

# Возможности доклинической диагностики овариального резерва у девушек–подростков, перенесших внутриутробную гипотрофию

Н. В. Башмакова, С. В. Гончарова, О. Ю. Кучумова  
ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий» г. Екатеринбург.

## Резюме

*Цель исследования:* выделить наиболее диагностически значимые лабораторные методы оценки овариального резерва у девушек-подростков, перенесших внутриутробную гипотрофию.

*Материалы исследования:* 55 девочек 15-18 лет, родившихся доношенными, из них 29 девочек, перенесших внутриутробную гипотрофию, и 26 девочек, родившихся с гармоничным развитием.

*Методы исследования:* общеклиническое, лабораторное обследование (ФСГ, ЛГ, Эстрадиол, Прогестерон, ингибины А и В), УЗИ органов малого таза с оценкой овариального объема и фолликулярного аппарата.

*Результаты исследования:* выявлено статистически достоверно значимое снижение уровня эстрадиола, прогестерона, ФСГ и ингибинов А и В у девушек с внутриутробной гипотрофией. По данным УЗИ выявляется уменьшение овариального объема ( $6,9 \pm 0,3 \text{ см}^3$ ) и числа антральных фолликулов (до 5).

*Выводы:* определение уровня ингибинов А и В, показатели гормонального статуса и эхографические показатели внутренних половых органов у девушек-подростков с внутриутробной гипотрофией являются высокоинформативными методами доклинической оценки овариального резерва в пубертатном периоде. Достоверное снижение уровня ингибинов и уменьшение яичникового объема и количественного состава фолликулярного аппарата у девушек с внутриутробной гипотрофией позволяет выделить их в группу риска по снижению овариального резерва в репродуктивном возрасте.

*Ключевые слова:* синдром задержки развития плода, здоровье детей, половое развитие девочек, фолликулогенез, эмбриогенез яичников, овариальный резерв, примордиальные фолликулы, ингибин.

## Введение

Современной особенностью состояния репродуктивного здоровья девочек-подростков является широкая распространенность патологии становления менструального цикла, что предопределяет особый риск репродуктивных нарушений во взрослой жизни [1]. Пубертатный период является рубежной и крайне важной фазой развития человека. Его можно рассматривать как критическое состояние репродуктивной системы, во время которого окончательно происходит ее формирование, создается детородный прогноз и соматическое здоровье у взрослой женщины. На состоянии репродуктивного здоровья девочек влияют очень многие факторы. Патология беременности и родов у матери, которые наблюдаются в

60-70% случаев, являются преморбидным фоновым развитием нарушений половой системы у дочери [2]. Осложненное фетоплацентарной недостаточностью течение беременности у матери, особенно с формированием гипотрофии плода, может привести к неполноценному формированию гениталий и половой системы в целом у 40-76% девочек [9]. На протяжении первых двух месяцев антенатального развития человеческий эмбрион проходит процесс интенсивной дифференцировки при относительно невысокой скорости роста. В дальнейшем, в фетальном периоде, скорость роста достигает своих максимальных значений. Эффекты расстройства питания включают в себя снижение общего числа клеток, нарушение структуры органов и изменение гормональных соотношений [10]. У детей, родившихся с признаками дистрофии пренатального происхождения выявлена гипоплазия тканей и органов. Наличие «дистрофического» синдрома у этих детей, ха-

Н. В. Башмакова — зам. директора ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий» по НИР, д. м. н., профессор, Заслуженный врач РФ; О. Ю. Кучумова — к. м. н.

рактируется уменьшением массы всех внутренних органов и количественным дефицитом тканевых рецепторов. У детей с СЗРП выявлены выраженные расстройства микроциркуляции в виде четкой тенденции к спастическому состоянию периферических сосудов, склонности к внутрисосудистой агрегации эритроцитов и состоянию гиперкоагуляции. Общностью механизмов развития ХФПН и СЗРП является единство ведущих звеньев патогенеза, что выражается в нарушении функции эндотелия сосудов плацентарного ложа, плаценты и сосудов плода. В обеспечении процессов полноценного развития матки и функционирования яичников важную роль играет постоянство и адекватность их кровоснабжения. Богатое кровоснабжение матки необходимо для роста и развития органа, для возобновления регенерации эндометрия после менструации, имплантации оплодотворенной яйцеклетки и развития плаценты в репродуктивном возрасте [8]. 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. Нарушение сосудистого тонуса интранатально ведет к уменьшению перфузии органов и их ишемии, что крайне важно в период закладки и развития. Перинатальная патология, приводящая к задержке внутриутробного развития плода, может обусловить нарушение полового созревания. У девушек, родившихся с гипотрофией, отмечается значительная частота скелетных диспропорций, отставание в росте размеров таза, нарушения менструального цикла и последовательности развития вторичных половых признаков. В антенатальном периоде происходит фолликулогенез и формируется непополняемый основной пул примордиальных фолликулов. Растут и дифференцируются в постнатальном периоде только гранулезные клетки заложенных антенатально примордиальных фолликулов [4]. Количество овулирующих фолликулов зависит от примордиального пула. С возрастом, вследствие неоднократного отбора, их атрезии и овуляции, популяция примордиальных фолликулов уменьшается. При осложненном течении беременности с исходом в субкомпенсированную ХФПН, снижение пула происходит за счет нарушений в фолликулогенезе, усиления атрезии фолликулов, гипоплазии гонад и количественного дефицита тканевых рецепторов. Данные нарушения онтогенеза могут приводить к несвойственному репродуктивному периоду, резкому истощению овариального резерва фолликулов [5]. В настоящее время широко обсуж-

даются вопросы снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с бесплодием и преждевременной яичниковой недостаточностью. Высоко диагностически точным методом оценки овариального резерва в этой возрастной категории является определение уровня пептидов, вырабатываемых в яичниках — ингибинов А и В. Однако данные о формировании овариального резерва в пубертатном периоде освещены недостаточно, что послужило основанием для нашего исследования. Понятие овариального резерва — это индивидуальный запас ооцитов, не израсходованных к данному возрастному периоду, способных адекватно отвечать на гонадотропную стимуляцию ростом полноценных фолликулов [6]. Ингибин В продуцируется клетками гранулезы 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 [7]. Таким образом, уровни ингибинов показывают число фолликулов, которые способны войти в стадию созревания и достичь овуляторного фолликула. Особое место в оценке оставшегося пула фолликулов принадлежит УЗИ с вычислением объема яичника и числа антральных фолликулов. Впервые зависимость между объемом яичника и овариальным резервом фолликулов была выявлена С. Сугор и соавт. [11]. Исследования, проведенные позднее, показали, что для оценки овариального резерва фолликулов недостаточно измерения только объема яичника, необходимо подсчитывать число антральных фолликулов. [12]. Наличие в яичнике менее 5 антральных фолликулов свидетельствует о чрезвычайно малом числе ооцитов, которые будут вовлечены в процесс дальнейшего созревания. Число антральных фолликулов, обнаруженных при помощи УЗИ, отражает оставшийся пул «отдыхающих» примордиальных фолликулов, что подтверждается рядом работ, основанных на гистологических исследованиях, в которых была доказана прямая зависимость между числом примордиальных и растущих фолликулов [13]. В акушерской практике синдром задержки развития внутриутробного плода (СЗРП) встречается от 3 до 30% случаев и имеет тенденцию к росту [3]. Поэтому репродуктивное здоровье девочек, родившихся с СЗРП, является актуальной медицинской и социальной проблемой. Это обуславливает важность изучения овариального резерва у данной категории девушек, начиная с пубертатного периода.

**Цель** — выделить наиболее диагностически значимые лабораторные методы оценки ова-

риального резерва у девушек- подростков, перенесших внутриутробную гипотрофию.

### Материал и методы исследования

Обследовано 55 девушек-подростков от 15 до 18 лет, родившиеся доношенными. Срок родов у их матерей составил  $39,2 \pm 0,28$  недель. В основную группу включены 29 девушек, перенесших внутриутробно задержку развития плода (росто-весовой показатель составил  $< 50$ ). Контрольную группу составили 26 девушек, родившихся с оптимальной массой тела. Средняя масса тела при рождении в основной группе составила  $2446,87 \pm 69,2$  гр., в контрольной группе —  $3468,12 \pm 89,2$  гр. ( $p < 0,01$ ). Гормональное обследование проводили в соответствии с фазами менструального цикла: ЛГ, ФСГ, эстрадиол, 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). Трансабдоминальное УЗИ органов малого таза проводили на аппарате Hawk 2102 EXL Ultrasound Scanner (Denmark) с использованием мультичастотного абдоминального датчика с частотой 3,5-5 МГц. При трансабдоминальной эхографии органов малого таза вычисляли объем яичников и производили подсчет антральных фолликулов в них.

Статистическая обработка данных выполнена на компьютере РС 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 пытались установить корреляционную зависимость между ними. Для этого использовали коэффициент 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

По данным ФГУ НИИ ОММ в 1997 году частота рождения детей с синдромом задержки внутриутробного развития составила 4,79%, в 2007 году — 6,35%. Число девочек с СЗРП составило 15,36% от общего количества девочек, рожденных доношенными в 2007 г.

Средний возраст девушек составил  $16,58 \pm 0,26$  лет. Средняя масса при рождении составила в основной группе  $2446,87 \pm 69,2$  гр, в группе сравнения —  $3468,12 \pm 89,2$  гр. ( $p < 0,01$ ). В пубертатном периоде 15 девушек основной группы имели дефицит массы тела (51,7%), 4 — избыток массы тела (13,8 %). Недоразвитие вторичных половых признаков выявлено у 8 девочек основной группы (27,5%) и у 1 девушки контрольной группы (3,4%). Нарушения менструальной функции по типу гипоменструального синдрома имелись у 21 (74,8 %) девушек основной группы и 8 (32,4%) — основной группы. При анализе становления менструальной функции у девушек с внутриутробной гипотрофией установлено, что средний возраст менархе составил  $13,1 \pm 1,2$  года, тогда как в основной группе —  $12,8 \pm 1,17$  года. Из 29 обследованных менструальный цикл устанавливался в течение года у 11 (37,9%) девушек и в течение 1,5 лет у 10 (34,4%) девушек основной группы.

По результатам гормонального исследования в основной группе имелось достоверное снижение уровня эстрадиола и ФСГ по сравнению с контрольной группой в первую фазу менструального цикла. При этом уровень эстрадиола оказался меньше нижней границы возрастной нормы (табл. 1). Прогестерон определялся во вторую фазу цикла и также был достоверно снижен у девочек основной группы (табл. 1), хотя показатели укладывались в пределы возрастных норм. Результаты исследования показали достоверное повышение ЛГ в основной группе по сравнению с контрольной. При этом показатели в обеих группах укладываются в пределы возрастных норм.

Исследование уровня яичниковых пептидов проводилось в первую фазу менструального цикла одновременно с исследованием половых гормонов. В результате выявлено достоверное снижение ингибинов А и В у девочек основной группы (табл. 2). При этом уровни ингибина В в обеих группах были меньше нижней границы нормы.

Эхографические показатели овариального объема и фолликулярного аппарата в обеих группах соответствовали возрастным нормам [14], но при этом оказались достоверно снижены в основной группе по сравнению с контрольной (табл. 3).

### Обсуждение

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 ова-

риального резерва в репродуктивном возрасте и будущую фертильность.

По данным исследования снижение половых стероидов и ФСГ у девочек-подростков с внутриутробной гипотрофией свидетельствует о гипогонадизме и формировании ановуляторных циклов. 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. Следовательно снижение уровня ингибинов у данной группы девочек также 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 (5-6 мм), разделяющий растущие и атрезирующие фолликулы [6]. 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.

Повышение уровня ЛГ у этих девочек можно объяснить компенсаторной реакцией со стороны центральных звеньев регуляции. Лютеинизирующему гормону отводится ведущая роль в сдерживании атрезии «неотобранных» антральных фолликулов, участвующих в накоплении эстрадиола до момента селекции доминантного

фолликула. Более того, ЛГ придает значение в возобновлении мейоза и созревании ооцита. [14]. Если клетки гранулезы имеют рецепторы как к ФСГ, так и к ЛГ, то на поверхности тека-клеток имеются лишь рецепторы к ЛГ. Это опасно тем, что при длительном и ациклическом преобладании секреции ЛГ над секрецией ФСГ у девочек основной группы может развиваться гиперпродукция андрогенов тека-клетками и преждевременная лютеинизация клеток гранулезы, что и приведет к остановке развития фолликулов на стадии ранних антральных, в лучшем случае селективных фолликулов. Уровень эстрадиола в фолликулярной жидкости у девочек основной группы ниже возрастных нормативных значений, однако монотонное их выделение, не уравновешенное прогестероном (который тоже снижен), вызывает гиперэстрогенный тип реакции органов-

Таблица 1. Уровень гормонов в сыворотке крови девочек-подростков 15-18 лет

Параметры	Основная группа, (n=29)	Контрольная группа, (n=26)
ЛГ (мМЕ/мл), 3-5 д.ц.	5,52±0,3 <sup>^</sup>	3,6±0,5
ФСГ(мМЕ/мл), 3-5 д.ц.	4,61±2,2 <sup>^</sup>	7,3±0,08
Эстрадиол (пг/мл), 3-5 д.ц.	19,2±0,7 <sup>^</sup>	39,8±4,9
Прогестерон(нмоль/л), 21-23 д.ц.	11,17±3,2 <sup>^</sup>	29,57±5,9

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: <sup>^</sup> — достоверное различие по отношению к контрольной группе (<sup>^</sup> — p<0,05; <sup>^</sup> — p<0,01; <sup>^</sup> — p<0,001).

Таблица 2. Уровень яичниковых пептидов в сыворотке крови девочек-подростков 15-18 лет

Исследование на 3-5 день цикла	Основная группа, (n=29)	Контрольная группа, (n=26)
Ингибин А, пг/мл	7,34±1,81 <sup>^</sup>	38,98±26,87
Ингибин В, пг/мл	23,5±1,55 <sup>^</sup>	59,08±15,54

Примечание. <sup>^</sup> — p<0,05; <sup>^</sup> — p<0,01; <sup>^</sup> — p<0,001.

Таблица 3. Эхографические показатели овариального объема и фолликулярного аппарата у девочек-подростков 15-18 лет

Измерение проведено на 3-5 день цикла	Основная группа, (n=29)	Контрольная группа, (n=26)
Объем яичника, см <sup>3</sup>	6,9±0,3 <sup>^</sup>	8,8±0,4
Количество фолликулов в срезе яичника	4,5±0,1 <sup>^</sup>	6,0±0,3
Средний диаметр антральных фолликулов в срезе яичника (мм)	4,93±0,24 <sup>^</sup>	5,9±0,34

Примечание. <sup>^</sup> — p<0,05; <sup>^</sup> — p<0,01; <sup>^</sup> — p<0,001

мишеней. По принципу отрицательной обратной связи эстрадиол и эстрон тормозят секрецию ФСГ сильнее, чем ЛГ. В случае длительного сохранения относительной гиперпродукции аденогопифизом ЛГ может нарушаться соотношение ЛГ/ФСГ, что поддерживает недостаточность ФСГ. С одной стороны замыкается порочный круг формирования сниженного овариального резерва. С другой стороны нарушение равновесия между секрецией андрогенов, эстрогенов и гонадотропинов является ведущим звеном в возникновении и развитии синдрома поликистозных яичников. СПКЯ, патологически закрепленный в репродуктивном возрасте также значительно снижает фертильность.

Таким образом можно сделать следующие выводы: 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 доклинической оценки параметров овариального резерва 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.

## Литература

1. Рук-во по гинекологии детей и подростков; Под ред. В. И. Кулакова, Е. А. Богдановой. М.: Триада-Х, 2005; 336 с.
2. Кокolina В. Ф. Репродуктивное здоровье девочек и девушек-подростков в совр. условиях. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2006; 1.
3. Moodley S. J. Intrauterine Growth Restriction. Essentials of Maternal Fetal Medicine; Ed G. G. Ashmead, G. B. Reed-NY; International Thomson Publ., 1997; 81-93.
4. Линде В. А., Иванов А. В. Проблемы репродуктивности 2007; 4: 21-22.
5. Howel S., Shalet S. Endokrinol Methab Clin North Am 1998; 27: 927-943.
6. Боярский К. Ю. Пробл. репрод. 1998; 3: 32-37.
7. Александрова Н. В., Марченко Л. А. Проблемы репродуктивности 2007; 2: 23.
8. Проскурякова О. В., Зыкин Б. И., Допплероэхография матки. Допплерография в гинекологии под редакцией Зыкина Б. И., Медведева М. В. М., 2000; 35-38.
9. Хурасева А. Б. Значение проблемы синдрома задержки внутриутробного развития плода в совр. педиатрии. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 3: 67.
10. Кельмансон И. А., Низковесный новорожденный и отсроченный риск кардиореспир. патологии. СПб., 1999; 156.
11. Syrop C.H., Willhoite A., Van Voorhis B.J. Fertil. and Steril. 1995; 64: 1167-1171.
12. Tomas C., Nuojua-Huttunen S., Martikainen H. Hum. Reprod. 1997; 12: 220-223.
13. Engmann L., Sladkevikius P. et al. Fertil. and Steril. 1999; 71: 22-29.
14. Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб. 2001; 237.
15. Озерская И. А., Пыков Н. В., Заболотская Н. В. Эхография репрод. системы девочки, подростка, девушки. М., Выдар 2007; 32-74.

## Организация амбулаторно-поликлинической помощи детям с задержкой внутриутробного развития на современном этапе

В. Л. Зеленцова, Р. Т. Бабина, С. П. Хохлова

ГОУ ВПО «Уральской государственной медицинской академии» ГУЗ ДКБВЛ НПЦ «Бонум»,  
МУ «Городская детская больница № 16» г. Екатеринбург

### Резюме

Эпидемиологические исследования, проведенные на территории г. Екатеринбурга, свидетельствуют о том, что частота рождения детей с малой массой тела (недоношенные и дети с внутриутробной задержкой развития плода (СЗВУР) в течение большого периода времени не имеет тенденции к снижению. Данных пациентов отличают особенности физического, нервно-психического развития, высокая заболеваемость. Приоритетными поражениями являются заболевания нервной и сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, мочеполовой системы. Использование метода оценки качества жизни позволило доказать низкие функции пациентов с СЗВУР. Полученные результаты статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** синдром задержки внутриутробного развития (СЗВУР), амбулаторный этап ведения.

В. Л. Зеленцова — д. м. н., профессор кафедры детских болезней лечебно-профилактического факультета ГОУ ВПО «Уральской государственной медицинской академии»;

Р. Т. Бабина — к. м. н., зам. директора по организационно-методической работе ГУЗ ДКБВЛ НПЦ «Бонум»;

С. П. Хохлова — к. м. н., зам. Гл. врача по лечебной работе МУ ГДБ №16.