таза. По результатам гормонального исследования девочек-подростков, в основной группе имелось достоверное снижение уровня ФСГ и тестостерона ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой в первую фазу менструального цикла ($p < 0,01$). Прогестерон определялся во вторую фазу цикла и был достоверно снижен у девочек основной группы, хотя показатели укладывались в пределы возрастных норм ($p < 0,001$). По данным исследования снижение половых стероидов и ФСГ у девочек-подростков с внутриутробной гипотрофией свидетельствует о возможном развитии гипогонадизма и формировании ановуляторных циклов.

У детей с гипотрофией выявлены расстройства микроциркуляции в виде четкой тенденции к спастическому состоянию периферических сосудов. Общность механизмов развития фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода выражается в нарушении функции эндотелия сосудов плацентарного ложа, плаценты и сосудов плода. Вероятно, тенденция к спастическому состоянию сосудов, кровоснабжающих гонады, сохраняется и до пубертатного периода. Об этом свидетельствует повышение индексов резистентности в маточных артериях у девушек основной группы. Длительно существующая ишемия усугубляет гиподисфункцию гонад в период их созревания и роста. В результате гипоксия также может способствовать развитию преждевременной яичниковой недостаточности. Повышение сосудистого сопротивления в маточных артериях нарушает условия гемодинамики в системе маточной артерии, что в свою очередь, приводит к повреждению процесса функционального развития эндометрия и тем самым может со временем препятствовать его оптимальной

готовности к имплантации в будущем. Эту гипотезу подтверждает выявленное по УЗИ уменьшение М-ЭХО у девочек основной группы.

Допплеровское исследование выявило снижение индексов резистентности кровотока в интраовариальных сосудах. Такая картина может происходить при формирующемся СПКЯ на начальных стадиях, по данным зарубежных и отечественных авторов. [113, 170, 171, 172, 173,174, 175, 176]. Полученные данные показывают, что по мере ухудшения показателей внутрияичниковой гемодинамики клинические и эндокринные расстройства при СПЯ становятся более заметными и нарушения менструального цикла становятся более тяжелыми. В течение пубертатного периода морфология яичника может развиваться от нормальной мультикистозной до периферической, а затем диффузной кистозной формы. При сохранении нарушенного кровоснабжения в яичниках это может спровоцировать начало ранней стадии СПЯ. Из клинической практики известно, что яичники и при небольших размерах могут классифицироваться как поликистозные, на основании гистологических и биохимических исследований. Кроме того, аменорея и увеличение объема яичников при СПЯ развивается со временем у пациенток более старшего возраста, у которых наблюдаются более высокие значения сосудистого сопротивления в маточных артериях и более низкие значения в интраовариальных артериях. Таким образом можно предположить развитие с возрастом СПЯ у девочек с ЗВУР при рождении. Все девушки с формирующимся СПКЯ должны быть включены в группу риска по развитию первичного бесплодия на фоне хронической ановуляции.[109.]

Лучшее кровоснабжение в яичниках у основной группы девочек также может быть направлено на компенсацию сниженного маточного кровотока в этой группе. Со временем, в случае отсутствия компенсации маточного кровотока может происходить снижение перфузии гонад, поскольку кровоснабжение яичников наполовину осуществляется яичниковыми веточками маточных артерий и наоборот. Как уже говорилось выше, кровотоков в яичниках характеризуется более низким сосудистым

сопротивлением в первую фазу менструального цикла у девочек основной группы в отличие от контрольной ($p < 0,01$). Однако, в течение всего менструального цикла в основной группе индекс резистентности остается примерно на одном уровне, что характерно для ановуляторного цикла. В контрольной же группе отмечается тенденция к снижению сосудистого сопротивления, то есть, улучшение овариального кровотока во вторую фазу цикла. Данные различия объясняются большим количеством овуляторных циклов в контрольной группе. В овулирующем яичнике значительно возрастает объем терминального сосудистого русла, что в свою очередь обуславливает снижение резистентности питающих его артерий.

Таким образом, уровень кровоснабжения гонад, объем яичников, число антральных фолликулов и их диаметр, уровень ингибинов и уровень половых гормонов отражают функциональное состояние репродуктивной системы девочек в пубертате. Коррелируя между собой, эти методы могут применяться для оценки параметров овариального резерва у девушек в пубертатном периоде с целью прогнозирования его снижения в репродуктивном возрасте. Девушки, родившиеся с внутриутробной гипотрофией составляют группу риска по снижению овариального резерва и развитию нарушений репродуктивной функции в будущем.

Учитывая многообразие и неравноценный вклад различных факторов риска в генез нарушений репродуктивной функции у подростков, нами были разработаны правила прогноза риска нарушений овариального резерва в пубертатном возрасте.....Математические модели прогноза были сформированы на обучающей выборке из 50 женщин, родивших девочек со ЗВУР и их новорожденных дочерей и 56 женщин, родивших девочек с нормальной массой тела (ретроспективная группа наблюдения), а также из 64 девочек-подростков со ЗВУР при рождении и 61 девочки с нормальной массой тела при рождении (проспективная группа наблюдения). Метод сочетал клиничко-анамнестическую оценку факторов риска рождения детей со ЗВУР на разных этапах (от предгравидарной подготовки до периода

новорожденности), данные гормонального, биохимического и ультразвукового исследования репродуктивной системы девочек проспективной группы наблюдения. Интерпретация степени риска проводилась с учетом центра группировки дискриминантной функции. Вероятность правильного прогноза, проверенная на «независимой» контрольной выборке из 12 женщин и их новорожденных ретроспективной группы и 14 девочек пубертатного периода проспективной группы, составила от 84,8% до 91,17%.

В современном обществе проблема бесплодия является очень актуальной. Нашими исследованиями подтвержден неблагоприятный прогноз по формированию снижения овариального резерва и развитию преждевременной недостаточности яичников у девочек со ЗВУР при рождении. Данные нарушения являются предпосылкой для первичного бесплодия в репродуктивном возрасте. Своевременное выявление факторов риска снижения овариального резерва у подростков направлено на разработку методов сохранения репродуктивного потенциала.

В результате проведенных исследований нами предложены алгоритмы наблюдения и критерии прогнозирования рождения девочек со ЗВУР и отдаленного прогноза у них нарушений репродуктивной системы. (рис. 1, 2)

Прогнозирование рождения детей со ЗВУР

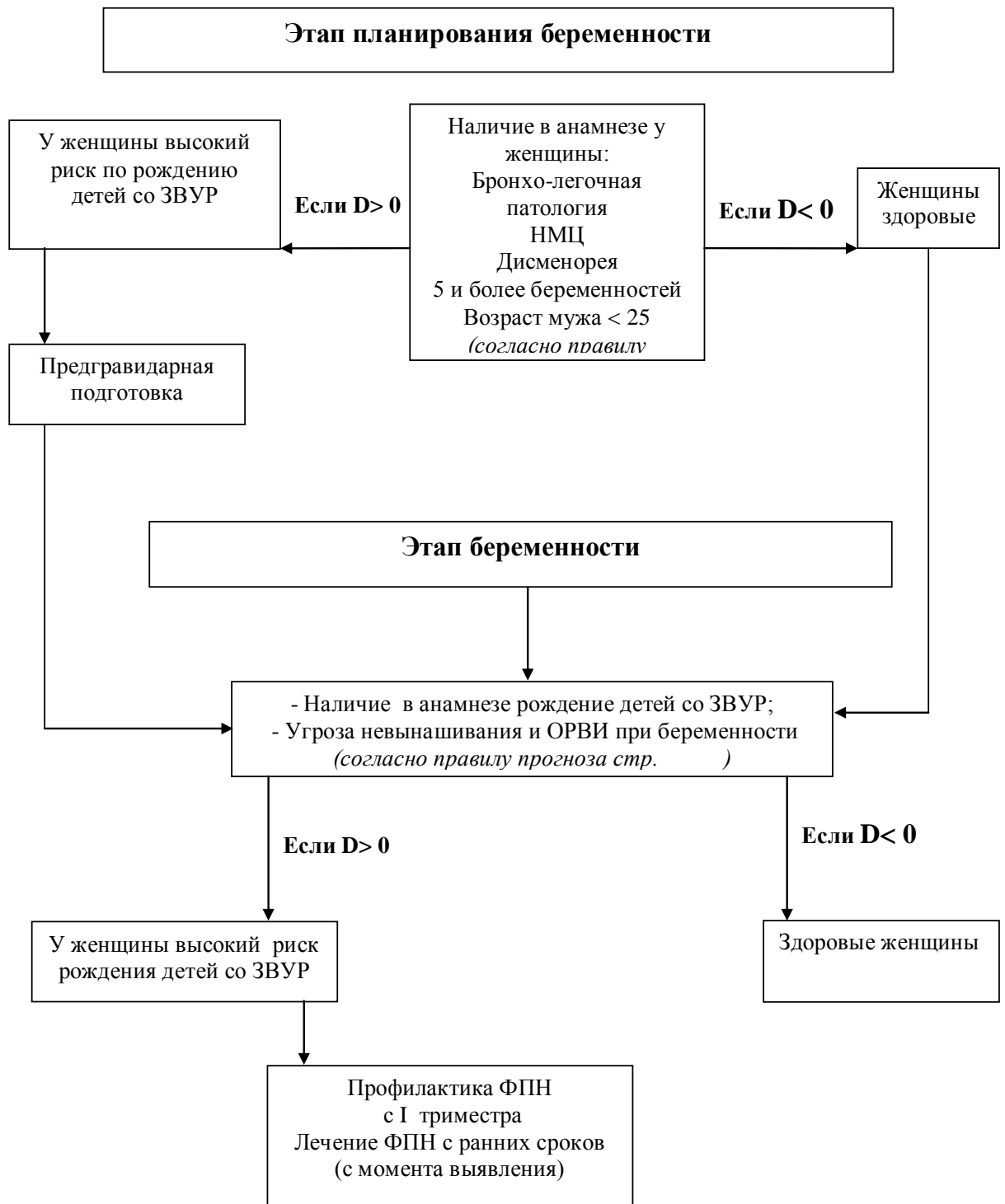


Рис.1 Прогноз риска рождения детей со ЗВУР

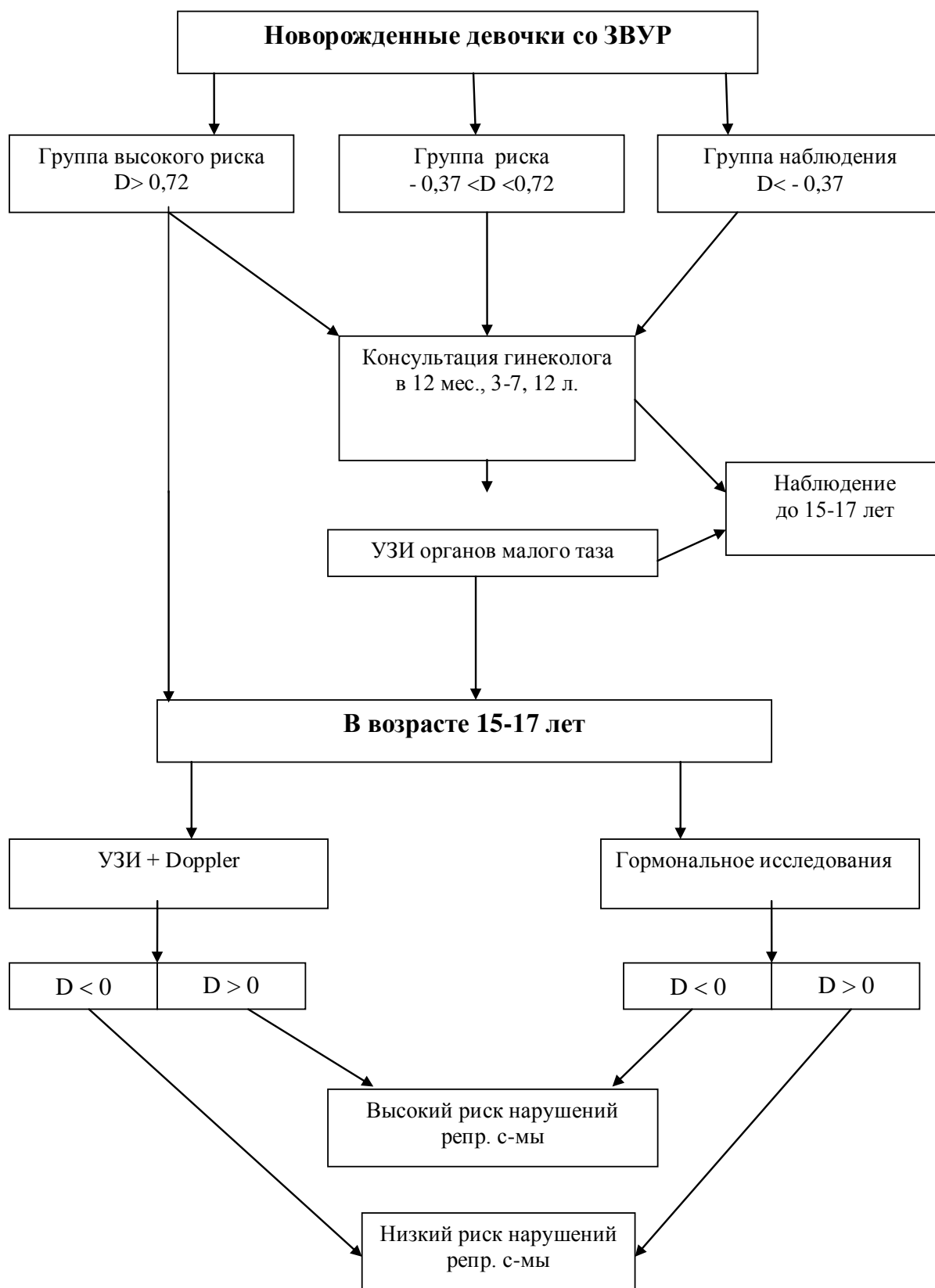


Рис.2 Отдаленный прогноз нарушений репродуктивной системы

ВЫВОДЫ

1. Многорожавшие женщины с бронхо-легочной патологией в анамнезе, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и неблагоприятным течением беременности с угрозой невынашивания и формированием фетоплацентарной недостаточности, угрожаемы на рождение детей со ЗВУР.

2. Физическое развитие девушек со ЗВУР при рождении характеризуется тенденцией к снижению массы тела (20,3%) и несоответствием темпов полового развития календарному возрасту (30,7%). Основными нарушениями пубертата у девочек-подростков со ЗВУР при рождении, являются более поздний возраст менархе (13,1лет), более длительный период становления регулярного менструального цикла (34,4%), чаще встречаются нарушения менструального цикла по типу маточных кровотечений (13,7%) и гипоменструального синдрома (19,4%). Достоверно чаще у девочек основной группы выявляется дисменорея (27,81%).

3. У девочек со ЗВУР при рождении выявлено достоверное снижение показателей овариального резерва. Биохимические показатели в основной группе снижены у 84,8% (ингибин А<8,98 пг/мл, ингибин В<72,37пг/мл ($p<0,01$), ФСГ<4,4МЕ, прогестерон<8,61пмоль/л, тестостерон<1,53пмоль/л ($p<0,001$)). Биофизические показатели в основной группе снижены у 91,17% (овариальный объем<9,2см³, фолликулярный аппарат<5 фолликулов в срезе, повышение IR маточных артерий>0,76, снижение<0,69 и монотонный «ановуляторный» тип IR яичниковых артерий ($p<0,05$)), что подтверждает факт формирования гипогонадизма у девочек-подростков со ЗВУР при рождении.

4. Алгоритм и критерии прогноза рождения девочек со ЗВУР включает дифференцированный подход к выявлению групп риска на этапах планирования беременности и при беременности и может использоваться в качестве скринингового метода для оценки овариального резерва.

2. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В результате исследований разработан алгоритм прогнозирования рождения детей со ЗВУР на разных этапах беременности (от периода планирования беременности до родов).

1. На этапе планирования беременности женщины с бронхо-легочной патологией и простудными заболеваниями в анамнезе, имеющие нарушения менструального цикла по типу дисменореи, паритет в количестве пяти и более беременностей, а также возраст мужа моложе 25 лет составляют группу риска по рождению детей со ЗВУР. Согласно правилу прогноза 1 (глава 5), если $D < 0$, то у женщины риск рождения ребенка со ЗВУР низкий. Если $D > 0$, то женщина имеет высокий риск по рождению детей со ЗВУР. Такой группе женщин необходимо проведение предгравидарной подготовки.

2. На этапе беременности женщин также можно разделить на две группы. Повторнобеременные, повторнородящие женщины с угрозой невынашивания и рождением детей со ЗВУР в анамнезе, а также с бронхо-легочной патологией, простудными заболеваниями и дисменореей в анамнезе, у которых настоящая беременность осложнилась угрозой прерывания и ОРВИ, составляют группу риска по рождению детей со ЗВУР. Согласно правилу прогноза 2 (глава 5), если $D < 0$, то у женщины низкий риск рождения ребенка со ЗВУР. Если $D > 0$, то данная женщина имеет высокий риск рождения ребенка со ЗВУР. Таким женщинам необходима профилактика фетоплацентарной недостаточности с первого триместра и лечение ФПН при ее выявлении с максимально ранних сроков. Также необходим оптимальный выбор сроков и способов родоразрешения для такой группы женщин. На основании алгоритма решающего правила выделена группа риска женщин по рождению детей со ЗВУР (рис.1).

3. В послеродовом периоде, с целью отдаленного прогноза нарушений репродуктивной системы у девочек со ЗВУР при рождении, нами разработан следующий алгоритм прогнозирования.

3.1 Для новорожденных девочек со ЗВУР на этапе раннего неонатального периода в условиях послеродового отделения можно спрогнозировать вероятность угрозы нарушений репродуктивного здоровья в будущем. Девочки делятся на три группы по степени риска вероятных нарушений репродуктивной системы. Согласно правилу прогноза 3 (глава 5), если при рождении девочка со ЗВУР перенесла сочетанную гипоксию, ОРВИ и у нее выявлены гипертензионный, миотонический синдром а также транзиторные метаболические нарушения, такая девочка составляет группу риска ($-0,37 < D < 0,72$). Если $D > 0,72$, это группа девочек высокого риска. Если $D < -0,37$, это группа наблюдения. Таким образом, на основании алгоритма решающего правила выделились три группы новорожденных девочек (рис.2). Всем группам девочек необходим осмотр гинеколога в декретированные периоды жизни (рис. 2)

1) Девочки группы наблюдения ($D < -0,37$) имеют низкий риск вероятности нарушений репродуктивного здоровья в будущем. Им показан осмотр гинеколога в общепринятые периоды жизни (при рождении, 9-12 мес, 3, 5, 7, 12, 15-17 лет). При нормальном физическом и половом развитии, и отсутствии жалоб УЗИ органов малого таза по показаниям. У данной группы девочек прогноз формирования нормальной репродуктивной функции в будущем благоприятный

2) Девочки из группы риска ($-0,37 < D < 0,72$) также должны осматриваться гинекологом в общепринятые периоды жизни. В пубертатном периоде (15-17 лет), им необходимо проведение УЗИ малого таза, показана доплерометрия и гормональное исследование, согласно правилам прогноза 4 и 5 (глава 5). Данные исследования лучше проводить одновременно на 3-5 день менструального цикла. Гормональное исследование включает измерение уровней ФСГ, прогестерона, тестостерона, ингибина-А . ингибина-В, антиовариальных антител. Согласно правилу прогноза 4, при $D < 0$, у девочек группы наблюдения выявляется высокий риск нарушений репродуктивной системы в будущем. Если $D > 0$, то риск нарушений остается

низким. При УЗИ и доплерометрии подсчитываются следующие показатели: диаметр и количество фолликулов в правом и левом яичниках, систолодиастолические индексы в маточных артериях, индекс резистентности и пульсационный индекс в правой маточной артерии. Согласно правилу прогноза 5, при $D > 0$, у девочек группы наблюдения выявляется высокий риск нарушений репродуктивной системы. Если $D < 0$, то риск нарушений остается низким.

3) Девочки группы высокого риска угрозы нарушений репродуктивного здоровья в будущем ($D > 0,72$) нуждаются в комплексной неврологической реабилитации с рождения, оптимальной физической активности, наращивании мышечной массы, питании с полноценным содержанием белков. Показано наблюдение гинеколога, проведение УЗИ органов малого таза, обследование на гонадотропные гормоны (ПРЛ, ТТГ, ФСГ) на первом году жизни и в последующие декретированные периоды жизни. Важно выявление соматической патологии и ее коррекция.

Ведение девочек группы высокого риска требует последующего диспансерного наблюдения до 18-летнего возраста, и должно осуществляться детско-подростковым гинекологом с привлечением смежных специалистов (педиатра, невропатолога, гастроэнтеролога, отоларинголога).

В пубертатном периоде (15-17 лет) всем девочкам этой группы для оценки овариального резерва показано гормональное исследование с применением правила прогноза 4, где при $D < 0$, у девочек сохраняется высокий риск нарушений репродуктивной системы. Если $D > 0$, то риск нарушений снижается. Также обязательно проведение УЗИ органов малого таза и доплерометрии с использованием правила 5. При $D > 0$, у девочек этой группы сохраняется высокий риск нарушений репродуктивной системы. Если $D < 0$, то риск нарушений снижается.

Таким образом, в результате наших исследований выявлены критерии лабораторной, функциональной диагностики и прогноза снижения репродуктивного потенциала среди девочек пубертатного периода со ЗВУР

при рождении. На основании алгоритмов решающих правил выделены группы девочек по степени риска нарушений репродуктивной функции (рис.2).

В возрасте 15-17 лет девочкам со ЗВУР при рождении из группы риска необходимо проведение комплекса клинико-лабораторного обследования с целью прогноза формирования репродуктивного потенциала. В комплекс мероприятий должны быть включены: общеклинические, гормональные исследования (ФСГ, прогестерон, тестостерон, ингибин-А, ингибин-В) и ультразвуковое исследование органов малого таза (оценка эхографических параметров матки и яичников с измерением фолликулярного аппарата и площади яичников, а также доплерометрия с оценкой кровоснабжения матки и яичников).

Данная категория девочек нуждается в проведении профилактических мероприятий, направленных на улучшение функции яичников и гипоталамо-гипофизарной системы (проведение курсов циклической витаминотерапии, применение препаратов улучшающих микроциркуляцию и венозный отток в сосудах головного мозга, курсы физиопроцедур, направленных на центральные и периферические звенья репродуктивной системы). Для предупреждения соматических заболеваний показаны: санация очагов хронической инфекции, закаливание, проведение курсов растительных адаптогенов. С целью оптимальной реализации репродуктивной функции в будущем, целесообразно консультирование таких девочек о контрацепции, профилактике абортов и планировании желанной беременности в молодом репродуктивном возрасте. Важно информирование девочек о возможном риске преждевременного снижения овариального резерва с возрастом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Агейкин В.А. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы у новорожденных и грудных детей с гипотрофией / В.А.Агейкин, И.П.Ларичева, М.В.Саляева, Л.Н.Агаджанова // Педиатрия.-1988.-№3.- С.108-109.
2. 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.23 – 26.
3. Алиева Х.М. Гиперкинетический синдром у детей с гипоксическими поражениями ЦНС и ЗВУР / Х.М.Алиева //Рос. педиатрический журнал. – 2003.- №1.- С.17-22.
4. Амирова В.Р. Адаптация системы кровообращения новорожденных с внутриутробной гипотрофией / В.Р.Амирова, Э.Н.Ахмадеева, А.М.Курмангалеева // Педиатрия.-1990.- №10.- С.30-33.
5. Бейтуганова А.З. Беременность и роды высокого риска в генезе нарушений репродуктивного здоровья девочек / А.З.Бейтуганова, У.Б.Уварова, Е.Н.Байбарина, О.И.Немченко // Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности. - М., 2004.-С.17-18.
6. Бессолова Н.А.Социальный статус, особенности беременности и родов у женщин с никотиновой зависимостью/Н.А.Бессолова//Вопросы практической педиатрии.- 2008.- №1.- С.96-97.
7. Боярский К.Ю. Молекулярные основы фолликулогенеза. Часть 1. От первичных половых клеток до антральных фолликулов / К.Ю.Боярский //Проблемы репродукции. – 2006.- №4.- С. 61-67.
8. Боярский К.Ю. Функциональные тесты, определяющие овариальный резерв, и вспомогательные репродуктивные технологии (обзор

- литературы) / К.Ю.Боярский //Проблемы репродукции.- 1998.-№3.- С.26 - 31.
9. Боярский К.Ю.Молекулярные основы формирования фетального яичника и получение гамет из стволовых клеток / К.Ю.Боярский //Проблемы репродукции. – 2004.- №5. – С.15-21.
- 10.Боярский К.Ю.Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов: на пороге будущего / К.Ю.Боярский //Проблемы репродукции. – 1997. - №4. –С.61 - 68.
- 11.Буланов М.Н. Первый опыт изучения скорости внутриопухолевого кровотока в новообразованиях яичников с помощью трансвагинальной цветовой доплерографии в сочетании с импульсной доплерометрией / М.Н.Буланов, Б.И.Зыкин. – М.: Видар, 1997.- С. 3-14.
- 12.Бунин А.Т. Задержка внутриутробного развития плода (патогенез, диагностика и акушерская тактика) : дис. ... д-ра мед. наук / А.Т.Бунин.- М., 1993.- 317с.
- 13.Быковский В.А. Эхография при перекруте придатков матки у детей: вариант лечебно-диагностической тактики и клинические примеры / В.А.Быковский, Д.В.Донской. – М., 2002.- 123 с.
- 14.Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М.Вихляева.- М., 1998.- 297с.
- 15.Гармашева Н.Л. Введение в перинатальную медицину / Н.Л.Гармашева.- М.: Медицина, 1983.- 123с.
- 16.Гуркин Ю.А. Гинекология подростков : руководство для врачей/Ю.А.Гуркин.- СПб., 2000.- 574с.
- 17.Гуркин Ю.А. Концепция «перинатального следа» в детской гинекологии/Ю.А.Гуркин // Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии : сб. науч.тр. IV Всерос. конф. по детской и подростковой гинекологии.- М., 2000.- С.55.

- 18.Гуркин Ю.А. Ювенильная гинекология :пособие для врачей/Ю.А.Гуркин.- СПб., 1994.- 234с.
- 19.Дементьева Г.М. Клинико-патогенетическая характеристика и критерии задержки роста и развития у новорожденных детей : автореф. дис. ... д-ра мед.наук/Г.М.Дементьева.- М., 1984.- 43с.
- 20.Демидов В.Н. Кисты придатков матки и доброкачественные опухоли яичников / В.Н.Демидов, А.Й.Гус, Л.В.Адамян.- М., 1999.- 97с.
- 21.Довбан С.Р. Прогноз нарушений репродуктивной функции у девочек /С.Р.Довбан, В.И.Левин, А.Н.Шилко // 2-ая Всесоюзная конф. по гинекологии детей и подростков : тез.докл. – М., 1990.- С.83.
- 22.Долженко И.С. Особенности оценки репродуктивного здоровья девочек / И.С.Долженко //Гинекология.- 2000.- № 2.- С.59 -60.
- 23.Долженко И.С. Репродуктивное здоровье девочек до 18 лет (состояние, оценка, система мер по его сохранению : автореф. дис. ... д-ра мед.наук/ И.С.Долженко.- М., 2004.- 45с.
- 24.Допплерография в гинекологии /под ред. Б.И.Зыкина, М.В.Медведева.- М.: «Реальное время», 2000.- 152 с.
- 25.Евсеенко Д.А.Изменения в фетоплацентарном комплексе при острой и хронической внутриутробной гипоксии/Д.А.Евсеенко, Ю.В.Ещенко//Педиатрия.- 2002.- № 1.- С.5-9.
- 26.Елгина С.И. Репродуктивное здоровье девочек и научные основы первичной профилактики его нарушений : дис. ... канд.мед.наук / С.И.Елгина.- М.,1995.- 120с.
- 27.Жерновая Н.А. Особенности полового развития девочек, родившихся в состоянии гипотрофии / Н.А.Жерновая, М.М.Мельникова // Акуш. и гин. -1989.- №2.-С.41-44.
- 28.Жерновая Н.А. Становление гипофизарно-гонадных отношений у девочек, родившихся доношенными с малой массой тела / Н.А.Жерновая // Акуш. и гин.-1990.- №6.- С.19-23.

29. Жуковский М.А. Нарушения полового развития / М.А.Жуковский, Н.Б.Лебедев, Т.В.Семичева.- М.: Медицина, 1989.- 272 с.
30. Захарова Л.В. Значение цветового доплеровского картирования для возможной оценки эндометрия в пубертатном периоде у девочек//Л.В.Захарова//SonoAce Ultrasound.-1999.- №4.- С.23-25.
31. Захарова Л.В. Новые технологии в акушерстве и гинекологии / Л.В.Захарова, С.В.Назарова, А.А.Нестерова.- М., 1999.- 272с.
32. Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену : в 2 т. / Б.Карлсон.- М.: Мир, 1983.
33. Кельмансон И.А. Низковесный новорожденный и отсроченный риск кардиореспираторной патологии / И.А.Кельмансон.- СПб., 1999.- 156с.
34. Клухов А.А. Диагностика и лечение СПКЯ у девочек-подростков: автореф. дис. ...канд. мед. наук / А.А.Клухов.- М., 2003.- 27с.
35. Кобозева Н.В. Перинатальная эндокринология / Н.В.Кобозева, Ю.А.Гуркин.-Л.: Медицина, 1986.- 312 с.
36. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков / В.Ф.Коколина.- М., 2001.- 288с.
37. Коколина В.Ф. Детская гинекология: руководство для врачей / В.Ф.Коколина.- М.: МИА, 2001.-362 с.
38. Крупко-Большова Ю.А. Патология полового развития девочек и девушек / Ю.А.Крупко-Большова.- Киев, 1990.- 228с.
39. Кузнецова В.С. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона / В.С.Кузнецова, И.И.Логвинова// Вопросы современной педиатрии. – 2006.- №1.- С.27 – 32.
40. Кузнецова М.Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления / М.Н.Кузнецова, Е.М.Вихляева //Эндокринная гинекология/под ред. Е.М.Вихляевой.- М., 2002.- С.214-239.

41. Кулаков В.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии детского и подросткового возраста / В.И.Кулаков, М.Н.Кузнецова, Н.С.Мартыш. - Нижний Новгород: НГМА, 1997.- 112с.
42. Куликов А.М. Здоровье девушек : соматические и репродуктивные аспекты : учебное пособие / А.М.Куликов, П.Н.Кротин.- СПб., 2001.- 57с.
43. Курашвили Ю.Б. Новый подход к использованию стандартных диагностических методик в гинекологии / Ю.Б.Курашвили, С.Д.Кузнецов, С.А.Панфилов // Актуальные вопросы клинической медицины.- М., 2001.- С.234-235.
44. Левенец С.А. Клинико-анамнестические и гормональные особенности олигоменореи и вторичной аменореи у девочек-подростков с системной дисплазией/С.А.Левенец, Л.Ф.Куликова, Т.А.Начетова // Акуш. и гин.- 2006.- № 1.- С.39-41.
45. Макаренко Л.В. Алиментарно-конституциональное ожирение как фактор риска формирования перинатальной патологии : автореф. дис. ... канд.мед.наук / Л.В.Макаренко. – Челябинск, 2007.- 26с.
46. Мартыш Н.С. Клинико-эхографические аспекты нарушений полового развития и аномалии развития матки и влагалища / Н.С.Мартыш //Ультразвуковая диагностика.- 1999.- № 1.- С. 58-63.
47. Матицина Л.А. Ранняя коррекция и нарушения менструальной функции у девочек-подростков с СПКЯ: автореф.дис. ...канд. мед. наук / Л.А.Матицина.- Киев, 1994.- 24с.
48. Медведев М.В. Задержка внутриутробного развития плода / М.В.Медведев, Е.В.Юдина. - 2-е изд.- М.: УЗДПГ, 1998.- С.9-17.
49. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод : руководство для врачей/А.П.Милованов.- М.: Медицина, 1999.- 448с.
50. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В.Митьков, М.В.Медведев.- М.: Видар, 1996.- 322с.

51. Неудахин Е.В. Гемореологические изменения при гипотрофии у детей раннего возраста / Е.В. Неудахин, Н.Н. Пеший, Е.И. Кучер // Вопросы охраны материнства и детства.-1987.-№12.-С.55.
52. Неудахин Е.В. Содержание некоторых липидов при гипотрофии у детей грудного возраста /Е.В. Неудахин, Т.М. Кожухова, Н.В. Сорокина // Вопросы охраны материнства и детства.-1988.-№1.-С.22-23.
53. Озерская И.А. Эхография репродуктивной системы девочки, подростка, девушки / И.А. Озерская, Н.В. Пыков, Н.В. Заболотская.- М. : Видар, 2007.- 332 с.
54. Олимова Л.И. Особенности фетометрических показателей у беременных женщин с дефицитом массы тела / Л.И. Олимова, М.Ф. Додхоева, Ф.Х. Ходжаева // Мать и дитя : материалы V11 Российского форума.-М., 2005.-С.181.
55. Павлютенкова Ю.А. Анализ факторов риска рождения детей с внутриутробной гипотрофией/ Ю.А. Павлютенкова, О.А. Пустотина // Мать и дитя : материалы V Российского форума.- М., 2003.- С.161.
56. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных : руководство для врачей/А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов.- СПб.: Питер, 2001.- 224с.
57. Побединский Н.М. Цветовое доплеровское картирование и доплерометрия артерий миометрия и эндометрия /Н.М. Побединский, Е.В. Федорова, И.Д. Хохлова //Ультразвуковая диагностика.- 2000.- №1.- С.54-64.
58. Подростковая медицина : руководство для врачей/плот ред. Л.И. Левиной.- СПб., 1999.- 73с.
59. Посисеева Л.В. Оценка состояния репродуктивной системы девочек и девушек с вегето-сосудистой дистонией /Л.В. Посисеева, Н.В. Корнеева, Л.Т. Перетяшко //Вестник Рос. ассоц. акуш.-гин.- 1997.- №1.- С. 30-33.

60. Проскурякова О.В. Допплероэхография матки / О.В.Проскурякова, Б.И.Зыкин // Допплерография в гинекологии / под ред. Б.И.Зыкина, М.В.Медведева. – М., 2000. – С. 35-38.
61. Пчелинцев В.В. Особенности состояния здоровья женщин, родоразрешившихся плодом с внутриутробной задержкой развития / В.В.Пчелинцев, А.В.Сидоров // Мать и дитя : материалы V Российского форума.- М., 2003. – С.179.
62. Радзинский В.Е. Руководство к практическим занятиям по гинекологии : учебное пособие / В.Е.Радзинский.- М.: МИА, 2005.- 123с.
63. Раскуратов Ю.В. Становление менструальной функции у девочек-подростков как показатель состояния репродуктивной системы : пособие для врачей / Ю.В.Раскуратов, О.В.Калинина.- Тверь, 2000.- 104с.
64. Робертон Н.Р.К. Практическое руководство по неонатологии : пер. с англ. / Н.Р.К.Робертон. – М.: Медицина, 1998.- 515с.
65. Савельева Г.М. Внутриутробная задержка развития плода. Ведение беременности и родов / Г.М.Савельева, А.И.Шалина, З.М.Керимова // Акуш. и гин.-1999.- №3.-С.10-15.
66. Стрижаков А.Н. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике / А.Н.Стрижаков, А.Т.Бунин.- М.: Медицина, 1990. – 123 с.
67. Стрижаков А.Н. Плацентарная недостаточность и синдром внутриутробной задержки роста плода / А.Н.Стрижаков, И.В.Игнатко, О.Р.Баев // Акушерство. Курс лекций : учебное пособие / под ред. А.Н.Стрижакова, А.И.Давыдова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- С.234-278.
68. Схиладзе З.Ш., Морфо-функциональное исследование ооцит-фолликулярной системы яичников женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук / З.Ш.Схиладзе.- Тбилиси, 1985.- 23с.
69. Титченко Л.И. Значение комплексного двухмерного и трехмерного доплеровского определения яичникового кровотока у девушек

- пубертатного возраста с формирующимся СПКЯ / Л.И.Титченко, В.А.Туманова, О.Ф.Серова, М.А.Чечнева // Рос. вестник акуш.-гин. - 2004.-№5. - С.57-59.
- 70.Титченко Л.И. Клиническое значение комплексного динамического ультразвукового исследования яичников у девушек в пубертатный период (нормативные показатели)/ Л.И.Титченко, М.А.Чечнева//Рос.вестник акуш.-гин. – 2004.- №2.- С.
- 71.Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология : руководство для врачей / Е.В.Уварова.- М., 2009.- 231с.
- 72.Федорова Е.В. Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрия в гинекологии / Е.В.Федорова, А.Д.Липман.- М., 2002.- 198с.
- 73.Харченко В.П. Роль ультразвуковой и рентгеновской компьютерной томографии в оценке заболеваний яичников / В.П.Харченко, П.М.Котляров, Ж.В.Шейх // Научные аспекты практического здравоохранения: сб.тр.- М.,2000.- С.347-349.
- 74.Хурасева А.Б. Значение ультразвукового сканирования в диагностике и прогнозировании нарушений репродуктивной системы у девочек, родившихся с синдромом задержки роста плода / А.Б.Хурасева // Вопросы акуш., гин. и перинатологии, - 2009.- №1.- С.64-68.
- 75.Хурасева А.Б. Особенности у девочек с полярными значениями массы тела при рождении : дис. ... д-ра мед.наук/А.Б.Хурасева.- Курск, 2010.- 235с.
- 76.Хурасева А.Б. Прогнозирование массы тела плода в зависимости от массы тела родителей при их рождении / А.Б.Хурасева // Репродуктивное здоровье детей и подростков .- 2007.- №1.-С.74-78.
- 77.Хурасева А.Б. Физическое развитие девочек, родившихся с задержкой внутриутробного развития плода и макросомией: новые технологии в диагностике и терапии гинекологических заболеваний и нарушений полового развития у девочек / А.Б.Хурасева, Б.Ф.Хурасев // Сборник

- трудов межрег. научно-практич. конф. с международ. участием. -М., 2005.-С. 66-67.
- 78.Цывьян П.Б. Внутриутробное программирование заболеваний человека: от адаптации к патологии / П.Б.Цывьян, Н.В.Башмакова, Т.В.Маркова, Л.В.Макаренко.- Екатеринбург, 2007.- 101с.
- 79.Чайка В.К. Диагностика и лечение гинекологических заболеваний у девочек и девушек/В.К.Чайка, Л.А.Матыцина // Педиатрия, акушерство и гинекология.- 1996.- № 4.- С.24-28.
- 80.Шабалов Н.П. Неонатология : в 2 т. / Н.П.Шабалов.- М.: Медпресс-информ, 2004.
- 81.Шабалов Н.П. О пренатальной (врожденной) гипотрофии / Н.П.Шабалов, Л.С.Мичурина, А.Н.Малеева, Л.В.Назарова // Педиатрия.- 1983.-№ 6.-С. 56-58.
- 82.Шустов С.Б.Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии / С.Б.Шустов, Ю.Ш.Халимов. – СПб., 2001.- 237с.
- 83.Aleem F. The characterization of flow signals from tubal and ovarian arteries using intraoperative continuous wave Doppler / F.Aleem, K.Zeitoun, R.Calame // Ultrasound. Obstet. Gynecol. -1994.-Vol.1, № 4.- P. 304-309.
- 84.Arduini D. Changes of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth-retarded fetuses / D.Arduini, G.Rizzo, C.Romanini // Obstet. Gynecol.-1992.-Vol.79.- P.605-610.
- 85.Austin C.R. Mechanisms of sex differentiation in animals and man / C.R.Austin, R.G.Edwards, U.Mittwoch.- London: Academic Press, 1991.- P.1-46.
- 86.Bajoria R. Natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiac dysfunction in the recipient of twin-twin transfusion syndrome / R.Bajoria, S.Ward, R.Chatterjee ///Am.J.Obstet Gynecol.-2002.-Vol.186.-P. 121-127.
- 87.Bancroft J.Adolescence and Puberty/J.Bancroft, J.M.Reinish.- New York : Oxford University Press, 1990.- 123p.

88. Barker D.J. Fetal programming of coronary heart disease / D.J.Barker // Trends Endocrinol. Metabol.-2002.-Vol.13.-P.364-368.
89. Baschat A.A. Fetal responses to placental insufficiency: an update / A.A.Baschat // Brit. J. Obstet. Gynecol.-2004.-Vol.111.-P.1031-1041.
90. Baschat A.A. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens / A.A.Baschat, U.Gembruch, C.R.Harman // Ultrasound. Obstet. Gyn.- 2001.-Vol. 18.-P.571-577.
91. Battaglia C. Color Doppler analysis in lean and obese women with polycystic ovary syndrome/ C.Battaglia, P.G.Artini, A.D.Genazzani//Ultrasound Obstet.Gynecol.-1996.- Vol.7.- P.342-346.
92. Battaglia C. Color Doppler analysis in oligo and amenorrheic women with polycystic ovary syndrome/ C.Battaglia, P.G.Artini, A.D.Genazzani//Gynecol. Endocrinol.- 1997.- Vol.11.- P.105-110.
93. Battaglia C. Ultrasonographic patterns of polycystic ovaries; color Doppler and hormonal correlations/ C.Battaglia, P.G.Artini, M.Salvatori // Ultrasound Obstet.Gynecol.- 1998.- Vol.11.- P.332-336.
94. Bernstein I.M. Amniotic fluid glycine-valine ratio and neonatal morbidity in fetal growth restriction / I.M.Bernstein, R.Silver, K.S.Nair, W.S.Stirewalt // Obstet. Gynecol.- 1997.-Vol.90.- P. 933-937.
95. Bernstein I. Intrauterine growth restriction/ I.Bernstein, S.G.Gabbe //Obstetric: normal and problem pregnancies.- New York: Churchill Livingstone, 1996.- P. 863-886.
96. Bruin de J.P. Fetal growth retardation as a cause of impaired ovarian development / J.P.de Bruin, M.Dorland, H.W.Bruinse // Early. Hum. Dev.- 1998.-Vol.51.- P.39-46.
97. Bukman A. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility / A.Bukman, M.J.Heineman // Hum. Reprod. Update.-2001.-Vol.7, №6.- P. 581-590.

98. Carter A.M. Placental oxygen consumption / A.M.Carter// Placenta.-2000.- Vol.21.- P.1031-1037.
99. Challis J.R.G. The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal axis, parturition and postnatal health / J.R.G.Challis, D.Sloboda, S.C.Matthews // Mol. Cell. Endocrinol.-2001.-Vol.185.- P.135-144.
100. Chang M.Y. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies / M.Y.Chang, C.H.Chiang, T.T.Hsieh // Fertil. Steril.-1998.-Vol.69, №3.- P.505-510.
101. Conway G.S. Characterization of idiopathic premature ovarian failure / G.S.Conway, G.Kaltsas, A.Patel // Fertil. Steril. – 1996.-Vol.65, №2.- P.337-341.
102. Davis J.S. Mechanisms of hormone receptors and second-messenger pathways / J.S.Davis // Curr. Opin. Obstet. Gynecol.-1994.-Vol.6, № 3.- P.254-261.
103. Dickey R. Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy / R.Dickey // Hum. Reprod. Update.-1997.-Vol.3, № 5.- P.467-503.
104. Economides D.L. Metabolic and endocrine findings in appropriate and small for gestational age fetuses / D.L.Economides, R.H.Nicolaides, S.Campbell // J. Perinat. Med.-1991.-Vol.19.- P.97-105.
105. Engmann L. Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment / L.Engmann, P.Sladkevicius, R.Agrawal // Fertil Steril.-1999.-Vol.71, №1.- P. 22-29.
106. Godfrey K.M. Maternal regulation of fetal development and health in adult life / K.M.Godfrey // Eur. J. Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.-1998.- Vol.78, №2.- P.141-150.
107. Gougeon A. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-

- growing follicles in aging women / A.Gougeon, R.Ecochard, J.C.Thalabard // *Biol. Reprod.*- 1994.-Vol.50, №3.-P. 653-663.
108. Groome N. P. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle / N.P.Groome, P.J.Illingworth, M.O'Brein // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-1996.-Vol.81, № 4.- P.1401-1405.
109. Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effects on fetal growth-a review / P.Haggarty// *Placenta.*- 2002.-Vol. 23.- P. 1028-1038.
110. Hoggard N. Leptin expression in placental and fetal tissues : does leptin have a functional role? / N.Hoggard, P.Haggarty, L.Thomas, R.G.Lea // *Biochem. Soc. Trans.*- 2001.- Vol.29.- P.57- 66.
111. Kupesic S. The assessment of uterine and ovarian perfusion in infertile patients / S.Kupesic, A.Kurjak // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*- 1997.-Vol. 71, № 2.- P.151-154.
112. Laml T. Premature ovarian failure: etiology and prospects / T.Laml, I.Schulz-Lobmeyr, A.Obruca // *Gynecol. Endocrinol.*- 2000.-Vol.14, № 4.- P.292-302.
113. Licciardi F.L. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization / F.L.Licciardi, H.C.Liu, Z.Rosenwaks // *Fertil. Steril.*- 1995.-Vol. 64,№ 5.-P. 991-994.
114. Lin C.C. Intrauterine growth retardation: pathophysiology and clinical management / C.C.Lin, M.I.Evan.- New York: McGraw-Hill Book Comp., 1994. – P.123-135.
115. Magoffin D.A. Inhibin A, inhibin B and activin in the follicular fluid of regulatory cycling women / D.A.Magoffin, A.J.Jakimiuk // *Hum. Reprod.*-1997.-Vol. 12, № 8.- P. 1714-1719.
116. May D.A. Embryonic heart rate as a predictor of pregnancy outcome: A prospective analysis/D.A.May, N.V.Sturtevant//*J. Ultrasound Med.*-1991.- Vol.10.- P.591-593.

117. Mazur M.T. Gestational trophoblastic disease/M.T.Mazur, R.J.Kurman//Blaustein's pathology of the female-genital tract.- New York :Springer-Verlag, 1997.- P.36-875.
118. Meschia G. Utilization of substrates by the ovine placenta in vivo / G.Meschia, F.C.Battaglia, W.W.Hay, J.W.Sparks // Fed. Proc.- 1980.- Vol.39.- P.245-249.
119. Moodley S.J. Intrauterine Growth Restriction / S.J.Moodley //Essentials of Maternal Fetal Medicine.- New York: International Thomson Publ., 1997.-P.81-93.
120. Muasher S. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome / S.J.Muasher, S.Oehinger, S.Simonetti // Fertil. Steril.-1998.-Vol.50, № 2.- P. 298-307.
121. Munz W. Serum inhibin A, inhibin B, pro-alpha-C, and activin A levels in women with idiopathic premature ovarian failure / W.Munz, M.Hammadeh, E.Seufert // Fertil. Steril. – 2004. – Vol.82, № 3.- P.760-762.
122. Ng E.H. The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme / E.H.Ng, O.S.Tang, P.C.Ho // Hum. Reprod.-2000.-Vol.15, № 9.-P.1937-1942.
123. Nieto-Diaz A. Intrauterine growth retardation at term: association between anthropometric and endocrine parameters / A.Nieto-Diaz, J.Villar, R.Matorras-Weining, P.Valenzuela-Ruiz // Acta. Obstet. Gynecol. Scand.- 1996.-Vol.75.-P.127-131.
124. Okun N. Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia / N.Okun, A.Verma, B.Mitchell // J. Matern. Fetal. Med.- 1997.-Vol.6, №5.- P.285-290.
125. Ostlund E. Transforming growth factor-beta 1 in fetal serum correlates with insulin-like growth factor I and fetal growth / E.Ostlund, M.Tally, G.Fried // Obstet. Gynecol.- 2002.-Vol.100.- P.567-573.

126. Ounsted M. Perinatal morbidity and mortality in small-for-dates babies: The relative importance of some maternal factors / M.Ounsted, V.Moar, W.A.Scott // Early. Human.Develop.-1991.- Vol.5.-P.367-375.
127. Pangas S.A. Activin signal transduction pathways / S.A.Pangas, T.K.Woodruff // Trends. Endocrinol.Ethab.-2000.-Vol.11, № 8.-P. 309-314.
128. Pellizzari P. Colour Doppler analysis of ovarian and uterine arteries in women with hypoestrogenic amenorrhoea / P.Pellizzari, C.Esposito, F.Siliotti // Hum. Reprod.- 2002.-Vol.17, № 12.-P. 3208-3212.
129. Pesce M. Gatekeeper in the beginnings of mammalian development / M.Pesce, H.Scholer // Stem. Cells.- 2001.- Vol.19.- P.271-278.
130. Petaglia F. Low levels of serum inhibin A and inhibin B in women with hypergonadotropic amenorrhea and evidence of high levels of activin A in women with hypothalamic amenorrhea / F.Petaglia, B.Hartmann, S.Luisi // Fertil. Steril.- 2001.-Vol.70, № 5.-P. 907-912.
131. Pollack R.N. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and aetiology / R.N.Pollack, M.Y.Divon // Clin. Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol.35.-P.99-107.
132. Reuss M.L. Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography / M.L.Reuss, J.Kline, R.Santos // Am. J. Obstet. Gynecol.-1996.-Vol.174, №2.- P.624-627.
133. Roberts J.M. Preeclampsia. Recent insights / J.M.Roberts, H.S.Ammil // Hypertension.- 2005.-Vol.46.- P.1243-1249.
134. Scheffer G.J. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility / G.J.Scheffer, F.J.Broekmans, M.Dorland // Fertil. Steril.-1999.-Vol.72, № 5.- P. 845-851.
135. Scott R.T. Prognostic assessment of ovarian reserve / R.T.Scott, G.E.Hofmann // Fertil. Steril.-1995.-Vol.63, №1.-P. 1-11.
136. Seifer D.B. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating

- hormone / D.B.Seifer, R.T.Scott, P.A.Bergh // Fertile. Steril. -1999.-Vol.72, № 1.-P. 63-65.
137. Sibley C. Placental transporter activity and expression in relation to fetal growth / C.Sibley, J.Glazier, S.D'Souza // Exp. Physiol. – 1997.- Vol.82.- P. 389-402.
138. Spinillo A. The effect of work activity in pregnancy on the risk of fetal growth retardation / A.Spinillo, E.Capuzzo, F.Baltaro // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. -1996.- Vol.75, № 6.- P.531-536.
139. Starzyk K.A. Decidual and vascular pathophysiology in pregnancy compromise / K.A.Starzyk, R.Pijnenborg, C.M.Salafia //Semin. Reprod. Endocrinol.- 1999.-Vol.17. - P.63-72.
140. Syrop C.H. Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction / C.H.Syrop, A.Willhoite, B.J.Van Voorhis // Fertil. and Steril. – 1995. –Vol. 64, № 6. – P. 1167-1171.
141. Tanner J.M. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight and stages of puberty / J.M.Tanner, R.H.Whitehouse//Arch.Dis.Child.- 1976.-Vol.51.- P.170-179.
142. Wachtel S. H-Y antigen in primary sex differentiation / S.Wachtel, J.Haley, J.Cahill // Bioregulators in Reproduction. -New York, 1991.- P. 6-26.
143. Wild R.A. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease/R.A.Wild, J.J.Van Nort, B.Grubb//Fertil.Steril.- 1990.- Vol.54.- P.255-259.
144. Wolf U. Genetics of primary gonadal differentiation / U.Wolf.- New York: Raven Press, 1996.- P. 225-237.
145. Wollert K.C. The rennin-angiotensin system and experimental heart failure / K.C.Wollert, H.Drexler // Cardiovasc. Res.-1999.-Vol.43.- P.838-849.
146. Woodruff T.K. Inhibin A and inhibin B are inversely correlated to follicle-stimulating hormone, yet are discordant during the follicular phase of

- the rat estrous cycle, and inhibin A is expressed in a sexually dimorphic manner / T.K.Woodruff, L.M.Besecke, N.Groome, L.B.Draper // Endocrinology. – 1996.-Vol. 137.-P. 5463-5467.
147. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease / C.Yajnik // Proc. Nutrition. Soc. 2000. –Vol.59.- P.257-265.
148. Yen S. Reproductive endocrinology / S.Yen, R.Jaffe.- Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Comp., 1996.- 283p.
149. Zaidi J.Ovarian stromal blood flow and assisted reproduction / J.Zaidi//Ultrasound and Infertility.- London-New York :Parthenon Publishing, 1999.- 123p.
150. Zaidi J. Relationships of ovarian stromal blood flow at the ultrasound scan to subsequent follicular response in an vitro fertilization program? / J.Zaidi, J.Barber, A.Kyei-Mensah // Obstet. Gynecol.-1996.-Vol.88, № 5.- P. 779-783.
151. Zeleznik A.J. Gonadotropin-binding sites in the rhesus monkey ovary of the vasculature in the distribution of human chorionic gonadotropin to the preovulatory follicle/ A.J.Zeleznik, H.M.Sciler, L.E.Reichert//Endocrinology.- 1991.- Vol.109.- P.356-361.