

**НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕВОЧКИ.
КАКОВ ИХ ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ
ПОСТНАТАЛЬНО?**

**ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ России
каф. акушерства и гинекологии № 1
д.м.н., профессор Елгина С. И.
ГАУЗ ДКБ, родильный дом
Врач акушер-гинеколог
Никулина Е.Н.**

Донецк, 1 июня 2022 года

Невынашивание – это самопроизвольное прерывание беременности в различные сроки от зачатия до 37 недель, считая с первого дня последней менструации.

Каждая четвертая беременность под угрозой выкидыша

Доклинические потери беременности 30 %

При положительном тесте на беременность риск потерять беременность около 12 %

Около 70% беременностей прерывается до родов

Максимальные потери – в первой половине беременности

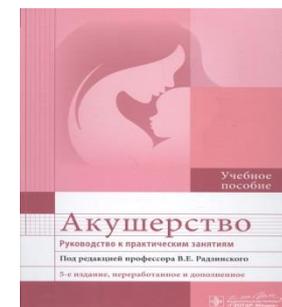
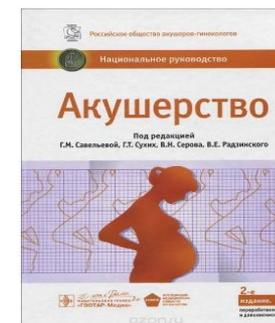
Причины невынашивания беременности

1. Хромосомные дефекты эмбриона

- Структурные аномалии несовместимые с жизнью
- Хромосомные дефекты (аутосомные трисомии, полиплоидии, моносомии X и др.)

2. Нарушения со стороны матери

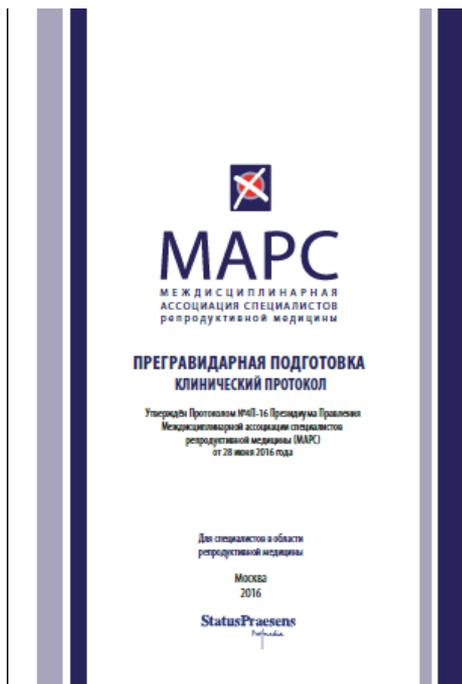
- Анатомические
 - Пороки развития матки, внутриматочные синехии, лейомиома
- Инфекция
 - Бактериальный вагиноз, токсоплазмоз, листериоз, хламидиоз, гонорея, краснуха
- Хронические заболевания
 - Неконтролируемый сахарный диабет, целиакия
- Иммунные нарушения
 - Антифосфолипидный синдром и аутоиммунный тиреоидит
- Эндокринные нарушения
 - Недостаточность эффектов прогестерона, гормонов щитовидной железы



Факторы риска невынашивания беременности

- возраст матери,
- самопроизвольные выкидыши в анамнезе,
- курение,
- гипертермия,
- травма,
- преждевременные роды в анамнезе,
- наличие истмико-цервикальной недостаточности,
- замершие беременности в анамнезе,
- угроза прерывания во время беременности,
- наследственность,
- беременность после ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение)
- и др..

Успешная беременность



«Успех полностью зависит от проделанной подготовки»

Конфуций



Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Меж- дисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / [авт.-сост. В.Е. Радзинский и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 48 с.

Рождаемость в РФ (на 1000 населения) и прогноз до 2035 года

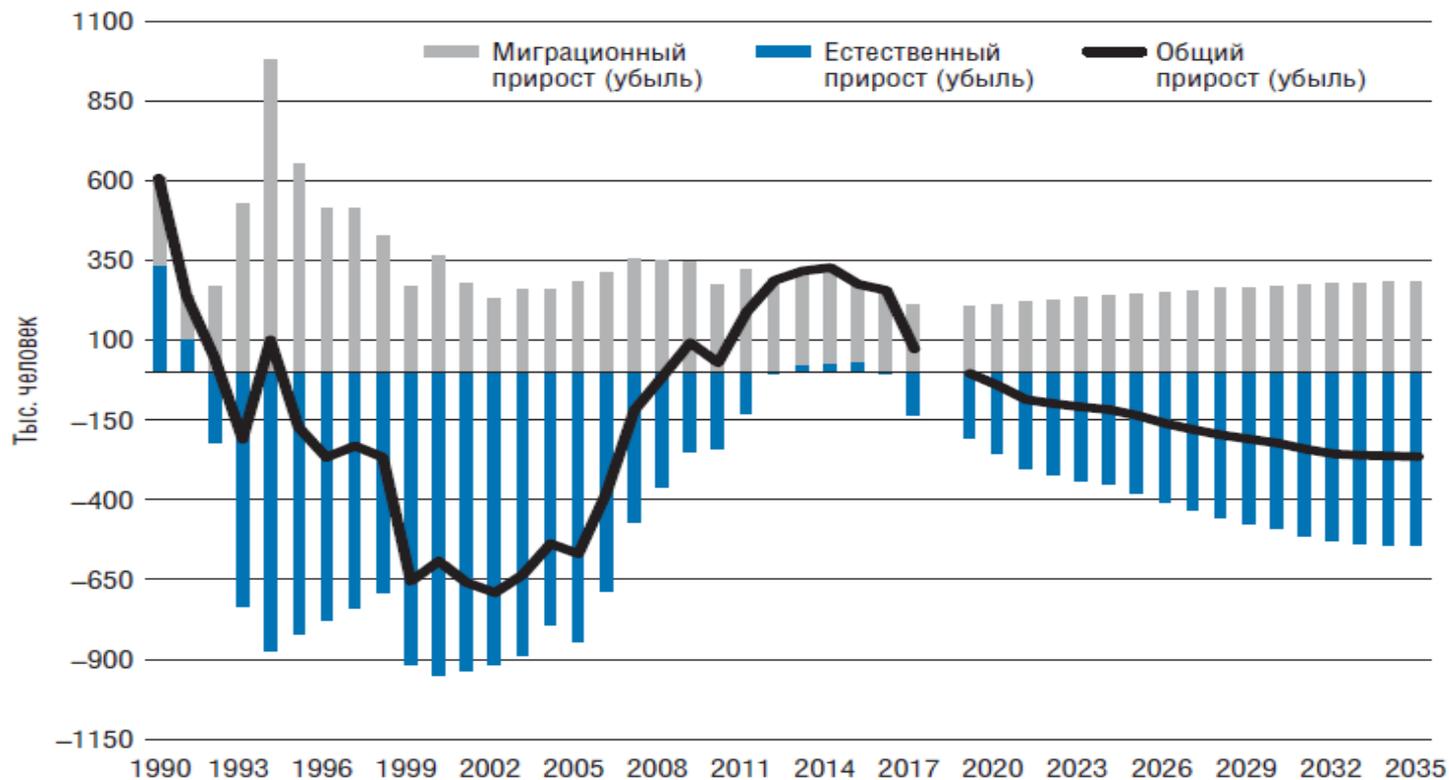


Рис. 1. Компоненты изменения численности населения России в 1990–2035 гг.²

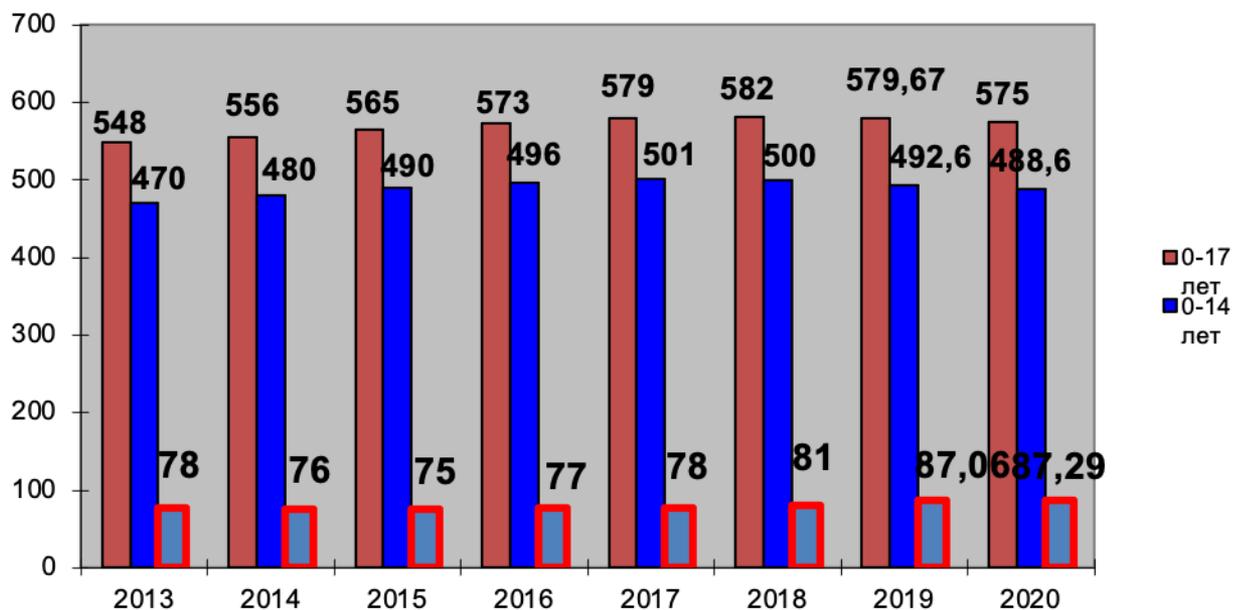
Фактические данные за период 1990–2017 гг., данные с 2019–2035 гг. – прогнозные по среднему варианту.

Рождаемость в КО (на 1000 населения)



По данным итогов работы акушерско-гинекологической службы за 2020 год

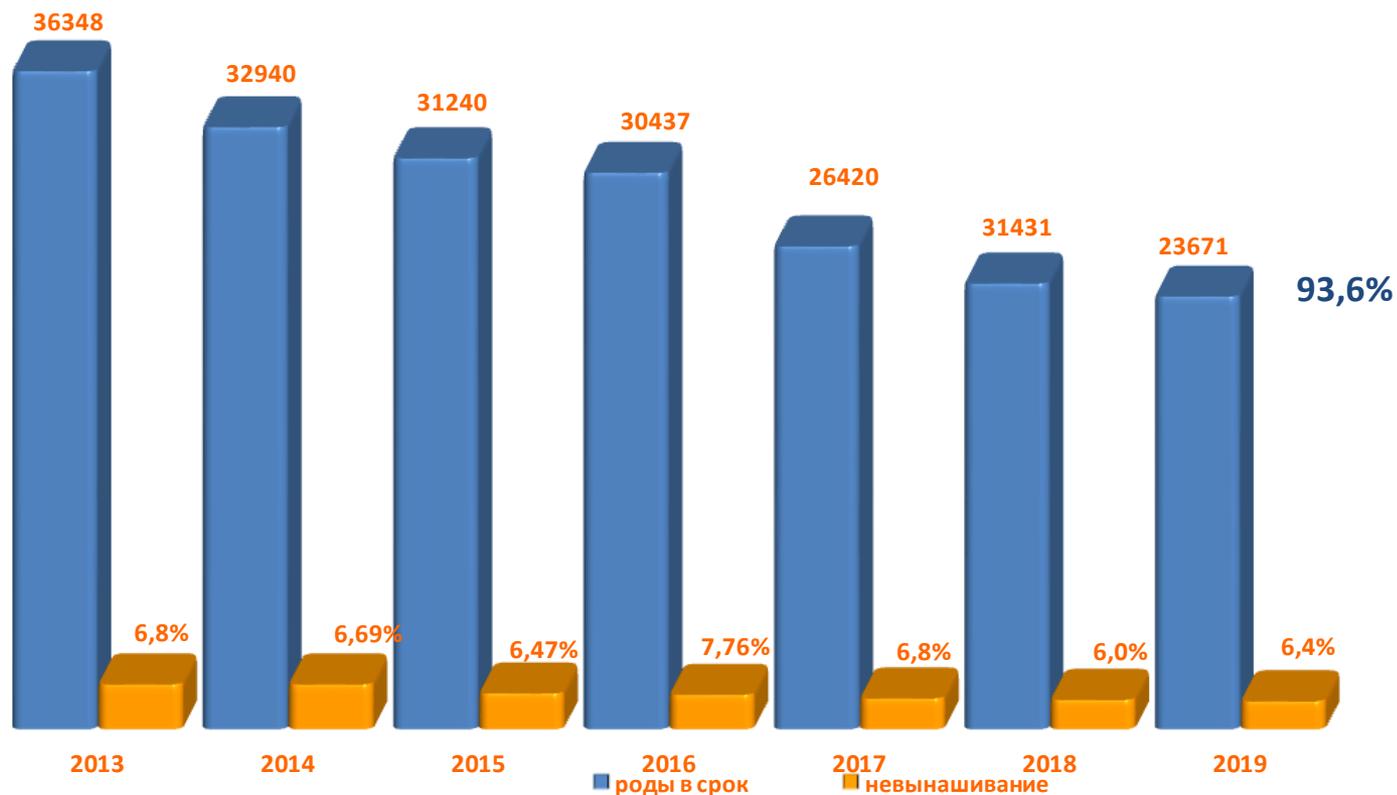
Динамика численности детского населения (показатели в тысячах)



По данным итогов работы акушерско-гинекологической службы за 2020 год

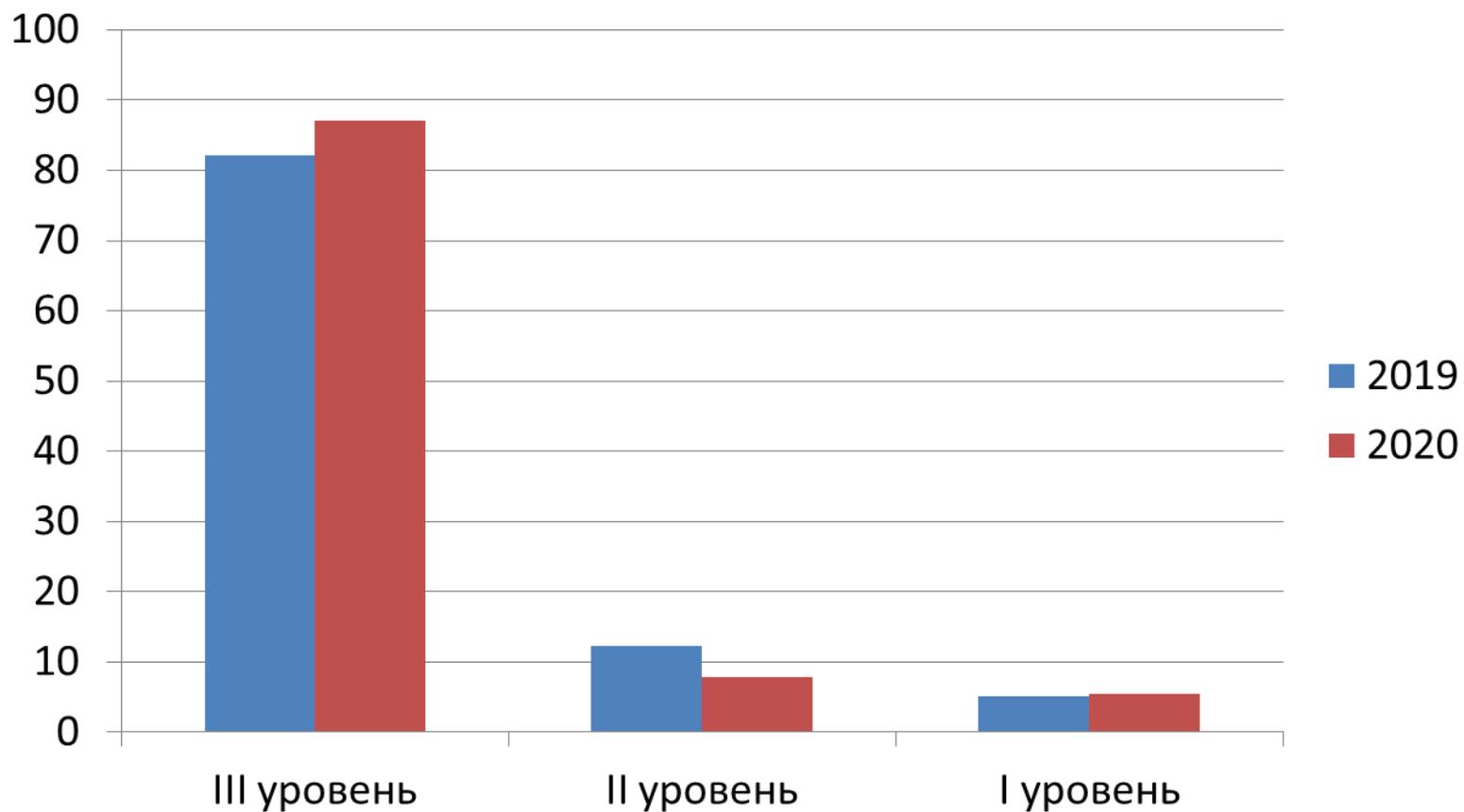
Исходы беременности

всего родов в стационарах – 22 327 (ПР- 6.7%)



297 двойни
8 тройни

Рождение недоношенных детей в акушерских стационарах области



Заболеваемость новорожденных в 2020 г.

- Доля больных детей - **43%** (2019 г.-43,3%)
- Заболеваемость - **429,9 ‰**
(2019 г.-433%, 2018 г.-435‰, 2017 г.-483%, 2016 г.-454 ‰)
- Заболеваемость недоношенных детей - **997 ‰** (2019 г.-914 ‰)

Нозология	%
Нарушения церебрального статуса	35
Задержка внутриутробного развития	33,7
Неонатальные желтухи	8,7
Врожденные пороки развития	10,2 2019 г.-6,4% 2018 г.-10,5%

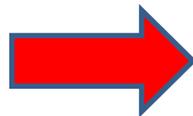
Выживаемость детей с ЭНМТ при условии оказания им высокотехнологической медицинской помощи

Со сроком гестации

Типом физического
развития

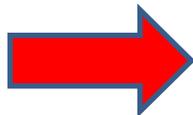
По результатам патоморфологического
исследования

высокие шансы на
выживание могут иметь



Дети-
нормотрофы
26-27 нед

низкие



Дети – ретарданты,
особенно родившиеся до
26 недель.

Среди детей, родившихся в **22-25 нед.** шанс на выживание
могут иметь только **дети-акселераты**

Типы развития плодов и новорожденных с ЭНМТ (соответствие / несоответствие календарного возраста биологическому) Перетятко Л.П., 2000

1 – нормопластический тип (физиологический, гармоничный (нормотрофический, синхронный, симметричный) – соответствующий гестационному сроку- **58,7 %**

2 – дисхронии: 41,3 % не синхронно развивающиеся части плода дают колебания параметров в сторону увеличения или уменьшения



Замедление формирования
и созревания органов-

ретардация 28,5 % -

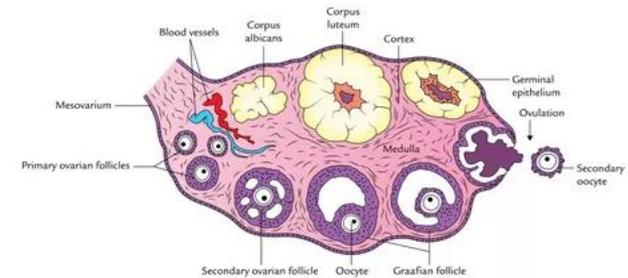
сопровождается гипофункцией органа и является морфологическим субстратом СЗВП

Ускорение темпов развития –

акселерация 12,8 %-

характеризуется не только опережающими структурными преобразованиями, но и истощением компенсаторных возможностей с последующей гипофункцией в постнатальном периоде

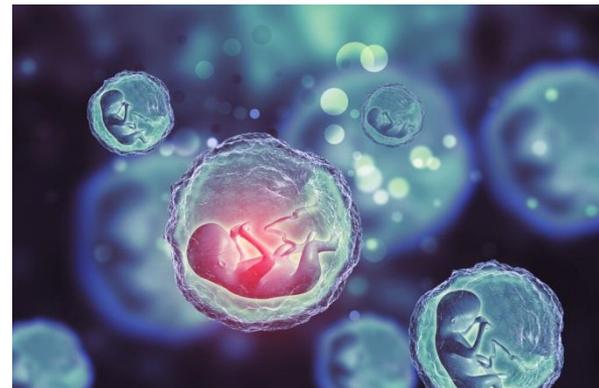
Девочка рождается с определенным количеством яйцеклеток, заложенных внутриутробно



Артымук Н.В.

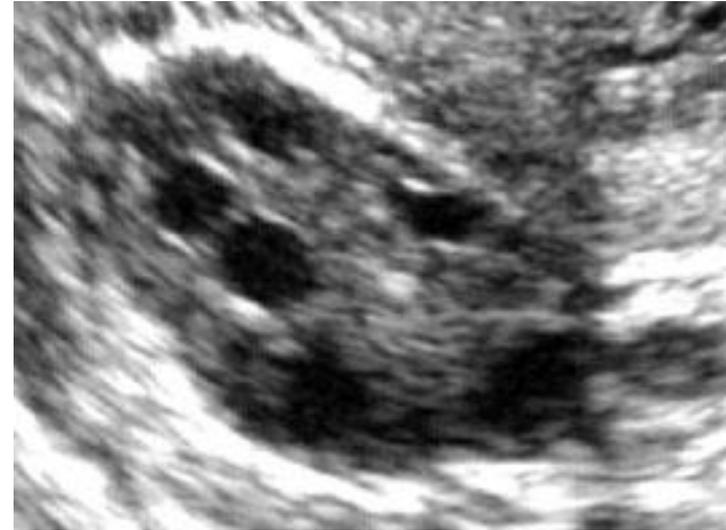
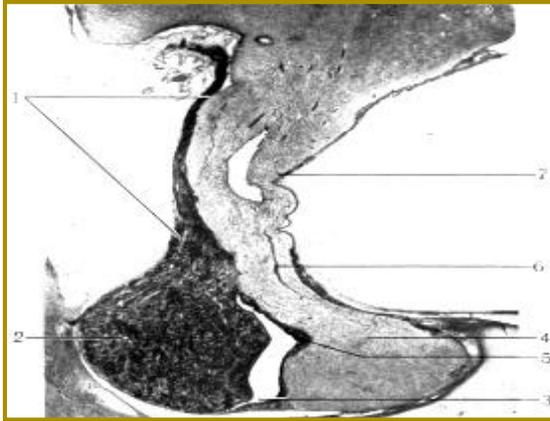
Определение

Овариальный резерв – это количество яйцеклеток у женщин в данный момент времени, которые могут быть использованы для оплодотворения



Репродуктивная система новорожденных девочек

Гипофиз



Гонады



Ультразвуковые маркеры –
объем яичников и число
фолликулов в срезе

ФСГ, ЛГ,
АМГ, ингибин В, эстрадиол

Показатели овариального резерва новорожденных девочек, рожденных недоношенными в сравнении с доношенными

Эстрадиол ↓

2,73 [2,12-3,65] и 3,66 [2,59-5,0], $p=0,026$

АМГ ↓

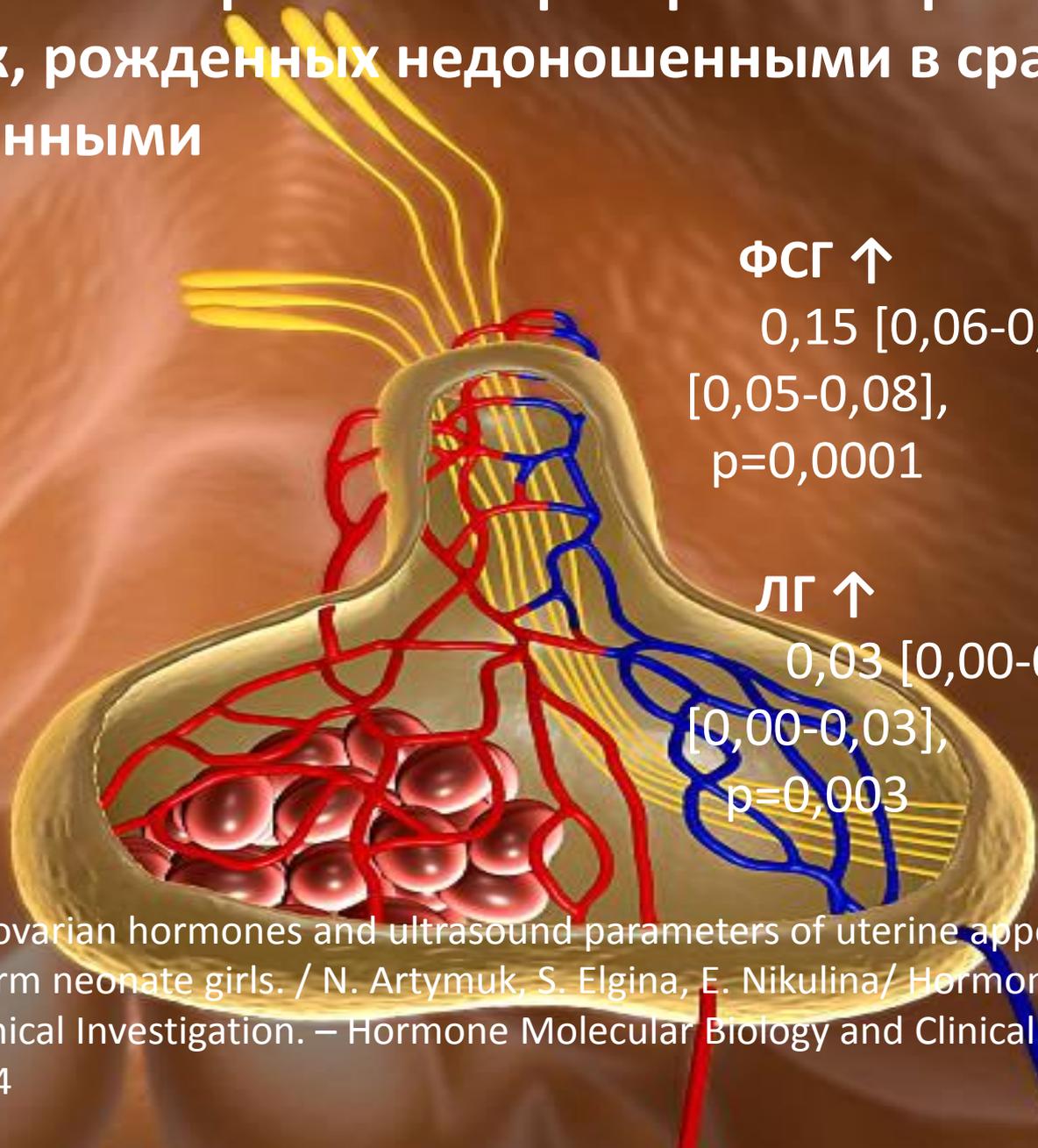
0,44 [0,25-0,85] и 1,55 [1,06-1,84],
 $p=0,0001$

Ингибин В ↓

60,81 [37,19-128,80] и 104,75 [54,35-159,18], $p=0,019$

Basic pituitary-ovarian hormones and ultrasound parameters of uterine appendages in full-term and preterm neonate girls. / N. Artymuk, S. Elgina, E. Nikulina/ Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. – Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. 2018; 20170064

Показатели овариального резерва новорожденных девочек, рожденных недоношенными в сравнении с доношенными



ФСГ ↑

0,15 [0,06-0,53] и 0,06
[0,05-0,08],
p=0,0001

ЛГ ↑

0,03 [0,00-0,23] и 0,00
[0,00-0,03],
p=0,003

Basic pituitary-ovarian hormones and ultrasound parameters of uterine appendages in full-term and preterm neonate girls. / N. Artymuk, S. Elgina, E. Nikulina/ Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. – Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. 2018; 20170064

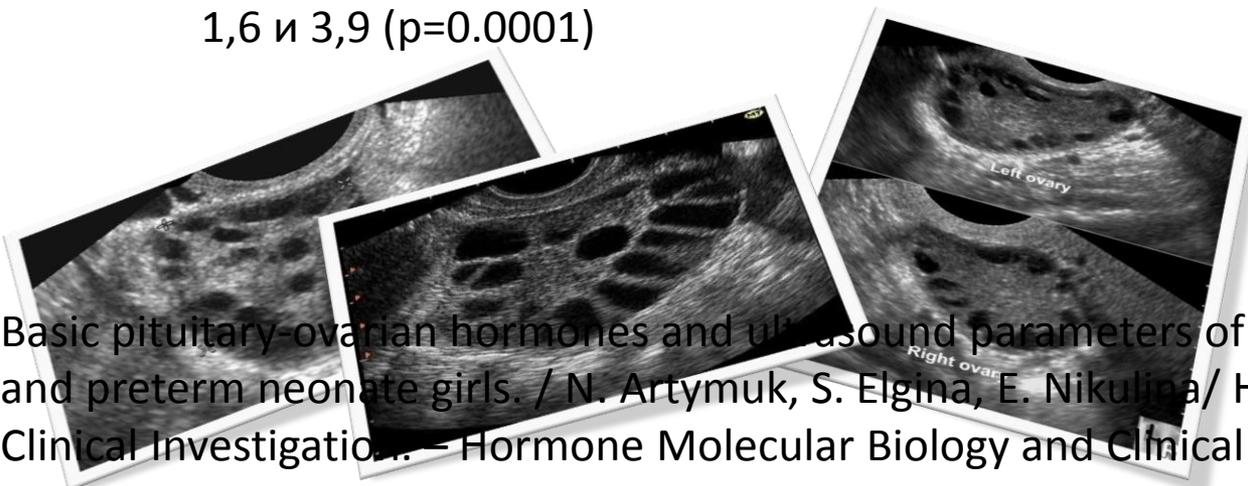
Ультразвуковые маркеры овариального резерва новорожденных девочек, рожденных недоношенными в сравнении с доношенными

Средний объем правого яичника, см³- 0,39 и 1,0 (p=0,0001)

Средний объем левого яичника, см³ - 0,35 и 0,87 (p=0,0001)

Среднее количество антральных фолликулов в срезе правого яичника – 1,8 и 4.5 (p=0,0001)

Среднее количество антральных фолликулов в срезе левого яичника – 1,6 и 3,9 (p=0.0001)



Basic pituitary-ovarian hormones and ultrasound parameters of uterine appendages in full-term and preterm neonate girls. / N. Artymuk, S. Elgina, E. Nikulina/ Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. – Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. 2018; 20170064

Показатели овариального резерва девушек-подростков, рожденных недоношенными в сравнении с доношенными

Эстрадиол ↓

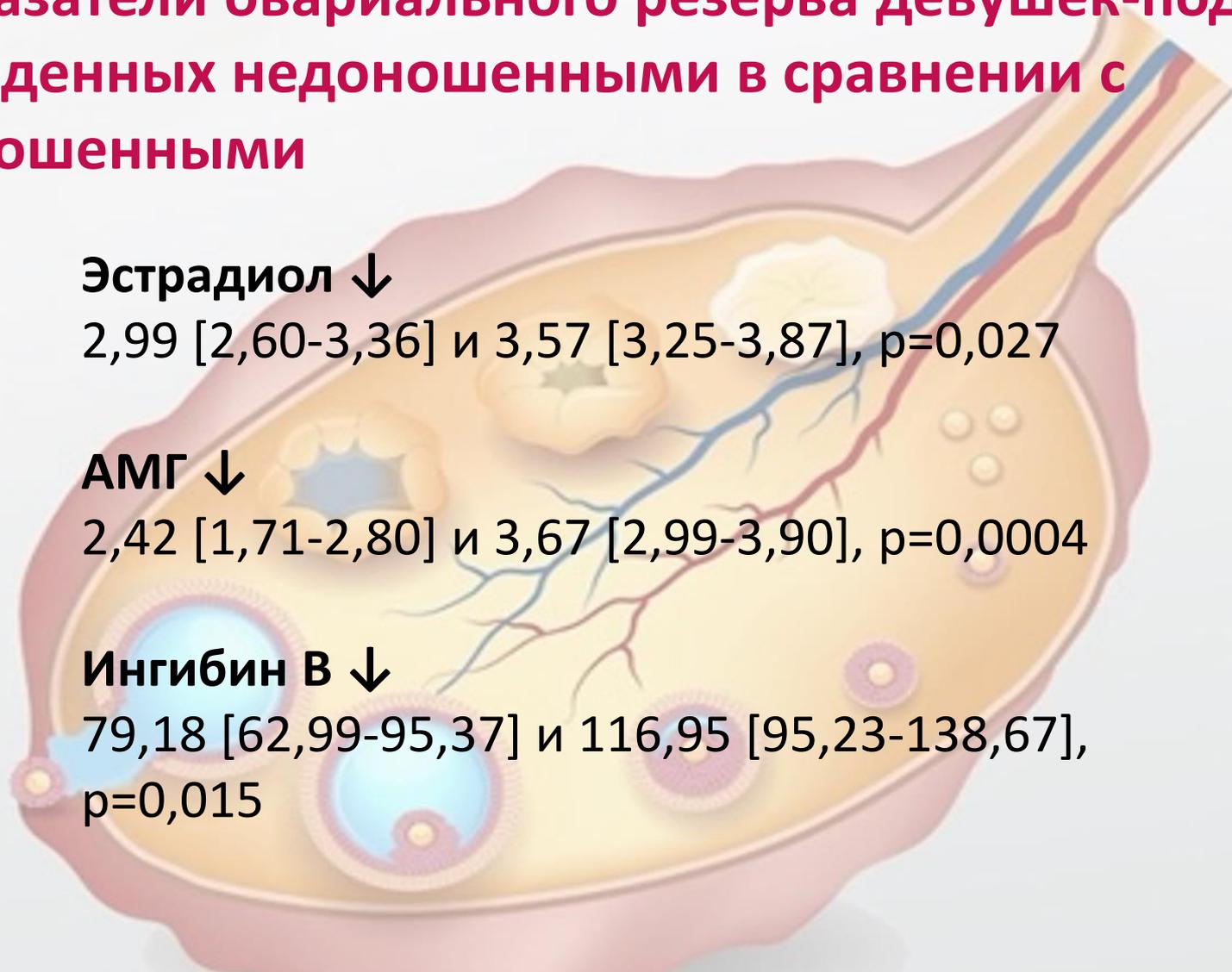
2,99 [2,60-3,36] и 3,57 [3,25-3,87], $p=0,027$

АМГ ↓

2,42 [1,71-2,80] и 3,67 [2,99-3,90], $p=0,0004$

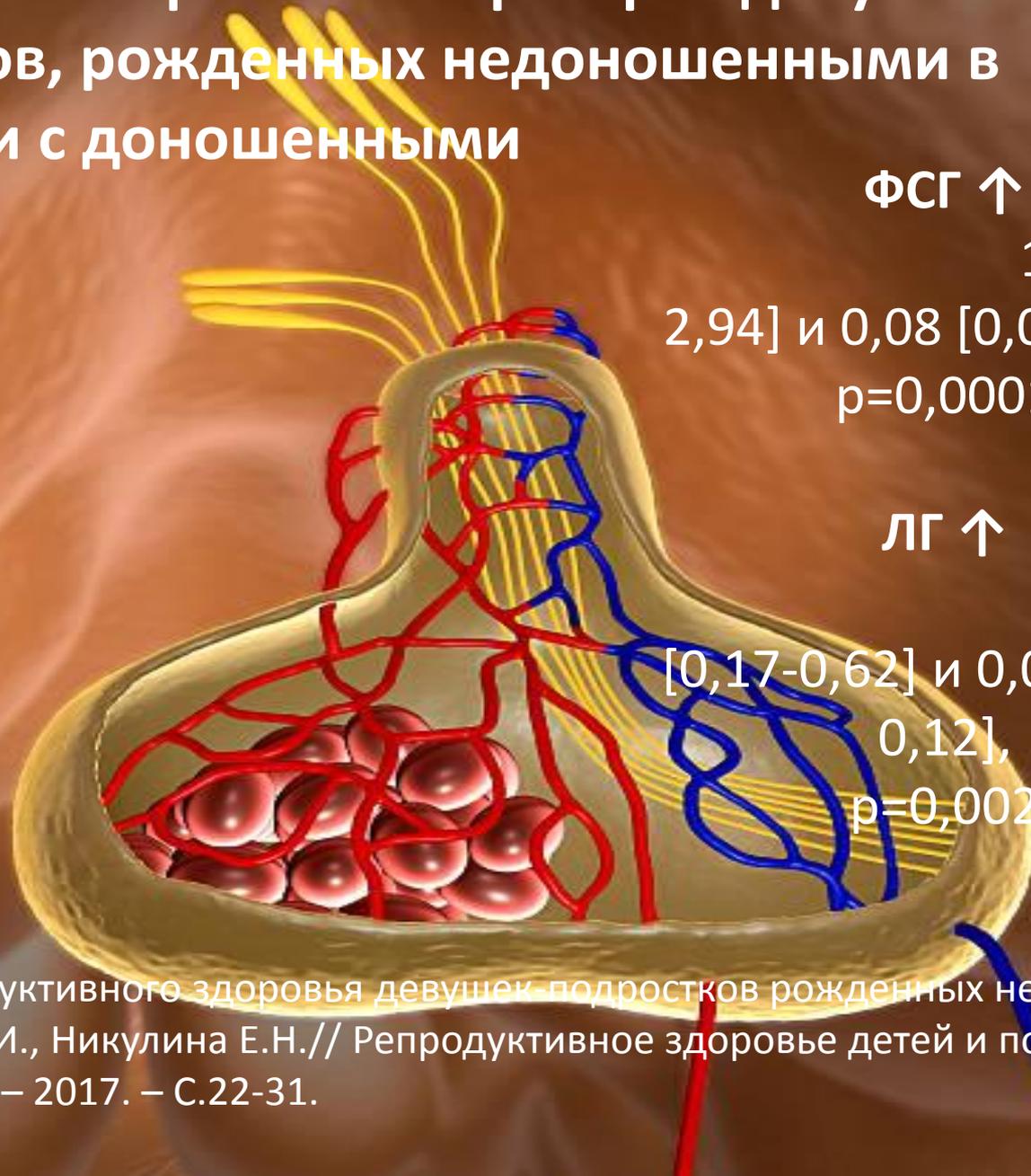
Ингибин В ↓

79,18 [62,99-95,37] и 116,95 [95,23-138,67],
 $p=0,015$



Основные репродуктивного здоровья девушек-подростков рожденных недоношенными [Текст] / Елгина С.И., Никулина Е.Н.// Репродуктивное здоровье детей и подростков. – Москва . - № 4-5. – 2017. – С.22-31.

Показатели овариального резерва девушек-подростков, рожденных недоношенными в сравнении с доношенными



ФСГ ↑

1,47 [0,01-2,94] и 0,08 [0,06-0,10],
 $p=0,0001$

ЛГ ↑

0,40
[0,17-0,62] и 0,05 [0,02-0,12],
 $p=0,002$

Основные репродуктивного здоровья девушек-подростков рожденных недоношенными [Текст] / Елгина С.И., Никулина Е.Н.// Репродуктивное здоровье детей и подростков. – Москва . - № 4-5. – 2017. – С.22-31.

Ультразвуковые маркеры овариального резерва девочек-подросток, рожденных недоношенными в сравнении с доношенными

Средний объем правого яичника, см³- 12,54 и 13,44 (p=0,0001)

Средний объем левого яичника, см³ - 11,40 и 13,40 (p=0,0001)

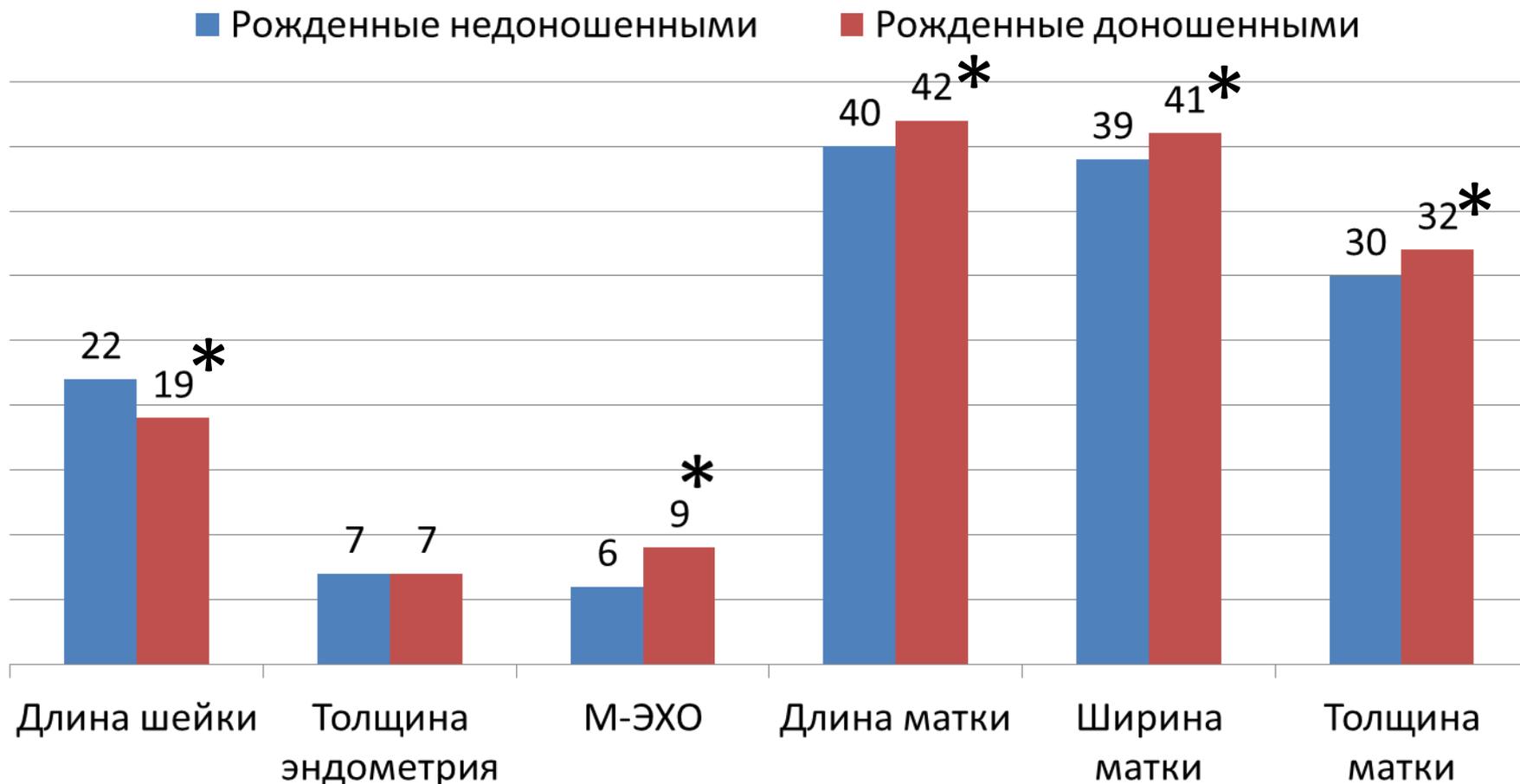
Среднее количество антральных фолликулов в срезе правого яичника – 5 и 6 (p=0,0039)

Среднее количество антральных фолликулов в срезе левого яичника – 5 и 8 (p=0.0001)



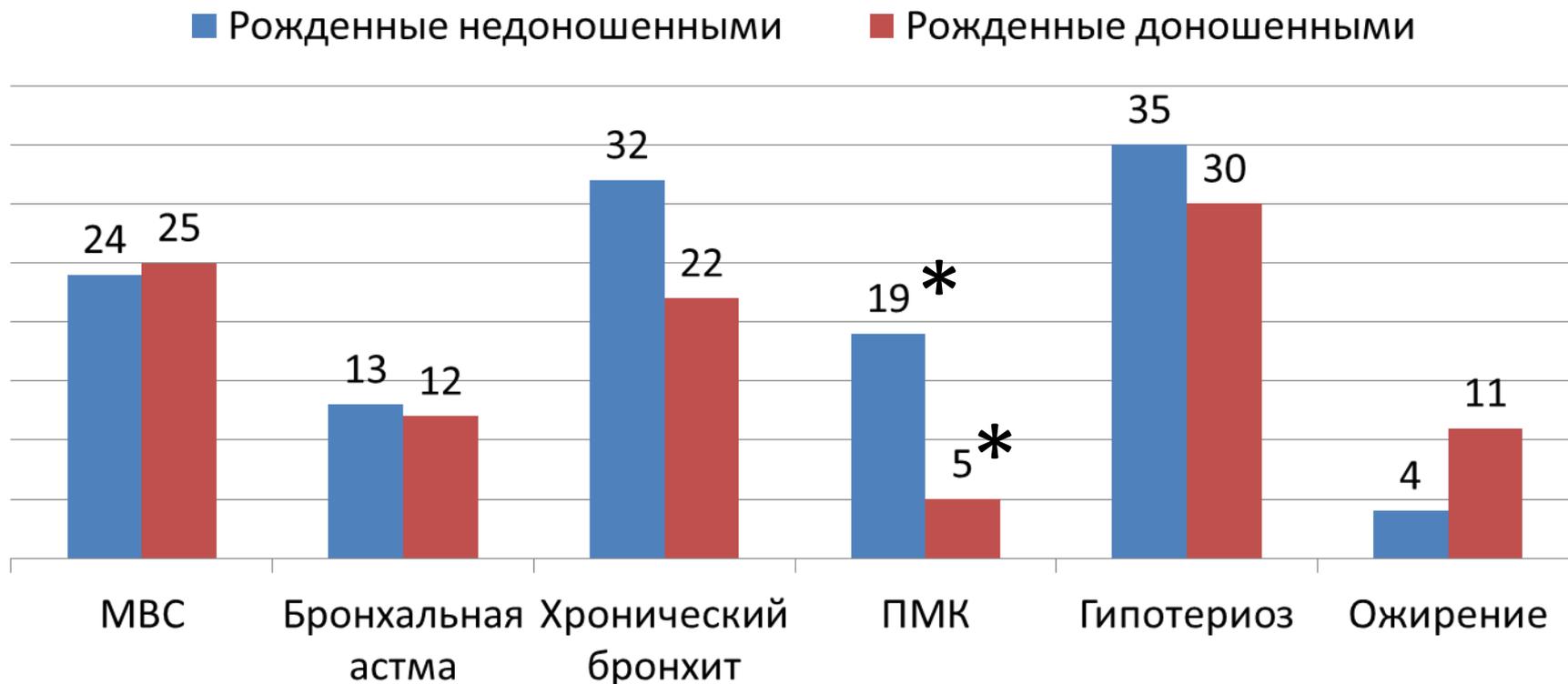
Основные репродуктивного здоровья девочек-подросток рожденных недоношенными [Текст] / Елгина С.И., Никулина Е.Н. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – Москва. – № 4-5. – 2017. – С.22-31.

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



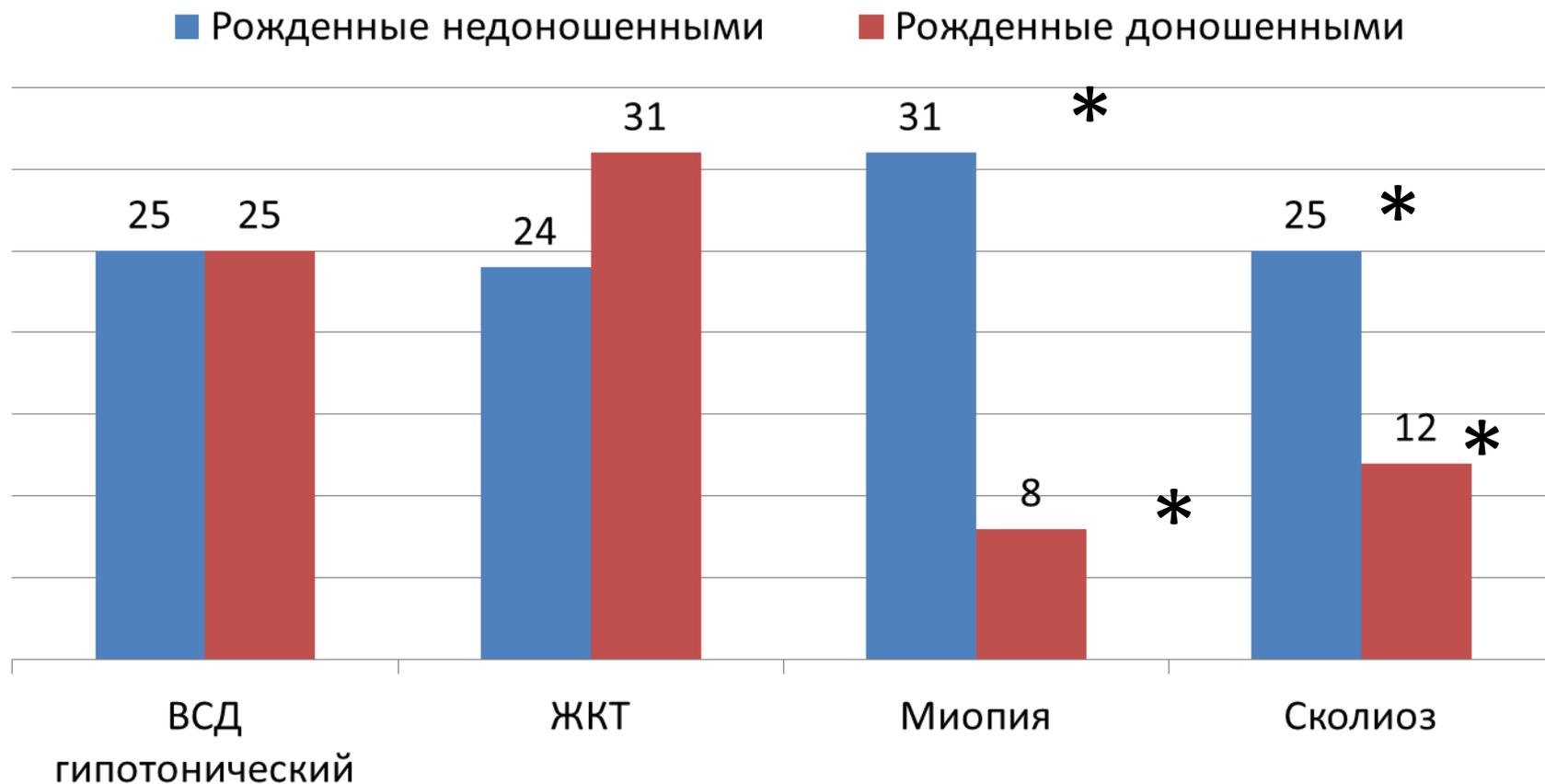
Девушки-подростки, рожденные недоношенными, в сравнении с рожденными доношенными, имели более длинную шейку матки, меньшие размеры М-ЭХО, длину, толщину и ширину матки.

Соматическое здоровье девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными



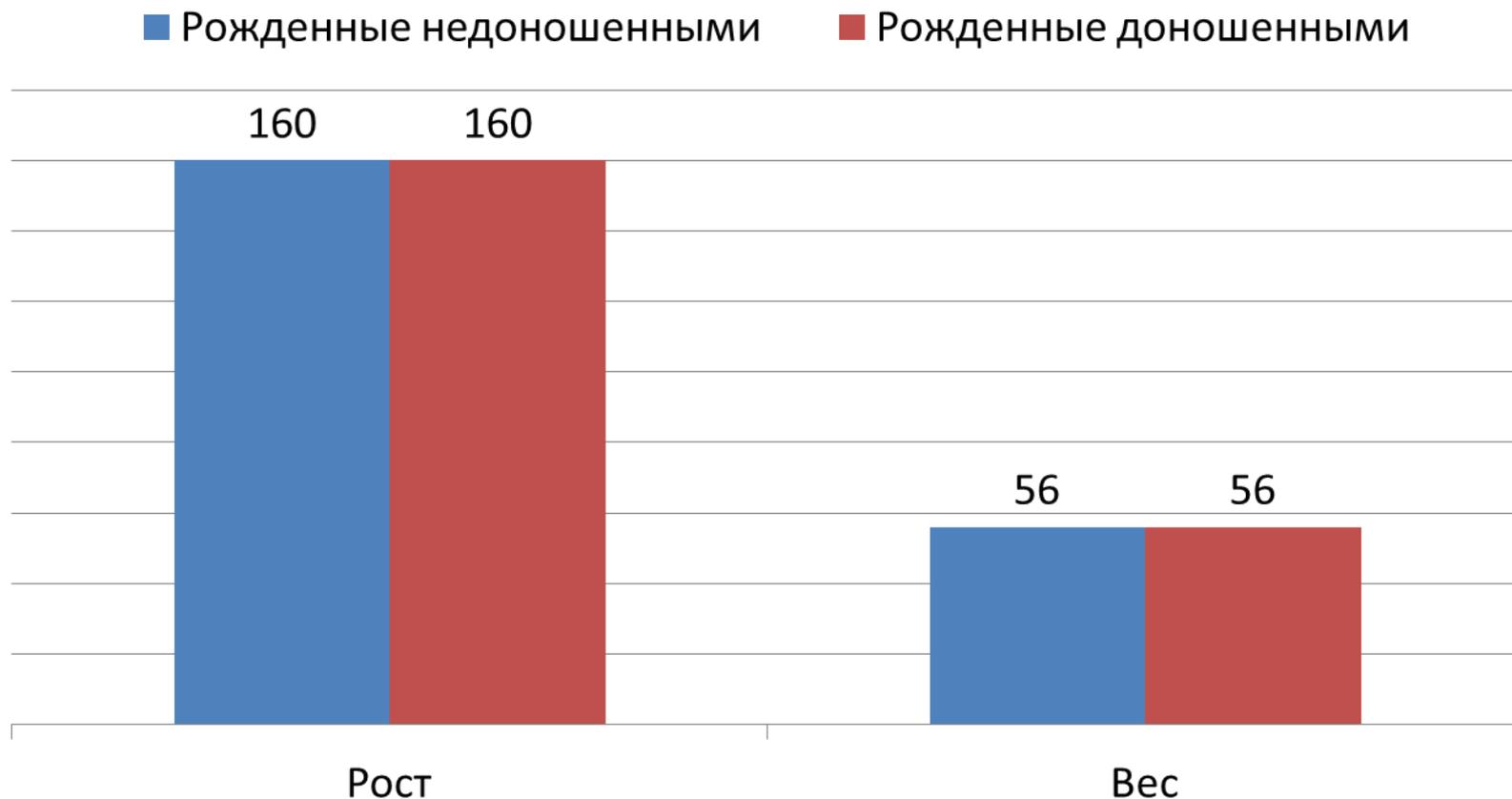
Соматическое здоровье девочек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, не имело статистически значимых различий по основным заболеваниям: мочевыделительной, дыхательной, пищеварительной, эндокринной и нервной систем.

Соматическое здоровье девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными



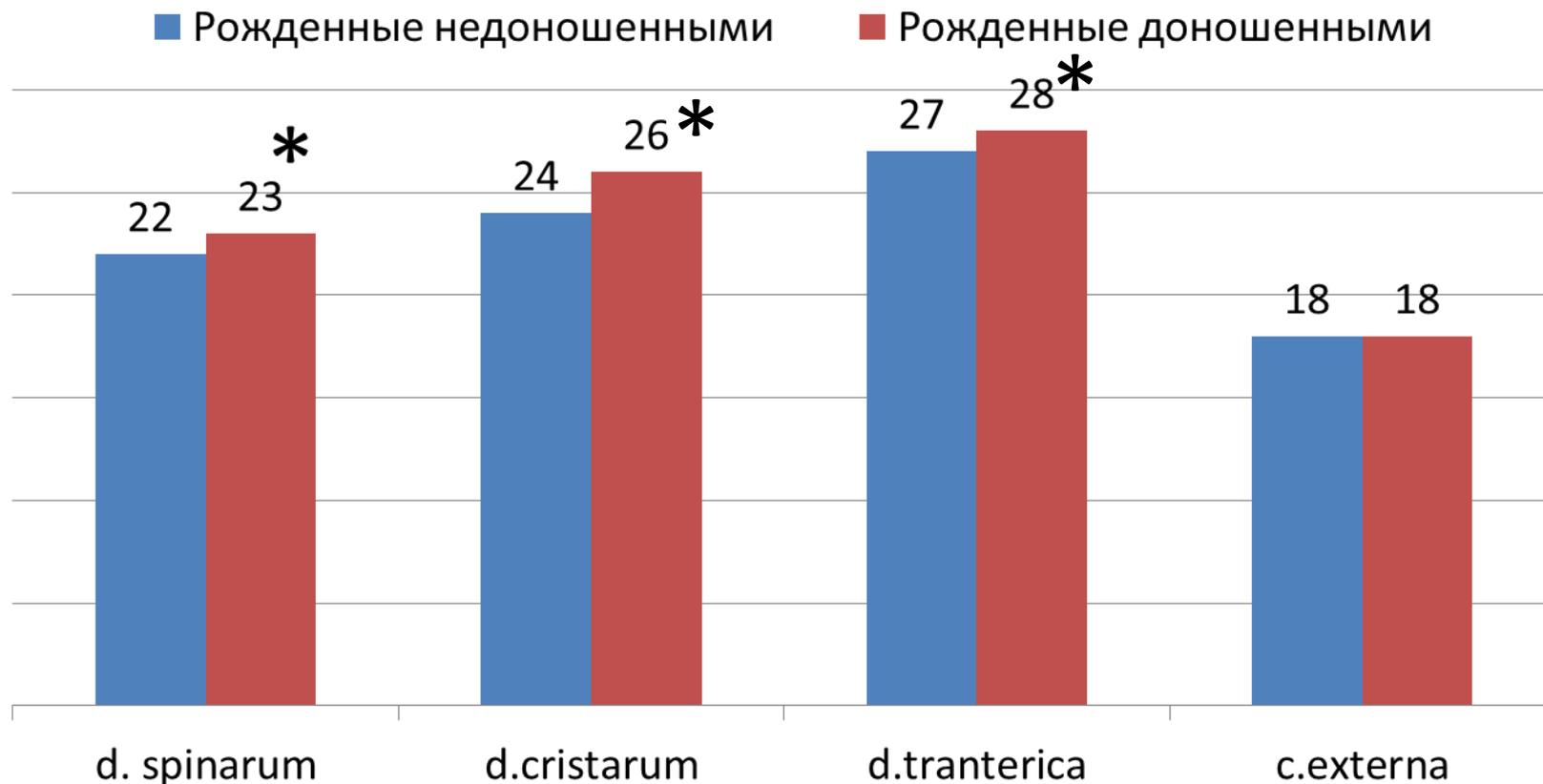
Однако девочки-подростки, рожденные недоношенными, чаще имели пролапс митрального клапана ($p=0,0025$), сколиоз ($p=0,0440$) и миопию ($p=0,0000$).

Антропометрические показатели девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными



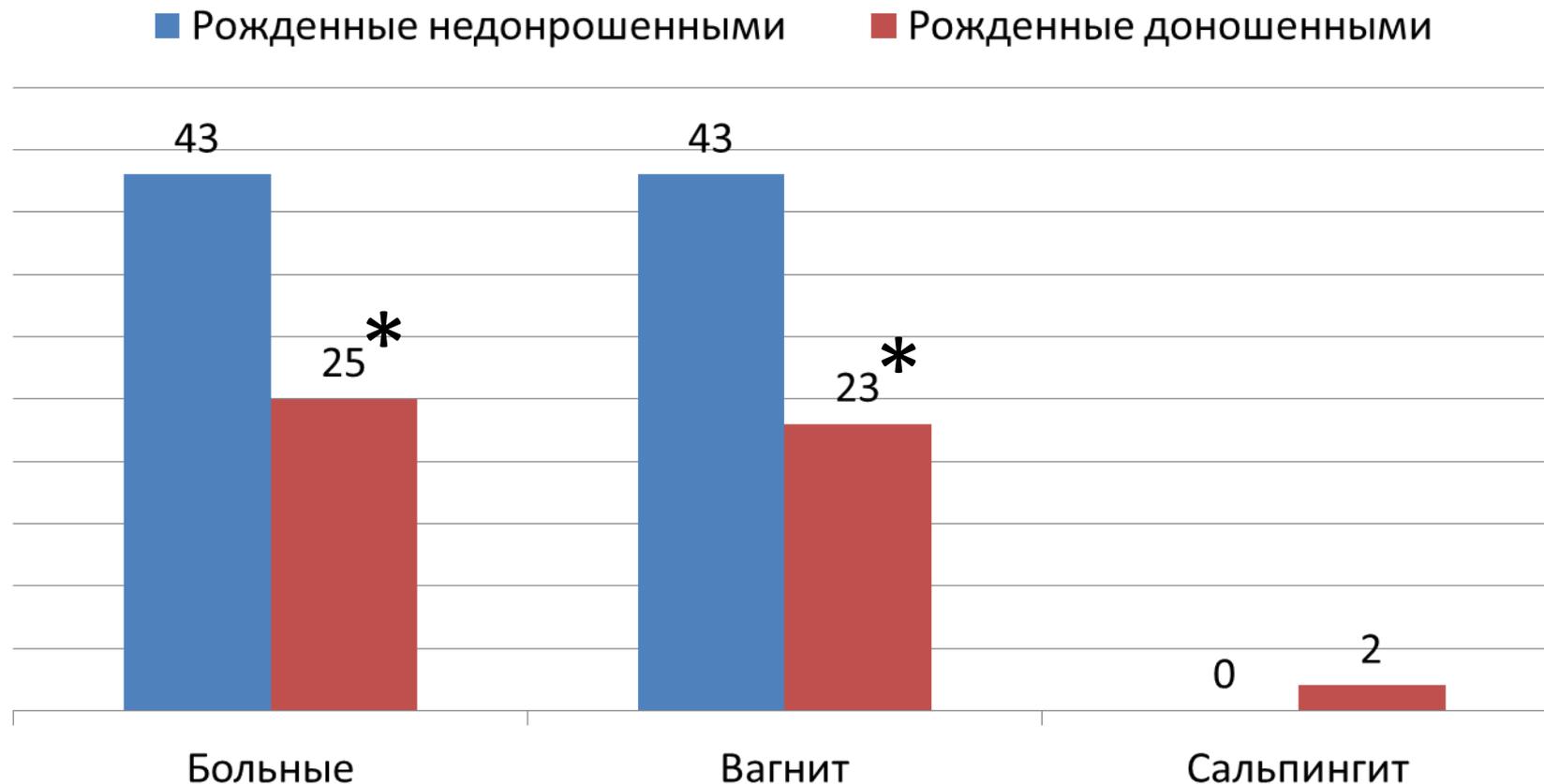
Антропометрические показатели девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, не имели статистически значимых различий.

Размеры таза девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными



У девушек-подростков, рожденных недоношенным, и все поперечные размеры таза были меньше, чем у рожденных доношенными.

Гинекологические заболевания девушек-подростков рожденных недоношенными и доношенными



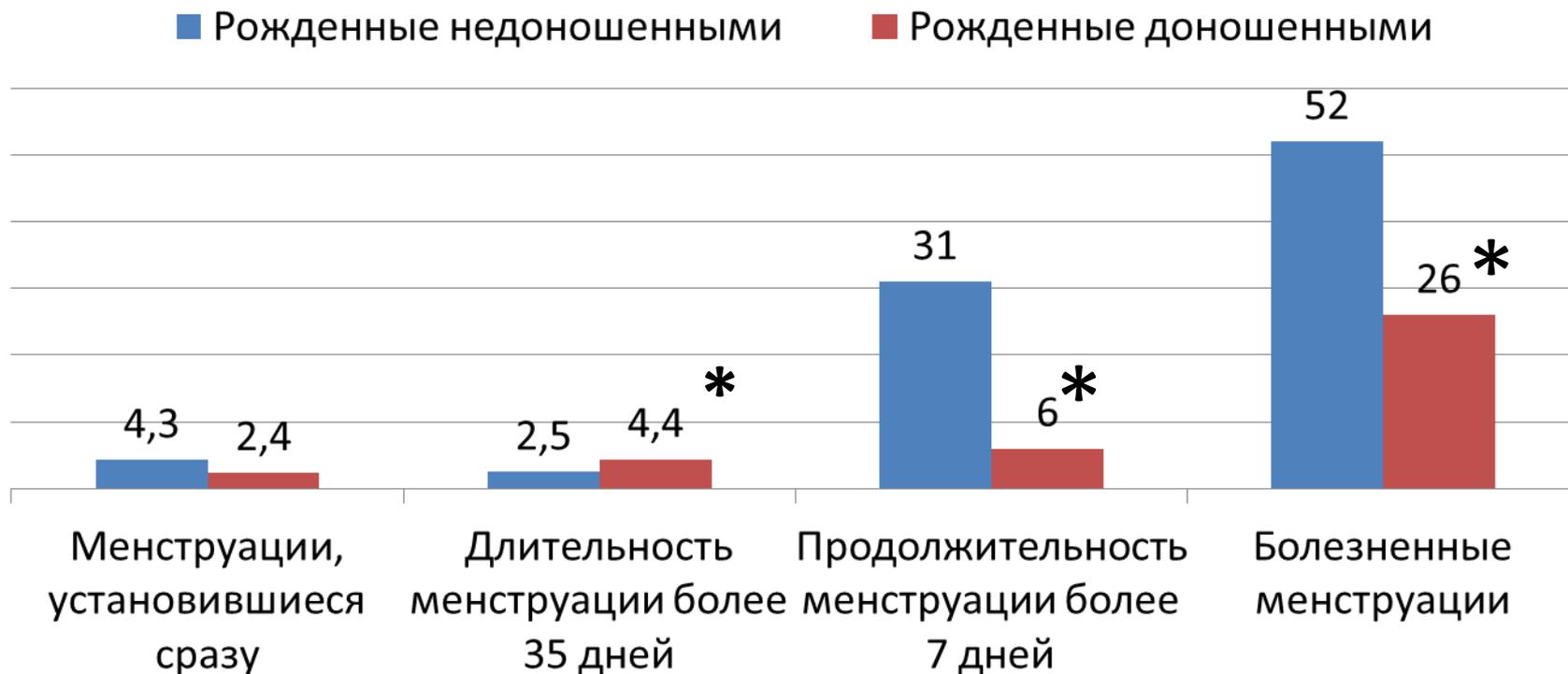
Гинекологические заболевания статистически чаще встречались у девушек-подростков, рожденных недоношенными, чем доношенными ($p=0,0085$). Среди гинекологических заболеваний преобладали воспалительные процессы – вагиниты ($p=0,0031$)

Половое развитие девочек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными

Стадии по Таннеру	Молочные железы	Оволоснение лобка	Эпизоды выделения гонадолиберина и ЛГ
1			0
2			Эпизодическая секреция
3			Налаживается суточный ритм секреции с выделением гормонов в часы ночного сна
4			Амплитуда и частота эпизодов выделения гормонов продолжают увеличиваться
5			Цирхоральный ритм секреции взрослых (1 эпизод/90–120 мин)

Половая формула у девочек-подростков, рожденных недоношенными, соответствовала Ma2, P3, Ax3, Me2; девочек-подростков, рожденных доношенными – Ma3, P3, Ax3, Me3. Отличия статистически значимые были для развития молочных желез ($p=0,0041$) и менструальной функции ($p=0,0015$).

Менструальная функция девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными



Возраст начала менархе у девушек-подростков, рожденных недоношенными и доношенными, не имел статистически значимых различий $12,6 \pm 0,15$ и $12,47 \pm 0,06$. ($p=0,9201$). Однако девушки-подростки, рожденные недоношенными, чаще, имели нерегулярный ($p=0,0000$) и пролонгированный (более 35 дней) менструальный цикл ($p=0,0033$), дисменорею ($p=0,0002$).

Маркеры, определяющие диагностику овариального резерва у девушек-подростков

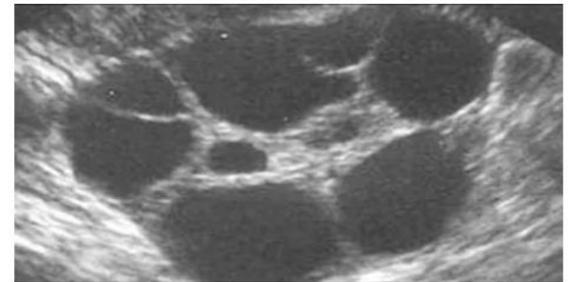
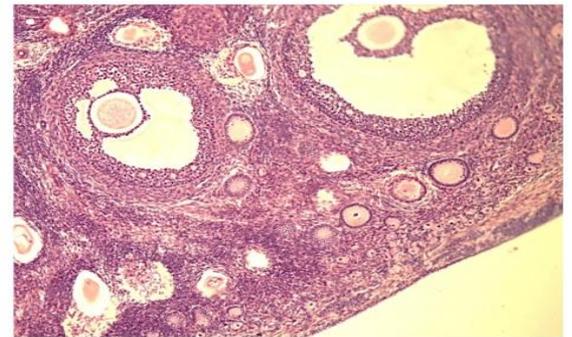
Уровень АМГ (нг/мл)

Объем яичника левого (см³)

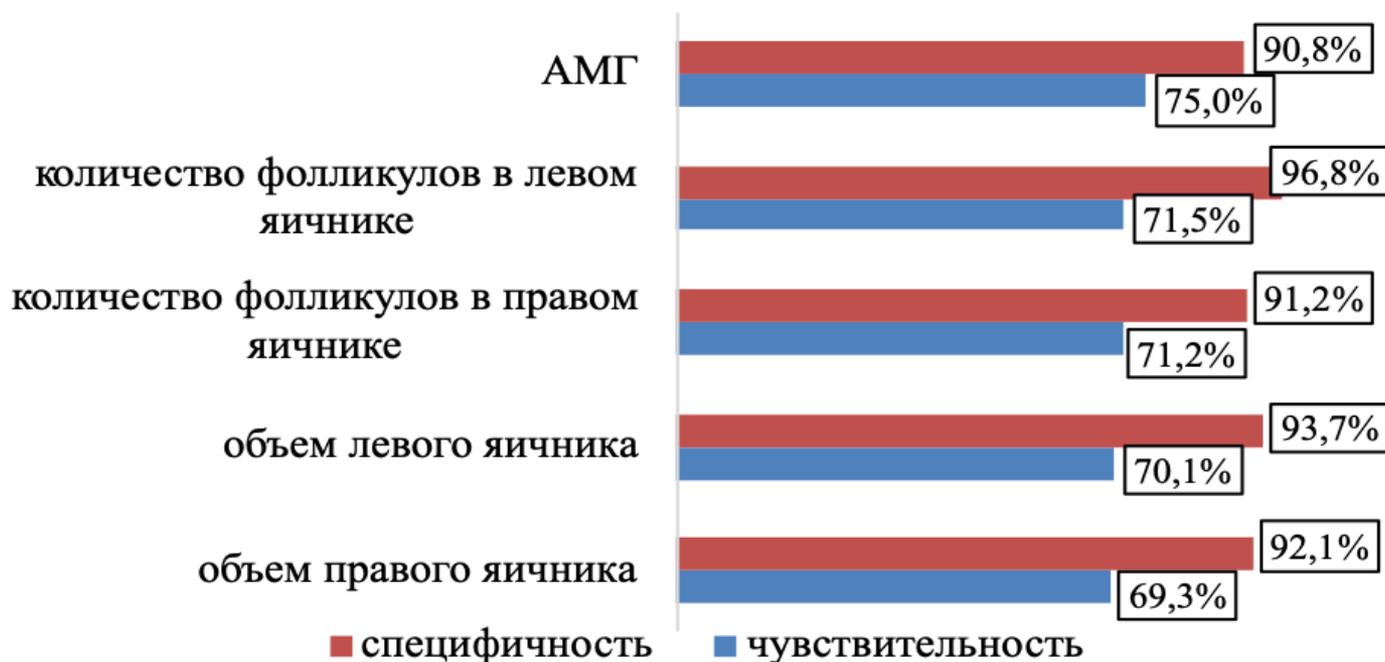
Объем яичника правого (см³)

Количество фолликул в левом яичнике

Количество фолликул в правом яичнике

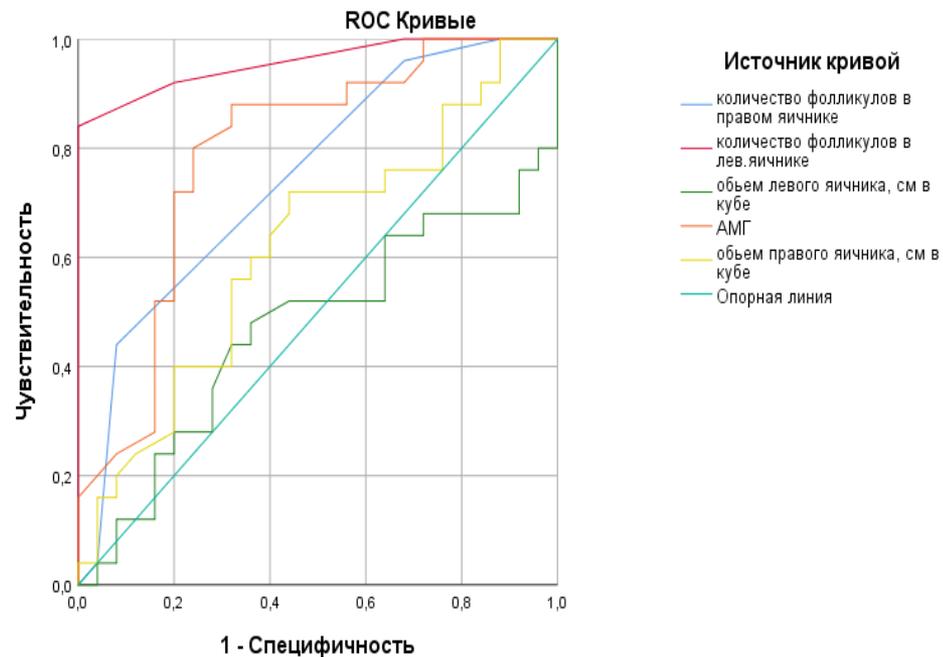
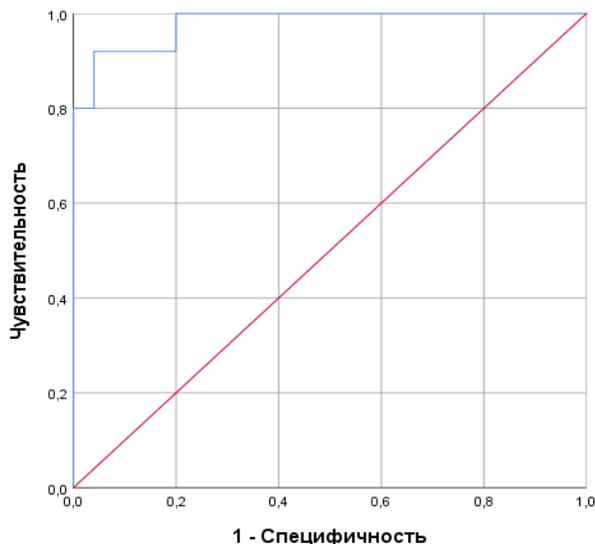


Сравнительная характеристика информативности лабораторных и ультразвуковых маркеров резерва овариального



Уровень АМГ, обладает наибольшей чувствительностью (75,0 %).
Количество вторичных (антральных) фолликулов в левом яичнике -
наибольшей специфичностью (96,8%).

ROC-кривые прогностической модели и ROC-кривые уровня АМГ, количества фолликулов и объема яичников



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

При оптимальных качественных характеристиках созданной модели, риск снижения овариального резерва возникает при значениях уровня АМГ **ниже 6,7 нг/мл**, количестве фолликулов в левом яичнике – **ниже 6,5**, в правом яичнике – **ниже 8,0**, объеме левого яичника – **менее 9,9 см³**, правого яичника – **менее 8,8 см³**.

Диалоговые окна программа для ЭВМ «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков»

Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков

количество фолликулов в правом яичнике	13
количество фолликулов в левом яичнике	15
объем правого яичника, см ³	8,80
объем левого яичника, см ³	8,20
АМГ, нг/мл	9,50

Номер карты пациента: 22222222
ФИО: Воронина С.А.
Дата рождения: 17.12.2004
Диагноз:
Медицинская организация, где выполняется исследование:

p = 0,851169

Прогностическая вероятность **высокая**

Врач: Нискулова Е.Н.
Дата: 27.07.2019

Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков

количество фолликулов в правом яичнике	7
количество фолликулов в левом яичнике	10
объем правого яичника, см ³	6,80
объем левого яичника, см ³	7,20
АМГ, нг/мл	4,50

Номер карты пациента: 11111111
ФИО: Леванова Д.А.
Дата рождения: 17.07.2003
Диагноз:
Медицинская организация, где выполняется исследование:

p = 0,818883

Прогностическая вероятность **средняя**

Врач: Нискулова Е.Н.
Дата: 27.07.2019

Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков

количество фолликулов в правом яичнике	5
количество фолликулов в левом яичнике	5
объем правого яичника, см ³	4,40
объем левого яичника, см ³	4,20
АМГ, нг/мл	6,20

Номер карты пациента: 33333333
ФИО: Широкова А.П.
Дата рождения: 29.03.2004
Диагноз:
Медицинская организация, где выполняется исследование:

p = 0,495950

Прогностическая вероятность **низкая**

Врач: Нискулова Е.Н.
Дата: 27.07.2019

Тестирование программы «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков» на независимой выборке

Медиана возраста независимой выборки составила 16 лет (14,0 – 17,0 лет).

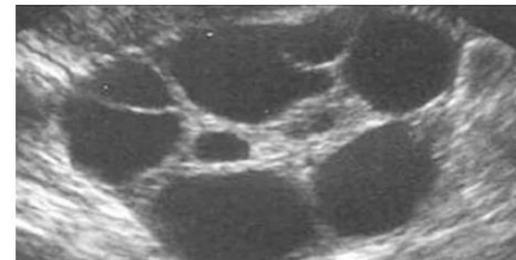
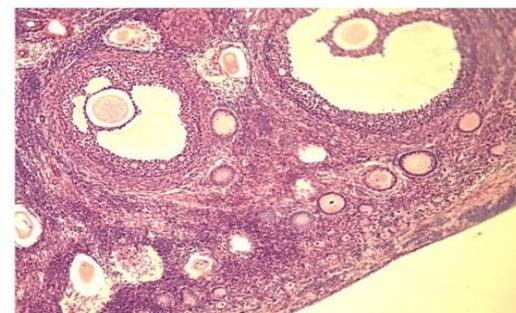
Медиана уровня АМГ независимой выборки составила 3,29 нг/мл (2,7 – 3,8 нг/мл).

Медиана количества фолликулов в левом яичнике составила 8,0 (6,0 – 9,0).

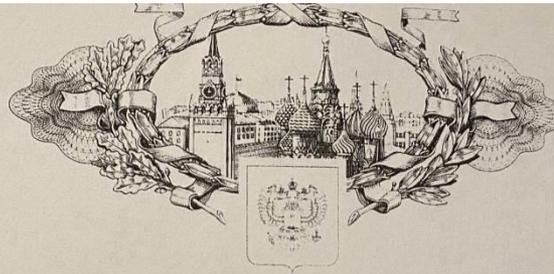
Медиана количества фолликулов в правом яичнике – 5,0 (5,0 – 6,0).

Медиана объема левого яичника составила 6,9, см³ (6,0 – 7,6).

Медиана объема правого яичника – 7,4, см³ (6,6 – 8,3).



Чувствительность данного способа прогнозирования риска снижения овариального резерва составила 70,9%, а специфичность – 75,7%.



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2019662373

«Прогнозирование риска снижения овариального резерва
у девушек-подростков»

Правообладатель: *Никулина Елена Николаевна (RU)*

Авторы: *Никулина Елена Николаевна (RU),
Елгина Светлана Ивановна (RU)*

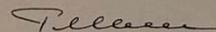
Заявка № 2019619796

Дата поступления 02 августа 2019 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 23 сентября 2019 г.

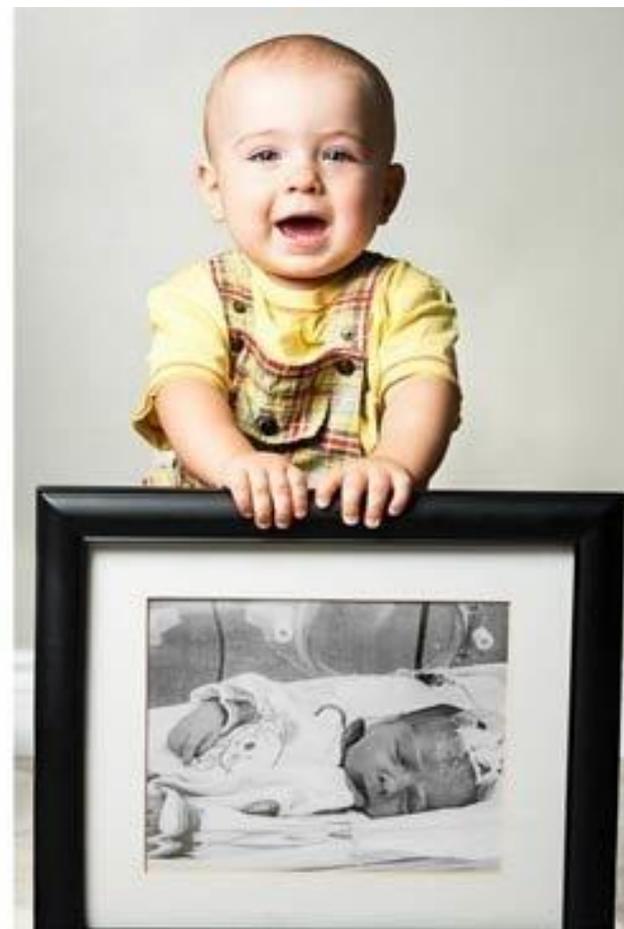
Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ильев



Девочки, девушки, рожденные недоношенными, входят в группу риска по нарушению становления репродуктивной системы.

Предотвратить снижение репродуктивного потенциала не всегда возможно. Однако возможно рассчитать реальные возможности репродукции с учетом имеющегося овариального резерва, планировать репродуктивное поведение девушки, предотвращать или реабилитировать возникшую патологию, способствующую снижению резерва, пытаться реализовать материнство при достаточном уровне функциональных возможностей яичников или продлить фертильность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий



Благодарю