

Статья поступила в редакцию 6.12.2019 г.

Елгина С.И., Никулина Е.Н.
Кемеровский государственный медицинский университет,
Областная детская клиническая больница,
г. Кемерово, Россия

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СНИЖЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ

Цель исследования – разработка компьютерной программы оценки овариального резерва у девушек-подростков и прогнозирование его снижения.

Объект исследования. Объектом исследования были 200 девушек-подростков 15-16 лет, рожденных недоношенными и доношенными.

Материал и методы. Исследован овариальный резерв девушек-подростков лабораторным, ультразвуковым и статистическим методами.

Результаты. На основе полученной информационной базы была разработана компьютерная программа с использованием метода логистической регрессии для выделения маркеров, определяющих прогнозирование овариального резерва у девушек-подростков, которая была протестирована на независимой выборке. Чувствительность данного способа прогнозирования риска снижения овариального резерва составила 70,9 %, специфичность – 75,7 %. Компьютерная программа «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков» разработана и зарегистрирована (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019662373, дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 23.09.2019 года. Федеральная служба по интеллектуальной собственности, г. Москва).

Заключение. Программа прогнозирования овариального резерва «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков», основанная на определении лабораторных и ультразвуковых маркеров, может быть рекомендована к рутинному применению для выделения группы риска развития снижения овариального резерва и более дифференцированному подходу к проведению профилактических мероприятий.

Ключевые слова: девушки-подростки; овариальный резерв; прогнозирование снижения овариального резерва

Elgina S.I., Nikulina E.N.

Kemerovo State Medical University,
Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

PREDICTION OF DECREASE IN OVARIAN RESERVE IN ADOLESCENT GIRLS USING A COMPUTER PROGRAM

Aim – development of a computer program for assessing ovarian reserve in adolescent girls and forecasting its decline.

Object of research. The object of the study were 200 adolescent girls 15-16 years old born premature and full-term.

Materials and Methods. The purpose of the study is to develop a computer program to assess the ovarian reserve in adolescent girls and predict its decline, studied by laboratory, ultrasound, statistical methods.

Results. Statistically significant differences of the main indicators characterizing the ovarian reserve in adolescent girls born prematurely compared to those born full-term were established. On the basis of the information obtained, a computer program was developed using the logistic regression method to identify markers that determine the prediction of ovarian reserve in adolescent girls, which was tested on an independent sample. The sensitivity of this method of predicting the risk of reducing the ovarian reserve was 70.9 %, and the specificity was 75.7 %.

The computer program «forecasting of the risk of ovarian reserve decrease in teenage girls» is developed and registered (the certificate on the state registration of the computer program N 2019662373, date of the state registration in the register of computer programs – 23.09.2019. Federal service for intellectual property, Moscow).

Conclusion. The ovarian reserve prediction program «predicting the risk of ovarian reserve decline in adolescent girls», based on the determination of laboratory and ultrasound markers, can be recommended for routine use to identify the risk group for ovarian reserve decline and a more differentiated approach to preventive measures.

Key words: teenage girls; ovarian reserve; predicting the decline of ovarian reserve

Демографическая ситуация в двадцать первом веке такова, что возраст рождения первенца откладывается на 29 лет и позднее. Однако после 30 лет зачать ребенка становится значительно сложнее, с возрастом уменьшается количество яйцеклеток в яичниках.

Запас яйцеклеток в яичниках закладывается во внутриутробном периоде. На 16-20 неделе беременности количество этих фолликулов порядка 6-7 миллионов, большая часть которых гибнет еще до рождения девочки. К моменту родов остается примерно 2 миллиона, а к возрасту полового созревания

Корреспонденцию адресовать:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-48-56, E-mail: elginas.i@mail.ru

Информация для цитирования:

Елгина С.И., Никулина Е.Н. Прогнозирование снижения овариального резерва у девушек-подростков с применением компьютерной программы //Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №1(80). С. 23-31.
DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10005

ния — всего 300 тысяч. Эти фолликулы и представляют собой функциональный запас яичников (или овариальный резерв) [1, 2].

Овариальный резерв яичников (фолликулярный запас) — это число яйцеклеток, потенциально готовых к оплодотворению в данное время.

Оценка овариального резерва позволяет определить фертильность женщины, способность девушки (возможность зачатия). Самые высокие шансы забеременеть у здоровых и активных девушек до двадцати пяти лет. Это наилучший период для планирования потомства. Хотя даже в этом возрасте лишь каждый третий менструальный цикл дает возможность забеременеть. После двадцати пяти лет шансов становится значительно меньше, к сорока годам процент снижается до пяти. Овариальный резерв неуклонно уменьшается от года к году. Поэтому порой даже попытки забеременеть с помощью экстракорпорального оплодотворения и стимуляции организма остаются безуспешными [3-6].

Причинами снижения уровня фолликулов и яйцеклеток в них могут стать: возраст — главная и основная причина; генетические проблемы, характеризующиеся преждевременным уменьшением количества и ухудшением качества яйцеклеток. Низкий овариальный резерв часто бывает связан с перенесенными операциями на яичниках (например, удаление кисты); лечением эндометриоза, миомы матки; интоксикацией организма (чрезмерное курение, употребление спиртных напитков и наркотических веществ); нарушением работы щитовидной железы; неблагоприятными условиями труда и жизни; проживанием в экологически неблагоприятных областях; воспалительными процессами [7-10].

Невынашивание беременности также вносит изменение в формирование становления репродуктивной системы в постнатальном периоде. У плодов и новорожденных при невынашивании беременности, кроме нормопластического типа развития органов, встречаются два варианта дисхроний: с замедлением формирования и созревания органа или ретардацией, и с ускорением темпов развития или гиперзрелостью. Ретардация сопровождается гипопункцией органа и является морфологическим субстратом синдрома задержки внутриутробного развития плода, а гиперзрелость характеризуется не только опережающими структурными преобразованиями, но и истощением компенсаторных возможностей с последующей гипопункцией органа в постнатальном периоде [11-15].

В связи с вышеизложенным, прогнозирование снижения овариального резерва у девушек-подростков является актуальным.

Цель исследования — разработать компьютерную программу для оценки состояния овариального

резерва у девушек-подростков и прогнозирование риска его снижения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

В исследование включены 200 девушек-подростков 15-16 лет, родившихся и проживающих на территории Кемеровской области. Девочки были распределены на две равные группы с учетом срока рождения по отношению к неделям беременности. Срок беременности матерей недоношенных девочек-подростков при рождении устанавливался на основании анамнестических данных, а также выписки данных из амбулаторных карт (выписка из истории родов).

Критериям включения в I группу явились девушки-подростки, рожденные в сроке 28-32 недели от практически здоровых матерей, не имевших соматических заболеваний либо находящихся в стадии компенсации на момент родов. Критериями включения во II группу — девушки-подростки, рожденные доношенными от практически здоровых матерей, не имевших соматических заболеваний, либо находящихся в стадии компенсации на момент родов.

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

Для оценки диагностики были выбраны показатели: уровень антимюллера гормона (АМГ), объем яичников и количество фолликулов в них. Объектом исследования на АМГ была сыворотка пуповинной крови. Забиралась венозная кровь на 2-3 день менструального цикла. АМГ определен методом ИФА, набором тест-систем ELISA.

Ультразвуковые маркеры — объема яичников и числа фолликулов в срезе, исследованы на 3-й день менструального цикла аппаратом «Aloka 630» с использованием трансабдоминального датчика.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с исполь-

Сведения об авторах:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

НИКУЛИНА Елена Николаевна, врач акушер-гинеколог, ГАУЗ КО ОДКБ, Кемерово, Россия. E-mail: impossible201@mail.ru

зованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1, IBM SPSS Statistics 20.0. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) в формате M (SD). При распределении признаков, отличающегося от нормального – в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3).

Сравнение двух независимых групп, имеющих нормальное распределение, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$.

С помощью расчета отношения шансов был рассчитан относительный риск и выявлены маркеры, определяющие снижение овариального резерва, которые легли в основу модели прогнозирования овариального резерва у девушек-подростков. При ее создании нами был использован метод бинарной логистической регрессии.

Бинарная логистическая регрессия позволяет оценить вероятность наступления события в зависимости от сочетания ряда факторов.

При формировании модели с помощью статистики Вальда осуществлялось ранжирование значимости предикторов. В процессе создания прогностической модели использовалось уравнение регрессии:

$$y = a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_i * x_i$$

где y – зависимая переменная, принимающая два значения: 0 – нет снижения овариального резерва, 1 – есть снижение овариального резерва; a – константа; b_i – коэффициенты регрессии; x_i – независимые переменные.

Расчёт вероятности изменения (снижения) овариального резерва проводился по формуле:

$$p = \frac{1}{(1+e^{-y})}$$

где p – прогностическая вероятность, e – экспонента, приближенное значение которой равно 2,718.

О качестве созданной модели судили при помощи ROC-анализа на основании величины площади под ROC-кривой (AUC, area under curve) – чем больше показатель AUC, тем выше качество созданной модели.

Валидность модели оценивалась на основании процента верно переклассифицированных случаев и критерия Somers' D. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлялась по критерию согласия Хосмера-Лемешова (The Hosmer-Lemeshow Goodness of Fit Test). Помимо указанных статистических показателей, для изучения ценности прогностической моде-

ли проводился расчёт следующих операционных характеристик: чувствительности (Sensitivity, Se), специфичности (Specificity, Sp) и индекса Йодена (чувствительность + специфичность – 1). При бинарной классификации расчёт чувствительности и специфичности осуществлялся на основании таблицы сопряжённости (классификационной матрицы).

После выполнения исследования лабораторных и ультразвуковых маркеров вычислялись коэффициенты регрессии для каждого предиктора.

На основе полученной информационной базы была разработана компьютерная программа с использованием метода логистической регрессии для выделения маркеров, определяющих прогнозирование овариального резерва у девушек-подростков. Компьютерная программа «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков» разработана и зарегистрирована (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019662373, дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 23.09.2019 года. Федеральная служба по интеллектуальной собственности, г. Москва).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Маркеры, определяющие диагностику и прогнозирование овариального резерва у девушек-подростков, представлены в таблице 1.

В результате исследования выявлены статистически значимые различия между группами по лабораторным и ультразвуковым показателям. Маркерами диагностики овариального резерва у девушек-подростков являются: АМГ (ОШ = 13,29 (95% ДИ 12,30; 71,104)); объем яичника левого (ОШ = 34,54 (95% ДИ 11,77; 101,36)); объем яичника правого (ОШ = 26,24 (95% ДИ 9,82; 70,13)); количество фолликулов в левом яичнике (ОШ = 76,64 (95% ДИ 17,86; 328,87)); количество фолликулов в правом яичнике (ОШ = 25,56 (95% ДИ 10,20; 64,06)).

Данные показатели свидетельствуют лишь о вероятности события, поэтому необходима комплексная оценка всех предикторов, включённых в модель.

Для каждого маркера вычислены коэффициенты регрессии, прогнозирующие снижение овариального резерва (табл. 2).

На основании рассчитанных коэффициентов регрессии определена прогностическая вероятность снижения овариального резерва по формуле:

$$p = \frac{1}{(1 + 2,718^{-(1,004 + 0,008 * x_1 + 0,017 * x_2 + 0,018 * x_3 + 0,014 * x_4 + 0,012 * x_5)})} * 100\%$$

где p – прогностическая вероятность снижения овариального резерва;

Information about authors:

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

NIKULINA Elena Nikolaevna, obstetrician-gynecologist, Kemerovo Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: impossible201@mail.ru

Таблица 1
Маркеры, определяющие диагностики и прогнозирование овариального резерва у девушек-подростков
 Table 1
Markers determining diagnostics and prognosis of ovarian reserve in adolescent girls

Маркеры	Наличие признака				P	ОШ [95% ДИ]
	Девушки-подростки, рожденные недоношенными (абс., %)		Девушки-подростки, рожденные доношенными (абс., %)			
	Нет	Есть	Нет	Есть		
Лабораторные маркеры						
Уровень АМГ	7 (7,0)	93 (93,0)	69 (69,0)	31 (31,0)	< 0,001	13,29 [95% ДИ 12,30; 71,104]
Ультразвуковые маркеры						
Объем яичника левого (см ³)	4 (4,0)	96 (96,0)	59 (59,0)	41 (41,0)	< 0,001	34,54 [95% ДИ 11,77; 101,36]
Объем яичника правого (см ³)	5 (5,0)	95 (95,0)	58 (58,0)	42 (42,0)	< 0,001	26,24 [95% ДИ 9,82; 70,13]
Количество фолликул в левом яичнике	2 (2,0)	98 (98,0)	61 (61,0)	39 (39,0)	< 0,001	76,64 [95% ДИ 17,86; 328,87]
Количество фолликул в правом яичнике	6 (6,0)	94 (94,0)	62 (62,0)	38 (38,0)	< 0,001	25,56 [95% ДИ 10,20; 64,06]

Таблица 2
Показатели бинарной логистической регрессии, прогнозирующие овариальный резерв у девушек-подростков
 Table 2
Indicators of binary logistic regression predicting ovarian reserve in adolescent girls

Статистические показатели бинарной логистической регрессии	Маркеры овариального резерва					Константа
	Уровень АМГ (x ₁)	Объём левого яичника (x ₂)	Объём правого яичника (x ₃)	Количество фолликулов левого яичника (x ₄)	Количество фолликулов правого яичника (x ₅)	
В, коэффициент регрессии	0,008	0,017	0,018	0,014	0,012	1,004
Стандартная ошибка	0,026	0,002	0,014	0,024	0,001	1,006

e – экспонента, приближенное значение которой равно 2,718;

x_1 – показатель уровня АМГ, x_2 , x_3 – показатели объема левого и правого яичника, x_4 , x_5 – показатели количества фолликулов в левом и правом яичнике.

Полученные результаты были подвергнуты ROC-анализу, на основании которого построены ROC-кривые. В разработанной прогностической модели площадь под ROC-кривой составила 0,97 (95% ДИ 0,98; 1,00), что свидетельствует о высокой прогностической способности (рис. 1).

Используя ROC-анализ, был рассчитан индекс Йодена и выбран порог классификации как для отдельных предикторов, так и для обобщенной модели. Пороги отсечения для значений лабораторных и ультразвуковых маркеров представлены в таблице 3.

Из приведенной таблицы видно, что высокий риск снижения овариального резерва у девушек-подростков, при оптимальных качественных характеристиках созданной модели, 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.

Рисунок 1
ROC-кривая прогностической модели
 Picture 1
ROC-predictive model curve

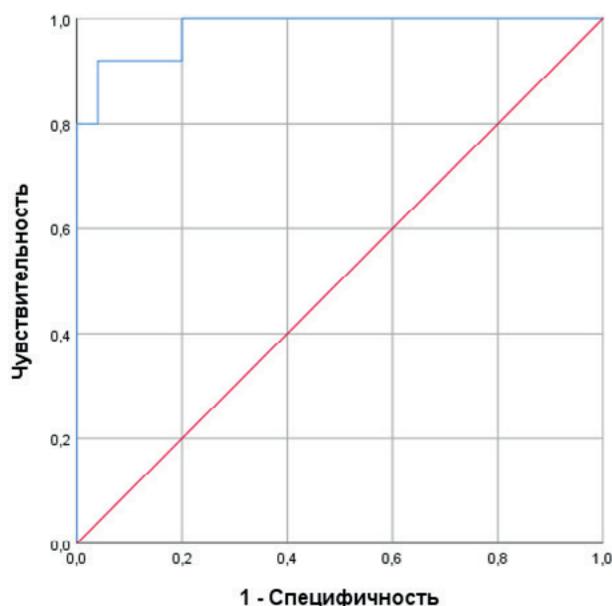


Таблица 3

Показатели порога отсеечения уровня АМГ, количества фолликулов и объема яичников, при оценке овариального резерва

Table 3

Indicators of AMH level cutoff threshold, follicle count and ovarian volume, when assessing ovarian reserve

Маркеры	Показатель	Чувствительность	Специфичность	Индекс Йодена
Уровень АМГ, нг/ мл	6,7	89,7	100,0	0,897
Количество фолликулов в левом яичнике	6,5	84,0	100,0	0,840
Количество фолликулов в правом яичнике	8,0	77,9	100,0	0,779
Объем левого яичника, см ³	9,9	66,4	100,0	0,664
Объем правого яичника, см ³	8,8	69,7	100,0	0,697

Общий оптимальный порог отсеечения в созданной модели при проведении ROC-анализа составил 0,847 (табл. 4).

Процент верной переклассификации (точности модели) составил 98,0 %. Коэффициент Somers'D равен 0,800 ($p = 0,001$). Критерий согласия Хосмера-Лемешова – $\chi^2 = 1,22$, $p = 0,996$. Приведенные показатели демонстрируют высокую валидность модели.

При увеличении порога отсеечения переклассификация позволила увеличить специфичность до 100,0 % и чувствительность до 96,0 % программы, при этом доля правильно классифицированных составила 98,0 %.

Согласно полученным показателям, риск снижения овариального резерва возрастает при снижении уровня АМГ, уменьшении количества фолликулов и объема яичников.

Ранжирование значимости представленных предикторов на основании статистики Вальда продемонстрировало следующие результаты: наиболее значимым является объем правого яичника, затем по значимости следуют показатели: уровень АМГ, количество фолликулов в правом яичнике, объем левого яичника, количество фолликулов в левом яичнике (табл. 5).

Площадь под ROC-кривыми оцениваемых предикторов составила: для уровня АМГ 0,79 (95% ДИ 0,66;0,92), для количества фолликулов в левом яичнике – 0,96 (95% ДИ 0,90; 1,00), для количества фолликулов в правом яичнике – 0,75 (95% ДИ 0,61;0,88), для объема левого яичника – 0,47 (95% ДИ 0,31; 0,64), для объема правого яичника – 0,62 (95% ДИ 0,46;0,78). (рис. 2)

Были сформированы диапазоны качественной оценки риска снижения овариального резерва. Значение прогностической вероятности снижения овариального резерва у девушек-подростков нахо-

дится в диапазоне от 0 до 1. Если прогностическая вероятность больше 0,890, то девушка-подросток относится к группе высокого риска возникновения снижения овариального резерва, если прогностическая вероятность находится в пределах от 0,847 до 0,890 – риск снижения овариального резерва оценивается как средний, а если менее 0,847 – как низкий (табл. 6).

Представленная модель, наряду с существующими методами, позволяет проводить комплексное прогнозирование риска снижения овариального резерва.

Для оптимизации работы практического врача на основе разработанной прогностической модели была создана прикладная программа для ЭВМ «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков». При использовании компьютерной программы «на входе» вводятся

Таблица 4

Фрагмент таблицы результатов ROC-анализа: зависимость чувствительности и специфичности от порога классификации

Table 4

Fragment of ROC analysis results table: sensitivity and specificity dependence on classification threshold

Порог отсеечения	Чувствительность	Специфичность
0,0000000	1,000	1,000
0,0000150	1,000	0,960
...
0,7124780	0,880	0,040
0,7528804	0,840	0,040
0,7998318	0,800	0,040
0,8474572	0,800	0,000
0,8898404	0,760	0,000
...
0,9998181	0,040	0,000
1,0000000	0,000	0,000

Таблица 5

Показатели статистики Вальда

Table 5

Wald's statistics Indicators

Статистические показатели бинарной логистической регрессии	Маркеры овариального резерва					Константа
	Уровень АМГ (x_1)	Объем левого яичника (x_2)	Объем правого яичника (x_3)	Количество фолликулов левого яичника (x_4)	Количество фолликулов правого яичника (x_5)	
Wald, статистика Вальда	1,743	1,382	1,817	0,959	1,410	2,196

фамилия, имя, отчество, возраст обследуемой, затем показатели (уровень АМГ, количество фолликулов в яичниках и объем яичников). После этого на выходе выдается прогностическая вероятность, выраженная в качественном и количественном эквивалентах. Делается заключение о степени риска снижения овариального резерва.

Диалоговые окна программы «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков» на основе совокупности лабораторных и ультразвуковых маркеров представлены на рисунке 3.

Разработанная программа «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков», основанная на определении лабораторных и ультразвуковых маркеров обладает высокой чувствительностью – 96,0 % и специфичностью – 92,0 %. Общая процентная доля корректно предсказанных значений составляет 94,0 %.

На основании лабораторных и ультразвуковых маркеров и компьютерной программы прогнозирования проведен сравнительный анализ их информативности. Сравнительная оценка каждого фактора программы приведена на рисунке 4.

Такой маркер, как уровень АМГ, обладал наибольшей чувствительностью (75,0 %). Программа «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков» тестирована на независимой выборке (200 девушек-подростков). Отбор пациентов проводился среди девушек-подростков, обратившихся в ГАУЗ КО ОДКБ, методом сплошной выборки.

Медиана возраста независимой выборки составила 16 лет (Q 14; Q 17). Медиана уровня АМГ независимой выборки составила 3,29 нг/мл (Q 2,7; Q 3,8). Медиана количества фолликулов в левом яичнике составила 8,0 (Q 6,0; Q 9,0). Медиана количества фолликулов в правом яичнике – 5,0 (Q 5,0; Q 6,0). Медиана объема левого яичника составила 6,9, см³ (Q 6,0; Q 7,6), медиана объема правого яичника – 7,4, см³ (Q 6,6; Q 8,3). Результаты тестирования программы на независимой выборке приведены в таблице 7.

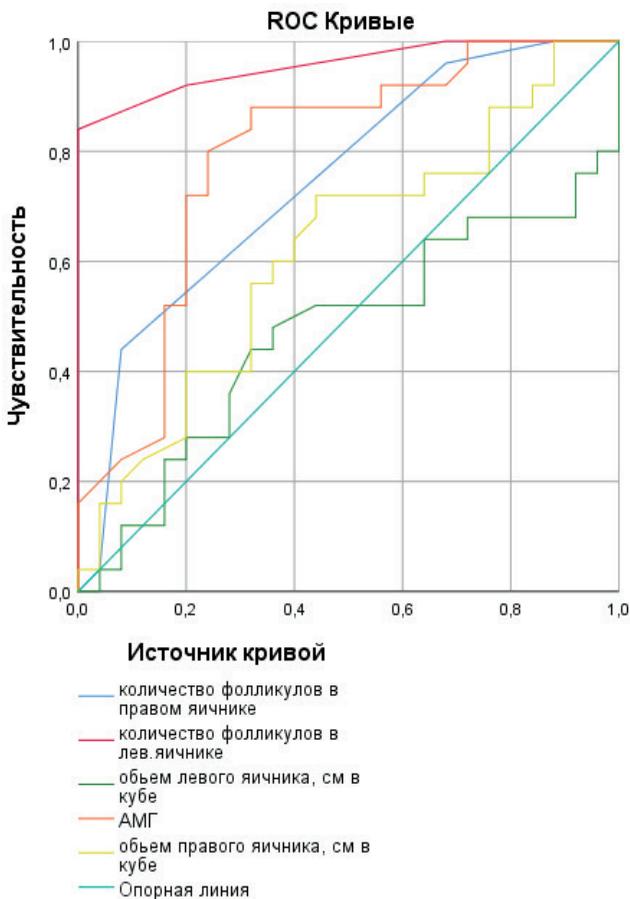
Чувствительность данного способа прогнозирования риска снижения овариального резерва составила 70,9 %, специфичность – 75,7 %.

ВЫВОДЫ

Таким образом, программа прогнозирования овариального резерва «Прогнозирование риска сниже-

Рисунок 2
ROC-кривые уровня АМГ, количества фолликулов и объема яичников

Picture 2
ROC-curves of AMH level, follicle count and ovarian volume



1 - Специфичность

Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Таблица 6. Диапазоны измерения прогностической вероятности снижения овариального резерва

Table 6
Ranges of measurement of prognostic probability of ovarian reserve decrease

Диапазон изменения прогностической вероятности	Качественная оценка риска снижения овариального резерва
Менее 0,847	Низкий
От 0,847 до 0,890	Средний
Больше 0,890	Высокий

Таблица 7

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

Table 7

Testing of the program «predicting the risk of reducing ovarian reserve in adolescent girls» on an independent sample

Лабораторные и ультразвуковые маркеры	Признак есть	Признака нет	Всего
Девушки-подростки, рожденные недоношенными	187	5	192
Девушки-подростки, рожденные доношенными	1	7	8
Всего	188	12	200

Рисунок 3
Диалоговые окна компьютерной программы «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков»
Picture 3
Dialog boxes of the computer program «prediction of the risk of reducing ovarian reserve in adolescent girls»

The figure displays three sequential dialog boxes from a software application. Each window has a title bar: «Прогнозирование риска снижения овариального резерва у девушек-подростков». The interface is divided into several sections:

- Input Parameters (Left):** Five spinners for:
 - количество фолликулов в правом яичнике (Right Ovary Follicle Count)
 - количество фолликулов в левом яичнике (Left Ovary Follicle Count)
 - объем правого яичника, см³ (Right Ovary Volume, cm³)
 - объем левого яичника, см³ (Left Ovary Volume, cm³)
 - АМГ, нг/мл (AMH, ng/ml)
- Buttons (Left):** A «Рассчитать» (Calculate) button.
- Results (Center):** A calculated risk probability $p =$ followed by a value and a color-coded prognostic probability label:
 - Top window: $p = 0,851169$, «высокая» (high) in red.
 - Middle window: $p = 0,818883$, «средняя» (average) in red.
 - Bottom window: $p = 0,495950$, «низкая» (low) in green.
- Form Fields (Right):**
 - Номер карты пациента (Patient Card Number): 22222222, 11111111, 33333333.
 - ФИО (Full Name): Воронина С.А., Леванова Д.А., Широкова А.П.
 - Дата рождения (Date of Birth): 17.12.2004, 17.07.2003, 29.03.2004.
 - Диагноз (Diagnosis): Empty field.
 - Медицинская организация, где выполняется исследование (Medical organization): Empty field.
- Additional Fields (Bottom Left):**
 - Врач (Doctor): Нисулва Е.Н.
 - Дата (Date): 27.07.2019.
- Buttons (Bottom Right):** A «Печать» (Print) button.

ния овариального резерва у девушек-подростков», основанная на определении лабораторных и ультразвуковых маркеров, может быть рекомендована к рутинному применению для выделения группы риска развития снижения овариального резерва и более дифференцированному подходу к проведению профилактических мероприятий.

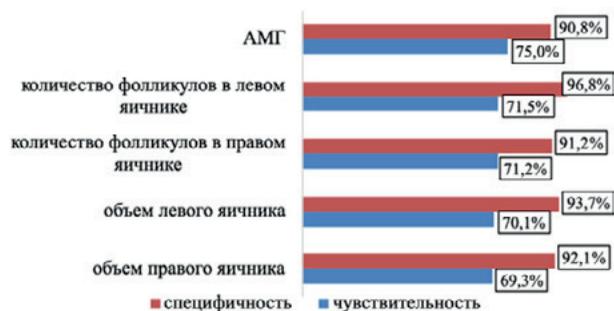
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование основных звеньев репродуктивной системы девочек-подростков начинается с раннего эмбрионального периода. Заболевания перинатального периода являются факторами риска нарушений репродуктивной системы в период ее становления.

В последние годы в медицинской литературе большое внимание уделяется медико-социальным факторам формирования репродуктивного здоровья у девочек-подростков как будущих матерей, в том числе невынашиванию беременности. Повышение овариального резерва — вопрос сложный и спорный, а 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

Рисунок 4
Сравнительная характеристика информативности прогнозирования овариального резерва на основе отдельных лабораторных и ультразвуковых маркеров

Picture 4
Comparative characteristics of the information content of ovarian reserve forecasting on the basis of separate laboratory and ultrasonic markers



функциональных возможностей яичников или продлить фертильность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Buralkina NA, Uvarova EV. Parameters of the ovarian reserve in adolescent girls with disorders in the menstruation rhythm. *Reproductive health of children and adolescents*. 2013; 3: 42. Russian (Буралкина Н.А., Уварова Е.В. Параметры овариального резерва у девочек-подростков с нарушением ритма менструаций //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 3. С. 42.)
- Gasparov AS, Dubinska ED, Titov ED. Biochemical markers for the assessment of the ovarian reserve. *Gynecology*. 2014; 3: 60-63. Russian (Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Титов Е.Д. Биохимические маркеры оценки овариального резерва //Гинекология. 2014. № 3. С. 60-63.)
- Sukhikh GT, Serov VN, Baranov II. The Research Centre of Obstetrics and Gynecology is 70 years old. *Obstetrics and gynecology*. 2014; 2: 3-8. Russian (Сухих Г.Т., Серов В.Н., Баранов И.И. Научному центру акушерства и гинекологии – 70 лет //Акушерство и гинекология. 2014. № 2. С. 3-8.)
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child*. 1969; 44(235): 291-303.
- Uvarova EV, Buralkina NA. Modern ideas about reproductive health of girls (literature review). *Reproductive health of children and adolescents*. 2010; 2: 36-38. Russian (Уварова Е.В., Бураклина Н.А. Современные представления о репродуктивном здоровье девочек (обзор литературы) //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010. № 2. С. 36-38.)
- Jahanfar S. Webinars with iranian PhD reproductive health students across the world. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2012; 119(3): 199.
- Markovsky VD, Kupriyanova LS. Morphological features of the ovaries of the fetuses whose mothers had complicated pregnancy. *The Tavria medical and biological Bulletin*. 2013; 16(1): 61. Russian (Марковский В.Д., Куприянова Л.С. Морфологические особенности яичников плодов от матерей с осложненной беременностью //Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16, № 1. С. 61.)
- Ryjavskaya IB. Histophysiological characteristics of the neonates' ovaries – normal and in complicated gestation process: Abstract of cand. med. sci. Vladivostok, 2008. 45 p. Russian (Рыжавская И.Б. Гистофизиологическая характеристика яичников новорожденных в норме и при осложненном гестационном процессе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2008. 45 с.)
- Oktay K, Bedoschi GJ. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in post pubertal female children risk for premature ovarian fail reduce to accelerated follicle loss in Turner syndrome or cancer treatments. *Pediatr. Adolesc. Gynecol*. 2014; (2): 21-24.

10. Thomas-Teinturier C, Allodji RS, Svetlova E, Frey MA, Oberlin O, Millischer AE et al. Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood. *Reprod.* 2015; (30): 14-17.
11. Gurieva VA, Kurakina VA, Voloshchenko LG. Assessment of ovarian reserve and prognostic significance of damaging factors in adolescent girls with secondary amenorrhea. *Reproductive health of children and adolescents.* 2012; 3: 33-41. Russian (Гурьева В.А., Куракина В.А., Волощенко Л.Г. Оценка овариального резерва и прогностической значимости повреждающих факторов у девочек-подростков с вторичной аменореей //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012. № 3. С. 33-41.)
12. Dankova IV, Goncharova SV. The peculiarities of physical development and ovarian reserve in adolescent girls born with intrauterine growth retardation. *Reproductive health of children and adolescents.* 2013; 4: 114-124. Russian (Данькова И.В., Гончарова С.В. Особенности физического развития и овариального резерва у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного развития //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 4. С. 114-124.)
13. Elgina SI, Ushakova GA. Functioning of reproductive system in neonate girls with full-term and preterm pregnancy. *Materials of the XII All-Russian Scientific Forum «Mother and Child».* 2011. P. 362-365. Russian (Елгина С.И., Ушакова Г.А. Функциональное состояние репродуктивной системы новорожденных девочек при доношенной и недоношенной беременности //Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». 2011. С. 362-365.)
14. Elgina SI, Ushakova GA, Nikulina EN. Assessment of the reproductive system and ovarian reserve in full-term and preterm neonate girls. *Fundamental and clinical medicine.* 2016; 3: 39-45. Russian (Елгина С.И., Ушакова Г.А., Никулина Е.Н. Оценка репродуктивной системы и состояния овариального резерва у доношенных и недоношенных новорожденных девочек //Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. № 3. С. 39-45.)
15. Kokhno NI, Makieva MI, Uvarova EV, Timofeieva LA. New facilities for pelvic ultrasound in girls in the neonatal period. *Children and Adolescents' reproductive health.* 2014; (2): 28-39. Russian (Кохно Н.И., Макиева М.И., Уварова Е.В., Тимофеева Л.А. Новые возможности ультразвукового исследования органов малого таза у девочек в период новорожденности //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. № 2. С. 28-39.)

* * *