

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

На правах рукопису

НАЧЬОТОВА ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА

УДК 618.176-053.6 : 618-07-08-092

**ВТОРИННА АМЕНОРЕЯ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ
(КЛІНІЧНІ І ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ,
ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА
ТА ЛІКУВАННЯ)**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант
Левенець Софія Олександрівна
доктор медичних наук,
професор

Харків 2016

ЗМІСТ

ЗМІСТ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	5
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1 ВТОРИННА АМЕНОРЕЯ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ: НЕЙРОЕНДОКРИННІ ОСОБЛИВОСТІ, ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ТА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	18
1.1 Сучасні уявлення щодо нейроендокринної регуляції менструальної функції та її порушень при вторинній аменореї у дівчат-підлітків.....	18
1.2 Роль генетичних і середовищних факторів у формуванні порушень менструальної функції.....	30
1.3 Особливості клінічних проявів вторинної аменореї у дівчат-підлітків.....	37
1.4 Сучасні підходи до лікування порушень менструальної функції у дівчат-підлітків.....	42
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄМ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ.....	50
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ ІЗ ВТОРИННОЮ АМЕНОРЕЄЮ.....	61
3.1 Особливості клінічного перебігу вторинної аменореї у дівчат-підлітків	61
3.2 Морфо-функціональні особливості матки та яєчників за даними ультразвукового та доплерометричного дослідження.....	70
3.3 Частота та характер екстрагенітальної патології у дівчат- підлітків із вторинною аменореєю.....	77

3.4 Математична модель розподілу хворих на групи з різними клінічними варіантами вторинної аменореї.....	85
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОСНОВНИХ ЛАНОК ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ВТОРИННОЮ АМЕНОРЕЄЮ.....	91
4.1 Стан гонадотропної та пролактинсинтезуючої функції гіпофіза у хворих із вторинною аменореєю	91
4.2 Вміст стероїдних статевих гормонів в сироватці крові у дівчат в період пубертату.....	96
4.3 Рівні інсуліну та лептину та їх роль у формуванні вторинної аменореї у дівчат-підлітків.....	103
4.4 Клініко-гормональні зв'язки при вторинній аменореї у дівчат-підлітків.....	108
РОЗДІЛ 5 ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ВТОРИННОЇ АМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ НА ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ.....	119
РОЗДІЛ 6 ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ВТОРИННОЮ АМЕНОРЕЄЮ.....	138
6.1 Особливості вуглеводного обміну у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю.....	138
6.2 Особливості ліпідного спектру крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю.....	150
РОЗДІЛ 7. ОСОБЛИВОСТІ ГЕНЕТИЧНИХ ТА СЕРЕДОВИЩНИХ ФАКТОРІВ У ФОРМУВАННІ ВТОРИННОЇ АМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ	163

7.1. Клініко-генеалогічна характеристика сімей дівчат-підлітків, хворих на вторинну аменорею.....	163
7.2. Особливості дерматогліфічних комплексів у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю	176
7.3 Стан хромосомного апарату дівчат-підлітків із вторинною аменореєю.....	187
Розділ 8 ОБҐРУНТУВАННЯ, РОЗРОБКА ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ВТОРИННОЇ АМЕНОРЕЇ.....	195
8.1 Лікування дівчат-підлітків із вторинною аменореєю та оцінка його ефективності.....	195
8.2 Катамнестичне спостереження за дівчатами-підлітками із вторинною аменореєю.....	203
8.3 Прогнозування ефективності негормонального лікування дівчат-підлітків із вторинною аменореєю.....	214
РОЗДІЛ 9 ВИЗНАЧЕННЯ ГРУП РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ВТОРИННОЇ АМЕНОРЕЇ ТА ЗАХОДИ ЇЇ ПРОФІЛАКТИКИ.....	220
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	229
ВИСНОВКИ.....	258
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	262
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	266

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АІТ	-	аутоімунний тиреоїдит
АМГ	-	антимюлерів гормон
БРВСО	-	бал розвитку вторинних статевих ознак
ВА	-	вторинна аменорея
ГА	-	гіперандрогенія
ГиперГНТ	-	гіпергонадотропінемія
ГипоГнТ	-	гіпогонадотропінемія
ГнРГ	-	гонадотропін-релізінг-гормон
ГМС	-	гіпоменструальний синдром
ГК	-	група контролю
ГП	-	група порівняння
ГПРЛ	-	гіперпролактинемія
ГД	-	гіпоталамічна дисфункція
ДГЭАС	-	дигідроепіандростерона сульфат
ДисГн	-	дисгонадотропінемія
ДНЗ	-	дифузний нетоксичний зоб
ДНК	-	дезоксірибонуклеїнова кислота
ЕКГ	-	електрокардіограма
Е ₂	-	естрадіол
ЗХС	-	загальний холестерин
ІВЕ	-	індекс вільного естрадіолу
ІВТ	-	індекс вільного тестостерону
ІМТ	-	індекс маси тіла
Ін	-	інсулін
ІР	-	інсулінорезистентність
ІФР-1	-	інсуліноподібний фактор росту-1

КА	-	коефіцієнт атерогенності
КВ	-	кістковий вік
КДФ	-	коефіцієнт дискримінантної функції
КЦД	-	кольпоцитологічне дослідження
ЛГ	-	лютеїнізуючий гормон
Л	-	лептин
МВ	-	менструальний вік
НГТ	-	негормональна терапія
НормоГнТ	-	нормогонадотропінемія
ОМ	-	олігоменорея
ОМТ	-	органи малого тазу
ОТ/ОБ	-	обвід талії/обвід стегон
ПК	-	прогностичний коефіцієнт
ПІ	-	пульсаційний індекс
П	-	прогестерон
ПМФ	-	порушення менструальної функції
ПНЯ	-	первинна недостатність яєчників
ПРЛ	-	пролактин
ПРЦ	-	передчасне розходження центромер
регМЦ	-	регулярний менструальний цикл
СПКЯ	-	синдром полікістозних яєчників
СФПКЯ	-	синдром полікістозних яєчників на стадії формування
ССГ	-	сексстероїдзв'язуючий глобулін
17-КС	-	17-кетостероїди
Т	-	тестостерон
ТГ	-	тригліцериди
УЗД	-	ультразвукове дослідження
УФФ	-	ультрафонофорез

ФА		флуктуаційна асиметрія
ФСГ	-	фолікулостимулюючий гормон
ФН	-	факторне навантаження
ХСЛПВЩ	-	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХСЛПНЩ	-	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦНС	-	центральна нервова система
I	-	інформаційна міра Кульбака
fT ₃	-	трийодтиронін вільний
fT ₄	-	тироксин вільний
НОМА	-	індекс інсулінорезистентності
V _{diast}	-	діастолічна швидкість кровотоку
V _{sis}	-	систолічна швидкість кровотоку

ВСТУП

Актуальність теми. Покращення репродуктивного здоров'я населення в країні неможливе без збереження репродуктивного потенціалу молоді [1, 2, 3]. Розлади менструальної функції (РМФ) в період пубертату в подальшому у фертильному віці в багатьох випадках призводять до виникнення безпліддя, акушерської патології, перинатальних втрат [4-5]. Перш за все, це стосується хворих на вторинну аменореєю (ВА), частота якої в Україні у дівчат-підлітків за останні двадцять років зросла майже у 1,7 рази і коливається, за даними різних авторів, від 1,2 до 3 % [6,7].

В сучасних літературних джерелах наведено особливості гормонального статусу у дорослих жінок із ВА, запропоновано діагностичні алгоритми та схеми лікування, як правило, із використанням гормональних засобів [8,9].

Проблемам ВА у дівчат-підлітків присвячено значно менше робіт, які не завжди дають відповіді на чисельні питання. Практично відсутні дослідження, що присвячені вивченню клінічних особливостей перебігу ВА у дівчат-підлітків в сучасних умовах з урахуванням строків появи затримки менструації після менархе та наявності або відсутності регулярного менструального циклу в анамнезі, не визначено клінічні варіанти ВА. В традиційній класифікації ВА її маткова форма розглядається виключно як наслідок перенесеного ендометриту, виникнення спайкового процесу та облітерації порожнини матки [10], хоча є окремі дані, які свідчать, що рецептивність ендометрію, тобто його спроможність реагувати на циклічні коливання рівня стероїдних гормонів у крові, багато в чому залежить від факторів росту, в тому числі й інсуліноподібного ростового фактора-1 [11], який відіграє в період пубертату ключову роль координатора між зростом та досягненням статевої зрілості [12, 13, 14].

За даними іноземних авторів, гіпоталамічна аменорея серед інших форм ВА у дівчат-підлітків, які не мали в анамнезі первинної аменореї,

займає перше місце, друге – посідає ВА при гіперандрогенії [15]. Важлива роль інсулінорезистентності в формуванні гіперандрогенії в усі періоди життя жінки не викликає сумнівів [16, 17, 18], однак, питання впливу інсулінорезистентності та метаболічних порушень, що її супроводжують, на тривалість затримки менструації та виникнення вторинної аменореї при відсутності гіперандрогенії й досі залишаються невирішеними.

Привертає увагу пропозиція ряду дослідників окремо виділяти форму аменореї, що пов'язана з дефіцитом лептину [19, 20, 21]. Відомо, що лептин відіграє важливу роль в процесах статевого дозрівання, про що свідчить його здатність прискорювати пубертат у експериментальних тварин, та є сигналом, який інформує гіпоталамус про достатній запас енергії, що необхідний організму для вступу його в репродуктивний цикл [22, 23, 24], тому вивчення ролі лептину у формуванні ВА у дівчат-підлітків є актуальним.

У роботах останніх років підкреслено вагомий внесок сексстероїдзв'язуючого глобуліну у формуванні порушень становлення репродуктивної системи та розладів менструальної функції [25, 26, 27]. Не менш важливими у її, на погляд багатьох авторів, є порушення кровозабезпечення матки та яєчників [28, 29].

Відомо, що одним із чинників виникнення ВА можуть бути порушення хромосом, котрі, за даними різних авторів, встановлено у 10-16 % хворих на ВА [30, 31]. В той же час, питання про місце аномалій каріотипу, в тому числі й хромосомних аберацій, в генезі порушень репродукції, незважаючи на багаточисельні дослідження в цій галузі, залишається відкритим [32, 33]. Роль факторів спадковості у формуванні ВА, що не пов'язана з дисгенезією гонад або іншими генетичними синдромами, також практично не вивчалась, за винятком визначення ролі генетичних факторів у формуванні СПКЯ [34, менструальної функції (РМФ) широко висвітлено в сучасних літературних джерелах [36, 37, 38], але аналізу, які з них найбільш несприятливі для різних

вікових груп та відіграють провідну роль у збільшенні тривалості затримок менструації й досі не проведено. В той же час в останні роки все частіше з'являються роботи, присвячені визначенню мутацій генів-рецепторів лептину і гонадотропін-рилізінг-гормонів, а також порушенням β -субодиниць гена фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів [39, 40].

Іншим перспективним напрямком вивчення внеску генетичних факторів у розвиток ВА є вивчення дерматогліфічних показників, котрі вже на протязі десятиріч широко використовуються в акушерстві та гінекології як додаткові маркери виникнення гіперандрогенії, СПКЯ, передчасного статевого розвитку, невиношування вагітності [41, 42], а також визначення фізичного потенціалу і стану статевого диморфізму [43, 44]. Встановлення цитогенетичних та дерматогліфічних особливостей, які є характерними для хворих із ВА (що не пов'язана з дисгенезією гонад або генетичними хворобами) з неефективною негормональною терапією, що дозволить додатково обґрунтувати призначення гормональної терапії вже в підлітковому віці.

В останнє десятиріччя арсенал негормональних ліків для лікування дівчат-підлітків із затримкою менструації значно розширився [45, 46], проте це не призвело до очікуваних результатів. Актуальність проблеми визначається необхідністю перегляду спектру лікувальних заходів з їх спрямованістю на корекцію мультифакторних патогенетичних ланок, які визначають розвиток патології. Теоретичною передумовою для розробки таких методів може стати вивчення взаємозв'язків між гонадотропними, статевими гормонами та інсуліном, лептином, інсуліноподібним ростовим фактором-1, показниками ліпідного та вуглеводного метаболізму у підлітковому віці.

Слід відзначити, що питанням динамічного спостереження за дівчатами-підлітками із ВА присвячені лише поодинокі роботи [47, 48, 49], в той же час, для удосконалення реабілітаційних заходів катамнестичні дослідження із визначенням ефективності лікування є надзвичайно

важливими. Незважаючи на актуальність обраного напрямку дослідження, на сьогодні відсутня комплексна система заходів щодо профілактики виникнення вторинної аменореї у дівчат-підлітків, безперечно потребують уточнення критерії відбору дівчат до контингенту груп ризику щодо формування цього порушення менструального циклу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась в межах двох комплексних науково-дослідних робіт ДУ “Інститут охорони здоров’я дітей та підлітків НАМН України” «Визначити прогностичну значущість гормонально-метаболических порушень відносно відновлення ритмічності і тривалості менструальних кровотеч у дівчат-підлітків» (номер державної реєстрації 0110U001046, шифр 57/10, 2010-2012 рр.) та «З’ясувати патогенетичні механізми розладів менструальної функції, що виникли в перший рік її становлення, та їх вплив на подальше функціонування жіночої статевої системи» (номер державної реєстрації 0113U001066, шифр 71/13, 2013-2015 рр.).

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування дівчат-підлітків із вторинною аменореєю шляхом розробки системи лікувально-профілактичних заходів по збереженню їх репродуктивного потенціалу на підставі вивчення клінічних особливостей, патогенетичних механізмів розвитку, ролі генетичних, гормональних та метаболических факторів у формуванні цього порушення менструальної функції.

Реалізація поставленої мети здійснювалась шляхом вирішення наступних завдань:

1. Проаналізувати особливості клінічних проявів вторинної аменореї у дівчат-підлітків.
2. Визначити морфо-функціональний стан матки та яєчників за даними ультразвукового та доплерометричного досліджень.
3. Вивчити стан ендокринного гомеостазу у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю з урахуванням клінічних особливостей захворювання та показників вмісту лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів,

- пролактину, тестостерону, естрадіолу, прогестерону, лептину, інсуліну, інсуліноподібного фактору росту-1, сексстероїдзв'язуючого глобуліну.
4. Дослідити показники ліпідного та вуглеводного обміну у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю.
 5. Дослідити роль генетичних факторів та факторів середовища у формуванні вторинної аменореї шляхом проведення генеалогічного аналізу, вивчення дерматогліфічних показників та особливостей каріотипу у дівчат-підлітків, хворих на вторинну аменорею.
 6. Науково обґрунтувати та вдосконалити алгоритм формування груп ризику щодо розвитку вторинної аменореї в період пубертату.
 7. На підставі аналізу отриманих даних патогенетично обґрунтувати підходи до лікування дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, визначити прогностичні показники щодо ефективності негормонального лікування та оптимальні терміни початку та тривалості гормональної терапії.
 8. Розробити і впровадити в практику охорони здоров'я систему лікувально-профілактичних заходів по збереженню репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків.

Об'єкт дослідження: порушення менструальної функції у дівчат-підлітків за типом ВА.

Предмет дослідження: функціональний стан органів репродуктивної системи, нейроендокринний статус, окремі показники стану ліпідного та вуглеводного обмінів, спадкові та середовищні фактори, дерматогліфічні показники, цитогенетичні особливості, ядерні родини, прогнозування виникнення ВА, ефективність лікування.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, ехографічні, доплерометричні, біохімічні, імуноферментні, радіоізотопні, генетичні (генеалогічні, цитогенетичні, дерматогліфічні) та статистичні (параметричні та непараметричні).

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі проведеного комплексного дослідження визначено ключові механізми формування вторинної аменореї у дівчат-підлітків, які зумовлюють клінічні прояви та характер перебігу цього порушення менструальної функції.

Вперше на підставі даних дискримінантного аналізу науково обґрунтовано виділення трьох клінічних варіантів ВА – вторинна аменорея з менархе; вторинна аменорея, якій передували інші порушення менструальної функції та вторинна аменорея, що настала після тривалого регулярного менструального циклу.

Отримані в роботі дані розширюють сучасні уявлення щодо впливу генетичних та середовищних факторів на формування ВА, що виникла в період пубертату, вперше визначено їх взаємозв'язок із клінічним поліморфізмом захворювання та ефективністю негормональної терапії, встановлено їх інформативність.

Представлено концепцію механізмів виникнення різних клінічних варіантів ВА, що виникла в період пубертату. Показано, що ВА з менархе супроводжується відсутністю формування нових і зміцнення існуючих зв'язків у системі гіпофіз-яєчники. ВА, що виникла після регулярного менструального циклу, настає на фоні втрати взаємозв'язків у системі гіпофіз-яєчники і зниження естрогенної насиченості організму через дефіцит енергоресурсів. Вторинна аменорея, що виникла після інших порушень менструальної функції, настає в результаті змін спрямованості взаємовідносин в системах гіпофіз-яєчники та інсулін – яєчники на формування гіперандрогенії. Визначено інформативність порушень кровозабезпечення матки та яєчників відносно формування захворювання. Показано, що однією із важливих ланок патогенетичних механізмів виникнення ВА у дівчат-підлітків є особливості детермінації розмірів матки від рівню гормонів, ІФР-1 та стану кровозабезпечення органу.

Вперше охарактеризовано особливості стану вуглеводного та ліпідного обмінів при різних клінічних варіантах ВА.

Поглиблення існуючих уявлень щодо етіології та патогенезу ВА у дівчат-підлітків дозволило науково обґрунтувати алгоритм призначення негормональної та гормональної терапії і запропонувати лікувальні комплекси, спрямовані на усунення гормональних порушень. Надано теоретичне обґрунтування необхідності корекції порушень кровозабезпечення матки і яєчників.

Практичне значення одержаних результатів. Описано 3 клінічні варіанти ВА, що розвиваються в період пубертату та запропоновано спосіб їх диференційної діагностики.

Визначено найбільш інформативні прогностичні критерії щодо розвитку ВА для формування грип ризику для проведення первинної профілактики.

Удосконалено схему обстеження дівчат-підлітків із ВА. Створено алгоритм призначення негормональної та гормональної терапії, а також запропоновано лікувальні комплекси, спрямовані на усунення гормональних порушень та нормалізацію кровозабезпечення матки і яєчників для збільшення розмірів матки та відновлення її можливості відповідати на гормональні стимули. Виділено клінічні, анамнестичні та гормональні показники та розроблено прогностичні таблиці для розрахунку ефективності негормонального лікування ВА, які можна застосовувати на різних рівнях надання медичної допомоги.

Розроблено та впроваджено в практику три клінічні варіанти вторинної аменореї (Авторське свідоцтво на твір 40961, UA. Математична модель визначення клінічних варіантів вторинної аменореї у дівчат-підлітків); методику визначення контингентів груп ризику захворювання в періоді пубертату (Пат. 103421, UA, Спосіб прогнозування виникнення вторинної аменореї у дівчат-підлітків, 2015; Чинники ризику формування розладів менструальної функції на першому році після менархе : інформ. лист, 2014), рекомендації щодо лікування дівчат-підлітків із ВА (Лікування дівчаток та дівчат-підлітків із порушеннями статевого розвитку і менструальної функції,

метод. рек., 2008; Авторське свідоцтво на твір 26689, UA. Реабілітація дівчат-підлітків із порушенням менструальної функції та низькою масою тіла; Пат. 91993, UA, Спосіб лікування дівчат-підлітків із гіпоплазією матки при вторинній аменореї, 2014).

Впровадження інноваційних розробок здійснювалось протягом 2009-2015 років у лікарняних закладах практичного та науково-дослідницького профілю м. Харкова, Харківської, Київської, Запорізької, Дніпропетровської, Вінницької, Одеської, Львівської, Чернівецької, Сумської, Полтавської областей та автономної республіки Крим), про що свідчать відповідні документи щодо впровадження (договори передачі інноваційних продуктів, акти впровадження). Основні наукові і практичні положення включено в навчальний процес кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача: Автору належить визначення мети, завдань дослідження, методологічних основ виконання роботи, здійснено планування і організацію наукової роботи, аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури за останні 25 років, Інтернет-ресурсів. Особисто дисертант виконала клінічне обстеження хворих із ВА та дівчат із групи контролю, спостереження за хворими в катамнезі, аналізувала отримані лабораторні показники, проводила вибір осіб для використання запропонованих методів терапії та здійснювала лікування хворих, виконувала генеалогічний аналіз та дерматогліфічний аналіз пацієнток із ВА та членів ядерних сімей. Автором самостійно сформовано комп'ютерну базу даних, підготовлено матеріали до математичних розрахунків, проведено статистичну обробку результатів, інтерпретацію та теоретичне обґрунтування результатів дослідження, розроблено алгоритм діагностики клінічних варіантів захворювання на підставі створення дискримінантної статистичної моделі, розроблено критерії прогнозу формування патології та ефективності негормонального лікування ВА, проведено апробацію отриманих результатів. При використанні багатомірного статистичного

аналізу автором особисто створено факторні моделі взаємозв'язків між гормональними та метаболічними показниками при ВА, проведено впровадження результатів дослідження в практику в узгодженні з основними положеннями та висновками дисертації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи було викладено на науково-практичній конференції «Актуальні питання нейроендокринології» (Луганськ, 2011), IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2011), науково-практичній конференції «Якість життя як критерій оцінки здоров'я дітей і підлітків» (Харків, 2011), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (Одеса, 2011; 2012; 2014), Круглому столі «Репродуктивне здоров'я підлітків та молоді – основа демографічного резерву країни» (Київ, 2012), науково-практичній конференції «Медико-соціальні проблеми педіатрії, акушерства та гінекології» (Тернопіль, 2012), Науковому симпозиумі з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я молоді» (Чернівці, 2012), IX та XI з'їздах Українського товариства генетиків і селекціонерів ім. М.І. Вавилова (Алушта, 2012; Умань, 2014), II всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні проблеми здоров'я та якості життя дітей та підлітків» (Луганськ, 2013), науковому симпозиумі «Фізіологія і патологія становлення репродуктивної системи» (Харків, 2013), I науково-практичній конференції з міжнародною участю «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек» (Москва, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Тринадцяті Данилевські читання)» (Харків, 2014), Пленумі акушерів-гінекологів України (Київ, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Чотирнадцяті Данилевські читання)» (Харків, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 58 наукових праць, з них 27 статей, у тому числі 20 статей у фахових наукових виданнях (6 одноосібно, 10 - у виданнях, що входять до наукометричних міжнародних баз (3 – за кордоном). Матеріали дисертаційної роботи відображено в главах монографії. Автор має 2 патенти України на корисну модель, 3 авторські свідоцтва на твір, видано 1 методичних рекомендацій, 2 інновації, 1 інформаційний лист.

РОЗДІЛ 1

ВТОРИННА АМЕНОРЕЯ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ: НЕЙРОЕНДОКРИННІ ОСОБЛИВОСТІ, ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ТА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення щодо нейроендокринної регуляції менструальної функції та її порушень при вторинній аменореї у дівчат- підлітків

Відомо, що необхідною умовою для забезпечення регулярного менструального циклу є функціональна цілісність усіх п'яти ланок репродуктивної системи (центральної нервової системи, гіпоталамуса, гіпофіза, яєчників та органів-мішенів) [50]. У роботах сучасних авторів безперервно поглиблюються уявлення про взаємодію і регуляцію кожного рівня вказаних структур за принципом прямого і зворотного, позитивного та негативного взаємозв'язків.

Найбільше це стосується питань про роль нейротрансмітерів і нейромодуляторів у регуляції функції репродуктивної системи [51]. У низьці робіт висвітлено важливу участь нейропептиду Y, кінспептину, проопіомеланокортину та ендоканнабіноїдів у регуляції менструальної функції [52-54]. Набуває подальшого розвитку концепція щодо ролі адипокінів, у тому числі й адипонектину та резистину в регуляції секреції гонадотропінів [55]. Вивчаються різні проблеми, які стосуються ролі інгібіну, активіну та фолістатину в регуляції менструальної функції [56, 57]. Велика кількість робіт присвячена вивченню стану рецепторів естрогенів, андрогенів та прогестерону [58-60].

Однак слід відмітити, що практично усі вищевказані дослідження виконувались у дорослих жінок, хоча поглиблення уявлень щодо становлення менструальної функції в підлітковому віці є не менш

актуальним. Саме перебіг періоду пубертату, особливо із урахуванням характеру становлення менструальної функції, є інтегральним показником репродуктивного потенціалу дівчинки.

Відомо, що після менархе дівчинка вступає в другу фазу статевого розвитку, протягом якої відбувається становлення менструальної функції, закріплення взаємодії різних ланок нервової та ендокринної систем [61].

Суттєву роль у становленні менструальної функції у дівчат-підлітків відіграє зниження рівнів мелатоніну і серотоніну. Запізнення вікового зниження рівня мелатоніну може бути однією з основних причин затримки становлення менструальної функції. [62] Однак, згідно з сучасними уявленнями, найбільш примітною рисою повного дозрівання гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникового комплексу вважається встановлення позитивного зворотного зв'язку між генератором імпульсу гонадотропін-рилізінг-гормону і гіпофізом та естрадіолом, який синтезується в зростаючому фолікулі, що призводить до викиду ЛГ та овуляції [61, 63].

Висловлюється думка [64], що гормональна модель регуляції менструальної функції у дівчат-підлітків починає відповідати моделі для дорослих жінок вже в перший рік після менархе. В той же час є дані [65], що формування регМЦ в період статевого дозрівання пов'язано з підвищенням секреції ЛГ під дією гонадоліберина, а також зменшенням негативного зворотного впливу яєчника на гіпоталамус, що призводить до підвищення рівнів ЛГ і ФСГ, причому ФСГ підвищується швидше ЛГ. При цьому позитивний зворотний зв'язок «естрогени – ЛГ» формується поступово протягом декількох років, практично до закінчення пубертату.

Вважають, що гормональний статус при ранніх постменархеальних циклах нагадує синдром недостатності лютеїнової фази у дорослих жінок [64]. Припускають, що у дівчинки пубертатного віку жовте тіло, котре утворюється після овуляції, може бути функціонально недостатньо активним. Дефіцит прогестерону внаслідок недостатності жовтого тіла і ановуляції

може сприяти пролонгації підвищеної секреції ЛГ гормону, андростерону і тестостерону, розвитку полікістозу і гіперандрогенії [61].

В наш час добре вивченими є рівні гонадотропінів, андрогенів, естрогенів і концентрації інсуліну в препубертатному періоді, до менструації або під час менархе [66, 67] Показано, що рівні ЛГ, ПРЛ, естрадіолу, андростендіону, тестостерону і дигідроепіандростерону значно зростають при збільшенні менструального віку [68]. Проте дані про зміни вмісту в сироватці крові гонадотропінів, ПРЛ та статевих гормонів в перші роки після менархе є малочисельними.

Припускають, що саме під монотонною дією естрогенів реалізується розвиток вторинних статевих ознак і внутрішніх статевих органів, оскільки в подальшому щомісячне підвищення концентрації естрадіолу на тлі розвитку преовуляторного фолікула блокується внаслідок підвищення концентрації прогестерону.

На рівень статевих гормонів, особливо в період пубертату, значно впливає ІФР-1, який вважають координатором між зростанням і досягненням статевої зрілості та інсулін, вплив котрого на гонадотропну функцію гіпофіза та стероїдогенез в яєчниках у наш час не підлягає сумніву [70, 71].

Відомо, що в підлітковому віці відбувається підвищення рівня соматотропного гормону і інсуліну. Дослідження взаємозв'язку між рівнями ІФР-I та інсуліну показало їх односпрямовані зміни від початку до кінця пубертату, при цьому у дівчат-підлітків рівень ІФР-I корелює з рівнем естрадіолу [72-74]. Припускають, що в жіночому організмі вісь соматотропний гормон / ІФР-I і інсулінрезистентність можуть залучатися в механізми формування адренархе [75].

Встановлено, що інсулінрезистентність (ІР) збільшується з початку пубертату і нормалізується до його закінчення. Її пік припадає на розпал пубертату. За даними деяких авторів, 3; 5 та 8% дітей у віці 13; 15 і 19 років відповідно мають ІР, при цьому в 13 років це, як правило, відносяться до дівчат, а в 19 років – до хлопців [76].

Для статевого дозрівання не менш необхідним є лептин (L), про що свідчить його здатність прискорювати пубертат як у людини, так і в експериментальних тварин із дефіцитом L, і відновлювати фертильність у об / об мишей [77-79]. Доказано участь L в процесах овуляції [80, 81]. Припускають, що L є сигналом, який інформує гіпоталамус про достатні запаси енергії, які необхідні організму для вступу його в репродуктивний цикл [82].

Важливу роль в регуляції менструального циклу мають біологічно активні фракції статевих гормонів, які залежать й від концентрації ССГ у сироватці крові. Доведено, що зміна рівня ССГ у крові в період пубертату впливає на баланс естрогенів і андрогенів [83]. Зниження ССГ у дівчаток із передчасним пубархе розглядається як ризик розвитку в подальшому функціонального оваріального гіперандрогенізму і інсулінрезистентності [84]. Зміна активності ССГ в період пубертату може бути пов'язана із перетворенням його ізоформи [85].

Не менш важливим є й те, що становлення менструальної функції перебігає на тлі фізіологічної активації функції щитовидної залози. Як відомо, тиреоїдні гормони впливають на статевої залози, гальмуючи фолікулостимулюючу і підвищуючи лютеїнізуючу функції гіпофіза, збільшують чутливість яєчників до гонадотропних гормонів і ендометрію до естрогенів. У пубертатний період тиреоїдні гормони активно впливають на організм, стимулюючи спільно зі статевими стероїдами остаточне завершення фізичної, статевої та психічної диференціації і сприяючи встановленню в жіночому організмі двофазного менструального циклу [86]. За даними різних авторів, майже у 70 % випадків маніфестація захворювання щитовидної залози відбувалась саме в період пубертату [87, 88].

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить про наявність досліджень на сьогодні регуляції менструального циклу у дівчат, при цьому відбувається не лише поглиблення уявлень про роль гонадотропних та статевих гормонів, пролактину та їх рецепторів у функціонуванні жіночої

статевої системи, але й роль таких біологічно активних речовин як інсулін, лептин, ІФР-1, ССГ. Все це підтверджує необхідність уточнення ролі порушень вищевказаних гормонально-метаболічних показників у виникненні ВА у дівчат-підлітків, особливо при її різних варіантах.

Слід наголосити, що загальноприйнятої класифікації ВА й досі не існує. Однак практично всі дослідники вважають за доцільне виділення ВА в залежності від рівня ураження репродуктивної системи. Окремо пропонується виділяти психогенну ВА, гіпоталамічну ВА (на тлі втрати маси тіла), гіпоталамо-гіпофізарну форму ВА (ВА на тлі гіперпролактинемії (функціональної або органічної), гіпогонадотропну ВА та синдром Шиена), наднирникову форму ВА (обумовлену постпубертатним адреногенітальним синдромом або вірилізуючою пухлиною наднирників), яєчникову форму ВА, що виникає внаслідок синдрому виснаження яєчників, синдрому рефрактерних яєчників, вірилізуючих пухлин яєчників та маткову форму ВА, обумовлену наявністю внутрішньоматкових сінехій або туберкульозного ендометриту [89, 90].

За даними J. Matsumoto (2004) [47], у дорослих жінок на частку функціональної гіпоталамічної аменореї і СПКЯ доводиться 58,3 %. Тривалих, понад 6 місяців затримок менструації, гіперпролактинемії – 12 %, гіпергонадотропного гіпогонадизму – 12 %, гіпогонадотропного гіпогонадизму – 6,3 %. Найрідше – в 5 % випадків – ВА обумовлена іншими тяжкими станами, серед яких найчастіше спостерігається гіпотиреоз. Результати аналізу, проведеного через 10 років, містили аналогічні дані [91]. На жаль, у доступних літературних джерелах не було виявлено аналогічних досліджень структури ВА в період пубертату, незважаючи на їх високу актуальність.

В останні роки широко вивчаються механізми формування функціональної гіпоталамічної аменореї [92, 93]. Внаслідок порушень пульсації ГнРГ знижується секреція ЛГ та ФСГ та виникає гіпоестрогенія. Припускають, що регуляція оваріального фолікулогенезу лептином

відбувається через його контроль секреції ЛГ [94-96] та його модулюючий вплив на ІФР-1 [97]. У спортсменок із функціональною гіпоталамічною аменореєю низький рівень лептину асоційований із низьким рівнем ЛГ [98, 99]. Аналогічні результати отримано у хворих із ВА при нервовій анорексії [100]. Крім того, пацієнткам з цим типом ВА притаманні помірна гіперкортизолемія, низькі рівні в сироватці крові інсуліну, лептину і трийодтироніну та ІФР-1 [101, 102].

За даними інших літературних джерел, основними чинниками гіпогонадотропної аменореї є не лише втрата маси тіла, але й вроджена недостатність гіпоталамо-гіпофізарної системи, крім того можливе зниження активності гіпоталамічних центрів внаслідок порушення енергетичного балансу при активних заняттях спортом [103].

Підвищення рівня гонадотропінів пов'язано зі зниженням гормональної функції яєчників, виснаженням їх фолікулярного апарату, а також нездатністю гонад адекватно реагувати на ендогенну гонадотропну стимуляцію. Гіпергонадотропна аменорея може бути обумовлена синдромом виснаження яєчників, синдромом резистентних яєчників, а також дисгенезією яєчників. До розвитку гіпергонадотропної аменореї також може привести хіміотерапія або променева терапія [104, 105].

Існують різні точки зору на механізми формування нормогонадотропної недостатності яєчників. Є думка, що аменорея в таких хворих гіпогонадотропна, але дефіцит гонадотропінів не є настільки вираженим, щоб його можна було зафіксувати лабораторними методами.

В якості одного з патогенетичних механізмів виникнення нормогонадотропної аменореї розглядаються центральні нейротрансміттерні зміни, що призводять до дисонансу діяльності імпульсного генератора секреції ГнРГ гіпоталамусом і, як наслідок, порушень циклічної секреції ЛГ і ФСГ, причому розладів не лише частоти, але й амплітуди викиду [106]. Припускають, що більшою мірою страждає імпульсна секреція ЛГ, тому що вона повторює характер імпульсів ГнРГ, з'являючись спочатку в нічний, а

потім і в денний час. У дослідженні R.V. Perkins (2001) [107] було показано, що у 46 % хворих на нормогонадотропну аменорею мало місце зниження частоти викиду, у 18 % – зниження і частоти і амплітуди, ще у 18 % – секреція ЛГ мала монотонний характер, у 7 % спостерігалось зниження амплітуди викиду і 11 % не потрапляли ні в одну з перерахованих груп [55].
Порушення функціонального стану комплексу гіпоталамо-гіпофіз-яєчники при нормогонадотропній аменореї проявляється також у пошкодженні прямих і зворотних зв'язків між ланками репродуктивної системи [108].
Найбільш поширеною є думка, що вірогідним механізмом виникнення цих порушень є інгібуючий вплив на синтез гонадоліберинів надлишку дофаміну і ендорфінів (при нестачі серотоніну і норадреналіну) [109-111], що зазвичай спостерігається при депресивних і тривожних розладах. З цією гіпотезою узгоджуються клінічні спостереження, що вказують на стрес і дезадаптацію, яка часто спостерігаються у хворих на нормогонадотропну ВА [112].

З початку 2000-х років почалось уточнення ролі дисгонадотрипінемії (ДисГн) – різноспрямованих відхилень рівнів ЛГ та ФСГ – у виникненні РМФ у підлітків, а в останні роки відзначається її роль у розвитку ендокринного безпліддя у жінок [113, 114].

Виникнення ВА може бути пов'язано з порушенням секреції пролактину (ПРЛ). Патологічна гіперпролактинемія, згідно з матеріалами групи ВООЗ, виникає в результаті органічних або функціональних порушень в системі гіпоталамус – гіпофіз. Виділяють первинні (інтракраніальні) і вторинні форми, до яких відносять гіперпролактинемію при ендокринопатіях, нейрогенну гіперпролактинемію, підвищену ектопічну продукцію ПРЛ, фармакологічну і ідіопатичну (функціональну) гіперпролактинемію [115].

Згідно з літературними даними, патологічне підвищення рівня пролактину в популяції зустрічається з частотою 0,1-5,4 % [116, 117].
Результати аналізу частоти гіперпролактинемії і пролактину [118] свідчили, що у пацієток із ПМФ гіперпролактинемія у віці 11-20 років зустрічається в

два з половиною, а пролактинома – в три з половиною рази рідше, ніж у віці 21-30 років. При вивченні гіперпролактинемії у підлітків багато авторів акцентують увагу на негативний вплив підвищеного рівня ПРЛ не тільки на розвиток репродуктивної системи, але й на процеси формування кісток [115, 119].

Найбільш вагомими факторами ризику розвитку функціональної гіперпролактинемії є тривала (з раннього віку) некомпенсована внутрішньочерепна гіпертензія внаслідок перинатального пошкодження і / або гіпотиреоз. Вірогідність діагностики аденоми гіпофіза найбільш висока у дітей з клінічною тріадою «ожиріння + прискорене зростання + стійка гіперпролактинемія» [120].

Вважають, що гіперпролактинемія виникає внаслідок уповільнення перетворення ДОФА в дофамін, оскільки дофамін відіграє роль пролактин-інгібуючого фактора. Інша причина може бути пов'язана зі стимулюючим впливом тироліберину на лактотрофори аденогіпофіза [121].

Підвищений вміст ПРЛ пригнічує репродуктивну функцію на різних рівнях. У гіпоталамусі під його впливом зменшується синтез і вивільнення ГнРГ, у результаті чого в гіпофізі знижується частота та зменшується амплітуда викиду гонадотропінів у кров, знижується чутливість гіпоталамуса до естрогенів; в яєчниках ПРЛ гальмує синтез естрогенів, знижує чутливість яєчників до екзогенних гонадотропінів, індукує ранній лютеоліз, знижує секрецію прогестерону жовтим тілом [122-124].

Підвищений рівень ПРЛ часто пов'язаний із більш тяжкими проявами гірсутизму і гіперандрогенної дисфункції яєчників та з більш вираженою інсулінорезистентністю [125]. Практично у половини дівчат-підлітків із СПКЯ виявляється стабільне або транзиторне підвищення рівня ПРЛ, що підтверджує факт частого поєднання гіперпролактинемії та гіперандрогенії, кожний з яких може взаємно ускладнювати один одного, сприяючи розвитку оваріальної дисфункції та формуванню репродуктивних проблем надалі [126].

У літературних джерелах значна кількість робіт присвячена проблемам гіперандрогенії [127-129]. Відомо, що надлишок андрогенів пригнічує утворення жіночих статевих гормонів, гальмує дозрівання яйцеклітини в яєчниках, перешкоджає росту слизової оболонки матки. Це приводить до порушень менструального циклу і безпліддю [130-133].

Підвищення рівня активних андрогенів може виникнути внаслідок генетичних мутацій, крім того, підвищення рівня цих гормонів може виявитися наслідком неповноцінності розвитку центральних і периферичних ланок репродуктивної системи. Поряд з цим гіперандрогенія може бути наслідком зростання кількості гормонпродукуючих клітин яєчників, наднирників, гіпофіза і гіпоталамічних структур. І, нарешті, відомою причиною гіперандрогенних проявів є прийом препаратів з андрогеними властивостями [37, 34, 134].

На сьогодні продовжується активне обговорення механізмів розвитку ГА. Вважають, що однією із ланок формування ГА є підвищення рівня ЛГ в результаті порушень циркорального ритму секреції ГнРГ в період становлення менструальної функції. Високий рівень ЛГ порушує фолікулогенез у яєчниках, що приводить до формування кістозної атрезії фолікулів із гіперплазією тека-клітин, строми та підвищенням синтезу андрогенів. Внаслідок відносного дефіциту ФСГ, котрий є необхідним для синтезу цитохрома Р 450-арома, що активує ферменти перетворення андрогенів в естрогени, відбувається накопичення андрогенів та дефіцит естрогенів. Відповідно до механізму зворотного зв'язку, зменшення рівня естрадіолу стимулює синтез ЛГ, що призводить до підвищення його базального рівня, тобто до хронічної гіперсекреції ЛГ [135].

Серед екстраваріальних факторів важлива роль в розвитку ГА належить жировій тканині, оскільки вона є місцем позагонадного синтезу статевих стероїдів [136]. Іншою ланкою патогенезу формування ГА є розвиток гіперінсулінемії та ІР [137]. Є дані про синергічні взаємодії між інсуліном та ЛГ [138]. Зростаюча концентрація андрогенів в яєчнику під дією

інсуліну/ІФР викликає атрезію фолікулів, що призводить до поступової елімінації естроген- і прогестерон-продукуючих клітин гранульози, які прогресивно заміщуються андроген-продукуючою тканиною (тека-клітини, строма). Цим пояснюється той факт, що стимуляція яєчникового стероїдогенезу інсуліном проявляється переважно у вигляді гіперандрогенії та відіграє важливу роль у початку формування СПКЯ.

В останні роки широко обговорюється можливість використання у дівчат-підлітків в якості маркера формування СПКЯ підвищення рівня антимюллерова гормону (АМГ) в сироватці крові [139]. Відомо, що рівень АМГ з 1-2-річного віку поступово підвищується, досягаючи піку до 16 років [140]. Встановлено, що при затримках менструації в період пубертату і при СПКЯ у дівчат-підлітків рівень АМГ значно вище, ніж у їх однолітків із регулярним менструальним циклом [141]. Багатьма дослідниками встановлено наявність кореляційного зв'язку між рівнями тестостерону і АМГ як у дівчат-підлітків, так і у дорослих жінок, але до цього часу немає єдиної думки про те, чи впливають андрогени на синтез АМГ чи рівень АМГ є відображенням стану фолікулів, що синтезують андрогени [142].

Неоднозначними є дані про вміст андрогенів у сироватці крові при гіпоталамічній аменореї. Хоча є повідомлення про підвищення ССТ і вільного тестостерону у пацієнтів із нервовою анорексією [143], дослідження Р. Skalba, що було проведено пізніше, не показало ніяких істотних відмінностей цих показників у хворих із анорексією та у здорових жінок [103].

У багатьох літературних джерелах наведено дані про гіпоестрогенію при функціональній гіпоталамічній аменореї, гіпогонадотропному гіпогонадізмі і гіпергонадотропній аменореї [100, 144, 145]. У той же час зустрічаються повідомлення про те, що при вторинній нормогонадотропній аменореї рівень естрадіолу зберігається на рівні фолікулярної фази [110], а при затримках менструації при нервовій анорексії може реєструватися відносна гіперестрогенія [146]. За даними ряду авторів, у дівчат-підлітків із

СПКЯ середнє значення естрадіолу не відрізнялося від показників здорових однолітків, а рівень естрогену був підвищеним [147, 148].

Звернув на себе увагу той факт, що визначенню рівня прогестерону у дівчат-підлітків присвячено лише поодинокі роботи, в яких дослідники відмічають відповідність середнього рівня прогестерону у хворих із ВА та СПКЯ та у групах порівняння із регулярним менструальним циклом [148, 149].

Більш вивченими є механізми виникнення стрес-індукованої аменореї. Вважають, що стрес негативно впливає на жіночу репродуктивну систему через пригнічення секреції ГнРГ і кортикотропін-рилізінг гормону, зниження синтезу в яєчниках естрадіолу внаслідок підвищення рівня кортизолу та виникнення кортизол-індукованої стійкості тканин-мішеней до естрадіолу [150].

Значна увага приділяється виникненню затримок менструації на тлі порушень функції щитовидної залози [87, 151, 152]. В той же час прояви аутоімунного тиреоїдиту спостерігаються у третини жінок із СПКЯ, що дало змогу висловити гіпотезу про важливу рол аутоімунних порушень в патогенезі захворювання [153]. У результаті взаємодії механізмів нейрогуморальної регуляції репродуктивної та тиреоїдної функцій в підлітковому періоді при гіпофункції щитовидної залози тироксин більшою мірою перетворюється в трийодтиронін і збільшується коефіцієнт «тироксин/трийодтиронин», що приводить до підвищення рівня серотоніну, та адренкортикотропного гормону в крові, розвитку гіперкортицизму і гіперандрогенії. Надлишок тестостерону в периферичних тканинах перетворюється на естрогени, які в порядку зворотного зв'язку гальмують продукцію ФСГ. Створюється замкнута система, свого роду «порочне коло», результатом діяльності якого є ановуляція та аменорея. При зниженні концентрації тиреоїдних гормонів у крові, а саме вільного тироксину, зменшується його інгібуючий вплив на синтез пролактину і розвивається гіперпролактинемія [87].

У роботах, присвячених вивченню ПМФ у дорослих жінок, наводяться дані про важливу роль рецепторів естрогенів (ER) та прогестеронових рецепторів у їх формуванні [154-156], однак у дівчат-підлітків такі дослідження не проводились.

Привертають увагу також дослідження, присвячені вивченню взаємозв'язків між показниками ліпідного спектру крові, статевих гормонів та пролактину при ПМФ, оскільки ряд авторів пропонують розглядати ПМФ у дівчат-підлітків як складову частину метаболічного синдрому. Достатньо широко проводилися дослідження впливу рівня Т на ліпідний спектр крові, але, як правило, вони виконувалися у жінок у менопаузі [157, 158]. Також відомо, що гіперпролактинемія, яка призводить до гіпоестрогенії, може викликати зміни ліпідного спектру, аналогічні порушенням у здорових жінок у період менопаузи: збільшення вмісту загального холестерину сироватки крові, підвищення концентрації ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності з одночасним зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [159].

Слід відзначити, що лише поодинокі дослідження присвячені вивченню змін ліпідного обміну у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу [160]. При цьому дослідження ліпідного спектру крові проводили лише при СПКЯ та нервовій анорексії [100, 161-164].

Висловлено припущення, що ССГ відіграє одну з провідних ролей у регуляції ліпідного профілю [165] за даними моделі багатовимірної лінійної регресії. Встановлено, що ССГ негативно корелював із тригліцидами і позитивно – з холестерином ліпопротеїдів низької щільності, незалежно від віку, величини ІМТ, систолічного кров'яного тиску і фізичної діяльності. Відомо, що регуляція рівня ССГ у крові здійснюється як за рахунок статевих стероїдів, так і за рахунок нестероїдних факторів, співвідношення між якими змінюється з віком. До нестероїдних чинників відносять калорійність їжі, енергетичний баланс, фактори росту, тип харчування [166, 167]. У хворих із нервовою анорексією одним із найбільш важливих факторів, що впливають

на концентрацію ССГ, є маса тіла [168]. У хворих на СПКЯ та ожирінням одним з важливих чинників зниження рівню ССГ вважають хронічну неалкогольну жирову хворобу печінки [169].

Існує думка, що зниження середнього рівня загального холестерину в період пубертату, вірогідно, пов'язано як із впливом змін гормонального фону та статевим розвитком, так і з потребою його у великій кількості для зростаючого організму з поступовим збільшенням витрат на процеси росту і диференціювання клітинних мембран, синтез та секрецію статевих гормонів. Тому з урахуванням даних обставин, низький рівень ХС ЛПВЩ та збільшення показника ХС ЛПНЩ, які є основною транспортною формою ЗХС до органів і клітин, у деяких випадках можна розглядати як пристосований механізм в умовах високої потреби організму в ЗХС і підвищених затрат для забезпечення енергетичних процесів [170]. Однак стійкість таких метаболічних змін сприяють ранній маніфестації розвитку атеросклерозу.

Таким чином, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених визначенню особливостей гормонально-метаболічного статусу хворих із ВА, практично відсутні роботи, в яких були б узагальнені дані щодо можливих патогенетичних механізмів формування цього захворювання, особливо з урахуванням різноманітної клінічної картини в період пубертату. Проведення досліджень в цьому напрямку дозволить обґрунтувати нові підходи до призначення лікування, що має не лише теоретичне, але й велике практичне значення.

1.2 Роль генетичних і середовищних факторів у формуванні порушень менструальної функції

Відомо, що процеси становлення менструальної функції нерозривно пов'язані зі станом фізичного і статевого розвитку дівчинки та є результатом реалізації індивідуальної генетично детермінованої програми розвитку організму в конкретних умовах зовнішнього середовища. Поряд із фізичним

розвитком у пубертаті відбувається перебудова психічного статусу та рівня свідомості [171, 172].

Результати досліджень, що присвячені вивченню факторів ризику розвитку затримок менструації, достатньо широко представлені в сучасній літературі [173-175]. Показано, що в структурі чинників, які сприяють розвитку гінекологічної патології, перше місце посідають медико-біологічні фактори (22,4 %). На другому місці знаходиться сукупність екологічних чинників (15,6 %), на третьому – соціально-гігієнічних (14,2 %) [176].

Широко висвітлюється несприятлива дія ряду екологічних факторів на формування менструальної функції у дівчат-підлітків. Це проживання в «брудних» районах міста, поблизу промислових підприємств, автомагістралей, телевізійної вишки, ставків-накопичувачів промислових відходів [176, 36]. Проведений кореляційний аналіз вивів позитивний зв'язок середньої сили ($r = 0,54$; $p < 0,05$) між наявністю професійних шкідливостей у батьків і формуванням патології репродуктивної системи у дівчаток [177]. Окремими дослідниками [178, 179] підкреслено необхідність урахування місця проживання (великого міста або сільської місцевості) у зв'язку із негативною дією різних факторів ризику на виникнення ПМФ.

У той же час існує думка, що найбільш несприятливий вплив на репродуктивне здоров'я та розвиток дівчат-підлітків старшого шкільного віку спричиняють фактори соціального, психосоціального ризику і способу життя: низький рівень життя сім'ї, проживання в неповній сім'ї, несприятливий психологічний мікроклімат у сім'ї, порушення харчування, підвищена інформаційне навантаження, слабка інформованість про стан свого здоров'я і, як наслідок, невисока мотивація до здорового способу життя [180-182].

Аменорея може бути наслідком прийому медикаментів або наркотичних речовин [183, 184]. Показано, що аменорея у дівчат підлітків настає через 4-12 місяців після початку адитивної поведінки (прийом наркотичних речовин). Для частини цих дівчат умови життя під час

перебування у виховній колонії (регламентований розпорядок дня, достатній сон, регулярне триразове харчування) виявилися більш сприятливими, ніж це було раніше [185].

Багато авторів вказують на вплив великих фізичних навантажень у розвитку аменореї. Широко застосовується термін – «тріада спортсменок», що включає в себе дефіцит маси тіла, аменорею і остеопороз [186-188].

У літературних джерелах підкреслюється несприятливий вплив ускладненого перинатального анамнезу на формування порушень менструальної функції [189-191].

Практично всі дослідники відзначають високу частоту соматичної патології та порушень статевого розвитку у дівчат-підлітків із ПМФ [192, 193]. У дівчат із патологією репродуктивної системи виявляється різноманітна супутня екстрагенітальна патологія: у 95 % вегето-судинна дисфункція, у 68 % – патологія травної системи, у 56 % – патологія ЛОР органів, у 32 % – патологія сечовидільної системи, у 15 % – алергози, у 8 % – патологія суглобів.

Деяко рідше реєструється соматична патологія при ПМФ внаслідок нервової анорексії: у пацієнток виявлялися хвороби щитовидної залози (53,9 %), які були переважно представлені субклінічним гіпотиреозом і зобом 1-2 ступеня, хвороби органів дихання (30,8 % – в 27,9 % було виявлено хронічний тонзиліт), хвороби органів травлення (21,8 % в основному за рахунок гастритів і дискенезії жовчовивідних шляхів). Інфекційний індекс становив 0,44, за рахунок 6-7 епізодів гострих респіраторних вірусних інфекційних захворювань за рік [100].

Дослідження, проведені у дорослих жінок із нормогонадотропною функціональною аменореєю, показали, що у 20 % пацієнток на перший план виходить депресивна симптоматика, у 60 % – атипові порушення харчової поведінки, у 71,8 % – супроводжувалися коморбідною депресивною симптоматикою [110]. Аналогічні дані були отримані й при вивченні психологічного статусу у дівчат-підлітків із ПМФ [194].

Практично всі дослідники відмічають, що в основі розвитку вторинної аменореї при нервовій анорексії лежить дефіцит маси тіла внаслідок недостатнього харчування [100, 195]. Одночасно багато авторів звертають увагу на те, що надлишкова маса тіла і ожиріння також є одним із важливих факторів ризику порушень менструальної функції [196-199].

Виявленню зазначених факторів може сприяти ретельне складання родоводів. Добре відомо, що використання родоводів дозволяє використовувати деякі дані для клінічного прогнозу та обґрунтування об'єму подальших генетичних досліджень [200, 201].

I. Shabir із співавторами [202] представили дані про поширення клінічних проявів гіперандрогенії в сім'ях хворих на СПКЯ. Ультразвукові ознаки цього синдрому були характерні для 62,5 % сестер і 9,1 % матерів хворих, гірсутизм спостерігався у 95,5 % сестер і у 86,4 % матерів, акантоз – у 9,1 % сестер, 40,9 % матерів і 4,3 % батьків. Примітно, що ранні прояви алопеції мали 73 % братів і батьків. Звертав на себе увагу також той факт, що надлишкову масу тіла або ожиріння мали 73 % братів, 77 % сестер, 82 % батьків і 95 % відсотків матерів. Ці дані узгоджуються з гіпотезою, що внутрішньоутробний вплив тестостерону може бути одним із механізмів, за допомогою якого харчові порушення за типом переїдання передаються з покоління в покоління [203, 204].

Привертають також увагу дані про те, що у пацієток із олігоаменореєю і гірсутизмом у порівнянні з жінками з регулярним менструальним циклом, матері частіше мали поєднання гірсутизму і порушень менструального циклу, сестри – поєднання гірсутизму і безпліддя, а батьки частіше страждали на гіпертонічну хворобу [205].

Показано, що кожна четверта дівчинка, народжена матір'ю з СПКЯ, має в препубертаті підвищений рівень ЛГ, інсуліну, кожна третя – тестостерону, крім того, майже у половини з них підвищено рівень дигідроепіандростерону [206]. Встановлено підвищення в препубертатному віці у дочок жінок із СПКЯ рівня антімюллерова гормону, що вказує на порушення розвитку

фолікулів вже в дитинстві [207]. Все це свідчить про те, що дівчата, народжені від матерів із СПКЯ, складають групу високого ризику до виникнення ПМФ, в тому числі, й ВА.

Встановлено, що гіперандрогенія жіночого організму є спадково-детермінованою в 85,43 % випадків. Спадкування ознак гіперандрогенії може відбуватися не тільки по батьківській (21,17 %), але й по материнській (26,83 %) лінії, і більше того – значно частіше одночасно по материнській і батьківській лініях. Доведено, що синдром гіперандрогенії має мультифакторну природу. Дані, представлені в літературі, вказували на високу частоту успадкування даної патології відповідно до квазіальтернативної моделі і контролем незначної кількості генетичних факторів (олігогенної моделі). Однак не виключено в ряді випадків і моногенне спадкування надниркової і яєчникової гіперандрогенії [208].

У літературних джерелах наведено дані родоводу 17-літньої хворої з передчасною яєчниковою недостатністю, де є вказівки на те, що дане захворювання мало місце у бабусі і 2-х тіток по материнській лінії [209]. В той же час не виключено в окремих випадках й аутосомно-домінантний тип спадкування передчасної яєчникової недостатності [210].

Найбільш сучасним методом в генетиці є молекулярно-генетичний аналіз. В літературі надані результати про генні мутації, які призводять до затримки статевого розвитку та / або вторинної аменореї [211, 212]. Проводиться вивчення генетичних механізмів, що лежать в основі формування гіперандрогенії [213, 214]. G. Kosova із співавторами показали [215], що дівчата-підлітки із гіперандрогенією частіше гетерозиготні по мутаціях в деяких генах (*CYP21* і *HSD3B2*, *IRS-1*, *β 3-adrenergic receptor gene*), ніж їх однолітки без ознак гіперандрогенії. Дослідження, проведені у хворих із гіперандрогенією, показали також важливу роль у її розвитку змін у *CYP11A* [216], *CYP17* [217], поліморфізму β -субодиниць ЛГ і ФСГ [218, 219], ССГ [220], генетичних змін 17β -гідроксистероїддегідрогенази, 11β -гідроксистероїддегідрогенази 1 типу та гексозо-6-фосфатдегідрогенази [221].

За даними багатьох авторів, не менш важливим є проведення цитогенетичних досліджень у хворих на ВА [200-202]. Однак слід відзначити, що при проведенні цитогенетичних досліджень ряд дослідників об'єднують в одну групу пацієток із первинною і вторинною аменореєю [222, 31], а більшість цитогенетичних досліджень при ВА присвячено вивченню лише кількісних хромосомних порушень [223, 224].

Дані про хромосомні аберації при ВА фрагментарні і потребують уточнення, особливо з урахуванням того, що ці дослідження, як правило, проводилися у жінок із передчасною яєчникомовою недостатністю [225-227].

Відомо, що тривала ВА є одним із захворювань, що призводять до стійкого безпліддя. Багато дослідників підкреслюють важливу роль хромосомних аномалій у розвитку порушень репродуктивної функції [228, 229]. За даними О.Н. Беспалової, частота носіїв збалансованих структурних перебудов хромосом у сім'ях із повторними спонтанними абортами істотно перевищує загальний популяційний показник [32].

Також в літературі є вказівки на те, що ступінь хромосомного дисбалансу корелює з тяжкістю порушень фертильності. При цьому до одного з найбільш несприятливих чинників відносять екстремальні варіанти коротких плечей акроцентричних хромосом у зв'язку з тим, що вони є місцем локалізації ядерцеутворюючих районів, що несуть кластери генів рибосомальної рибонуклеїнової кислоти. Є дані, що найбільш часто в сім'ях із повторними спонтанними абортами зустрічаються реципрокні, робертсонівські транслокації та інверсії [32].

Відомо, що хромосомні аберації, порушуючи баланс спадкових факторів, є причиною різноманітних відхилень у будові і життєдіяльності організму, а також є маркером порушень репарації. У людській популяції існує широкий спадковий поліморфізм порогу резистентності до токсичного впливу факторів середовища. Це виражається в диференціації ризику виникнення патології у різних людей, що проживають у подібних екологічних умовах [230, 231].

Хромосомні порушення, які виникають у соматичних клітинах, можуть бути відображенням процесів, що відбуваються в статевих клітинах людини. Встановлено, що підвищення рівня мутацій у однієї людини в два рази збільшує вірогідність народження у неї дитини зі спадковим дефектом на 10 %, що вказує на реальну можливість загрози генетичних наслідків забруднення об'єктів середовища мутагенними речовинами [232].

Оцінка зв'язку частоти чисельних і структурних змін хромосом з зовнішньо-середовищним впливом репротоксикантів і мутагенів, що була виконана на підставі епідеміологічного дослідження за розрахунком відносини шансів, показала, що наявність поліморфізму хромосом у матері збільшує ризик народження дитини з хромосомним дефектом ($VШ=6,7$) при несприятливому впливі хімічних факторів із мутагенною активністю.

У той же час, одним із найбільш доступних та неінвазивних методів генетичного дослідження, є дерматогліфіка. Дерматогліфіка як метод антропогенетичного аналізу була запропонована С. Cummins і Ch. Midlo ще в 1961 році. Розвиток дерматогліфіки як науки, що вивчає будову папілярного рельєфу, довело її виняткову інформативність, що дозволяє вирішувати коло завдань медицини та антропології.

У літературних джерелах наводяться відомості про зв'язок дерматогліфічних показників з фізичним потенціалом і адаптаційними можливостями [233-236]. Виділено характерні дерматогліфічні комплекси для прогнозування формування у дівчат затримки статевого розвитку, гіперандрогенії [237-239]. Було показано, що зміни дерматогліфічного рисунка корелюють з рівнем естрадіолу і співвідношенням тестостерон / естрадіол [240], рівнем ІМТ, об'ємом талії, індексом інсулінорезистентності НОМА [241]. Було висунуто положення про взаємозв'язок соматичних, дерматогліфічних і психологічних ознак у структурі загальної конституції людини [242].

Великий інтерес мають дані про зв'язок флуктуаційної асиметрії гребеневого рахунку аб з процесами розвитку організму [243, 244]. Отримано

дані про її зв'язки як з низкою генетичних факторів, так і несприятливими середовищними впливами до 19 тижня вагітності [245, 246]. Показано, що внесок генетичних факторів у формування флуктуаційної асиметрії коливається в межах 0,20-0,35 % [247].

Слід зазначити, що дерматогліфічні ознаки, що характерні для хворих із вторинною аменореєю, на сьогодні не виділено, хоча широко представлено дослідження, присвячені дерматокомплексу при первинній аменореї центрального генезу, синдромі Шерешевського-Тернера [248-250]. Дослідження дерматогліфічних показників в ядерних сім'ях дозволять уточнити дані про вплив генетичних і середовищних факторів на формування ВА.

Таким чином, аналізуючи результати наявних досліджень щодо ролі ендогенних та екзогенних факторів ризику виникнення ПМФ, слід відзначити відсутність їх визначення саме для ВА, що виникла в період пубертату, незважаючи на те, що впровадження заходів первинної профілактики може в багатьох випадках попередити її формування. Це свідчить про високу актуальність розробок у цьому напрямку: виділенні факторів ризику виникнення ВА та оцінки їх прогностичної значущості, можливості використання для формування контингентів груп ризику.

1.3. Особливості клінічних проявів вторинної аменореї та її лікування у дівчат-підлітків

Вторинна аменорея є однією з найбільш важких форм порушень менструальної функції. У МКБ-10 вона має шифр – N91 [251]. Головною її клінічною ознакою є затримка менструації строком не менше ніж на шість місяців, хоча в останні роки зустрічаються пропозиції відносити до ВА відсутність вже трьох послідовних менструальних циклів [252].

Частота ВА у дівчат-підлітків за даними літературних джерел складає 2-4% [4-6], однак є дані, що при яєчниковій і при змішаній (оваріально-адреналовій) формі СПКЯ вона збільшується до 38-40 % [253].

ВА, що виникла в періоді пубертату, може починатися як одразу після менархе, так і після тривалого регулярного менструального циклу або інших порушень менструальної функції. Так, при СПКЯ ВА нерідко передують олігоменорея або поліменорея [254, 255]. При первинній недостатності яєчників (ПНЯ) раптове тривале припинення менструацій відбувається вкрай рідко (у 8,3 % – 13,6 % хворих), у переважній більшості випадків ВА розвивається після періоду олігоменореї [144, 256].

Відомо, що одним із найважливіших показників, які мають значний вплив на подальший стан менструальної функції, є вік появи першої менструації. При визначенні віку менархе при функціональній гіпоталамічній аменореї всі дослідники вказують на відповідність віку менархе у таких пацієнток популяційним даним [100, 110, 257]. Вік менархе при первинній недостатності яєчників (ПНЯ) також не відрізнявся від популяційних показників [144].

У літературних джерелах є нечисленні відомості про перебіг пубертату у хворих із затримками менструації, в яких наводяться дані про уповільнення статевого дозрівання в період пубертату [258]. Звертає на себе увагу той факт, що у дівчаток-підлітків із ВА на тлі гіпогонадотропного гіпогонадізму частим приводом для звернення до лікаря є недостатній розвиток молочних залоз, що спостерігається у 65% хворих, а не відсутність менструації [145].

Біологічний вік, за даними дослідження «кісткового віку» у дівчат-підлітків із ВА, може як відставати від паспортного віку, особливо при виникненні ВА на тлі гіпогонадотропного гіпогонадізму, так і випереджати паспортний вік на 2-3 роки в тих випадках, коли основним патогенетичним механізмом розвитку ВА є гіперандрогенія] [259].

Слід відмітити, що у дорослих хворих на ВА, як правило визначають прояви зниження щільності кісткової тканини та остеопорозу. В періоді

пубертату найбільш часто ці порушення виявляються при активних заняттях спортом та формуванні «тріади спортсменок» або при розвитку нервової анорексії.

Встановлено, що при функціональній гіпоталамічній аменореї у пацієнок визначаються нормальні або знижені показники ІМТ [100, 260]. При вторинній нормогонадотропній аменореї ІМТ, як правило, має нормальні значення, однак у половини таких пацієнок (50,8 %) в анамнезі відзначалися різкі коливання маси тіла (більше ніж на 5 кг) в короткий проміжок часу (протягом декількох тижнів або місяців) [110, 258]. Є дані, що у дорослих жінок із СПКЯ частота ВА значно збільшується при наявності ожиріння, в той час як у дівчат-підлітків цієї залежності не виявлялось [261].

Відомо, що ВА у поєднанні із гірсутизмом може бути клінічним проявом гіперандрогенії [262]. Вважають, що проявом гіперандрогенії в підлітковому віці є послідовність і стадійність появи гірсутизму. Він, як правило, з'являється після менархе, у зв'язку з пубертатним посиленням функції яєчників. Схильність до розвитку патологічного оволосіння на обличчі, нижніх і верхніх кінцівках, зазвичай, проявляється через деякий час після появи менструальної дисфункції і поступово прогресує [253]. Встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку між гірсутизмом і рівнями андростендіону, ДГЕАС, загального тестостерону [263]

Набагато менш надійним маркером СПКЯ вважають акне, хоча за даними Ramin Alemzadeh (2010), у підлітків із фенотипічними проявами СПКЯ акне в два рази частіше реєструються при поєднанні ПМФ з гіперандрогенемією і гірсутизмом, ніж при поєднанні тільки ПМФ і гірсутизму. У літературі представлено дані про високу частоту даної ознаки (до 80 %) у дівчаток із СПКЯ. Менше поширена дана ознака у дорослих жінок. У той же час відомості про наявність кореляційного зв'язку акне з рівнем гормонів суперечливі [264, 265]

Яковлева Є.Б. [89] підкріплює ряд особливостей клінічної картини при різних варіантах ВА: при стрес-індукованій ВА у хворих відмічаються

психопатоподібні порушення (астеноневротичний, астенодепресивний та астеноіпохондріальний синдроми). Функціональна гіпоталамічна ВА, навпаки, супроводжується високою працездатністю та соціальною активністю. При ВА, обумовленій гиперпролактинемією на тлі гіпотиреозу, на перший план можуть виступати скарги, характерні для цього захворювання – слабкість, стомлюваність, запори, сонливість, сухість шкіри.

Дорослі жінки з ВА характеризуються проявом ворожості, ригідності, уразливості, в той же час з нав'язливою потребою виробляти приємне враження на інших, що призводить до труднощів побудови соціальних зв'язків. Крім того, жінки з ВА демонструють тривожно-конфліктне ставлення до материнства [266-268]. Дослідження особистісних особливостей пацієнток виявило помірний рівень ситуативної та особистісної тривожності, що вказувало на особливу вразливість пацієнток із ВА при впливі потенційних психотравмуючих подій, а використання шкали Гамільтона виявило у них прояви маскованих депресії [269].

Роботи, присвячені вивченню психологічного стану хворих на ВА, що виникла в період пубертату, не чисельні, однак отримані результати співпадають із даними у жінок фертильного віку із ВА. Встановлено, що дівчатам-підліткам, хворим на ВА, притаманні риси структури характеру з високими рівнями емоційної лабільності, інтроверованості, ситуативної та особистої тривожності [270, 271].

У пацієнток із нормогонадотропною аменореєю гіпоплазія матки спостерігалася у переважній кількості хворих (70,8 %), а розмір М-ехо коливався від 1,2 до 8 мм і складав в середньому 4,1 мм [272]. При РМФ, що виникли на тлі нервової анорексії, УЗД органів малого таза виявило зменшення всіх розмірів матки в порівнянні з дівчатами з регулярним менструальним циклом, більш виражене на аноректичному етапі [100, 273]. У той же час Н.В. Самочатова [274] наводить дані про те, що тільки у 28 % дівчат-підлітків із ВА на тлі нервової анорексії були зменшені розміри матки,

хоча гіпоплазія ендометрію визначалася в 95,7 % випадків (М-ехо $1,2 \pm 0,3$ мм).

При УЗД яєчників у хворих із функціональною гіпоталамічною аменореею на тлі нервової анорексії виявлявся ряд особливостей залежно від перебігу анорексії. На аноректичному етапі розміри яєчників були зменшені у порівнянні з показниками у здорових однолітків, в яєчниках візуалізувалися поодинокі дрібні фолікули, а на етапі редукції нервової анорексії кількість фолікулів збільшувалась, хоча їх діаметр не перевищував 4 мм [100, 274].

Про збільшення середніх показників об'єму яєчників при СПКЯ говорять багато авторів [275-278]. Зазначається, що збільшення об'єму яєчників більше 10 см^3 було виявлено тільки у третини дівчат з фенотипічними проявами СПКЯ. Наявність 12 або більше фолікулів діаметром між 2 і 9 мм було зареєстровано тільки у 10 % обстежених.

Про проведенні доплерометричного дослідження стану кровезабезпечення органів малого тазу встановлено зменшення кровопостачання матки при гіпергонадотропній недостатності яєчників, яке корелює з виразністю гіпоестрогенемії і пов'язане з посиленням судинного опору кровотоку в маткових і аркуатних артеріях [279].

Естроген-гестагенна замісна гормональна терапія при гіпергонадотропній недостатності яєчників супроводжується збільшенням кровопостачання матки. При цьому визначається достовірна позитивна кореляція між показниками швидкості кровотоку в маткових артеріях і рівнем естрадіолу і прогестерону в крові, а також достовірна негативна кореляція між значеннями індексу резистентності кровотоку в маткових артеріях і змістом прогестерону в крові хворих. Отримані дані свідчать про наявність клінічного поліморфізму у хворих на ВА.

Таким чином, на сьогодні, незважаючи на високу актуальність означеної проблеми, практично відсутні дані про клінічні особливості ВА у дівчат-підлітків, оскільки практично усі дослідники об'єднують цих хворих

із пацієнтками із олігоменореєю або первинною аменореєю. Визначення клінічних особливостей ВА має велике практичне значення у зв'язку з тим, що практикуючий лікар саме з клінічних даних повинен припустити можливі патогенетичні механізми виникнення хвороби та призначити відповідний комплекс діагностичних та лікувальних заходів.

1.4 Сучасні підходи до лікування порушень менструальної функції у дівчат-підлітків

За літературними даними, в період статевого дозрівання ендокринна система знаходиться у фазі підвищеної функціональної активності. Протягом пубертату настає морфологічна зрілість структур гіпоталамуса, формується та закріплюється циклічність секреції гормонів. Саме тому при лікуванні дівчат у підлітковому віці, хворих на РМФ, у тому числі й на ВА, основна перевага надається негормональним методам [280], оскільки при застосуванні гормональних засобів можливе «гальмування» системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники [281] та інші ускладнення [282]. При цьому для попередження виникнення порушень репродуктивної функції вважають необхідним починати лікування вже з моменту виникнення захворювання [281, 283].

Протягом багатьох років розроблялись комплекси негормональної терапії дівчат із ОМ та ВА [281]. Застосування вітамінних препаратів має сприятливий вплив на діяльність органів і систем, підвищує реактивність організму [284-286]. В останній час з'являються дані про ефективність використання препарату цикловіта, який за допомогою вітамінів та мікроелементів, які входять до його складу, потенціює спочатку естрогенову фазу менструального циклу, а потім – прогестеронову [287]. Важливим є призначення мікроелементів - міді, цинку, селену, марганцю, магнію, хрому, які покращують функціональний стан статевих залоз. Магній володіє м'яким стимулюючим ефектом по відношенню до всіх репродуктивних гормонів, та

покращує зв'язування гормонів з рецепторами. Використання кальцію, міді і марганцю в першу фазу циклу стимулюють вироблення ГнРГ. Цинк є інтегральним компонентом прогестеронових та естрогенових рецепторів. Йод і селен стимулюють роботу щитовидної залози, продукцію катехоламінів, що сприяє зниженню підвищеної активності естрогенів-жіночих статевих гормонів [288-293].

Використання лікарських трав для стимулювання гормональної активності гіпофізарно-яєчникового комплексу у дівчат-підлітків було запропоновано ще в 2000 роках [294]. Привертає увагу повідомлення про значну ефективність сиропу м'яти довголистої, порівняно з плацебо, при лікуванні пацієток з нормогонадотропною аменореєю при нормальному рівні пролактина [295].

Багато авторів при лікуванні затримок менструації використовують гомеопатичні препарати – Мастодіон, Ременс [296, 297].

Мастодіон спричиняє свою дію завдяки речовинам натурального походження. Ці активні компоненти отримують з *Angus castus* (прутняка), *Caulophyllum thalictroides* (стеблеліста васілістніковідного), *Syclamen* (фіалки альпійської), *Ignatia* (грудошника гіркокого), *Iris* (касатика різнобарвного), *Lilium tigrinum* (лілії тигрової). Препарат має допамінергічну дію, результатом якої є зниження продукції пролактина, що здійснюється в основному за рахунок вмісту в препараті *Angus castus* (прутняка).

Привертає увагу цікавий досвід поєднання застосування препарату Ременс і транскраніальної електростимулюючої терапії у хворих із нормогонадотропною недостатністю яєчників [111]. Є дані, що ще один із гомеопатичних препаратів – Дисменорм – нормалізує гонадотропну функцію [298].

Є дані про те, що фітопрепарати для лікування гіпоменструального синдрому на тлі гіперандрогенії, що включають до свого складу Вітекс священний, *Cimicifuga Racemosa* і *Tribulus Terrestris*, впливають на гіпофіз, знижуючи рівень пролактину і ЛГ і підвищуючи вміст ФСГ у сироватці крові

[299]. Відзначено, що при використанні фітопрепаратів із *Tribulus Terrestris*, солодкою SPP (самостійно і в поєднанні з півонією молочноквітковою), півонією молочноквітковою (у поєднанні з *Cinnamomum*) відбувається нормалізація стероїдогенезу і позитивні морфологічні зміни в полікістозних яєчниках (зниження рівня андрогенів, збільшення естрадіолу, підвищення чутливості до інсуліну, зменшення об'єму яєчників). Схожий ефект було отримано при використанні аюрведичного препарату *Pathadi Kwatha* [300]. Відмічено відновлення регулярних менструацій і нормалізацію рівня прогестерону при застосуванні фітопрепарату з корицею при цій патології [301] та зменшення об'єму яєчників при використанні екстракту із сім'ян пажитника [302].

Багато років у дівчаток із гіпоменструальним синдромом застосовують верошпірон у зв'язку з тим, що він володіє як антиандрогенною, так і естрогеноподібною дією [303-205]. Є повідомлення про ефективність кломіфенцитрату при гіпоменструальному синдромі у дівчат-підлітків [306].

При РМФ, у тому числі й при ВА, які пов'язані з патологією центральних механізмів регуляції функції яєчників і надниркових залоз, для регуляції гіпоталамо-гіпофізарних взаємовідносин пропонується використання нейромедіаторів (перитола (антисеротонінова дія), дифеніна (антиглутаматна дія) і редергіна як антагоніста центральних дофамінергічних і серотонінергічних рецепторів [307, 308], а за наявності дієнцефального синдрому – включення в комплексну негормональну терапію ноотропних, ангіотропних препаратів і антиконвульсантів у мінімальних терапевтичних дозах [309, 310].

Широко представлено дані про нові методи відновлення менструальної функції у хворих із надлишковою масою тіла із застосуванням таких препаратів, як ксенікал і мерідіа, а також препаратів, що містять омега-3 ненасичені жирні кислоти [311-313]. Підкреслюється необхідність змін способу життя, ведення хворою «Щоденника здоров'я» із періодичною фіксацією фізіологічних параметрів і характеру харчування [314, 315].

Враховуючи високу частоту інсулінорезистентності при ПМФ, велика кількість робіт присвячена використанню метформіна у хворих із затримками менструацій [316, 148, 317]. Останнім часом у терапії цього синдрому також використовують препарати магнію, калію оротату [318, 319], сорбенти [320]. Перспективним, на наш погляд, є пропозиція про використання α -ліпоєвої кислоти як засобу, що сприяє зниженню ІР, нормалізації ліпідного, енергетичного, вуглеводного обмінів, який також позитивно впливає на імунітет [321]. Слід зазначити, що широко поширений у практиці дитячого гінеколога вітамін Є також сприяє нормалізації дії інсуліну [322]. Ряд авторів вважають за необхідне включати в комплекс лікування хворих із РМФ ензимотерапію і проводити корекцію супутніх порушень ліпідного обміну за допомогою шестимісячного курсу ліпостабілу [323].

Слід підкреслити, що питання лікування дівчат із РМФ на тлі дефіциту маси тіла освітлено недостатньо і в основному представлено дані про терапію пацієнток із нервовою анорексією [324, 161]. Є поодинокі роботи про застосування рекомбінантного лептину у хворих із низькою масою тіла [325, 326]. Малочисельними є роботи з пропозицією нормалізації маткового і яєчникового кровотоку у пацієнток із гормональними порушеннями [327].

Існує певна кількість робіт, в яких пропонується використання фізіотерапії та акупунктури для лікування хворих із РМФ, у тому числі із ВА [328, 111]. В останні роки апробовано застосування акупунктурної терапії у хворих із первинною яєчничовою недостатністю з включенням спеціальних точок; показано, що цей метод лікування сприяє зниженню рівнів ЛГ, ФСГ, підвищенню рівня естрадіолу і відновлення менструацій у 19 % хворих [329, 330]. Доведено, що ефективність відновлення менструального циклу при гіпоменструальному синдромі при акупунктурному лікуванні значно підвищується при додатковому використанні точок, що приводить до седативного ефекту [331]. Розроблено акупунктурний комплекс для нормалізації співвідношення ЛГ/ФСГ у хворих із гіперандрогенією [332]; встановлено, що електроакупунктура є сучасним методом лікування, що не

поступається за ефективністю Діане-35, показано, що його використання приводить до регуляції рівнів статевих гормонів і їх співвідношення, а також до відновлення порушень ліпідного обміну, зниження маси тіла [333-335].

Ще з 1972 року при лікуванні хворих на ВА використовується імпульсний струм низької частоти, внаслідок чого більш ніж у половини хворих відбувається посилення функції яєчників і у кожної четвертої відновлюється двофазний менструальний цикл [336]. Є дані про високу ефективність трансцеребральної електростимуляції при ВА, при цьому найкращий ефект досягався у хворих без гіпоестрогенії [337].

При РМФ, які виникли у дівчат-підлітків із ожирінням, застосовується транскраніальна магнітотерапія та електростимуляція, в поєднанні з електростимуляцією передньої черевної стінки, що призводить до зниження ІМТ у 92,5 % дівчаток, відновлення гормонального профілю і менструальної функції – у 90 %, поліпшення показників центральної і вегетативної нервової системи – у 92,5 %, нормалізації артеріального тиску – у 97,5 % і поліпшення ліпідного спектру – у 90 % [338]. У літературі представлено результати оцінки ефективності та оптимізації різних варіантів транскраніальної фізіотерапії при порушеннях репродуктивної системи у дівчат пубертатного віку з ожирінням. Шляхом дослідження гормонального статусу, ліпідного та вуглеводного обміну, вивчення антропометричних, клінічних даних, а також результатів УЗД і електроенцефалографії обґрунтовано використання у таких хворих поєднаної методики транскраніальної магнітотерапії і електростимуляції. Використання для цього апарата «АМО-АТОС-Е» дозволило нормалізувати менструальний цикл у 86,3 % дівчат при зниженні маси тіла в середньому на $9,26 \pm 4,28$ кг протягом 3 міс. Показано, що даний метод забезпечує ефективну профілактику розвитку в майбутньому синдрому полікістозних яєчників [339].

Для реабілітації дівчат-підлітків із СПКЯ розроблено 2 комплекси йоги та лікувальної фізкультури – для відновлення менструального циклу, зниження АМГ, ЛГ і тестостерону, а також для корекції

інсулінорезистентності та порушень ліпідного обміну [340, 341]. Однак є лише поодинокі роботи, що присвячені вивченню чинників, які можуть негативно впливати на ефективність негормонального лікування або погіршувати прогноз перебігу захворювання, що стає підставою для початку гормональної корекції розладів менструальної функції [47]. У літературі широко висвітлено питання, що стосуються використання гормональних препаратів при лікуванні дівчат-підлітків із РМФ.

Показано, що у пацієток із ВА при проведенні тримісячного курсу замісної гормональної терапії з використанням препаратів трисеквенса, фемостона або циклопрогінови мала місце недостатня ефективність лікування [342], а позитивний результат був при комбінації естрожелю і утрожестану [343]. Представлено дані про високу ефективність застосування дидрогестерону при лікуванні вторинної аменореї [344].

У дівчат-підлітків із ГА препаратом вибору, за даними І.Б. Вовк [345], є комбіновані двофазні препарати. Пацієнтки із первинною яєчникомовою недостатністю також потребують призначення гормональних засобів [346]. Обговорюється можливість застосування комбінованих трифазних препаратів в практиці дитячого гінеколога [347, 348].

Аналізуючи літературні дані щодо лікування ВА, слід відзначити, що практично всі дослідження, за рідким винятком [349], присвячено вивченню ефекту лише одного препарату, який впливає на окрему ланку патогенетичного механізму, хоча розробка нових та удосконалення існуючих комплексів лікувальних заходів із урахуванням його різних ланок може сприяти підвищенню ефективності терапії захворювання. Не визначеними залишаються й питання щодо необхідності повторних реабілітаційних курсів, обґрунтування строків початку гормональної терапії.

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить про значний інтерес дослідників до питань, пов'язаних із різними аспектами вторинної аменореї. Частота вторинної аменореї в період пубертату займає значне місце серед порушень менструальної функції та за останні роки зросла майже вдвічі. Але

увагу науковців здебільшого привертають проблеми ВА у дорослих жінок. В спеціальній літературі практично відсутні публікації про особливості клінічних проявів ВА у дівчат-підлітків. Більшість авторів лише констатують наявність гіпоплазії матки у дівчат із затримками менструації, але не аналізують її можливість відповідати на гормональні стимули та впливати на ефективність лікування. Можлива роль порушень кровозабезпечення матки та яєчників у дівчат-підлітків із ВА раніше не вивчалась.

У наукових публікаціях обговорюється роль багатьох ендогенних та екзогенних факторів у виникненні ВА, але й досі не створено інструментів для персоніфікації їх дії у кожної конкретної пацієнтки для проведення первинної профілактики.

Результати дослідження гормонально-метаболічного статусу у хворих на ВА малочисельні та проводились, як правило, у пацієнток із гіпоменструальним синдромом при СПКЯ або нервовій анорексії, та в основному у жінок репродуктивного віку. Не вивченими є особливості патогенетичних механізмів формування захворювання в період пубертату, коли в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-матка відбувається зміцнення існуючих та формування нових зв'язків, не висвітлено клініко-гормональні паралелі при цьому порушенні менструальної функції. Незважаючи на численні дослідження, остаточно не розкрито патогенетичні механізми участі та взаємодії гормональних, метаболічних та генетичних факторів у формуванні ВА в період пубертату, тому пошук нових лікувально-діагностичних заходів є актуальною проблемою сучасної дитячої гінекології.

Висока частота неефективності лікування ВА свідчить про необхідність і доцільність поглиблення уявлень щодо формування і перебігу її в сучасних умовах. З'ясування нових аспектів патогенезу цього захворювання сприятиме розширенню і удосконаленню сучасних методів лікування, зменшенню кількості рецидивів, нормалізації менструального циклу в майбутньому. У зв'язку з цим вивчення клініко-генетичних аспектів ВА, доповнення уявлень щодо патогенетичних механізмів та обґрунтування підходів до методів

лікування цього захворювання, на нашу думку, має велике теоретичне та практичне значення. Все це стало підставою для проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄМ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

Для досягнення поставленої мети і реалізації визначених завдань, поглиблення уявлень щодо патогенетичних механізмів розвитку ВА у дівчат-підлітків, розробки системи лікувально-профілактичних заходів щодо збереження їх репродуктивного здоров'я було проведено комплексне дослідження. Робота виконувалась в 2010-2015 роках у відділенні дитячої гінекології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Обстежено 305 дівчат 13-17 років зі скаргами на затримку менструацій протягом 6 місяців і більше. З дослідження були виключені хворі, в яких у процесі обстеження було встановлено наявність вродженої або постнатальної форм адрено-генітального синдрому та дисгенезії гонад, а також пацієнтки з тяжкими інвалідизуючими екстрагенітальними захворюваннями (цукровий діабет, ювенільний хронічний артрит, ревматоїдний артрит).

Хворі, які звернулись з приводу ВА, були розподілені на 3 групи з урахуванням характеру менструального циклу. Групу ВА I склали хворі на ВА з менархе ($n = 123$), групу ВА II ($n = 50$) – дівчата, у яких ВА передував регулярний менструальний цикл не менше одного року, групу ВА III ($n = 132$) – пацієнтки, у котрих до виникнення ВА були інші порушення менструального циклу (олігоменорея, пубертатні маткові кровотечі).

Групу контролю (ГК) склали 102 дівчат того ж віку із регулярним менструальним циклом (регМЦ). У всіх хворих на ВА та у дівчат із ГК вивчали анамнез життя, починаючи з перинатального періоду, стан репродуктивної системи у найближчих родичів, аналізувалися умови виховання дівчинки (повна сім'я, неповна сім'я, повна, але деструктивна сім'я), наявність додаткових фізичних (спортивних) навантажень, тривалих конфліктів у сім'ї або у школі, шкідливих звичок.

При оцінці статевого розвитку оцінювали наявність вторинних статевих ознак і час їх появи [350]. Проводили розрахунок суми балів розвитку вторинних статевих ознак. Ступінь гірсутизму оцінювали за шкалою Феррімана-Галлвея [351].

Масу тіла оцінювали згідно показників індексу маси тіла:

$$\text{ІМТ} = \text{маса, кг} / (\text{зріст, м} \times \text{зріст, м}) \quad (2.1)$$

Нормативні значення ІМТ та зросту для кожного віку визначали за перцентільним методом [351].

Величина обводу талії та стегон, що відповідають віковим нормативам, визначались за даними Новохатської С.В. [352], їх відповідність критеріям метаболічного синдрому у дівчат оцінювали за допомогою даних Белоцерковцевої А.В. [353]. Величину співвідношення талія/зріст оцінювали відповідно центільних таблиць, наведеним у роботі Kuhle S. [354].

Комплекс гормонального обстеження дівчат-підлітків включав визначення вмісту в сироватці крові: гонадотропних гормонів – лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) – імуноферментним методом (реактиви фірми “Гранум”, Україна); пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E_2), тестостерону (Т) (імуноферментним методом (реактиви фірми “Гранум”, Україна)); прогестерону, інсуліну, інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) та сексстероїдз’язуючого глобуліну (ССГ) – радіоізотопним методом на гама-лічильнику “Наркотест” (реактиви “IMMUNOTECH”, Чехія); лептину – імуноферментним методом (реактиви фірми DRG Instruments GmbH, Germany). Також в крові визначали концентрації ТТГ, вільних фракцій тиреоїдних гормонів (fT_4 і fT_3) методом імуноферментного аналізу на фотометрі «Humareader» (Німеччина) за допомогою комерційних наборів фірми «Алкор Біо» (Санкт-Петербург). Еутиреоїдний стан щитоподібної залози діагностували при оптимальному рівні тиреотропного гормону (ТТГ) (1,2-2,5 мМО/л) та його співвідношення

із вільним тироксином (ТТГ/тТ₄) до 0,19 ум.од., мінімальну тиреоїдну недостатність – при ТТГ від 2,5 до 4,0 мМО/л та ТТГ/ тТ₄ - від 0,19 до 0,29 ум.од., субклінічний гіпотиреоз – при ТТГ від 4,0 до 10,0 мМО/л та ТТГ/ тТ₄ – більше, ніж 0,29 ум.од., маніфестний гіпотиреоз – при підвищенні ТТГ вище за 10 мМО/л і зниження тТ₄ [355].

Визначення гормонально-метаболічних показників виконували в лабораторії вікової ендокринології та обміну речовин та лабораторії радіонуклідної діагностики інституту.

Величину індексу вільного естрадіолу (ІВЕ) розраховували за формулою [356]:

$$\text{ІВЕ} = (\text{E}_2/\text{ССГ}) \times 100 \text{ у.е.} \quad (2.2)$$

Про ступінь естрогенної насиченості організму додатково судили на підставі даних кольпоцитологічного дослідження. При достатній естрогенній насиченості кольпоцитограма була представлена переважною більшістю клітин верхніх шарів вагінального епітелію (кольпоцитограма типу 1), при зниженні естрогенної насиченості переважну більшість складали клітини проміжного епітелію (кольпоцитограма типу 2), а при вираженій гіпоестрогенії – парабазального і базального шарів (кольпоцитограма типу 3) [357].

Величину індексу вільного тестостерону (ІВТ) розраховували за формулою [358]:

$$\text{ІВТ} = (\text{T}/\text{ССГ}) \times 100 \text{ у.е.} \quad (2.3)$$

На передодні 3-х днів перед забором крові для дослідження дівчата-підлітки не одержували ніяких фармакологічних препаратів і знаходились на звичайній дієті. Забір крові проводився в ранковий час (у 8.00) натще з вени ліктьового згину.

Визначення рівня загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) та глюкози (Гл) проводили ферментативними методами.

Розрахунок показника холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та коефіцієнту атерогенності (КА) проводився за загальноприйнятими формулами [359]. Наявність інсулінорезистентності (ІР) визначали за індексом НОМА, [360]. При значеннях індексу НОМА понад 3,5 0 визначали наявність ІР [360].

Для порівняння були використані дані 78 дівчаток із регМЦ того ж віку з нормальною масою тіла, відповідним віку розвитком вторинних статевих ознак. Забір крові здійснювався на 5-7 день менструального циклу. Для визначення ролі впливу особливостей маси тіла та її взаємовідносин з гормонально-метаболічними змінами у дівчат із ВА додатково були обстежені їх однолітки зі зниженими та підвищеними відносно вікової норми значеннями ІМТ та без ознак гірсутизму (сума балів за шкалою Ферімана-Галвея нижче 4).

Крім того, 42 хворим на ВА проводили стандартний глюкозотолерантний тест (СГТТ) і розраховували гіперглікемічний коефіцієнт Бодуєна (відношення рівня глюкози через 30 або 60 хвилин до рівня натщесерце), який становить в нормі $< 1,7$; гіпоглікемічний коефіцієнт Рафальського (відношення рівня глюкози в крові у пацієнта через 2 години до вихідного рівня натщесерце), величина якого у здорових людей коливається в межах 0,9-1,04; і коефіцієнт Сокольникова (відношення різниці максимального і тощакового рівнів до різниці максимального і мінімального), величина якого не повинна перевищувати 1. Глікемічну криву відносили до «плаского типу», якщо рівень глюкози в крові при проведенні СГТТ через годину після першого аналізу не піднімався на 50 % [361].

Розміри матки і яєчників визначали при проведенні УЗД органів малого таза за загальноприйнятою методикою на тлі наповненого сечового міхура на апараті "Logic 100" фірми "Siemens" [362]. Для визначення об'єму матки

(Vut) та площини яєчників використовували загальноприйняті формули [363, 364].

Дослідження судин малого таза здійснювали на цифровій системі ультразвукової діагностики SA-8000 Live, фірми Medison, LTD, Корея. Оцінка стану гемодинаміки внутрішніх статевих органів проводилася на підставі показників систолічної (V_{sist} , см/с) та діастолічної (V_{diast} , см/с) швидкостей кровотоку в матковій і яєчникових артеріях. Зважаючи на малі розміри судин матки і яєчників, показники швидкостей кровотоку оцінювали також із використанням розрахунку за загальноприйнятою методикою пульсаційного індексу (ПІ) – відношення різниці пікової систолічної та кінцевої діастолічної швидкості кровотоку до усередненої за часом середньої швидкості [365].

Морфофункціональний стан ЩЗ визначали відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [351]. При проведенні УЗД оцінювали структуру та розмір ЩЗ за допомогою ультразвукового сканера «SLE-101 PC», лінійним датчиком 51 мм з частотою 7,5 МГц. Об'єм ЩЗ оцінювали згідно з нормативами, що запропоновані ВООЗ (2001) відповідно площі поверхні тіла дитини, яка обстежується.

Визначення кісткового віку (КВ) хворих проводили за допомогою рентгенологічного дослідження правої кисті. Кістковий вік визначали за таблицями, розробленими Спужак М.І., Шармазановою О.П та порівнювали з нормативними показниками [366].

Хворі були оглянуті педіатром, неврологом, ендокринологом, отоларингологом.

Для визначення наявності спадкової схильності щодо ВА було складено та вивчено 100 родоводів з послідовним проведенням клініко-генеалогічного аналізу. Збір генеалогічних даних проводилися за П. Харпером [367]. Аналізували три ступеня спорідненості з пробандом: I ступінь – батьки, матері, рідні брати та сестри; II ступінь – бабусі, дідусі, дядьки, тітки; III ступінь – двоюрідні брати та сестри, прабатьки.

Групу порівняннi склали родоводи 29 сiмей дiвчат того же вiку, учнiв загальноосвiтнiх шкiл та гiмназiй м. Харкова, з регулярним менструальним циклом, в яких не визначались тяжкi неiнфекцiйнi хвороби, i якi вiдбиралися при проведеннi профiлактичних оглядiв фахiвцями iнституту.

Для пошуку специфiчних генетичних маркерiв до виникнення ВА було проведено дерматоглiфiчне дослідження у 100 хворих. Для аналізу особливостей розподiлу дерматоглiфiчних показникiв в сiм'ях пацiєнток iз ВА вивчено дерматоглiфи 50 матерiв та 50 батькiв.

При проведеннi дерматоглiфiчного дослідження в контрольну групу були вiдбранi дерматоглiфи 45-и здорових дiвчат-пiдлiткiв, мешканок м. Харкова, якi досліджувалися в лабораторiї медичної генетики IOЗДП НАМН України [368].

Застосовувалась методика, запропонована Н. Cummins, Ch. Midlo з урахуванням унiфiкованої Лондонської класифiкацiї з дерматоглiфiки D. Loesch [369,370]. Дерматоглiфи аналізувалися за 49 кiлькiсними i якiсними показниками для правої i лiвої рук окремо i сумарно, а також проводилося визначення ознак флуктуацiйної асиметрiї за загальноприйнятою методикою [371].

Враховуючи, що окремі дерматоглiфiчнi ознаки (величини гребеневого рахунку мiж пальцевими трирадiусами, загальний гребеневий рахунок на пальцях (TRC) i якiснi дерматоглiфiчнi ознаки) не змiнюються з вiком, у 23 дiвчат-пiдлiткiв iх вивчення проводилося у катамнезi.

Цитогенетичне дослідження проводилося у 50 хворих на ВА за стандартною схемою [372, 373]. Матерiалом слугували препарати хромосом, отриманi з культури лiмфоцитiв периферичної кровi. Iдентифiкацiя хромосом проводилась на препаратах хромосом, якi забарвлювалися рутинним та диференцiйним методами (GTG-забарвлення). Враховували всi структурнi аберацiї хроматидного (одиначнi ацентричнi фрагменти), хромосомного типiв (парнi ацентричнi фрагменти, дуплiкацiї, передчасне розходження центромер) та геномнi порушення (полiплоiднi клiтини). Для дослідження

метафазних пластинок хромосом використовувався бінокулярний мікроскоп «Leica Galen III».

При вивченні частоти і спектра хромосомних аберацій (ХА) аналізували по 100 метафазних пластинок. Контрольну групу склали 29 дівчат із регулярним менструальним циклом, в яких проаналізовано 2900 метафаз для дослідження спонтанного рівня хромосомних аберацій.

Хворі на ВА отримували базисну терапію згідно до Наказу МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні"), яка включала загальнозміцнюючу терапію, гомеопатичний засіб (група порівняння (ГП)). Хворі, віднесені до основної групи, протягом трьох місяців отримували модифіковану нами комплексну терапію, яка додатково включала в себе препарат *Spironolactonum*. Крім того, пацієнтки із ВА II отримували психологічну корекцію, спрямовану на прийняття вікових змін маси тіла та дієту, яка забезпечує енергетичну потребу організму, а дівчата із ВА III – лікувальні засоби для корекції метаболічних порушень.

Усі дослідження проводились через 2–3 дні після надходження в стаціонар, в умовах вільного режиму. Комісією з біоетики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН» (Протокол № 7 від 28.09.2011 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам Статусу Української асоціації з біоетики та нормам GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини. Дослідження мали мінімальні психологічні втрати з боку пацієнтів, діти та їх батьки були повністю проінформовані про мету, методи та об'єм досліджень.

Ступінь достовірності отриманих результатів визначали із застосуванням як параметричних, так і непараметричних методів (Стьюдента, Вілкоксона-Мана-Уїтні (u) та кутового перетворення Фішера

(φ)). Визначення значень відмінностей проводили з використанням спеціальних таблиць [374].

Застосування рангового кореляційного аналізу за Спірменом дозволило виявити ступінь функціональної взаємозалежності досліджуваних показників на підставі визначення таких критеріальних величин, як коефіцієнт кореляції (r) та рівень її значущості (p). Подальшу її оцінку здійснювали за допомогою певної системи оцінок та градацій ($r = 0-0,3$ – зв'язок слабкий, $r = 0,31-0,5$ – зв'язок помірний, $r = 0,51-0,7$ – зв'язок середній, $r = 0,71-1,0$ – зв'язок тісний), виділяли найбільш вагомі із статистичної точки зору взаємозв'язки між вихідними і кінцевими параметрами одержаної моделі.

З метою виявлення характеру взаємозв'язків між показниками, що вивчались, застосовувався багатомірний статистичний аналіз – факторний аналіз (метод головних компонентів, «varimax» обертання, розрахунок індивідуальних значень факторних внесків).

Для лінійного одночинникового регресійного аналізу використовувалась модель вигляду:

$$y = a + bx \quad (2.12)$$

де a та b – параметри моделі, x – значення чинника.

Моделі лінійної множинної регресії мали такий вигляд:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_mx_m \quad (2.13)$$

де a_0, a_1, \dots, a_m – параметри (коефіцієнти) моделі для всіх m - чинників, що аналізуються.

Підтвердження коректності розподілу хворих на вищевказані групи та розробка математичних моделей визначення клінічних варіантів ВА у дівчат-підлітків проводилась за допомогою дискримінантного аналізу з визначенням

коефіцієнтів канонічної кореляції, показників величини χ^2 (хі – квадрату), та рівня вірогідності Р (вірогідність нульової гіпотези) та координат центроїдів.

Основною метою проведення дискримінантного аналізу було знаходження такої лінійної комбінації змінних, яка б оптимально розділила розглянуті групи і такої канонічної дискримінантної функції, яка б максимізувала відношення міжгрупової варіації до внутрішньогрупової. Як показник, що дозволяє оцінити корисність дискримінантної функції, використовували коефіцієнт канонічної кореляції, який є мірою зв'язку між двома множинами змінних, одну з яких складають групи, а іншу – утворюють дискримінантні змінні [375].

Для визначення міжгрупових розбіжностей додатково використовували факторний аналіз, головне завдання якого полягало у виділенні з усієї сукупності змінних тільки невеликого числа латентних незалежних один від одного угруповань, усередині яких змінні зв'язані сильніше, ніж змінні, що відносяться до різних угруповань. При аналізі в один фактор об'єднуються між собою змінні, що сильно корелюють, внаслідок чого відбувається перерозподіл дисперсії між компонентами і виходить максимально проста і наочна структура факторів [375].

Для визначення оцінки вірогідності настання події застосовували відношення шансів (ВШ), яке розраховували за формулою:

$$\omega = \frac{\Omega_2}{\Omega_1} \quad (2.14)$$

де $\Omega_1 = P_1/Q_1$, а $\Omega_2 = P_2/Q_2$

P_1 – частота, з якою відбувається дія в першій генеральній сукупності.
 $Q_1 = 1 - P_1$, а P_2 та Q_2 – відповідні частоти у другій генеральній сукупності.

В подальшому визначали 95 % довірчий інтервал, при цьому відбирали показники, нижча границя 95 % довірчого інтервалу котрих перевищувала 1 [376-378].

Оцінку прогностичної значущості ознак для визначення ймовірності формування ВА та оцінки ефективності негормонального лікування проводили згідно з системно-інформаційним аналізом Вальда [374].

Конкретну величину інформативності ознаки визначали за допомогою інформативної міри Кульбака [374]:

$$I_j = 10 \lg \frac{P(x_y^i / A_1)}{P(x_y^i / A_2)} * 0,5 [P(x_y^i / A_1) - P(x_y^i / A_2)] \quad (2.15)$$

де I_j – величина загальної інформативності показника. Коли $I < 0,3$, то результат є статистично не достовірний.

Враховувались лише ті показники, інформативність яких перевищувала 0,30. Для оцінки прогнозу виконувалося послідовне складання прогностичних коефіцієнтів. Сума балів більше +13 свідчить про дуже високу вірогідність виникнення стану, менше -13 є ознакою того, що ця подія не настане.

Ймовірність здійснення події (прогресування ВА) для кожного конкретного індивіда обчислювалась методом бінарної логістичної регресії за формулою [379]:

$$P = e^y / (1 + e^y), \quad (2.16)$$

де P – ймовірність здійснення події, e – математична константа, яка приблизно дорівнювала 2,72.

При оцінці рівнянь регресії використовували метод покрокового включення предикторів, який ранжує ознаки відповідно до їхнього внеску в модель. Відносний внесок окремих предикторів оцінювали величинами статистик χ^2 , Вальда, величин стандартизованих коефіцієнтів регресії і відповідних рівнів значущості.

Різнобічний підхід до статистичної обробки отриманих результатів використовувався для наукового обґрунтування критеріїв функціонального стану органів та систем, взаємозв'язків і їх можливої ролі в патогенезі ВА у дівчат-підлітків.

Статистична обробка результатів та розв'язування проблем імовірного прогнозування шляхом створення статистичних моделей здійснювалась за допомогою використання ліцензованого програмного додатку Microsoft Office 2000 SRI Professional Fusions OEM до операційної системи Windows XP PRO 2000 Russian Box, а також стандартних прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу SPSS Statistica 17.0.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВТОРИННОЇ АМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

3.1. Клінічна характеристика дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Вторинна аменорея є однією з найбільш тяжких варіантів розладів менструальної функції. Загальновідомою є класифікація ВА, згідно якої в залежності від рівня ураженості репродуктивної системи виділяють корково-гіпоталамічну, гіпоталамо-гіпофізарну, наднирникову, яєчникову та маткову форми захворювання [90]. Однак для прийняття рішення щодо форми ВА необхідно тривале, ретельне та дороге обстеження. Виходячи з чисто клінічного підходу ми спробували розподілити хворих на ВА на групи в залежності від дебюту захворювання.

Групу ВА I склали хворі з ВА, що виникла одразу після менархе або через 2-3 місяці після нього, групу ВА II - дівчата, у яких ВА передував регулярний менструальний цикл, групу ВА III - пацієнтки, у котрих до виникнення ВА були інші порушення менструального циклу (олігоменорея, пубертатні маткові кровотечі).

Як свідчать дані, що наведені на рисунку 3.1, у переважної більшості хворих на ВА I затримка менструації виникала одразу після менархе і лише в поодиноких випадках - через 2 або 3 місяці після нього. У більшості дівчат із ВА II затримка менструації виникала після 2 років регулярного циклу. При аналізі характеру менструальної функції до дебюту ВА в групі із ВА III встановлено, що в більшості випадків їй передувала первинна олігоменорея і майже в п'ять разів рідше - вторинна олігоменорея. Тільки у 8 дівчат ВА наступала після РМФ за змішаним типом - чергування олігоменореї з епізодами ПМК. У 2 пацієток ВА виникла після негормонального лікування ПМК.

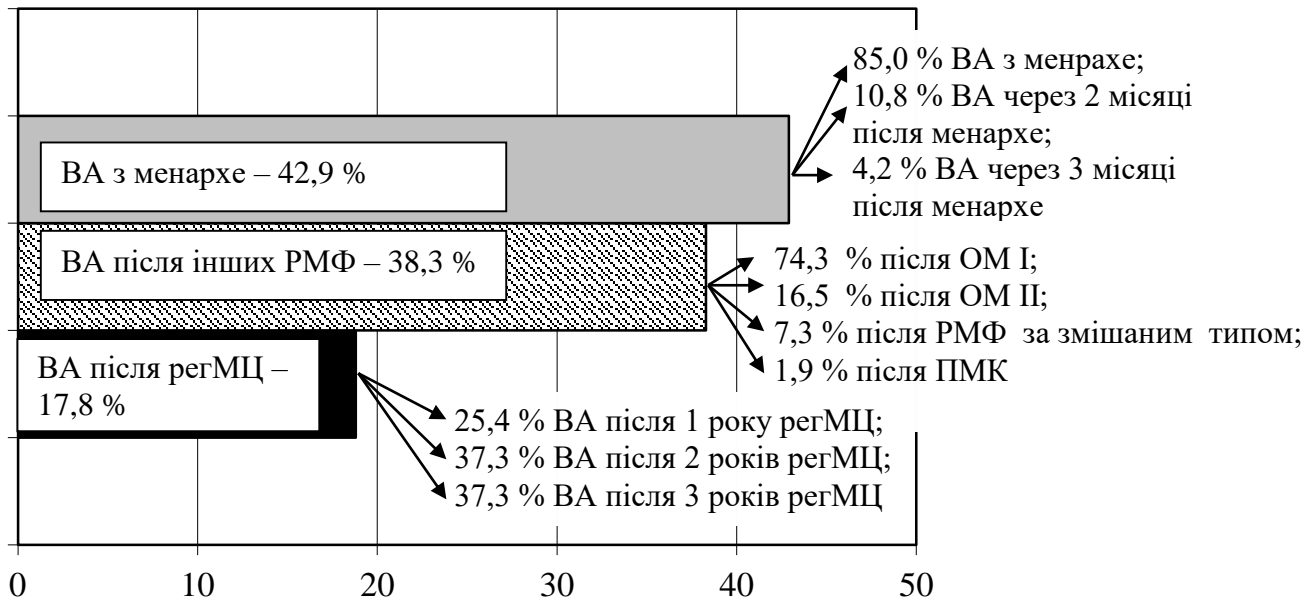


Рис. 3.1 Особливості менструальної функції до початку вторинної аменореї

Встановлено, що лише у 41 (14,6%) дівчини, які звернулися з приводу ВА, дане захворювання виникало в 13-14 років, у 148 дівчат - в 15-16 років (52,9%), у 91 (32,5%) пацієнток - в 17 річному віці. Як свідчать дані, що представлені в таблиці 3.1, хворі віком 17 років відносились частіше до ВА II та ВА III у порівнянні з групою з ВА I. При цьому в групі з ВА I дівчата віком 13-14 та 17 років були представлені однаково часто, в той час як в групах ВА II та ВА III хворих у віці 17 років було в три рази більше, ніж у віці 13-14 років (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Особливості віку звернення до лікаря хворих на вторинну аменорею

Вік	ВА I	ВА II	ВА III	P _{φ1}	P _{φ2}	P _{φ3}
	n=120	n=51	n=109			
13-14 років	19,2	9,8	11,9	>0,05	>0,05	>0,05
15-16 років	58,3	49,0	48,6	>0,05	>0,05	>0,05
17 років	22,5	41,2	39,5	<0,01	<0,01	>0,05

Примітка.

P_{φ1} - між аналогічними показниками в групах ВА I і ВА III;

P_{φ2} - між аналогічними показниками в групах ВА I і ВА II;

P_{φ3} - між аналогічними показниками в групах ВА II і ВА III.

Встановлено, що у більшості обстежених хворих (78,6%) зріст знаходився в оптимальній межах, відповідних віку (рис. 3.2).

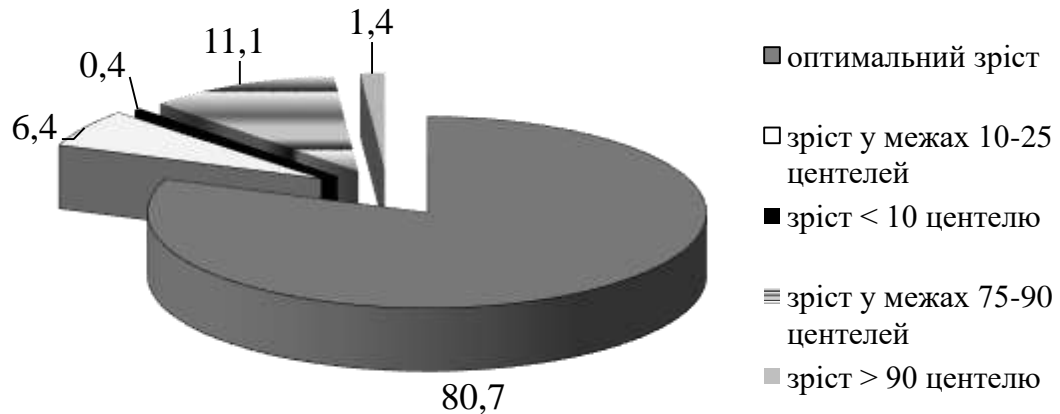


Рис. 3.2. Частота різних ростових показників у хворих на вторинну аменорею

При цьому частина дівчат з ростом у межах 75-90 центелей була достовірно вищою в групі ВА III порівняно з групою ВА II (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Особливості зросту хворих на вторинну аменорею

Зріст	ВА I	ВА II	ВА III	P _{φ1}	P _{φ2}	P _{φ3}
	n=120	n=51	n=109			
Зріст < 10 центелю	0,0	0,0	0,9	>0,05	>0,05	>0,05
Зріст у межах 10-25 центелей	7,5	7,8	4,6	>0,05	>0,05	>0,05
Оптимальний зріст	80,8	86,3	78,0	>0,05	>0,05	>0,05
Зріст у межах 75-90 центелей	11,7	3,9	13,8	>0,05	>0,05	<0,05
Зріст > 90 центелю	0,0	2,0	2,6	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка.

P_{φ1} - між аналогічними показниками в групах ВА I і ВА III;

P_{φ2} - між аналогічними показниками в групах ВА I і ВА II;

P_{φ3} - між аналогічними показниками в групах ВА II і ВА III.

Аналіз величини індексу маси тіла (ІМТ) свідчив, що нормальні його значення мали 152 (54,3%) дівчини із ВА. У 72 хворих (у 25,7%)

спостерігався дефіцит маси тіла, і значно рідше – надлишкова маса тіла (у 11,1 %) або ожиріння (у 8,9 %). Слід зазначити, що дефіцит маси тіла у хворих на ВА реєструвався в 2,5 рази частіше, ніж у популяції дівчат 12-17 років (що складав 9,8%) і в 3,7 рази частіше, ніж у дівчат того ж віку з регМЦ (який реєструвався у 6,8% обстежених). Частота надлишкової маси тіла відповідала даним дівчат із регМЦ (9,4%), в той час як частота ожиріння у пацієнток із в 3,5 рази була вищою, ніж у дівчат з регулярними менструаціями (2,5%) [350].

Частота дефіциту маси тіла в порівнюваних групах суттєво не відрізнялась і перевищувала аналогічний показник у дівчат із регМЦ. ІМТ, відповідний віковим нормативам, у хворих на ВА I, ВА II та ВА III мав приблизно однакову частоту. Частота надлишкової маси тіла у пацієнток з ВА III була вище, ніж у хворих на ВА I і ВА II. Ожиріння найбільш часто спостерігалось у пацієнток з ВА III, порівняно з дівчатами з інших груп. Слід зазначити, що ожиріння у пацієнток ВА I і ВА III реєструвалося частіше, ніж у дівчат з регМЦ. В групі ВА II нами не було відмічено жодної хворої з ожирінням (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Особливості маси тіла у хворих на вторинну аменорею, %

Показник	ВА I	ВА II	ВА III	P _{φ1}	P _{φ2}	P _{φ3}
	n=120	n=51	n=109			
Дефіцит маси тіла	25,8	37,3	20,2	>0,05	>0,05	>0,05
Нормальна маса тіла	56,7	62,7	47,7	>0,05	>0,05	>0,05
Надлишкова маси тіла	8,3	0,0	19,2	>0,05	<0,05	<0,05
Ожиріння	9,2	0,0	12,8	<0,05	>0,05	<0,05

Примітка.

P_{φ1} - між аналогічними показниками в групах ВА I і ВА II;

P_{φ2} - між аналогічними показниками в групах ВА I і ВА III;

P_{φ3} - між аналогічними показниками в групах ВА II і ВА III.

У пацієнок з ВА I і ВА II дефіцит маси тіла реєструвався достовірно частіше, ніж надлишкова маса тіла та ожиріння, тоді як в групі дівчат з ВА III частота дефіциту маси тіла, надлишкової маси тіла та ожиріння достовірно не відрізнялися між собою.

При аналізі величини обвіду талії (ОТ), обвіду стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОБ та ОТ/зріст встановлено, що у хворих на ВА I та ВА III такі показники, як ОТ, ОБ та ОТ/зріст мали більші значення, ніж у пацієнок із ВА II (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

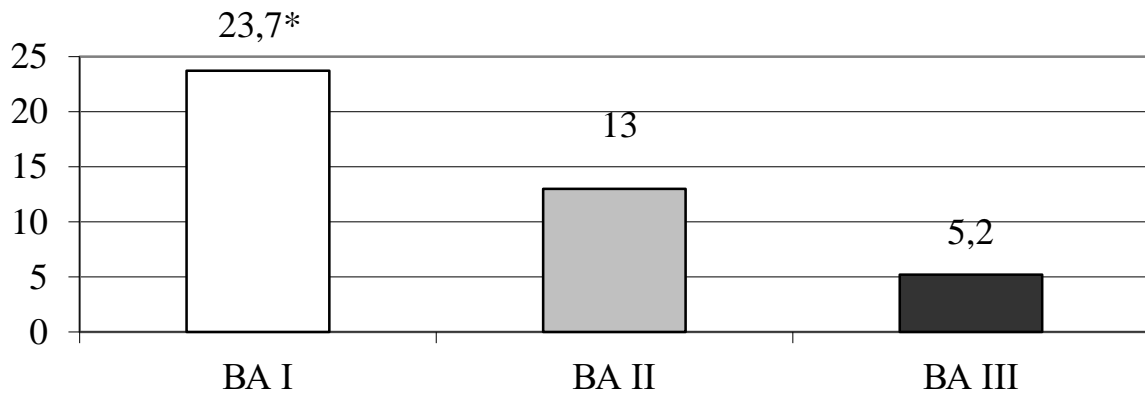
Величина обвіду талії, обвіду стегон, їх співвідношення та співвідношення обвід стегон/зріст у хворих на вторинну аменорею, $M \pm m$

Показник	ВА	ВА I	ВА II	ВА III
	n = 72	n = 28	n = 23	n = 21
ОТ, см	66,65±0,96	70,04±1,82 ¹⁾	61,87±0,68	67,38±1,61 ¹⁾
ОС, см	93,07±0,91	95,32±1,72 ¹⁾	89,26±1,08	94,23±1,48 ¹⁾
ОТ/ОС	0,72±0,005	0,73±0,01	0,69±0,008	0,71±0,008
ОТ/зріст	0,41±0,006	0,43±0,01 ¹⁾	0,38±0,005	0,41±0,01 ¹⁾

Примітка.

1) $P < 0,05$ у порівнянні із аналогічним показником в групі ВА II

При оцінці статевого розвитку встановлено, що у більшості дівчат із ВА (85,0%) стан розвитку вторинних статевих ознак відповідав віковим нормативам [350] і лише у 42 (15,0%) хворих із ВА балл розвитку вторинних статевих ознак (БРВСО) був знижений. Величина БРВСО, яка була розрахована у дівчат старше 14 років, була знижена у пацієнок з ВА I в 2,5 рази частіше, ніж у дівчат із ВА II та в 4 рази частіше, ніж у дівчат із ВА III (рис. 3.3).



* - $P_f < 0,05$ у порівнянні з ВА II і ВА III

Рис. 3.3. Частота зниженого баллу розвитку вторинних статевих ознак у хворих на вторинну аменорею

Простежувалася залежність БРВСО від величини маси тіла. Так, БРВСО був знижений у третини хворих з дефіцитом маси тіла, і значно рідше - при нормальних показниках ІМТ (30,6% і 9,6% відповідно, $P_f < 0,05$).

Встановлено, що середній вік менархе склав 13 років 4 місяці \pm 4 місяці проти 12 років 7 місяців \pm 1 місяць в популяції ($P < 0,05$) [350]. При цьому в групі з ВА I він був 13 років 10 місяців \pm 2 місяці, в групі ВА II - 12 років 8 місяців \pm 2 місяці, а у дівчат із ВА III - 12 років 8 місяців \pm 2 місяці, тобто в групі з ВА I середній вік менархе достовірно був вищим, ніж у хворих на ВА II та ВА III ($P < 0,05$). Менархе наступило своєчасно у 76,1% дівчат-підлітків з ВА: до 11 років - у 13 (у 4,6%) обстежених, після 15 років - у 54 (19,3%) дівчат. Слід зазначити, що частота раннього і пізнього менархе у два рази була вищим, ніж у дівчат із регМЦ [350]. Пізне менархе частіше мало місце у пацієток з ВА I, ніж із іншими клінічними варіантам ВА (табл. 3.5). Даний показник в групі з ВА I перевищував і показники дівчат із регМЦ. Раннє менархе частіше було у дівчаток з ВА III, ніж з ВА I, перевищуючи при цьому в кілька разів дані дівчат із регМЦ.

Таблиця 3.5

Особливості віку менархе хворих на вторинну аменорею, %

Ознака		ВА I	ВА II	ВА III	P _{φ1}	P _{φ2}	P _{φ3}
		n=120	n=51	n=109			
Вік менархе	Від 11 до 15 років	62,5	94,1	82,6	<0,01	<0,05	<0,05
	≥ 15 років	36,7	1,2	8,2	<0,01	<0,01	>0,05
	До 11 років	0,8	3,9	9,2	>0,05	<0,05	>0,05

Примітка.

P_{φ1} - між аналогічними показниками в групах ВА I і ВА II;

P_{φ2} - між аналогічними показниками в групах ВА I і ВА III;

P_{φ3} - між аналогічними показниками в групах ВА II і ВА III.

Менструальний вік до 2 років був у 116 хворих (у 41,4%), більше 2 років - достовірно частіше - у 164 дівчинки (58,6%) (P_φ < 0,05). При цьому менструальний вік до двох років майже в чотири рази частіше відзначався у хворих з ВА I в порівнянні з дівчатками з ВА II і ВА III (75,8% проти 15,7% та 15,6% відповідно, P_φ < 0,05) .

У кожної третьої дівчини на момент звернення до лікаря затримка менструації була протягом шести місяців. Найбільш часто реєструвалася затримка менструації від 7 до 12 місяців, в той час як і затримка менструації більше одного року наблюдалась майже в два рази рідше (рис. 3.4).



Рис. 3.4. Тривалість затримки менструації у хворих на вторинну аменорею

ВА протягом 6 місяців спостерігалася частіше в групах з ВА II і ВА III, ніж в ВА I, затримка менструацій на 7-12 місяців реєструвалася з однаковою частотою в усіх трьох групах, а відсутність менструацій більше 1 року була рідше у пацієнок із ВА III, порівняно з хворими із ВА I і ВА II (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Особливості менструального анамнезу хворих на вторинну
аменорею, %**

Ознака		ВА I	ВА II	ВА III	P _{φ1}	P _{φ2}	P _{φ3}
		n=120	n=51	n=109			
Тривалість ВА	6 місяців	20,0	39,2	43,2	<0,05	<0,05	>0,05
	7-12 місяців	46,7	31,3	45,9	>0,05	>0,05	>0,05
	Більше 1 року	33,3	29,4	11,0	>0,05	<0,05	<0,05

Примітка.

P_{φ1} - між аналогічними показниками в групах ВА I і ВА II;

P_{φ2} - між аналогічними показниками в групах ВА I і ВА III;

P_{φ3} - між аналогічними показниками в групах ВА II і ВА III;

У літературних джерелах є дані, що дорослі жінки, в яких ВА виникла після регулярного менструального циклу часто звертаються за медичною допомогою з затримками менструацій строком більше 2 років [380]. У нашому дослідженні такі тривалі затримки (більше 2 років) мали місце лише в поодиноких випадках (1,8%).

При визначенні шкірних проявів гіперандрогенії встановлено, що у більшості хворих (у 63,2%) гірсутизм практично був відсутній (менше 4 балів за шкалою Феррімана-Галвея), його незначні прояви (від 4 до 14 балів) спостерігались у 73 (у 26,1%) обстежених, а виражені (більше 15 балів) - у 30 (у 10,2%) обстежених. Слід зазначити, що прояви гірсутизму у дівчат-підлітків із ВА реєструвались частіше, ніж в популяції [350].

Найбільш часто виражені прояви гірсутизму відзначалися у пацієток з ВА III (рис. 3.5).

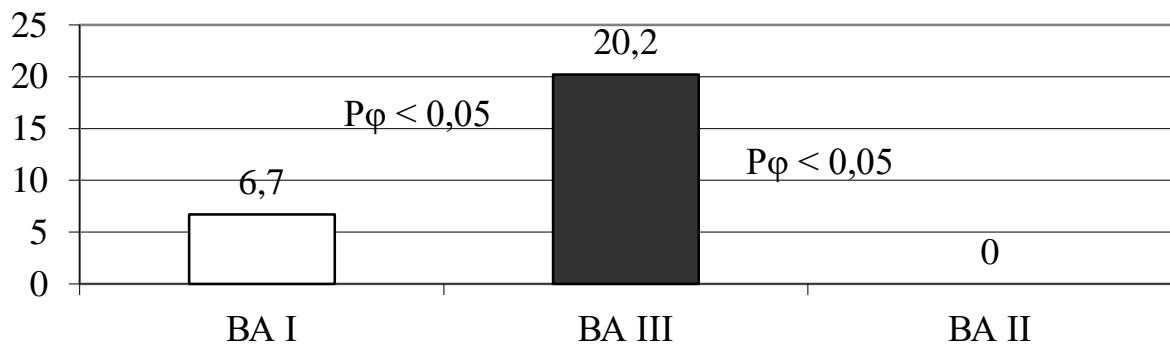


Рис. 3.5. Частота вираженого гірсутизму у хворих на вторинну аменорею

Частота гірсутизму у хворих на ВА III значно перевищувала популяційну, в той час як в групі з ВА II виражені прояви гірсутизму в нашому дослідженні не були відзначені в жодної дівчини.

Акне ми спостерігали у 42 (у 15,2 %) хворих в усіх порівнюваних групах з однаковою частотою. Перламутрові дистрофічні смуги розтягнення на шкірі молочних залоз, сідниць, передньої черевної стінки спостерігалися у 57 (21,1%) пацієток з ВА не тільки при ожирінні або надлишковій масі тіла, але і при відповідному віку ІМТ.

Визначення «кісткового віку (КВ)» проводили за рентгенографією кисті та епіфізарних суглобів у дівчат молодших за 15 років. Його результати свідчили, що КВ відповідав паспортному лише у половини хворих (у 50,0 %). У 10,7% хворих мало місце його відставання більш ніж на 2 роки, більш ніж в три рази частіше - у 39,2% - випередження більш ніж на 2 роки, що може бути наслідком гіперандрогенії.

Таким чином, отримані дані свідчать про клінічний поліморфізм ВА у дівчат-підлітків. У хворих із різними клінічними варіантами ВА відрізняється частота таких ознак, як ІМТ, вік появи менархе, розвиток вторинних статевих ознак, тривалість затримки менструації та вираженість гірсутного синдрому.

3.2. Морфо-функціональні особливості матки та яєчників у дівчаток-підлітків із вторинною аменореєю за даними ультразвукового та доплерометричного дослідження

УЗД органів малого таза (УЗД ОМТ) в дитячій гінекології вважається «золотим стандартом», що дозволяє своєчасно діагностувати різну гінекологічну патологію і вносити корективи в тактику лікування. Дані про розміри матки у хворих з ВА і дівчат з ГК представлені в таблиці 3.7. Наведені в таблиці дані свідчили, що середні значення розмірів матки у дівчаток із ВА I в віці 13-14 років та у хворих в 15-17 років незалежно від клінічного варіанту ВА, виявилися нижчими віковій норми. При цьому, якщо у пацієток із ВА I, ВА II та ВА III в 13-14 років практично усі розміри матки не відрізнялись, то в 15-17 років дівчатка із ВА III характеризувались більшими середніми розмірами матки, ніж у хворих із ВА I та ВА II.

Таблиця 3.7

Розміри матки за даними ультразвукового дослідження органів малого таза у хворих із вторинною аменореєю і дівчат-підлітків із регулярним менструальним циклом, $M \pm m$

Ознаки	13-14 років			
	ВА I	ВА II	ВА III	ГК
	n = 24	n = 7	n = 13	n = 25
Довжина, мм	37,1±1,5 ¹⁾	39,1±2,1	40,0±1,5	42,8±1,2
Товщина, мм	25,8±1,1 ¹⁾	26,1±2,1	28,3±1,5	28,6±0,7
Ширина, мм	35,1±1,4 ^{1) 2)}	40,6±2,6	40,2±1,6	40,1±0,9
Об'єм см ³	18,4±2,1 ¹⁾	21,4±3,1	23,5±2,7	26,7±1,7
15-17 років				
	n = 99	n = 43	n = 96	n = 77
Довжина, мм	39,2±0,6 ¹⁾	38,4±0,8 ^{1) 3)}	40,9±0,6 ^{1) 2)}	47,6±0,7
Товщина, мм	26,3±0,5 ¹⁾	26,1±0,6 ^{1) 3)}	28,0±0,5 ^{1) 2)}	32,0±0,3
Ширина, мм	38,1±0,6 ¹⁾	37,6±1,1 ^{1) 3)}	40,3±0,6 ^{1) 2)}	45,7±0,6
Об'єм, см ³	20,7±0,9 ¹⁾	19,1±1,2 ^{1) 3)}	24,3±1,1 ^{1) 2)}	37,1±0,1

Примітка:

1) $P < 0,05$ аналогічними показниками в ГК

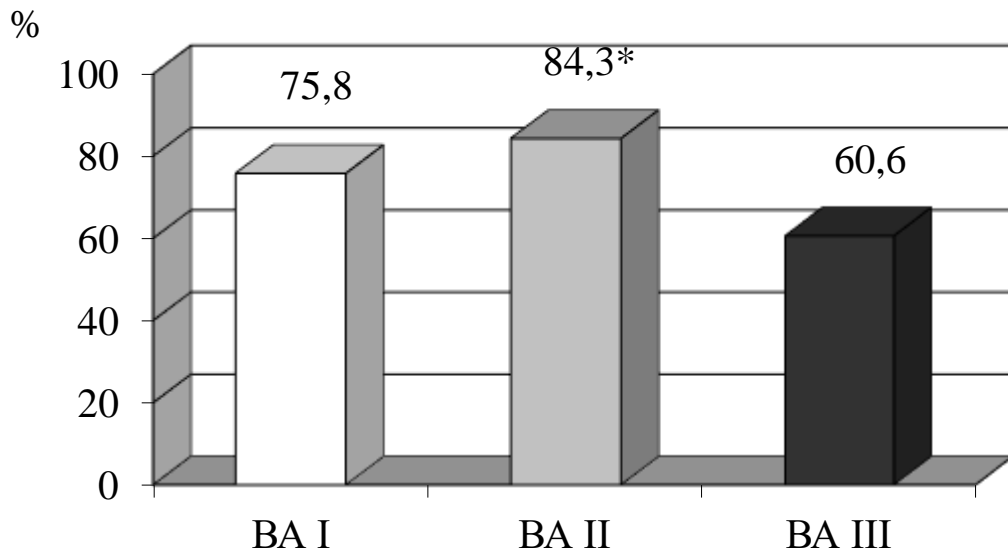
2) $P < 0,05$ між аналогічними показниками в групах хворих із ВА I і ВА

III

3) $P < 0,05$ між аналогічними показниками в групах хворих із ВА II і

ВА III

Гіпоплазія матки спостерігалась у більшості хворих на ВА, при цьому частіше вона реєструвалась при ВА II, ніж при ВА I (рис. 3.6).



* - $P < 0,05$ у порівнянні із ВА III

Рис. 3.6. Частота гіпоплазії матки за даними ультразвукового дослідження органів малого таза у хворих на вторинну аменорею

Величини М-ехо 5-12 мм реєструвались в усіх групах однаково часто – у 19,5% обстежених.

Дані про розміри яєчників у хворих із ВА і дівчаток з групи порівняння представлені в таблиці 3.8.

Наведені дані свідчать про суттєве збільшення розмірів яєчників у дівчат із ВА I та ВА III у порівнянні із дівчатами того ж віку із регМЦ, на відміну від даних пацієнток із ВА II.

При аналізі структури яєчників за даними УЗД ОМТ встановлено, що незалежно від клінічного варіанта ВА у переважній більшості хворих (у 96,4%) реєструвалась нормальна структура яєчників, в той час як персистенція фолікулів спостерігалась лише в поодиноких випадках (у 3,6 %). Слід відмітити, що 28,7% хворих на ВА в усіх групах мали мультифолікулярну структуру яєчників, яка в підлітковому віці є варіантом норми.

Таблиця 3.8

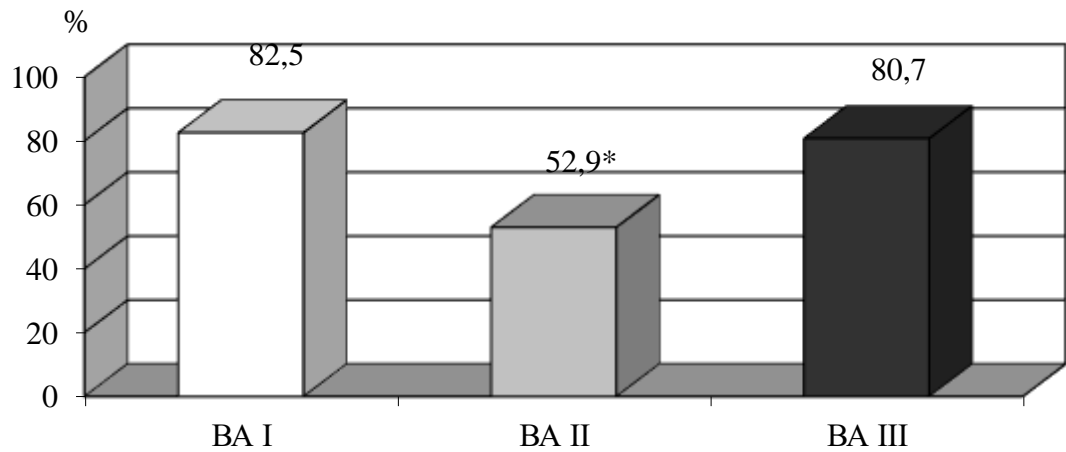
**Розміри яєчників за даними ультразвукового дослідження органів
малого таза у хворих на вторинну аменорею і дівчат-підлітків із
регулярним менструальним циклом, $M \pm m$**

Ознаки		13-14 років			
		ВА I	ВА II	ВА III	ГК
		n = 24	n = 7	n = 13	n = 25
Правий яєчник	Довжина, мм	32,8±1,0 ¹⁾	32,1±1,9	33,2±1,5 ¹⁾	29,1±0,6
	Товщина, мм	23,3±0,8	21,1±1,3	23,5±0,7 ¹⁾	21,7±0,4
Лівий яєчник	Довжина, мм	31,7±0,9 ¹⁾	31,6±1,4 ¹⁾	31,6±0,9 ¹⁾	28,7±0,6
	Товщина, мм	22,9±0,7	21,9±1,6	23,2±0,7 ¹⁾	21,4±0,4
Площа яєчників, см ²		2,4±0,1 ¹⁾	2,3±0,2	2,4±0,1 ¹⁾	2,0±0,05
Ознаки		15-17 років			
		n = 99	n = 43	n = 96	n = 77
Правий яєчник	Довжина, мм	34,6±0,5 ¹⁾	32,8±0,8	34,6±0,6 ¹⁾	31,2±0,4
	Товщина, мм	24,3±0,4	23,6±0,5	24,5±0,5 ¹⁾	23,4±0,3
Лівий яєчник	Довжина, мм	34,1±0,5 ¹⁾	31,6±0,8 ²⁾	37,7±3,7	30,8±0,4
	Товщина, мм	24,3±0,4 ¹⁾	23,3±0,5	24,5±0,4 ¹⁾	22,6±0,2
Площа яєчників, см ²		2,7±0,06 ¹⁾	2,4±0,01 ²⁾³⁾	2,8±0,2 ¹⁾	2,3±0,04

Примітка:

- 1) - $P < 0,05$ між аналогічними показниками в ГК,
- 2) - $P < 0,05$ між аналогічними показниками в групах із ВА I і ВА II.
- 3) - $P < 0,05$ між аналогічними показниками в групах хворих із ВА II і ВА III

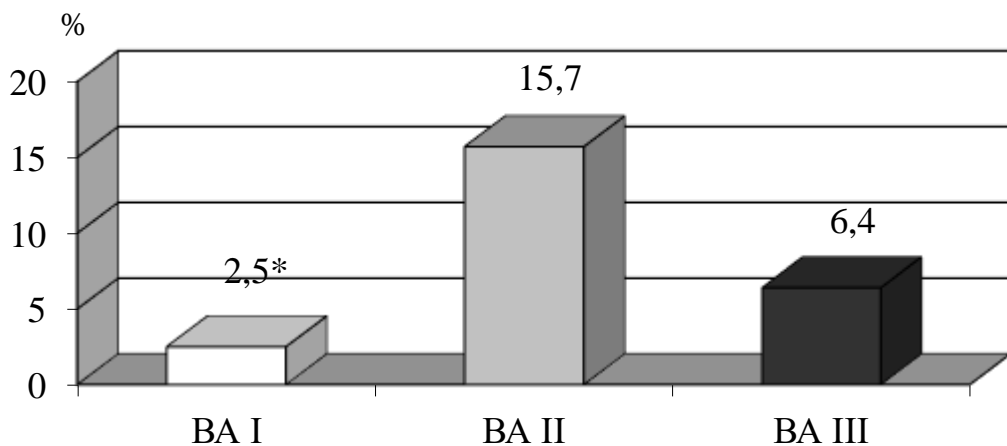
Класичного комплексу ультразвукових ознак СПКЯ у дівчат-підлітків (збільшення розмірів яєчників (площа яєчників більш ніж 5,5 см² в поєднанні з ознаками ущільнення капсули і наявністю синдрому «намиста») в нашому дослідженні виявлено не було, хоча помірне збільшення площі яєчників реєструвалось більш ніж у половини хворих на ВА, при цьому в групах ВА I та ВА III – частіше, ніж у дівчат із ВА II (рис. 3.7).



* - $P_f < 0,05$ між аналогічними показниками в групі хворих із ВАІІІ

Рис. 3.7. Частота помірного збільшення площини яєчників за даними ультразвукового дослідження органів малого таза у хворих на вторинну аменорею

Слід відмітити, що зменшення площини яєчників частіше було у хворих на ВА ІІ, ніж у пацієток із ВА І (рис. 3.8).



* - $P_f < 0,05$ між аналогічними показниками в групі хворих із ВА І і ВАІІ

Рис. 3.8. Частота зменшення площини яєчників за даними ультразвукового дослідження органів малого таза у хворих на вторинну аменорею

Наступним кроком була оцінка рівня кровозабезпечення матки та яєчників за даними доплерометричного дослідження.

При проведенні доплерометрії у дівчат 13-14-річного та 15-17-річного віку з регМЦ не виявлено достовірних відмінностей у показниках, які характеризують кровозабезпечення матки та яєчників, що узгоджується з літературними даними [381].

Встановлено, що у хворих із ВА, незалежно від її клінічного варіанту, в порівнянні з показниками у дівчат із ГК, середні значення систолічної та діастолічної швидкості кровотоку як в матковій, так і в яєчникових артеріях були знижені. У той же час значення пульсаційного індексу (ПІ) не відрізнялися від відповідних показників у дівчат із ГК (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Показники маткового і яєникового кровотоку у дівчаток-підлітків із вторинною аменореєю та у здорових дівчат, $M \pm m$

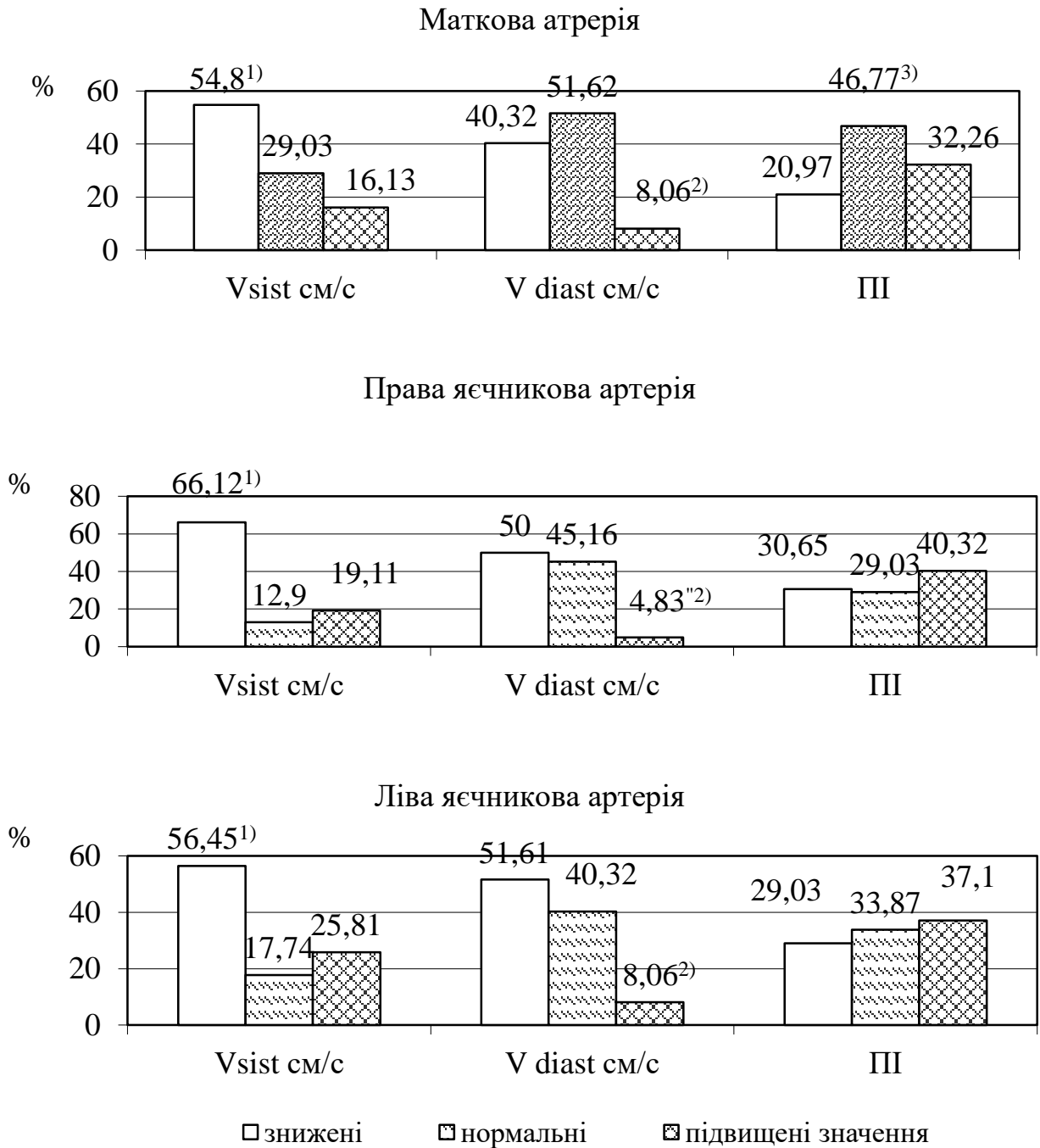
Артерія	Ознаки	ВА	ГК
Маткова	V sist, см/с	27,14±1,35*	32,71±0,68
	V diast, см/с	8,12±0,43*	10,21±0,31
	Пульсаційний індекс	1,30±0,04	1,28±0,03
Права яєчникова	V sist, см/с	26,99±1,66*	32,86±0,73
	V diast, см/с	8,06±0,45*	9,96±0,30
	Пульсаційний індекс	1,27±0,06	1,31±0,03
Ліва яєчникова	V sist, см/с	27,26±1,65*	32,27±0,69
	V diast, см/с	8,19±0,48*	10,04±0,27
	Пульсаційний індекс	1,28±0,06	1,28±0,02

Примітка.

* - $P < 0,05$ в порівнянні з аналогічними показниками в ГК

Слід відмітити, що в нашому дослідженні не було виявлено достовірних відмінностей показників, що характеризують матковий і яєниковий кровотік у пацієток з різними клінічними варіантами ВА.

Однак аналіз частоти відхилень від оптимальних значень виявив значні зміни не тільки швидкостей кровотоку, але і ПІ як в матковій, так і в яєчникових артеріях (рис. 3.9).



1) – в порівнянні із нормальними та підвищеними значеннями

2) – в порівнянні із нормальними та зниженими значеннями

3) – в порівнянні із зниженими значеннями

Рис. 3.9 Частота та характер змін показників доплерометричного дослідження судин матки і яєчників у хворих на вторинну аменорею

Як свідчать отримані дані, в маткової артерії тільки у третини пацієнок із ВА були нормальні показники V_{sist} . Значно частіше (в 1,9 рази) реєструвалися її знижені значення. Нормальні величини V_{diast} і ПІ мали майже половина пацієнок з ВА, але якщо знижені показники V_{diast} реєструвалися частіше, ніж знижені, то частота високих і низьких значень пульсаційного індексу суттєво не відрізнялася між собою.

Що стосується показників яєчникового кровотоку, звертав на себе увагу той факт, що нормальні показники V_{sist} в яєчникових артеріях були тільки у кожної 6-7 хворої, більше половини пацієнок мали зниження даного показника, а його підвищенні значення виявлялись в два рази рідше. Деякі інші особливості були характерні для V_{diast} - її нормальні показники спостерігались у 40-45 % обстежених хворих, більш ніж у половини мало місце її зниження, у той час як підвищення визначалось лише в поодиноких випадках. Встановлено, що у дівчат із ВА нормальні, підвищені і знижені значення пульсаційного індексу (ПІ) реєструвалися однаково часто. Однак відхилення цього індексу від нормативних показників в яєчникових артеріях, наряду із зниженням V_{sist} в матковій артерії, було інформативними ознаками (табл. 3.10), тому можна припустити, що ці порушення кровозабезпечення матки та яєчників відіграють важливу роль у формуванні ВА в період пубертату.

Таблиця 3.10

**Інформативність порушень кровозабезпечення матки і яєчників
відносно формування вторинної аменореї**

Ознаки	Інформа- тивність
Зниження V_{sist} в маткової артерії	0,89
Підвищення ПІ для правої яєчничкової артерії	0,58
Підвищення ПІ для лівої яєчничкової артерії	0,3

Таким чином, дані, отримані при проведенні доплерометричного дослідження маткової і яєчникових артерій, продемонстрували високу поширеність порушень кровозабезпечення матки і яєчників у хворих з ВА, незалежно від її клінічного варіанту – майже у кожній третій хворій спостерігалось підвищення пульсаційного індексу, що свідчить про наявність спазму в артеріях або його зниження, що є маркером наявності венозного застою.

3.3. Частота та характер екстрагенітальної патології у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Всі пацієнтки з ВА були оглянуті невропатологом, ендокринологом, отоларінгологом, педіатром. Встановлено, що екстрагенітальна патологія була відсутня лише у 14,6% із них.

Звертала на себе увагу висока частота неврологічних, серцево-судинних захворювань, хвороб ЛОР органів та кишково-шлункового тракту у дівчат-підлітків із ВА (рис 3.10). При цьому у третини (34,9 %) обстежених, окрім порушень менструальної функції, реєструвалось 3 та більше захворювань, а у 15,5% дівчат - два. Слід зазначити, що незважаючи на значну частоту супутньої патології, хронічні захворювання не носили тяжкого характеру.

Як свідчать дані, наведені на рисунку 3.10, перше місце за частотою у групі хворих на ВА I та ВА III займали хвороби ЛОР-органів, на відміну від пацієнток із ВА II, серед яких найбільш часто реєструвались психічні неспсихотичні розлади. Серед хвороб ЛОР-органів найчастіше спостерігався хронічний тонзилит. На думку Н.Н. Антипиної [382], такі пацієнтки надалі, в репродуктивному віці, при відсутності своєчасного лікування, в більшості випадків мають ускладнений перебіг вагітності та пологів. Висока частота психічних неспсихотичних розладів у дівчат із ВА II свідчить про необхідність обов'язкового психологічного обстеження таких хворих. Висока

частота неврологічної патології у хворих на ВА I та ВА III може бути обумовлена тим, що формування основних регуляторних механізмів пубертату знаходиться у тісному зв'язку із розвитком різних ланок нервової системи, особливо її вегетативної ланки [383]

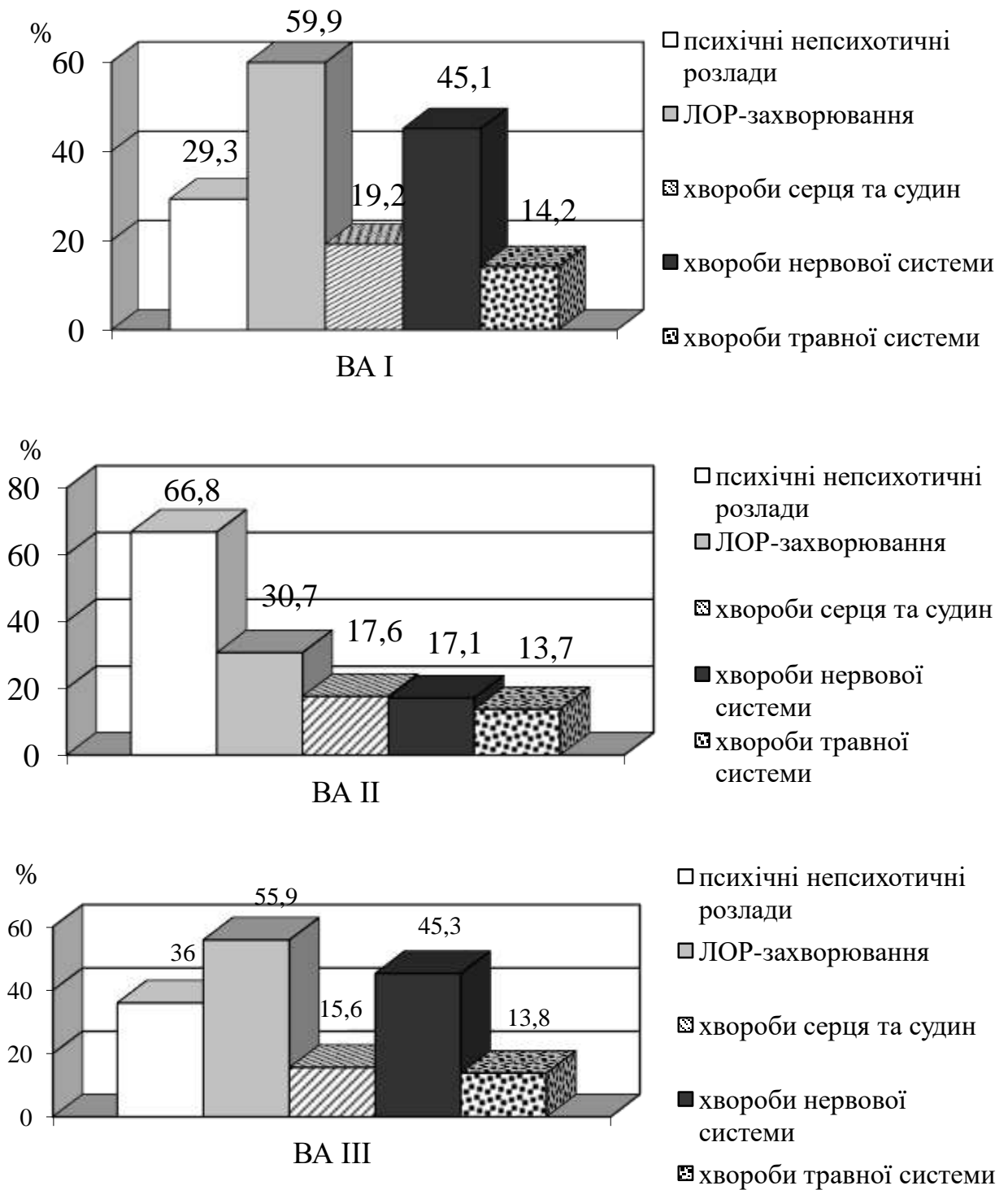


Рис. 3.10. Частота екстрагенітальної патології у дівчат-підлітків із різними варіантами вторинної аменореї

Частота хвороб шлунково-кишкового тракту у хворих на ВА I, ВА II та ВА III суттєво не відрізнялась, однак хронічний гастрит та хронічний гастродуоденіт спостерігались в два рази частіше при ВА II, ніж при ВА I та ВА III (18,9% та 7,9% відповідно, $P_f < 0,05$).

Клінічні прояви функціональних розладів біліарного тракту спостерігались у кожної десятої дівчини із ВА (у 10,4%). В той же час при проведенні УЗД внутрішніх органів ознаки функціональних розладів біліарного тракту була відсутні всього у 2,0% хворих на ВА і зустрічались майже в два рази частіше, ніж при скринінговому ультразвуковому обстеженні дівчат в популяції (98,0% і 50,6% відповідно, $P_f < 0,05$) [384, 385]. У 98,0% дівчат із ВА жовчний міхур був гіпотонічним, у 2,0% - нормотонічним. Після жовчогінного сніданку жовчний міхур значно частіше був гіпокінетичним, ніж нормокінетичен (63,1% і 21,7%, $P_f < 0,05$) або гіперкінетичен (63,1% і 15,2%, $P_f < 0,05$), що підтверджує наявні в літературі дані про зв'язок дефіциту естрогенів, характерного для хворих із ВА, зі зниженням тонусу і моторики жовчного міхура [386].

Проведення ультразвукового дослідження показало, що явища сладжа в жовчному міхурі були відсутні тільки у 11,8% хворих на ВА. Слід зазначити, що виражені явища сладжа спостерігалися в два рази частіше при порушеннях показників ліпопротеїдного обміну, ніж при їх відсутності (50,0% і 25,0% відповідно; $P_f < 0,05$), що, на нашу думку, може розглядатися як фактор ризику виникнення жовчнокам'яної хвороби.

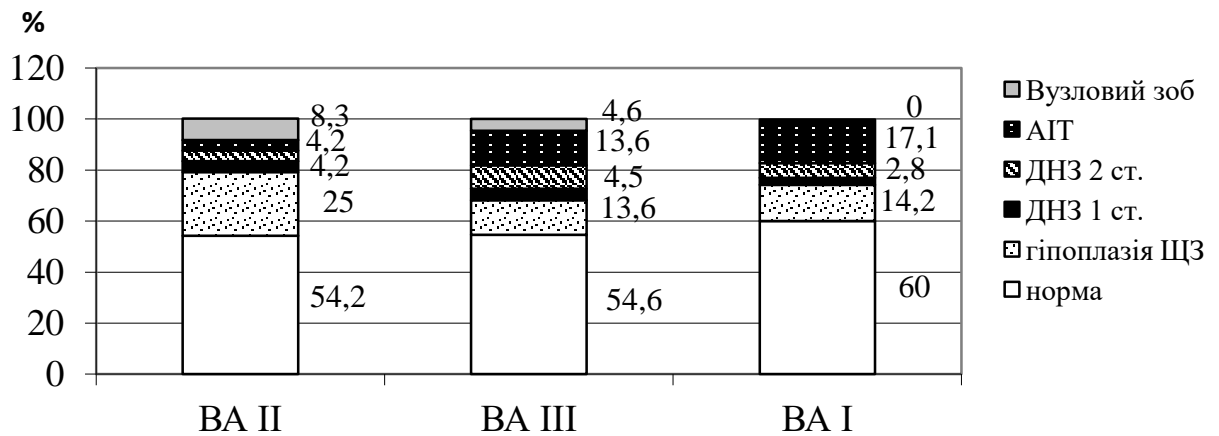
Частота серцево-судинних хвороб у хворих на ВА I, ВА II та ВА III мала приблизно однакові значення. Для уточнення стану серця проводили електрокардіографічне дослідження у 77 дівчаток з ВА. Синусовий ритм був тільки у 48,1% пацієток, синусова аритмія - у 15,6%, синусова брадиаритмія - у 28,6%, синусова тахікардія реєструвалася значно рідше - у 7,8% обстежених. Порушення реполяризації реєструвались у 40,3% хворих із ВА. В поодиноких випадках спостерігалися і шлуночкові екстрасистоли (у 1,3% дівчаток) і синдром скорочення інтервалу PQ (у 2,6% хворих із ВА).

У 97,1% хворих із ВА при проведенні ультразвукового дослідження серця виявлялися ознаки системної дисплазії. Аберантні хорди в лівому шлуночку були у 94,1% пацієток із ВА, пролапс мітрального клапану - у половини обстежених - у 55,9%. Пролапс атриовентрикулярного (тристулкового) клапана і пролапс трикуспідального клапана мали місце в поодиноких випадках - лише у 2,9% дівчат із ВА. Фракція викиду лівого шлуночка нижче 60% була майже у третини обстежених (у 29,4% дівчат). Ультразвукові ознаки стоншення стінок міокарду спостерігалися у 2,9% хворих.

Лише 4 дівчини із ВА отримували обстеження і лікування з приводу бронхіальної астми та хронічного бронхіту. З приводу захворювань сечовивідної системи перебували на диспансерному обліку усього 2 хворої. В той же час при проведенні УЗД нирок у дівчат-підлітків із ВА встановлено, що нормальну будову чашково-мискового комплексу (ЧМК) мали тільки 21,7% хворих. Ознаки розширення ЧМК виявлялися у 41,7%, гілковий тип будови - у 23,3%, що відповідає частоті в популяції, в той час як змішаний тип будову ЧМК спостерігався дещо рідше (11,7 % і 34,2 % відповідно) [387]. Подвоєння ЧМК зустрічалось в 10,0%, нефроптоз - в 8,3% випадків.

Ультразвукові ознаки дисметаболічної нефропатії реєструвалися у 56,7% дівчат-підлітків із ВА, що перевищує популяційну частоту (35,6% за даними ультразвукового скринінгового дослідження) [388], але тільки у половини з них (23,5%) виявлялися зміни в аналізах сечі (оксалурія або фосфатурія). Слід зазначити, що зміни в аналізах сечі за типом оксалурії або фосфатурії без ультразвукових ознак дисметаболічної нефропатії були лише у 6,7% пацієток. Звертає на себе увагу той факт, що ультразвукові ознаки нефролітіазу реєструвалися у 15,0% дівчат-підлітків із ВА.

Проведення візуально-пальпаторного та УЗД стану щитовидної залози дозволило визначити наявність тиреопатій (у тому числі дифузного нетоксичного зобу (ДНЗ) та аутоімунного тиреоїдиту (АІТ)) майже у половини хворих на ВА (рис. 3.11).



* - $P < 0,05$ у порівнянні із ВА III

Рис. 3.11. Структура тиреоїдної патології у дівчат із вторинною аменореєю

Звертав на себе увагу той факт, що гіпоплазія щитоподібної залози мала місце у кожній четвертій хворій на ВА II. В той же час ультразвукові ознаки АІТ у дівчат із ВА II зустрічались у 4 рази рідше, ніж у пацієнток із ВА I. Вивчення основних показників тиреоїдного гормонального профілю у дівчат із ВА не визначило достовірних відмінностей загальних по групі показників від контролю. Визначення рівня ТТГ та тиреоїдних гормонів по підгрупах дозволило встановити, що у дівчат із ВА II підгрупи рівень вільного трийодтироніну (fT_3) та співвідношення fT_3/fT_4 був достовірно більшим, ніж у пацієнток із іншими клінічними варіантами ВА. Значення ТТГ, fT_4 та співвідношення $ТТГ/fT_4$ у різних підгрупах достовірно не відрізнялись (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Вміст гормонів в крові та їх співвідношення у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, Ме

Показники	Група обстежених		
	ВА I	ВА II	ВА III
ТТГ, мМО/л	2,15	1,97	1,56
fT_4 , пмоль/л	15,55	14,15	14,60
fT_3 , пмоль/л	4,00*	6,00	4,5*
fT_3/fT_4 , ум.од.	0,27*	0,47	0,29*
$ТТГ/fT_4$, ум.од.	0,14	0,10	0,13

Примітка.

* - $P < 0,05$ у порівнянні із ВА II

Індивідуальний аналіз показників тиреоїдного профілю дозволив встановити, що у переважної більшості обстежених рівень ТТГ та тиреоїдних гормонів був у межах нормативних значень (рис. 3.12).

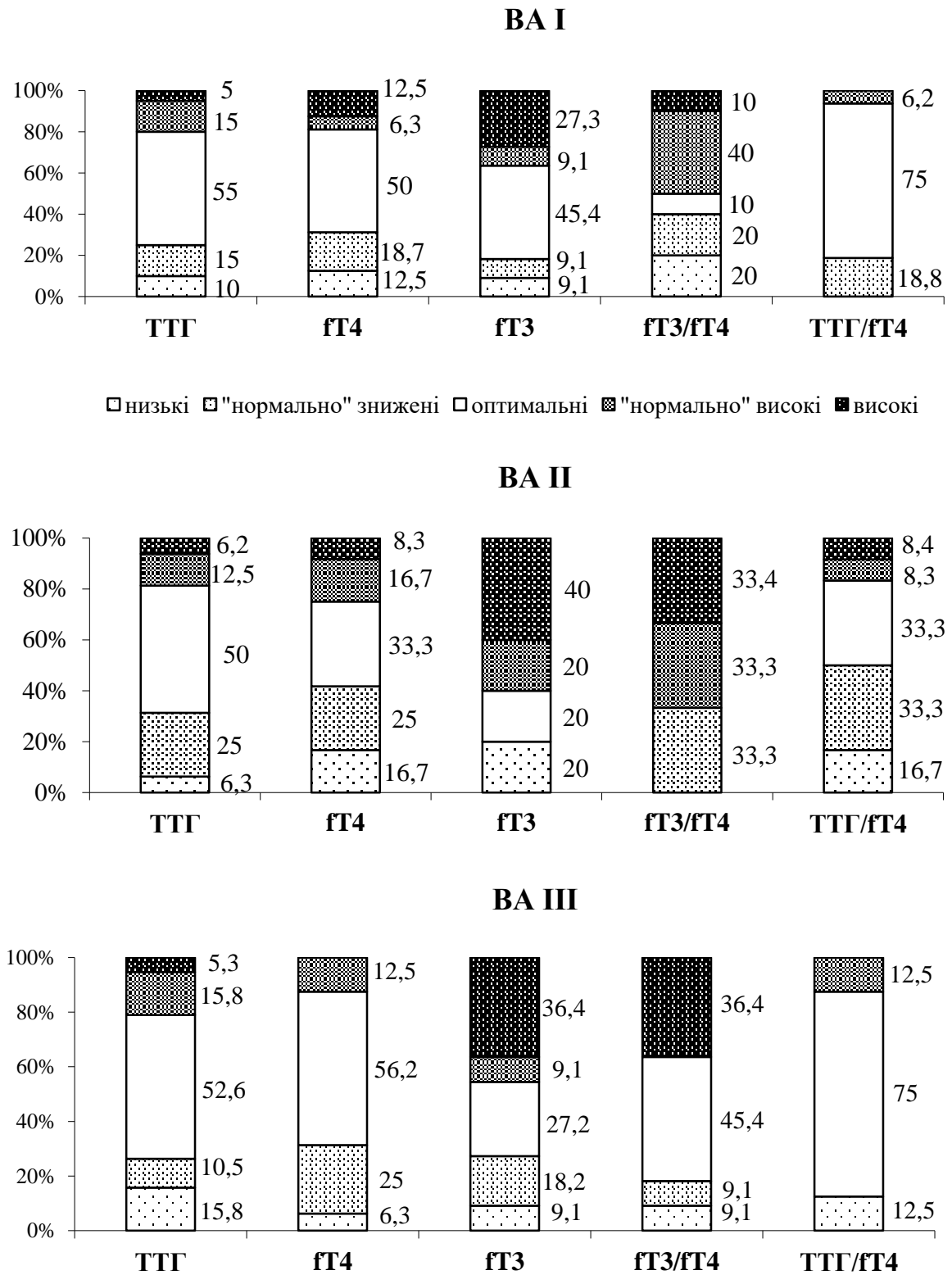


Рис. 3.12. Якісна оцінка показників тиреоїдного профілю у дівчат із вторинною аменореєю

Однак при застосуванні запропонованої градації нормативних показників доведено, що оптимальні значення ТТГ мали лише половина хворих на ВА незалежно від клінічного варіанту захворювання. Оптимальний рівень fT_4 визначали лише у половини дівчат із ВА I та ВА III та у третини дівчат із ВА II підгрупи. Оптимальні значення fT_3 найчастіше визначали у дівчат із ВА I.

У значної кількості обстежених хворих діагностовано тиреоїдну дисфункцію, характер якої відрізнявся по підгрупах.

Аналіз тиреоїдного профілю дівчат із ВА I визначив у 15,0 % обстежених «нормально знижені» та у 10,0 % - низькі значення ТТГ. У 15,5 % обстежених рівень гормону був «нормально високий», а у 5,0 % - високий. Низькі та високі концентрації fT_4 визначали з однаковою частою. Що стосується рівня fT_3 , то високі показники гормону реєстрували втричі частіше, ніж низькі. У половини обстежених значення співвідношення fT_3/fT_4 перевищували оптимальні, а показники співвідношення ТТГ/ fT_4 свідчили про наявність мінімальної тиреоїдної недостатності лише у 6,2 % дівчат.

Так, серед дівчат із ВА II третина обстежених мала «нормально знижені» та низькі значення ТТГ, а 12,5 % - «нормально високі» та 6,2 % - високі показники гормону. У 41,7 % визначено зменшення концентрації fT_4 , а у 20,0 % – fT_3 . Однак привертає увагу той факт, що у 60,0 % дівчат, навпаки, зареєстровано збільшення концентрації fT_3 та у 25 % – fT_4 . Означені зміни в продукції тиреоїдних гормонів знайшли своє відзеркалення у співвідношенні fT_3/fT_4 , значення якого були збільшеними у 66,7 % обстежених. У 16,7 % дівчат діагностовано тиреоїдну недостатність (мінімальну тиреоїдну недостатність у 8,3 % хворих та субклінічний гіпотиреоз у 8,4 % пацієнток).

Серед дівчат із ВА III вдвічі частіше, ніж у дівчат із ВА II, визначали низькі значення ТТГ. Відсоток хворих із низькими показниками fT_4 та fT_3 серед них також був нижчий. У третини дівчат визначено збільшення рівня fT_3 , що сприяло збільшенню в них співвідношення fT_3/fT_4 . Серед дівчат із

цим клінічним варіантом ВА не діагностовано субклінічного гіпотиреоза, але у 12,5 % обстежених були ознаки мінімальної тиреоїдної недостатності.

Під час індивідуального аналізу показників тиреоїдного статусу встановлено, що у дівчат із зниженою концентрацією fT_4 збільшення рівня ТТГ визначали лише у 20,0 % обстежених, у 60,0 % дівчат рівень ТТГ був оптимальний, а у 20,0 % – навіть знижений. Зменшення вмісту fT_4 визначали не тільки при наявності тиропатій, але й у 30,0 % дівчат із ВА та нормальним об'ємом ЩЗ. Що стосується дівчат із тиреоїдною патологією, то в них низький рівень fT_4 поєднувався із оптимальним, низьким та високим рівнем ТТГ практично з однаковою частотою.

У значної кількості дівчат із ВА, незалежно від наявності тиреоїдної патології, відбувається формування тиреоїдної дисфункції завдяки різноспрямованим змінам у показниках ТТГ та вільних фракцій тиреоїдних гормонів. У них встановлено не тільки зменшення, але й збільшення концентрації вільних фракцій тиреоїдних гормонів, особливо fT_3 , та значень співвідношення fT_3/fT_4 . Означене може бути зумовлено як посиленням конверсії fT_4 у fT_3 , так і змінами у продукції тироксинзв'язуючого глобуліну, на яку впливають статеві гормони.

Таким чином, отримані дані підтвердили наявність високої поширеності соматичних, неврологічних, ендокринологічних хвороб, оториноларингічних захворювань та психічних неспсихотичних розладів серед дівчат-підлітків із ВА.

Це свідчить про необхідність огляду дівчат із ВА лікарями різних спеціальностей для своєчасної діагностики екстрагенітальної патології та корекції виявлених порушень одночасно із дитячим гінекологом вже в періоді пубертату.

3.4. Математичне обґрунтування розподілу хворих на групи із різними клінічними варіантами вторинної аменореї

З метою об'єктивізації рішення про розподіл хворих на три клінічні групи було побудовано математичну модель за допомогою дискримінантного аналізу.

Підсумовуючи дані об'єктивного обстеження хворих на ВА, слід відмітити, що клініко-параклінічне обстеження цих дівчат виявило варіабельність ряду ознак. Як було показано раніше, у хворих із різними клінічними варіантами ВА відрізняється частота таких ознак, як ІМТ, вік появи менархе, розвиток вторинних статевих ознак, тривалість затримки менструації та вираженість гірсутного синдрому, гіпоплазія матки, дані кольпоцитологічного дослідження.

Емпірично, на підставі клінічного досвіду всі хворі були розподілені на 3 групи. Для підтвердження запропонованого розподілу на групи було виконано математичний аналіз, який дозволив виділити набір признаков, характерних для тієї чи іншої групи хворих.

З метою визначення показника X для обчислювання класифікаційних функцій проводили кодування клінічних ознак (вік хворої, ІМТ, вік появи менархе, менструальний вік, БРВСО, тривалість ВА, наявність гірсутизму, даних УЗД ОМТ щодо стану матки та яєчників) у відповідності з даними, наведеними у таблиці 3.12, з метою визначення показника X для обчислювання класифікаційних функцій.

Бал ступеню гірсутизму (*) визначали згідно гірсутної шкали Феррімана-Галлвея. Масу тіла (**) оцінювали згідно показників індексу маси тіла.

Таблиця 3.12

Кодування клінічних ознак вторинної аменореї у дівчат-підлітків

Клінічні ознаки	Кодування клінічних ознак				
	0	1	2	3	4
1. Вік хворої (роки)		12-14	15-16	17	
2. Вік появи менархе		після 14 років 6 місяців	Своєчасне 11-14,5 років	до 11 років	
3. Менструальний вік		< 2-х років	> 2-х років		
4. Тривалість ВА		6 місяців	7-11 місяців	12 місяців та більше	
5. Індекс маси тіла **		знижений	нормальний	надлишкова маса тіла	ожиріння
6. Бал розвитку вторинних статевих ознак		відстає	відповідає віку		
7. Гірсутизм* (бали)	1-3	4-14	>15		
8. Гіпоплазія матки (за даними УЗД)		виражена (розміри матки відстають від вікової норми більше ніж на 2 роки)	Помірна (розміри матки відстають на 2 роки)	відсутня	
9. Площа яєчників (за даними УЗД)		Зменшена	Відповідає віковим нормативам	Помірно збільшена	Більша, ніж 5 см ²

За допомогою дискримінантного аналізу було побудовано математичну модель розподілу об'єктів на три класи, що описуються двома дискримінантними функціями, в межах якої можливо коректно провести розподіл майже 75 % хворих. Статистичні параметри цієї моделі представлено в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Статистична характеристика моделі класифікації об'єктів

Дискримінантна функція	Інформативність, %	Канонічна кореляція	Критерій χ^2	Статистична значущість, P
ДФ1	81,53	0,71	249,9	0,0000
ДФ2	18,47	0,43	57,1	0,0000

Виходячи з представлених даних в таблиці 3.13, перша дискримінантна функція (ДФ1) із статистичною значимістю ($P = 0,000$) розділяє об'єкти (хворих на ВА) на три класи. Друга дискримінантна функція (ДФ2) вносить додаткову інформацію в статистичні властивості моделі.

У результаті лінійного перетворення вихідних ознак у дискримінантній функції побудовано діаграму розсіювання об'єктів у просторі цих функцій (рис. 3.13).

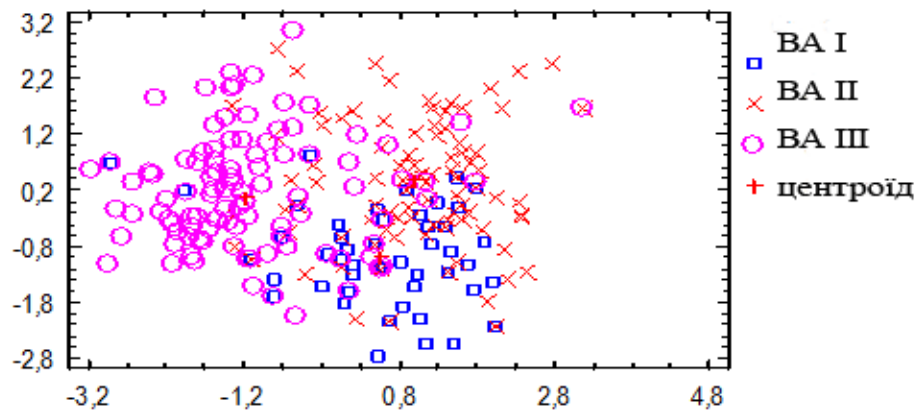
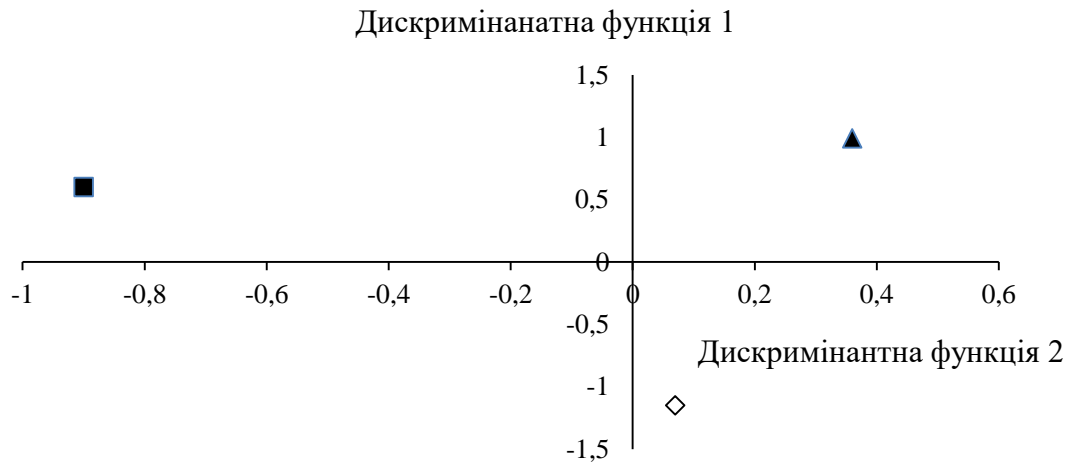


Рис. 3.13. Діаграма розсіювання об'єктів на площині дискримінантних функцій

Відмінності координатів центрів представлено на рисунку 3.14.



Примітка.

- ◇ - центроїд у групі із ВА I;
- – центроїд у групі із ВА II;
- ▲ - центроїд у групі із ВА III

Рис. 3.14. Координати центроїдів в групах дівчат із різними клінічними варіантами вторинної аменореї

Про те, які змінні вносять найбільший вклад у розподіл об'єктів на три класи, можна судити за стандартизованими коефіцієнтами дискримінації, наведеними в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14

Стандартизовані коефіцієнти дискримінантних функцій (КДФ)

Клінічні ознаки (X)	КДФ1	КДФ2
Вік хворої (роки) (X1)	0,16	0,08
Індекс маси тіла (X2)	-0,06	0,37
Бал розвитку вторинних статевих ознак (X3)	0,26	-0,01
Менархе (X4)	0,34	-0,17
Менструальний вік (X5)	0,74	-0,15
Тривалість ВА (X6)	-0,45	-0,14
Гірсутизм (X7)	0,25	0,62
Гіпоплазія матки (за даними УЗД) (X8)	0,18	0,30
Площа яєчників (за даними УЗД) (X9)	-0,16	0,37

Наведені дані свідчать про те, що провідними клінічними ознаками, за якими групи вірогідно різняться між собою є менструальний вік, гірсутизм, тривалість затримки менструації, вік менархе.

Таким чином, приведено докази про неоднорідність вибірки обстежених хворих на ВА і чіткий розподіл їх на три класи відповідно виділеним клінічним варіантам.

Результати проведених досліджень дозволяють дати наступну характеристику кожному клінічному варіанту ВА. Так, перший клінічний варіант ВА у 36,7% пацієток виникає після пізнього менархе, у 23,7% супроводжується відставанням розвитку вторинних статевих ознак, у 25,8% - виникає на тлі дефіциту маси тіла з дитинства. Серед цих хворих, в порівнянні з іншими пацієтками із ВА, найбільш часто починають хворіти у 13-14 років (19,2%), а тому, незалежно від віку, у них знижені всі середні розміри матки. У дівчат із цієї групи найбільш часто реєструється патологія ЛОР-органів (59,9%) та хвороби нервової системи (45,5%).

При другому клінічному варіанті вторинна аменорея наступала в 15-17 років, у 37,5% таких хворих спостерігався дефіцит маси тіла, в переважній більшості випадків пов'язаний з обмеженнями в їжі та дотриманням дієти. В цій групі у 14,9% хворих зріст спостерігається в межах 10-25 центелей. Майже 85% дівчаток із цим клінічним варіантом ВА мали гіпоплазію матки. На відміну від хворих із іншими клінічними варіантами захворювання, в структурі екстрагенітальної патології перше місце посідають психічні неспсихотичні розлади. Слід зазначити, що в дівчат з даними клінічним варіантом ВА ні в одному випадку нами не було зареєстровано ожиріння або виражених проявів гірсутизму.

При третьому клінічному варіанті вторинна аменорея виникає, як правило, як і в другій групі, в 15-17 років, однак виражений гірсутний синдром спостерігається при цьому клінічному варіанті у 20,2% пацієток. У 9,2% таких хворих мало місце раннє менархе, у 16,4% зріст перевищував

75 центелей. На відміну від пацієнок із інших клінічних груп, кожна третя дівчина мала розміри матки, відповідні до віку. У дівчат із цієї групи найбільш часто, як і при ВА I реєструється патологія ЛОР-органів - у 55,9% хворих та хвороби нервової системи - у 45,3% пацієнок, однак у них частіше має місце підвищення ІМТ у 32,0% та мінімальна тиреоїдна недостатність (12,5%).

Клінічний поліморфізм даного порушення менструального циклу може служити віддзеркаленням різних патогенетичних механізмів формування патології.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ГІПОФІЗАРНО-ГОНАДНОЇ СИСТЕМИ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ВТОРИННОЮ АМЕНОРЕЄЮ

4.1. Стан гонадотропної та пролактинсинтезуючої функції гіпофіза у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Не викликає сумнівів факт, що від стану гонадотропної функції гіпофіза (ГФГ) багато в чому залежить ритмічність менструального циклу. Ще в минулому столітті було запропоновано виділяти гіпогонадотропінемію (гіпоГНТ) і гіпергонадотропінемію (гіперГНТ) як причини ВА [389]. В останні роки все більш дослідників звертають увагу на необхідність вивчення впливу дисгонадотропінемії (дисГНТ) на формування ПМФ у підлітків [113].

Як показали результати дослідження, рівень ЛГ у хворих з ВА був вищим ніж у здорових дівчат (табл. 4.1), що було наслідком його підвищених значень у хворих в групах ВА I і ВА III, в той час як рівень ЛГ у дівчаток із ВА II відповідав показникам дівчаток групи контролю і був достовірно нижчим, ніж у пацієток із груп ВА I і ВА III.

Таблиця 4.1

Концентрація ЛГ і ФСГ в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, МЕ/л

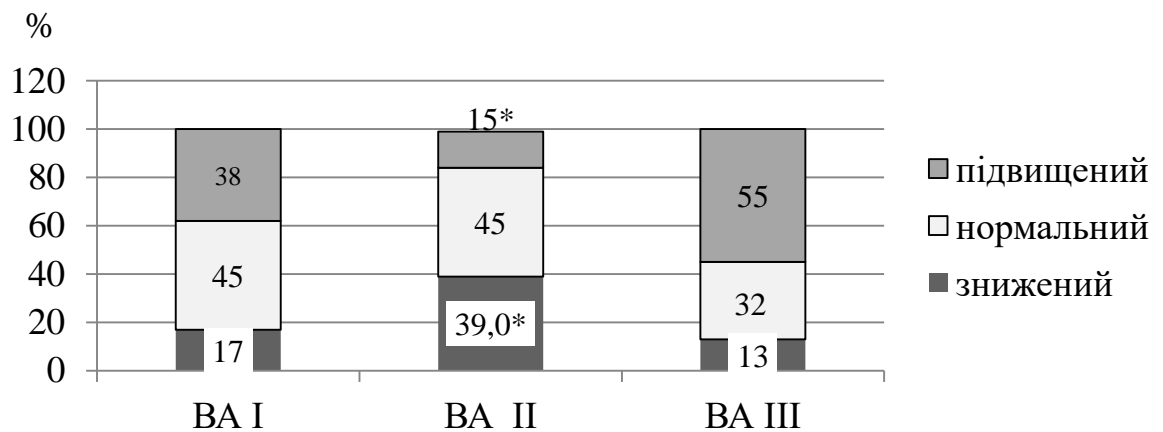
	ГК n = 50	ВА n =166	ВА I n =73	ВА II n =33	ВА III n =60
ЛГ					
Me	3,42	5,58 ¹⁾	5,76 ¹⁾	3,30 ²⁾	7,07 ¹⁾
M±m	3,91±0,34	6,36±0,36	6,54±0,46	4,04±0,64	7,42±0,69
SD	2,39	4,61	3,97	3,66	5,37
ФСГ					
Me	6,32	6,30	6,36	5,8 ¹⁾³⁾	6,34
M±m	6,57±0,22	6,79±0,29	6,88±0,39	6,30±0,64	6,94±0,54
SD	1,54	3,68	3,29	3,68	4,15

Примітка

- 1) – $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчаток із ГК;
- 2) - $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними хворих на ВА I і ВА III;
- 3) - $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними хворих на ВА III.

Рівень ФСГ у дівчаток з ВА не відрізнявся від відповідного показника у дівчат в групі контролю, проте у хворих із ВА II він був достовірно нижчим, ніж у дівчаток із регМЦ і ВА III.

Рівень ЛГ, відповідний віковій нормі, незалежно від клінічного варіанта ВА, спостерігався у 40% хворих на ВА, а знижений - в два рази рідше (17,0 %). При цьому знижені показники реєструвалися частіше, а підвищені - рідше у хворих із ВА II порівняно із даними пацієток із ВА I і ВА III (рис. 4.1). Слід відмітити, що в усіх випадках підвищення рівнів ЛГ та ФСГ було помірним та не перевищувало дворазового збільшення нормативних показників.



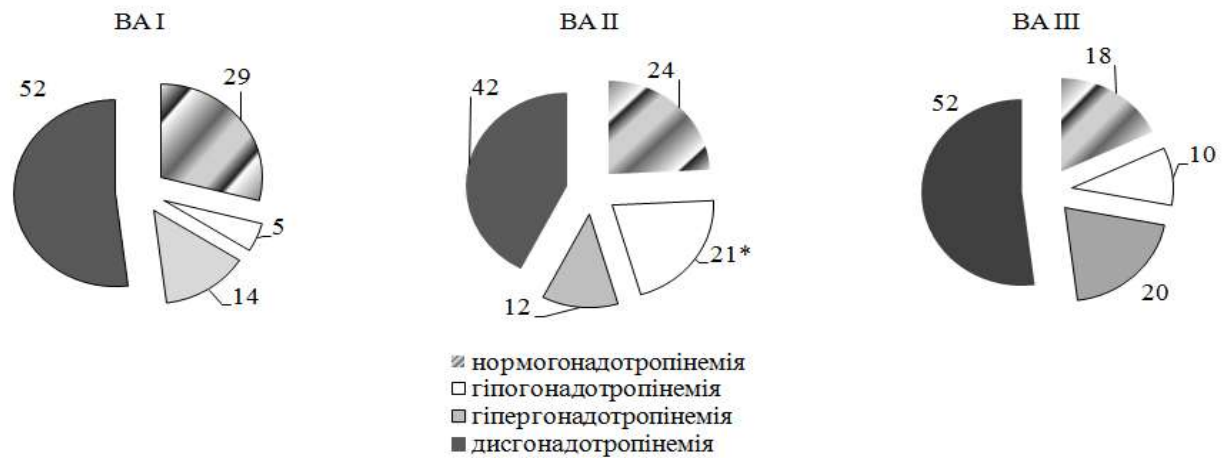
* - $P < 0,05$ у порівнянні із ВА I та ВА II

Рис. 4.1. Частота варіантів змін рівнів ЛГ у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Встановлено, що у дівчат із ВА рівень ФСГ в межах вікових показників (48,8 %) спостерігався частіше в порівнянні з його зниженими (26,5 %) або підвищеними (24,7 %) значеннями, при цьому частота різних рівнів даного гормону в усіх групах була приблизно однаковою.

При аналізі стану гонадотропної функції гіпофізу встановлено наявність її порушень у більшості хворих незалежно від клінічного варіанту захворювання (рис. 4.2). Найбільш часто реєструвалась дисгонадотропіємія

(дисГНТ) (різноспрямовані рівні ЛГ та ФСГ). Гіпогонадотропіємія частіше зустрічалась у хворих на ВА II, ніж у пацієток із ВА I.



* – $P < 0,05$ у порівнянні із ВА I

Рис. 4.2. Особливості гонадотропної функції у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

При аналізі частоти різних типів дисГНТ у дівчаток-підлітків з ВА найбільш часто зустрічався варіант, при якому рівень ЛГ був підвищеним, а ФСГ – в межах нормальних виличин (рис. 4.3).

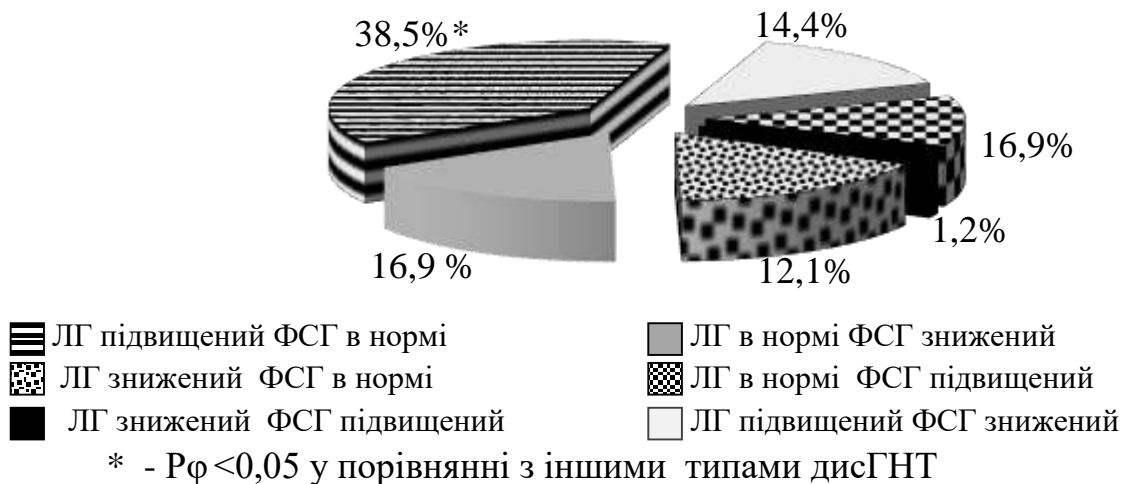


Рис. 4.3. Особливості дисгонадотропіємії у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

На думку ряду вчених, це може свідчити про ризик формування синдрому полікістозних яєчників [390, 391]. Підвищення рівню ЛГ при знижених концентраціях ФСГ реєструвалося в три рази рідше, але, на думку

Кореневої Г.П. (1982) [392], саме такі зміни у дорослих жінок характерні для хворих з СПКЯ з одночасним ураженням кори надниркових залоз і яєчників або з первинними порушеннями центральних моноамінергічних механізмів. Серед дисГНТ превалювання рівню ЛГ над рівнем ФСГ було у більшості випадків при ВА I (74,0%) та при ВА III (81,0%), в той час як для дисГНТ при ВА II характерним було превалювання рівня ФСГ над рівнем ЛГ (71,0%).

У практичній роботі для оцінки стану гонадотропної функції гіпофіза часто застосовують визначення співвідношення ЛГ/ФСГ. Як показали результати дослідження, які наведені в таблиці 4.2, у хворих на ВА даний показник був більшим, ніж у здорових дівчат. При цьому у хворих із ВА II співвідношення ЛГ/ФСГ відповідало даним дівчаток із групи контролю та було меншим, ніж у пацієток із ВА I та ВА III.

Таблиця 4.2

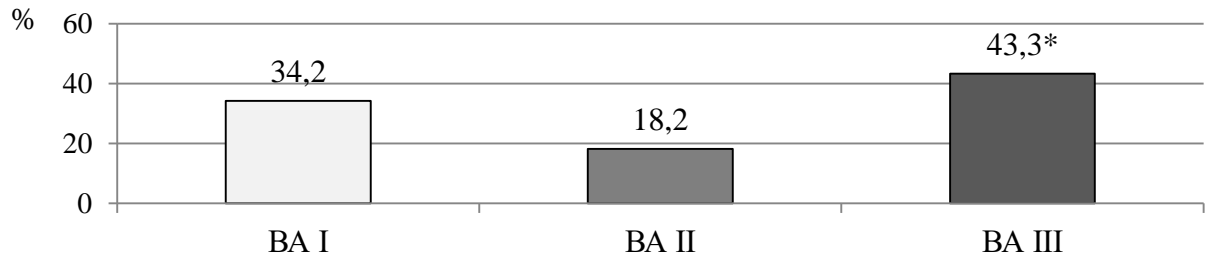
Величина індексу ЛГ/ФСГ в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, у.о.

	ГК n = 50	ВА n =166	ВА I n =73	ВА II n =33	ВА III n =60
Me	0,54	0,84 ¹⁾	0,85 ¹⁾	0,55 ²⁾	0,92 ¹⁾
M±m	0,64±0,07	1,10±0,08	1,13±0,12	0,77±0,15	1,25±0,13
SD	0,46	1,00	1,05	0,84	1,03

Примітка

- 1) – $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчат із ГК;
- 2) - $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними хворих на ВА I і ВА III

Встановлено, що індекс ЛГ/ФСГ був підвищений у кожній третій хворій на ВА (у 34,3% обстежених). Це відбувалося за рахунок підвищення даного індексу у хворих на ВА I і ВА III. Слід зазначити, що у хворих на ВА III підвищення співвідношення ЛГ/ФСГ мало місце майже у кожній третій хворій та перевищувало аналогічний показник у пацієток із ВА II (рис. 4.4).



* - $P_u < 0,05$ у порівнянні з ВА II

Рис. 4.4. Частота підвищеного індексу ЛГ/ФСГ у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Відомо, що підвищення даного індексу відзначається у 95% дорослих жінок з СПКЯ [393]. Раніше нами було показано, що найбільш часто прояви гірсутизму спостерігалися саме у пацієток із групи ВА III, тому, на нашу думку, хворих на ВА III із проявами гірсутизму і підвищенням даного індексу можна розглядати як групу ризику формування СПКЯ.

Не менш важливим для оцінки стану функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи є визначення рівню ПРЛ. Як показали результати дослідження, середні значення рівня ПРЛ у пацієток із ВА були знижені у порівнянні із даними дівчат із групи контролю (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Концентрація пролактину в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, мМО/л

	ГК n = 50	ВА n =156	ВА I n =70	ВА II n =28	ВА III n =58
Me	284,82	243,59 ¹⁾	233,31	217,58 ¹⁾²⁾	268,16
M±m	304,39±16,9	268,00±10,48	269,27±16,65	215,46±16,13	291,85±17,48
SD	120,18	130,92	139,317	85,36	133,148

Примітка:

1) $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчат із ГК

2) $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчат із ВА III

Це було обумовлено низьким рівнем ПРЛ у пацієток із ВА II. В цій групі середнє значення вмісту ПРЛ в сироватці крові було нижчим, ніж в групах із

ВА III і ГК. При цьому незалежно від клінічного варіанту ВА нормальний рівень ПРЛ реєструвався у 65,4% обстежених хворих, у 7,7% спостерігалось помірне підвищення рівня ПРЛ, а у 27,0% пацієток вміст ПРЛ в сироватці крові був помірно знижений.

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволили простежити особливості порушення гонадотропної та пролактинсинтезуючої функції гіпофіза при різних клінічних варіантах вторинної аменореї.

4.2 Вміст стероїдних статевих гормонів в сироватці крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Традиційним є уявлення про те, що при ВА рівень естрадіолу в сироватці крові знижений [100, 144, 145]. У дівчат-підлітків із ВА середній рівень естрадіолу був зниженим у порівнянні із даними дівчат із ГК, що відбувалось за рахунок показників пацієток із ВА I та ВА II (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Концентрація естрадіолу в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, нмоль/л

	ГК n = 50	ВА n =155	ВА I n = 68	ВА II n = 28	ВА III n = 59
Me	0,32	0,24 ¹⁾	0,25 ¹⁾	0,19 ¹⁾	0,26
M±m	0,33±0,02	0,28±0,02	0,28±0,02	0,29±0,06	0,28±0,02
SD	0,14	0,19	0,17	0,31	0,16

Примітка.

1) $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчат із ГК

Незалежно від клінічного варіанту ВА у 37,4% хворих на ВА реєструвався знижений рівень E_2 , у 49,7% пацієток рівень цього гормону відповідав віковим нормативам, а у 12,9% хворих (як правило, у дівчат із надлишковою масою тіла або ожирінням) був помірно підвищеним.

Отримані дані практично співпадали із результатами кольпоцитологічного дослідження. Встановлено, що ознаки нормальної естрогенної насиченості організму були у 122 обстежених (43,6%), ознаки помірної гіпоестрогенії виявлено у 55 (19,6%) пацієток, виражена гіпоестрогенія мав місце у 103 (36,8 %) хворих. Нормоестрогенний тип мазків частіше має місце у пацієток з ВА I, ніж ВА III (52,9% та 34,9% відповідно, $P_f < 0,05$), виражена гіпоестрогенія за даними динамічного кольпоцитологічного дослідження відзначалась у дівчат з ВА II і ВА III порівняно з пацієтками з ВА I (46,4% та 25,2% відповідно, $P_f < 0,05$). Помірна гіпоестрогенія за даними кольпоцитологічного дослідження реєструвалися з однаковою частотою при всіх клінічних варіантах ВА. При I типі кольпоцитогамм у 19,6% обстежених із ВА виявлялася гіпоестрогенемія, а при III і IV типі кольпоцитогамм у 22,3% дівчат із ВА була гіперестрогенемія.

Останнім часом все більше уваги приділяють вивченню показників індексу вільного естрадіолу (ІВЕ). Встановлено, що у хворих з ВА величина ІВЕ відповідала показникам у дівчат із ГК (табл. 4.5). При цьому показники у хворих із ВА I і ВА III не відрізнялися від даних у дівчат контрольної групи, а величина ІВЕ в групі ВА II було меншою, ніж у здорових дівчат і у пацієток із ВА I і ВА III.

Таблиця 4.5

Показники рівня індексу вільного естрадіолу в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, у.о.

	ГК n = 45	ВА n = 87	ВА I n = 39	ВА II n = 18	ВА III n = 34
Me	0,53	0,42	0,64	0,31 ¹⁾²⁾	0,59
M±m	0,64±0,05	0,71±0,07	0,75±0,09	0,45±0,09	0,87±0,13
SD	0,36	0,66	0,61	0,39	0,78

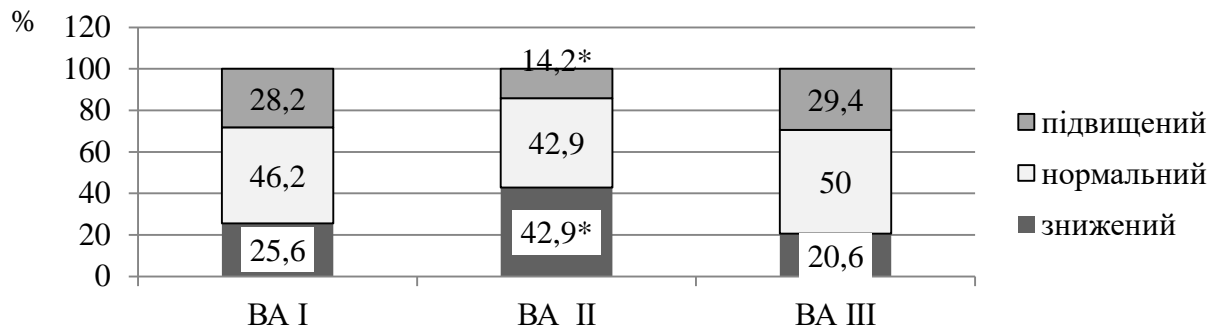
Примітка

1) – $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчат ГК

2) - $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними хворих на ВА I і ВА III та дівчат із ГК

Тільки у 45,5% обстежених з ВА величина ІВЕ відповідала такому у дівчат із регулярним менструальним циклом, у 30,6% хворих даний показник

був знижений, а у кожній четвертій - у 23,9% - підвищений. При цьому у дівчаток із ВА II знижені величини ІВЕ спостерігали достовірно частіше, а підвищені - рідше в порівнянні з даними у дівчаток із ВА I і ВА III (рис.4.5).



* - $P_f < 0,05$ у порівнянні з ВА I і ВА III

Рис.4.5. Частота варіантів змін рівнів індексу вільного естрадіолу у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Не менш важливу роль у забезпеченні регуляції менструального циклу грає тестостерон. Встановлено, що рівень Т у пацієток з ВА вищим, ніж у дівчаток із ГК (табл. 4.6), при цьому він був підвищений у хворих із ВА I та ВА III, на відміну від дівчат із ВА II, у яких вміст Т в сироватці крові відповідав віковим нормативам та був нижчим, ніж в групі з ВА III

Таблиця 4.6

Концентрація тестостерону в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, нмоль/л

	ГК n = 50	ВА n = 149	ВА I n = 63	ВА II n = 28	ВА III n = 58
Me	2,40	3,12 ¹⁾	3,12 ¹⁾	2,78 ²⁾	3,47 ¹⁾
M±m	2,70±0,16	3,29±0,11	3,19±0,17	2,72±0,19	3,67±0,19
SD	1,11	1,38	1,34	1,00	1,49

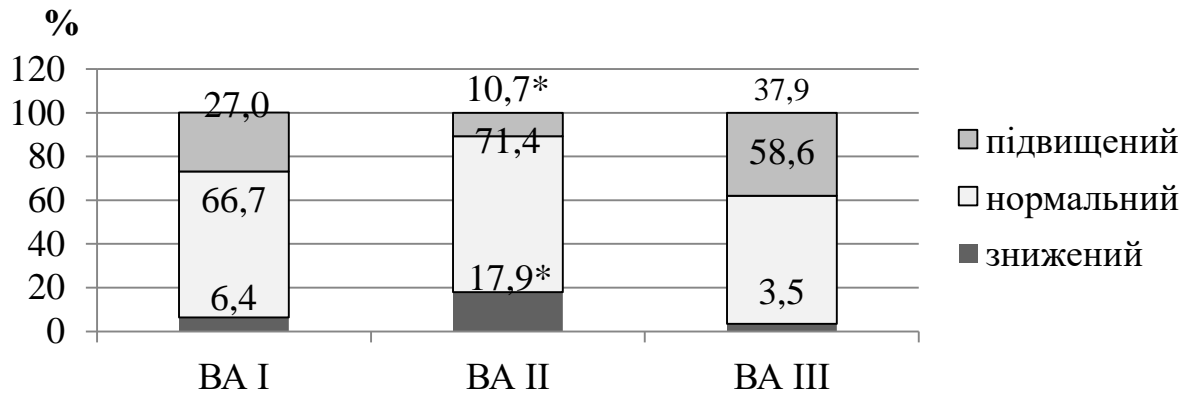
Примітка

- 1) – $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчат із ГК
- 2) - $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними хворих на ВА III

У переважної більшості хворих з ВА рівень Т був в межах нормативних величин (65,1%), у кожній третій пацієнтки відзначалося підвищення вмісту

Т в сироватці крові (28,2%) і лише у 6,7% дівчат з ВА спостерігалось зниження рівня даного гормону.

Дані, наведені на рисунку 4.6, свідчать про те, що підвищений рівень Т спостерігався майже у 3,5 разів частіше у хворих з ВА III та в 2,5 рази частіше у дівчат із ВА I порівняно з пацієнтками з ВА II.



* - $P_f < 0,01$ у порівнянні з ВА II

Рис.4.6. Частота варіантів змін рівнів тестостерону у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

При вивченні величини індексу T / E_2 встановлено, що у хворих на ВА даний показник перевищував такий у дівчат із ГК незалежно від клінічного варіанту захворювання (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Відношення T/E_2 в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, у.о

	ГК n = 50	ВА n = 144	ВА I n = 62	ВА II n = 27	ВА III n = 55
Me	7,67	12,40 ¹⁾	11,03 ¹⁾	14,89 ¹⁾	14,69 ¹⁾
$M \pm m$	9,81 \pm 0,99	16,72 \pm 1,14	14,15 \pm 1,36	20,03 \pm 3,60	17,37 \pm 1,78
SD	6,97	13,62	10,73	18,69	13,20

Примітка

1) – $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчат із ГК

Нормальні його значення відзначалися у 61,1%, знижені - у 2,8%, підвищені - у 36,1% хворих з ВА. Слід зазначити, що в групах пацієток із ВА I та ВА III підвищення даного індексу було обумовлене, як правило, збільшеним рівнем тестостерону, а в групі хворих із ВА II - зниженим вмістом естрадіолу в сировотці крові.

При обстеженні підлітків з ВА доцільним є визначення індексу вільного тестостерону (ІВТ). При вивченні величини ІВТ у дівчат з ВА відзначалося його підвищення у хворих з ВА в порівнянні з даними у здорових дівчат. Це відбувалось за рахунок підвищення даного індексу у пацієток із ВА I і ВА III. У дівчат із ВА II величина цього індексу не відрізнялася від показнику обстежених здорових дівчат і була меншою, ніж в групах пацієток із ВА I і ВА III (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Показники рівня індексу вільного тестостерону у дівчат-підлітків
із вторинною аменореєю, у.о.**

	ГК n = 50	ВА n = 93	ВА I n = 39	ВА II n = 20	ВА III n = 34
Me	4,03	5,34 ¹⁾	5,34 ¹⁾	3,05 ²⁾	7,85 ¹⁾
M±m	4,43±0,32	7,69±0,64	7,23±0,76	4,57±0,86	10,04±1,33
SD	2,12	6,19	4,76	3,83	7,78

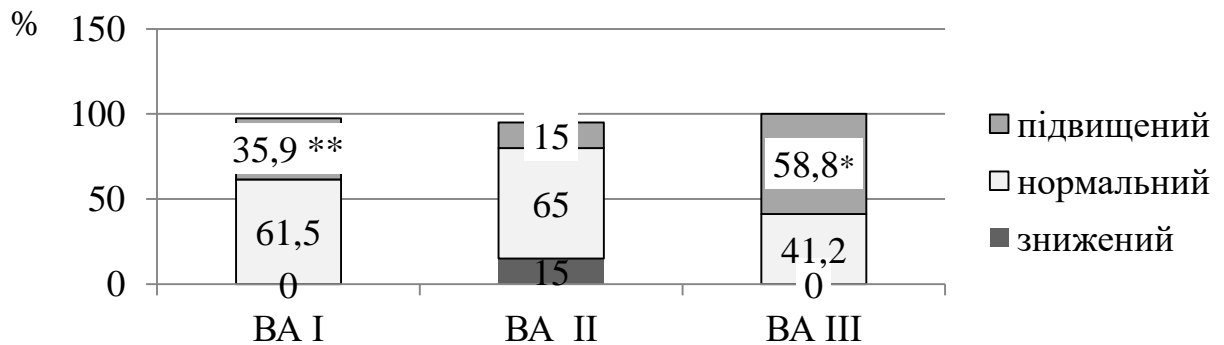
Примітка

- 1) – $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчат із ГК
- 2) - $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними хворих на ВА I та ВА III

Встановлено, що тільки 54,8% дівчат із ВА мали нормальні показники ІВТ, майже у 40,9% хворих даний показник був підвищений і лише в поодиноких випадках - у 4,3%, пацієток він був знижений.

Найбільш часто підвищення ІВТ спостерігалось у дівчат із ВА III - більш ніж у половини хворих, що було достовірно частіше, ніж в групах з

ВА I і ВА II. У хворих із ВА I підвищення даного індексу було у кожній третій хворій, що також було частіше, ніж у хворих із ВА II (рис.4.7)



* - $P_f < 0,05$ у порівнянні з ВА I і ВА II;

** - $P_f < 0,05$ у порівнянні з ВА II

Рис. 4.7. Частота варіантів змін рівнів індексу вільного тестостерону у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Таким чином, у дівчаток із ВА реєструється показники індексу вільного тестостерону в межах вікових нормативів, але можуть бути і підвищеними і зниженими.

Відхилення в величинах ІВЕ та ІВТ були обумовлені змінами рівня ССГ. Як показали результати дослідження, у хворих на ВА рівень ССГ не відрізнявся від такого у дівчат із ГК, однак хворі з ВА III мали більш низькі значення даного показника. Крім того, вміст у сироватці крові ССГ в групі ВА II був більше, ніж у хворих в групах ВА I і ВА III (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Концентрація ССГ в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, нмоль/л

	ГК n = 45	ВА n = 96	ВА I n = 41	ВА II n = 21	ВА III n = 34
Me	63,0	54,95	52,0	88,3 ²⁾	49,0 ¹⁾
M±m	62,8±3,40	58,04±2,97	53,54±4,03	77,17±6,48	51,65±4,81
SD	22,78	29,07	25,83	29,71	28,07

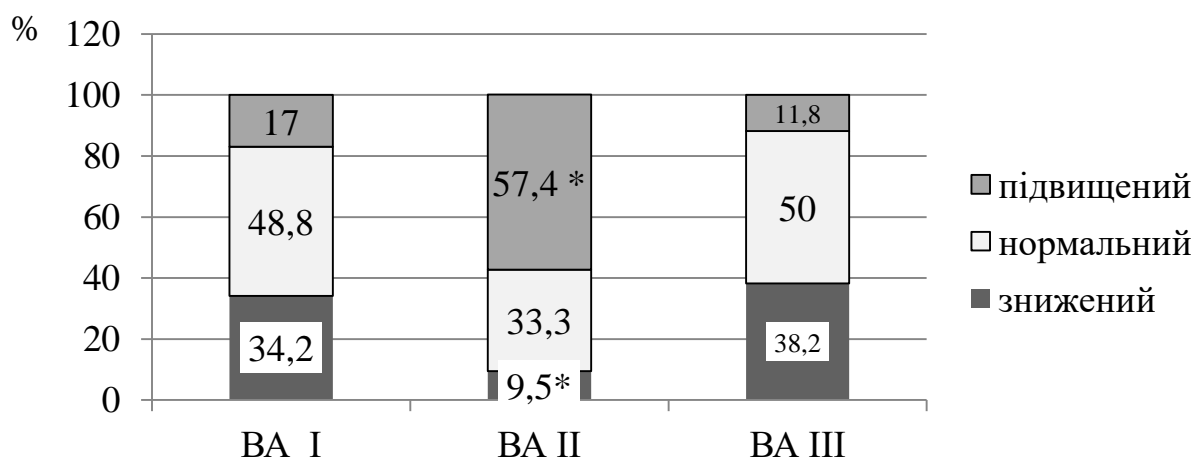
Примітка

1) - $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчат із ГК

2) - $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними хворих на ВА I та ВА III

Встановлено, що нормальне значення ССГ були меншими, ніж у половини хворих - у 44,8%, при цьому підвищений рівень ССГ реєструвався у кожної четвертої (25,0%), а знижений - майже у кожної третьої (30,2%) обстеженої.

При цьому низький рівень ССГ частіше мав місце при ВА I і ВА III, ніж при ВА II, а високий - при ВА II, ніж при ВА I і ВА III (рис.4.8).



* - $P < 0,05$ у порівнянні з ВА I і ВА III

Рис.4.8. Частота варіантів змін рівнів ССГ у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

У пацієток із ВА рівень ПГ склав 0,63 нг/мл (Me) і не відрізнявся від показників у дівчат з ГК (табл. 4.10)

Таблиця 4.10

Концентрація прогестерону в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, у.о

	ГК	ВА	ВА I	ВА II	ВА III
	n = 19	n = 36	n = 13	n = 10	n = 13
Me	0,56	0,63	0,55	0,66	0,63
M±m	0,66±0,08	0,66±0,05	0,59±0,09	0,67±0,05	0,73±0,08
SD	0,24	0,28	0,34	0,15	0,28

Тільки у 61,1% дівчат з ВА незалежно від клінічного варіанту захворювання рівень ПГ не відрізнявся від нормативних показників. У 13,9% пацієнток він був знижений і майже в два рази частіше - у 25,0% хворих з ВА – підвищений незалежно від клінічного варіанту ВА.

Таким чином, результати дослідження свідчили про особливості вмісту статевих гормонів та їх вільних фракцій при різних клінічних варіантах вторинної аменореї.

4.3. Рівні інсуліну, ІФР-1 та лептину та їх роль у формуванні вторинної аменореї у дівчат-підлітків

При аналізі вмісту ІФР-1 в сироватці крові встановлено, що у хворих на ВА його середній рівень відповідав показникам дівчат із ГК. Однак у пацієнток із ВА II рівень ІФР-1 був знижений як у порівнянні з дівчатами з регМЦ, так і хворими з ВА I і ВА III (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Концентрація ІФР-1 в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, нг/мл

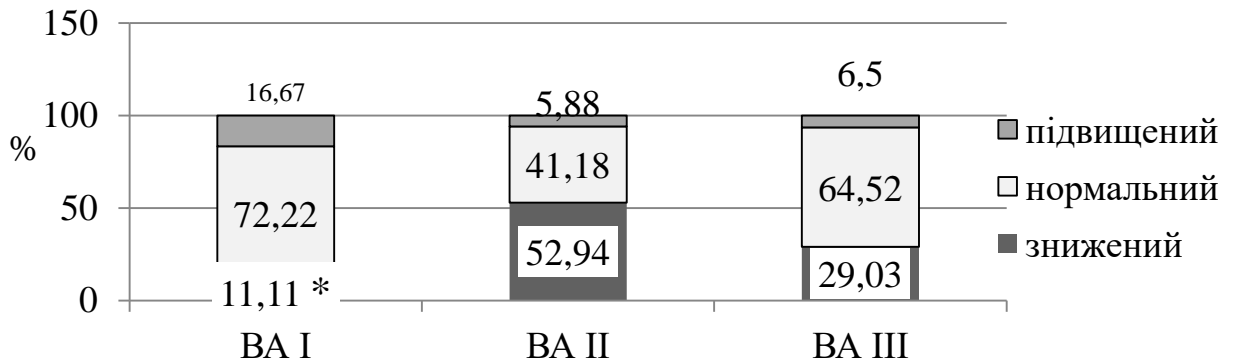
	ГК n = 38	ВА n = 84	ВА I n = 36	ВА II n = 17	ВА III n = 31
Me	404,0	390,5	397,0	290,0 ¹⁾²⁾	404,0
M±m	413,00± 19,29	408,67± 17,74	455,83± 26,81	307,88± 32,86	409,16± 28,24
SD	118,9	162,57	160,86	135,47	157,21

Примітка

- 1) – $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчат із ГК
- 2) - $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними хворих на ВА III

Встановлено, що нормальні показники ІФР-1 реєструвались у половини хворих з ВА (60,7%), у кожної четвертої рівень ІФР-1 був знижений (26,2%) та у 13,1% пацієнток – підвищений. Однак, як свідчать дані, наведені на рисунку 4.9, частота нормального, зниженого і підвищеного вмісту ІФР-1 в

сироватці крові рівні ІФР-1 в групах розрізнялася в залежності від клінічного варіанту ВА. Так, у дівчат із ВА II знижений рівень ІФР-1 мав місце у вісім разів частіше, ніж його підвищені значення, та реєструвався частіше, ніж при ВА I.



* - $P < 0,05$ у порівнянні з ВА II

Рис.4.9. Частота варіантів змін рівнів ІФР-1 у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Встановлено, що рівень Ін у хворих з ВА не відрізнявся від показників дівчаток із ГК. При цьому в групі з ВА I рівень Ін був вище, ніж в ГК, а у пацієток із ВА II - нижче, ніж в ГК. Вміст Ін в сироватці крові був нижче у пацієток із ВА II порівняно з хворими з ВА I і ВА III (табл. 4.12). Це могло бути результатом неоднакової частоти відхилень ІМТ від нормативних показників при різних клінічних варіантах ВА, що було раніше показано в роботі.

Таблиця 4.12

Концентрація інсуліну в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, мкМЕ/л

	ГК n = 38	ВА n = 109	ВА I n = 48	ВА II n = 25	ВА III n = 36
Me	11,7	11,7	14,2 ¹⁾	8,5 ¹⁾²⁾	11,95
M±m	12,05±0,87	13,77±0,79	15,16±1,07	9,45±1,34	14,93±1,58
SD	5,39	8,31	7,45	6,72	9,51

Примітка

1) – $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчаток із ГК

2) - $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними хворих із ВА III

Результати аналізу рівня інсуліну у хворих із ВА в залежності від величини ІМТ представлені в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Концентрація інсуліну в крові та частота гіперінсулінемії у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю залежно від індексу маси тіла

Клінічний варіант ВА		Інсулін Ме M±m, мкМЕ/л	Гіперінсулінемія Частота, %
ВАІ	ІМТ в нормі n = 23	13,0 13,76±1,48	17,4
	ІМТ підвищений n = 14	17,6 ²⁾ 19,27±2,35	35,7 ²⁾
	ІМТ знижений n = 11	14,0 12,85±1,16	9,1
ВАІІ	ІМТ в нормі n = 15	9,0 ¹⁾ 9,17±1,21	6,7
	ІМТ знижений n = 10	7,25 9,87±2,93	10,0
ВАІІІ	ІМТ в нормі n = 17	11,0 12,68±1,84	11,8
	ІМТ підвищений n = 13	19,8 ²⁾ 21,13±2,81	46,2 ²⁾
	ІМТ знижений n = 6	8,3 7,85±2,03	0,0
ГК (ІМТ в нормі) n = 39		12,0 12,03±0,85	10,3
ГК (ІМТ підвищений) n = 37		18,20 ²⁾ 21,22±1,83	37,5 ²⁾
ГК (ІМТ знижений) n = 8		11,7 12,28±1,53	12,5

Примітка:

- 1)- $P_{\phi} < 0,05$ у порівнянні із ГК із нормальними показниками ІМТ ;
- 2)- $P_{\phi} < 0,05$ у порівнянні із групами з нормальним і зниженим ІМТ

При аналізі міжгрупових відмінностей звертав на себе увагу факт, що у всіх групах з ВА показники рівня Ін і частота гіперінсулінемії відповідали таким у дівчат із ГК з відповідними значеннями ІМТ, за винятком пацієнток з ВА ІІ з нормальною вагою (табл. 4.13). Ці хворі мали більш низькі показники

рівня інсуліну ніж дівчата з ГК із нормальними показниками ІМТ, що могло бути результатом того, що переважна більшість з них обмежували себе в їжі, дотримуючись «косметичну дієту». У хворих з ВАІ концентрація інсуліну при підвищених показниках ІМТ була вище, ніж при його нормальних і низьких значеннях. У дівчат із ВА II рівень інсуліну і частота гіперінсулінемії при нормальній вазі і його дефіциті не відрізнялися між собою. У пацієток з ВА III рівень інсуліну і частота гіперінсулінемії при підвищеному ІМТ були вище, ніж при нормальних або знижених значеннях даного індексу.

Особливості ІМТ оказували вплив і на рівень лептину, роль котрого в регуляції функціонування статевої системи в наш час не підлягає сумніву. Як свідчать дані, наведені в таблиці 4.14, у пацієток із ВА на тлі нормального ІМТ рівень Л був достовірно нижче в порівнянні з даними дівчаток з ГК з вагою, відповідною нормою. Знижений рівень Л реєструвався у них в два рази частіше, ніж у дівчаток з ГК з нормальним ІМТ (43,6% проти 19,4%, $P < 0,05$).

Таблиця 4.14

Концентрація лептину в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю в залежності від величини індексу маси тіла, нг/мл

ГК ІМТ знижений n = 7	Me	13,09	ВА ІМТ знижений n = 21	Me	4,28
	M±m	12,14±2,11		M±m	7,07±1,44
	SD	5,58		SD	6,60
ГК ІМТ нормі n = 31	Me	15,46	ВА ІМТ нормі n = 39	Me	10,42*
	M±m	16,49±1,53		M±m	13,22±2,03
	SD	8,49		SD	12,67
ГК ІМТ підвищений n = 36	Me	45,92	ВА ІМТ підвищений n = 18	Me	29,59
	M±m	52,60±4,5		M±m	33,52±4,37
	SD	27,01		SD	18,52

Примітка.

* - у порівнянні із дівчатками із ГК із нормальними показниками ІМТ

У хворих з ВА з підвищеним ІМТ зміст Л в сироватці крові не відрізняв від показників дівчат із ГК з аналогічними показниками ІМТ. Підвищений рівень Л мав місце у них в переважній більшості випадків, як і у дівчаток з високим ІМТ в ГК - у 80,6% обстежених.

У хворих з ВА та дефіцитом маси тіла вміст Л в сироватці крові відповідав показникам дівчат із ГК та зниженим ІМТ. Знижений рівень Л реєструвався частіше, ніж у дівчаток з регМЦ з аналогічними показниками ІМТ (66,7% проти 14,3%, $P_f < 0,05$).

Рівень Л в групах ВА I, ВА III не розрізнялися і був вище, ніж у пацієнток із ВА III (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Концентрація лептину в крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, нг/мл

	ВА I n = 34	ВА II n = 11	ВА III n = 33
Me	13,03	5,73*	13,48
M±m	17,34±3,00	9,78±2,68	17,02±2,89
SD	15,59	8,06	15,28

Примітка.

* – $P_u < 0,05$ у порівнянні із даними дівчаток із ВА I і ВА III

При цьому в групі ВА II підвищення рівня Л не реєструвалось, в той час як в групах ВА I і ВА II його частота склала 30,9%. Нормальний рівень Л був у 40,8% хворих з ВА незалежно від клінічного варіанту захворювання. Низький рівень Л мав місце в три рази частіше у хворих з ВА II порівняно з пацієнтками з груп ВА I і ВА III (60,0% проти 17,7%, $P_f < 0,05$).

Проведення кореляційного аналізу виявило наявність позитивної залежності середньої щільності між величиною ІМТ і рівнем Л в ГК ($r = 0,57$; $p = 0,0001$) і позитивного кореляційного зв'язку високої щільності у хворих з ВА ($r = 0,78$; $p = 0,0001$).

Відомо, що зміст Л в сироватці крові відображає кількість енергії, запасеної в організмі і прямо пропорційно кількості жирової тканини [394], що демонструє наявність тісних прямих кореляційних зв'язків між рівнем Л і ІМТ як в ГК, так і у хворих на ВА.

Примітно, що переважна кількість хворих з ВА з нормальними показниками ІМТ обмежували себе в їжі, що і може пояснювати високу частоту зниження рівня Л дівчаток з ВА при нормальних показниках ІМТ. Слід зазначити, що це може призводити до зниження показника Л / ІМТ, що є несприятливим фактором відносно відновлення менструального циклу таких пацієнток [100]. Висока частота підвищеного рівня Л при надмірній масі тіла та ожирінні, як в ЦК, так і хворих з ВА обумовлена наявністю у них лептинорезистентності [395].

4.4. Клініко-гормональні зв'язки при вторинної аменореї у дівчат-підлітків

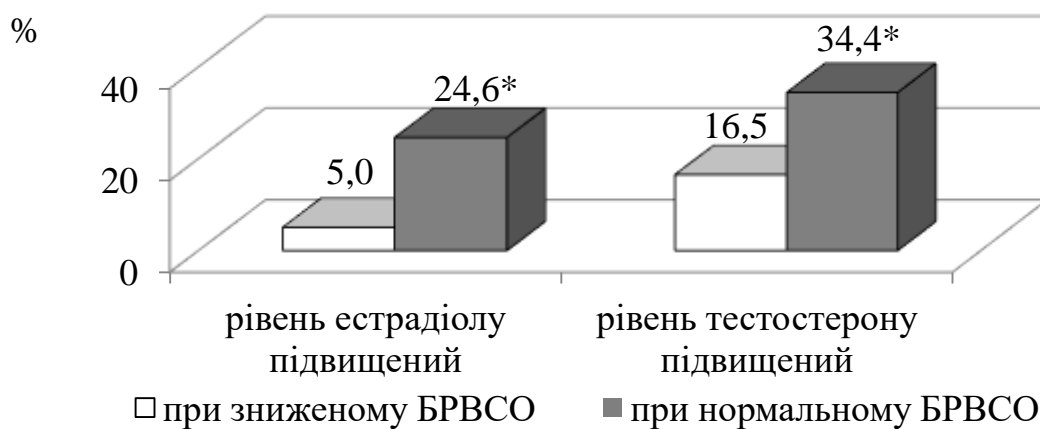
ВА може мати різний патогенез, тому практикуючий лікар вже на підставі клінічних даних повинен скласти уявлення про найбільш ймовірні порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковому комплексі та їх зв'язку з органами-мішенями.

Відомо, що у дівчат естрадіол забезпечує формування статевої системи за жіночим типом, розвиток жіночих вторинних статевих ознак в період пубертату, ріст і розвиток матки [396]. Андрогеми стимулюють розвиток лобкового оволосіння, ріст кісток у довжину, функції сальних залоз і волосяних фолікулів, беруть участь у регуляції розвитку і регресії фолікулів в яєчнику [397]. Тому вже при первинному огляді хворої можна припустити наявність тих чи інших відхилень у її гормональному статусі.

При цьому слід враховувати той факт, що одні й ті ж клінічні ознаки, наприклад, гірсутизм, виникають не тільки в результаті гормональних порушень, а й при значному підвищенні чутливості до андрогенів волосяних

фолікулів при нормальному вмісті рівня чоловічих статевих гормонів у сироватці крові [398]. Однією з функцій жирової тканини як ендокринного органа є внегонадний синтез естрогенів [399], однак багато дослідників відзначають зниження рівня естрадіолу у дорослих жінок при СПКЯ та ожирінні [400].

Результати дослідження свідчили, що при зниженні БРВСО гіперестрогенемія мала місце в п'ять разів, а гіпертестостеронемія - в два рази рідше, ніж при нормальних показниках БРВСО (рис. 4.10).



* - $P < 0,05$ між групами із нормальним і зниженим рівнем БРВСО

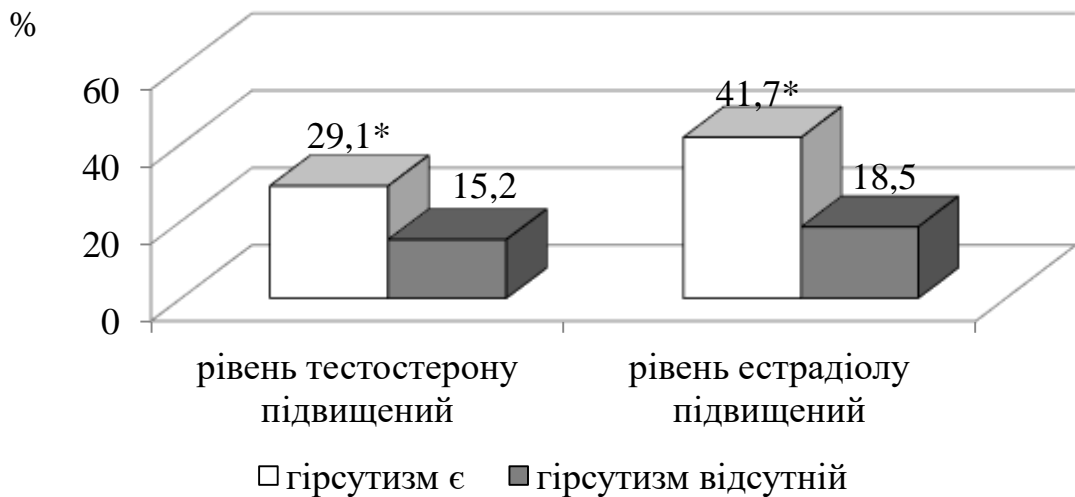
Рис. 4.10. Частота підвищеного рівню естрадіолу та тестостерону при різних показниках балу розвитку вторинних статевих ознак

При проведенні зворотного аналізу встановлено, що при гіпоестрогенемії зниження БРВСО реєструється в 7 разів частіше, ніж при гіперестрогенемії (21,7% проти 3,1%; $P < 0,05$).

Аналіз даних менструального анамнезу показав, що при менструальному віці (МВ) до 2 років зниження рівня E_2 спостерігається достовірно частіше, ніж при більшому МВ (9,4% і 20,7% відповідно; $P < 0,05$). Те ж було характерно і для зниженого рівня ПГ, що спостерігався у 22,2% хворих з ВА з МВ до 2 років і тільки у 4,0% пацієнток з МВ, що перевищує 2 року. Ці ж статеві гормони знаходилися у взаємозв'язку з тривалістю затримки менструації. При ВА, що тривала більше 1 року, гіпоестрогенемія мала місце в три рази частіше, ніж при більш короткої (6-12

місяців) аменореї (7,4% і 24,5% відповідно,%; $P_f < 0,05$). У той же час при більш тривалій ВА рівень ПГ частіше був підвищений в порівнянні з більш коротким терміном затримки менструації (50,0% і 12,9% відповідно; $P_f < 0,05$). Рівень E2 і Т були пов'язані і з характером менструальної функції, що передувала виникненню ВА, що було показано вище.

Слід зазначити, що були виявлені відмінності в рівнях статевих гормонів при наявності і відсутності гірсутного синдрому у дівчат-підлітків. При наявності гірсутизму частіше відзначалося підвищення рівнів Т і E₂ (рис.4.11).



* - $P_f < 0,05$ між групами із наявністю та відсутністю гірсутизму

Рис.4.11. Частота різних рівнів статевих гормонів при наявності та відсутності гірсутизму

При зіставленні рівня Т і клінічних даних встановлено, що у хворих з підвищеним рівнем Т гірсутизм реєструвався значно частіше, ніж при нормальній і зниженій концентрації в крові даного гормону (46,7% проти 66,7%, $P_f < 0,05$). Добре відомо, що андрогени визначають характер поширення оволосіння і його інтенсивність [401]. Це пояснює високу поширеність виражених проявів гірсутизму у хворих з підвищенням Т і узгоджується з виявленим Hertweck S.P. [358] позитивним кореляційним зв'язком між числом балів гірсутизму по Феррімана-Галвей і ІВТ.

Як було показано раніше, прискорення темпів росту в три рази частіше спостерігалось в хворих з ВА III, ніж з ВА II (14,9% проти 4,2%; $P_{\phi} < 0,05$). Це, з урахуванням відповідної різниці в частоті гірсутизму, опосередковано свідчить про те, що, одним з вагомих факторів, які впливають на зріст, може бути гіперандрогенія. Однак в нашому дослідженні чіткої залежності між ростом хворої та рівнем тестостерону або ІВТ виявлено не було. Водночас при дослідженні «кісткового віку» хворих при його випередженні паспортного віку, яке було встановлено у 40% пацієнток, підвищення рівню тестостерону виявлялось частіше, ніж при відповідності «кісткового віку» паспортному або його відставанні (44,4% проти 4,5% $P_{\phi} < 0,01$).

Звертав на себе увагу той факт, що тільки 14,1% хворих з гіпоплазією матки характеризуються наявністю гіпоестрогенемії, а 26,1% пацієнток з гіпоестрогенемією мають нормальні розміри матки.

Застосування регресійного аналізу в контрольній групі дозволило встановити статистично значимий зв'язок ІВЕ з об'ємом матки ($P < 0,05$). Зазначений зв'язок між об'ємом матки (V_{ut}) і ІВЕ продемонстровано на рисунку 4.12.

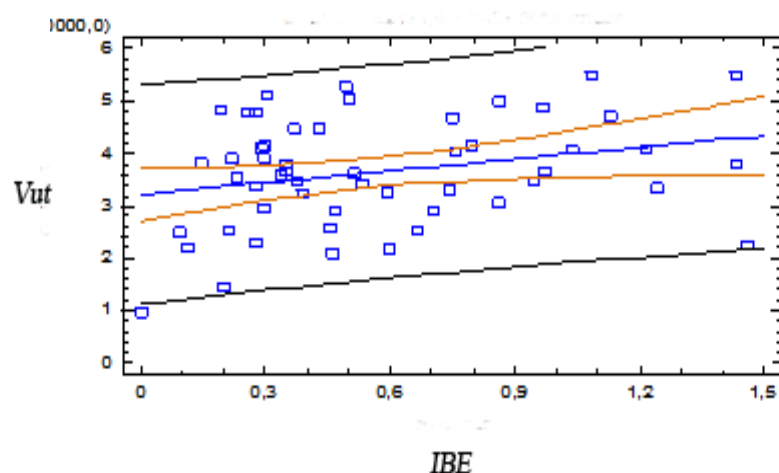


Рис.4.12. Залежність об'єму матки від величини індексу вільного естрадіолу у дівчат із регулярним менструальним циклом

Ця залежність може бути описана рівнянням:

$$V_{ut} = 32171,9 + 7457,55 \times IBE$$

Ні в одній групі хворих із ВА нами не були отримані аналогічні результати.

Отримані нами раніше дані свідчили про високу частоту порушень кровозабезпечення матки та яєчників у хворих на ВА. При визначенні кореляційних зв'язків між рівнями Т, Е₂, ІВЕ та ІВТ і показниками, які характеризують стан кровозабезпечення матки та яєчників було зареєстровано негативні кореляційні зв'язки між рівнями ІВТ та V sist в маткової артерії (r = - 0,45, p = 0,0362) у хворих на ВА I, та між рівнями ІВТ та V diast в правої яєчникової артерії (r = - 0,66, p = 0,0213), рівнем Т та РІ (r = - 0,48, p = 0,0284) в маткової артерії у пацієток із ВА III.

Встановлено статистично значущий зв'язок (r = 0,44; P = 0,03; n = 24) у дівчат-підлітків із ВА III між об'ємом матки (V_{ut}) і V sist в маткової артерії (a. ut).

Залежність V_{ut} від V sist в маткової артерії може бути охарактеризована як

$$V_{ut} = 9655,3 + 420,5 \times V_{sist \text{ a. ut.}}$$

та продемонстрована на рисунку 4.13.

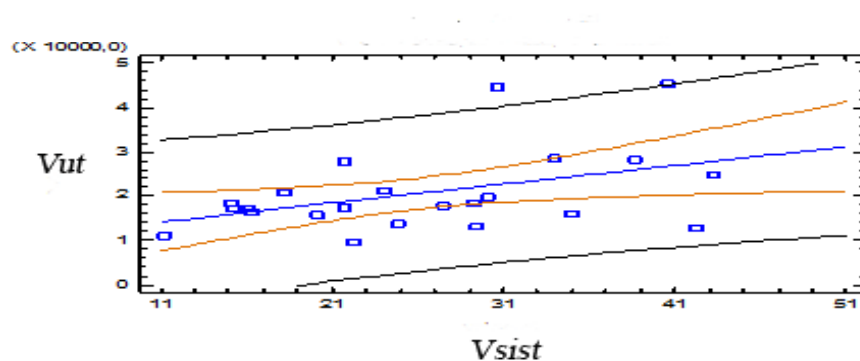
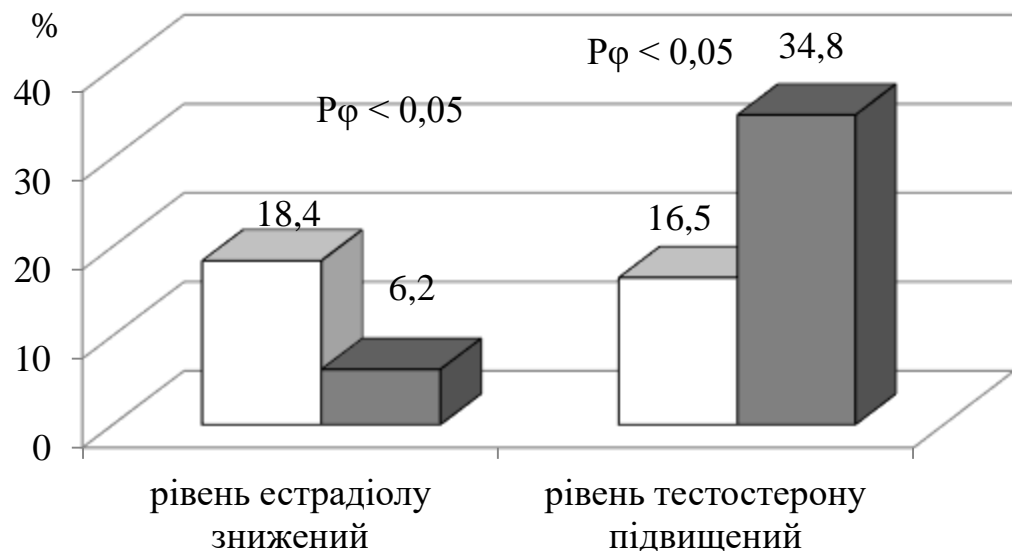


Рис. 4.13. Графік залежності об'єму матки від систолічної швидкості кровотоку в маткової артерії у хворих на вторинну аменорею, що почалась після інших порушень менструальної функції

При подальшому вивченні клініко-патогенетичних паралелей при ВА у дівчаток-підлітків встановлено, що при нормальній масі тіла та її дефіциті гіпоестрогенемія спостерігалася в три рази частіше, а гіпертестостеронемія - в два рази рідше, ніж при надмірній масі тіла та ожирінні (рис.4.14).



□ при зниженому та нормальному ІМТ ■ при підвищеному ІМТ

Рис.4.14. Частота різних рівнів статевих гормонів у дівчат із вторинною аменореєю в залежності від величини індексу маси тіла

Отримані дані можуть бути результатом того, що позпгонадний синтез естрогенів в жировій тканині більш виражений при підвищених значеннях ІМТ, ніж при нормальних або знижених його показниках [399]. Підвищення рівня тестостерону при надмірній масі тіла та ожиріння нерідко обумовлено наявністю у таких пацієток гіперінсулінемії та інсулінорезистентності [402].

Зв'язки між статевими гормонами та клінічними ознаками у дівчат із ВА представлено на рисунку 4.15.

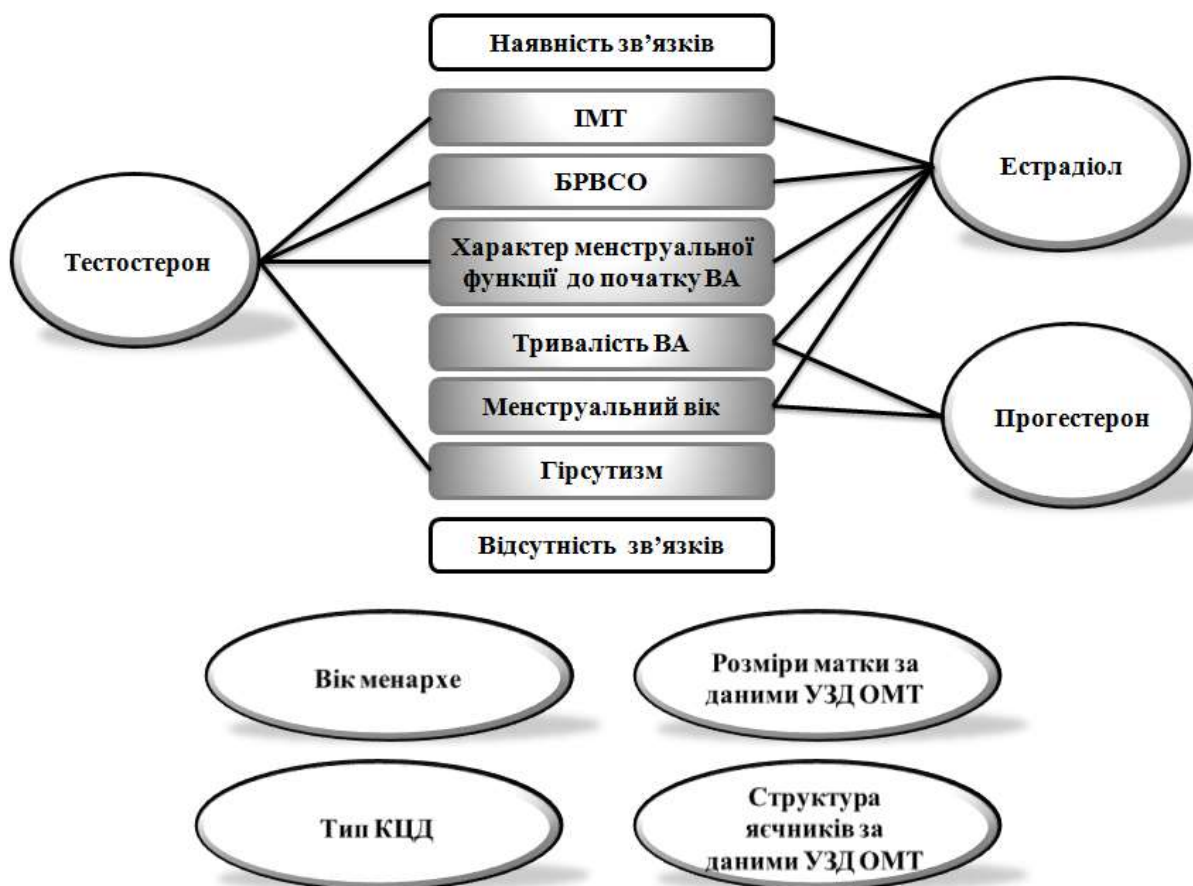


Рис. 4.15. Клініко-гормональні зв'язки при вторинній аменореї у дівчат-підлітків

Підсумовуючи отримані дані щодо гормонального статусу дівчаток-підлітків із різними клінічними варіантами ВА, слід зазначити його суттєві відмінності при ВА I, ВА II та ВА III та наявність взаємозв'язків у дівчат-підлітків з ВА між рівнем статевих гормонів і такими клінічними показниками, як величина ІМТ, бал розвитку вторинних статевих ознак, менструальний вік, тривалість затримки менструації, характер менструальної функції до настання вторинної аменореї, гірсутний синдром. У той же час отримані дані про невідповідність типу кольпоцитограмми, розмірів матки і рівнями естрадіолу в сироватці крові можуть свідчити про порушення рецептивності до естрадіолу органів-мішеней як однієї з ланок патогенетичного механізму формування ВА в період пубертату.

Відмінності гормональних взаємозв'язків відображає математична модель, яка включала в себе ЛГ, ФСГ, ПРЛ, тестостерон, естрадіол, ССГ, інсулін, ІФР-1, лептин та класифікаційну змінну - одну з чотирьох груп дівчат-підлітків (три клінічні групи хворих на ВА та група дівчат-підлітків із регулярним менструальним циклом). Коефіцієнти канонічних функцій зі значеннями, що перевищують 0,3 свідчать про наявність взаємозв'язку між наведеними показниками і характером менструальної функції. На це вказують і показники величини χ^2 (χ^2 - квадрат), а також рівень значущості P (ймовірність нульової гіпотези) (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Статистична характеристик моделі класифікації об'єктів

Дискримінантна функція	Інформативність, %	Канонічна кореляція	Критерій χ^2	Статистична значущість, P
ДФ1	53,06	0,68	72,02	0,0000
ДФ2	26,25	0,54	36,65	0,0024
ДФ3	20,69	0,49	16,46	0,0212

Виходячи з табл. 4.16, дискримінантні функції із статистичною значимістю розділяють об'єкти (хворих на ВА та дівчат із регулярним менструальним циклом) на чотири класи. У результаті лінійного перетворювання вихідних ознак у дискримінантні функції побудовано діаграму розсіювання об'єктів у просторі цих функцій (рис. 4.16).

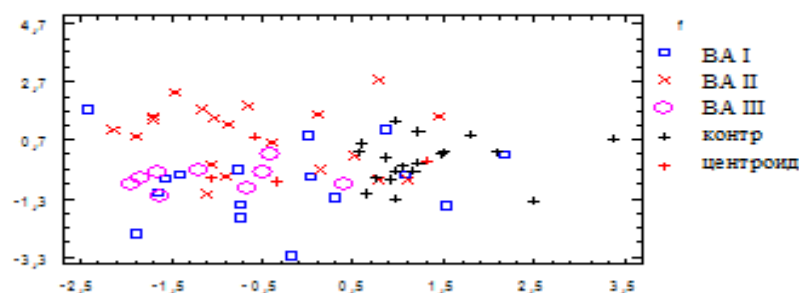


Рис. 4.16. Діаграма розсіювання об'єктів на площині дискримінантних функцій

Координати центроїдів розподілу груп об'єктів у просторі представлені в таблиці 4.17.

Таблиця 4.17

Координати центроїдів розподілу груп об'єктів у просторі

Група	1	2	3
ВА I	-0,34	-0,72	-0,71
ВА II	-1,05	-0,59	1,11
ВА III	-0,56	0,84	-0,13
ГК	1,30	-0,002	0,20

Про те, які змінні вносять найбільший вклад у розподіл об'єктів на чотири класи, можна судити за стандартизованими коефіцієнтами дискримінації, наведеними в таблиці 4.18

Таблиця 4.18

Стандартизовані коефіцієнти дискримінантних функцій

Ознаки	ДФ1	ДФ2	ДФ3
ЛГ	-0,22	0,52	-0,40
ФСГ	0,25	-0,53	-0,43
ПРЛ	0,64	0,55	0,23
Т	-0,69	0,01	0,10
Е ₂	0,50	0,52	0,08
ССГ	0,35	-0,53	0,08
Інсулін	-0,14	0,23	-0,13
ІФР-1	0,18	-0,42	-0,39
Лептин	0,06	-0,40	-0,33

Наведені дані свідчать про те, що провідними клінічними ознаками, за якими групи вірогідно різняться між собою, є ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Т, Е₂, ССГ.

Таким чином, приведено докази про неоднорідність вибірки обстежених хворих на ВА і чіткий розподіл їх на три класи відповідно виділеним клінічним варіантам та їх чітку відмінність від групи дівчат-підлітків із регулярним менструальним циклом (ГК).

Підсумовуючи отримані дані щодо гормонального статусу дівчаток-підлітків із різними клінічними варіантами ВА, слід зазначити його суттєві відмінності при ВА I, ВА II та ВА III.

Гіпогонадотропна функція гіпофізу спостерігалася у 10% дівчат із ВА III, лише у 5% хворих на ВА I та значно частіше – у 21% хворих на ВА II, при цьому більшості простежувався зв'язок одночасного зниження ЛГ і ФСГ з обмеженням у їжі. Гіпергонадотропіємія у дівчат-підлітків з ВА (у 14% хворих із ВА I, 12% - із ВА II та 20% із ВА III) була помірною, і, можливо, мала компенсаторний характер для забезпечення стероїдогенезу.

Нормогонадотропіємія реєструвалася у 29% хворих на ВА I, 24% на ВА II та у 18% на ВА III. Але найбільш частим порушенням гонадотропної функції гіпофіза у дівчаток з ВА була дисгонадотропіємія, яка спостерігалася більш ніж у половини хворих. При цьому у 74% обстежених із ВА I та у 81% - із ВА III визначалось превалювання ЛГ над ФСГ, що свідчить про необхідність розглядати таких пацієток як групу ризику формування СПКЯ, У більшості хворих на ВА II (у 71%) спостерігалось перевищення ФСГ над ЛГ, що свідчить про інфантильний тип гонадотропної функції.

Помірно підвищений рівень ПРЛ мав місце лише у 7,7% хворих на ВА. Виявлені відмінності в стані гонадотропної і пролактинсинтезуючої функції чинили прямий вплив на стан стероїдогенезу – знижений рівень естрадіолу був у кожній третій пацієнтки.

Важливий внесок гіперандрогенії у формування ВА III підкреслювали отримані дані про те, що більш ніж у половини дівчаток-підлітків з цим

клінічним варіантом захворювання мав місце підвищений рівень ІВТ. Про меншу значимість в механізмах формування ВА відхилень рівня ПГ від нормативних показників свідчив той факт, що зниження його рівня мало місце тільки у 13,9% дівчаток з ВА, незалежно від клінічного варіанту захворювання.

Порушення стероїдогенезу могли виникати і внаслідок змін рівня інсуліну у дівчаток-підлітків із ВА. Встановлено, що частота гіперінсулінемії в них збільшувалася при підвищенні ІМТ. При цьому, незалежно від клінічного варіанту захворювання, гіперінсулінемія реєструвалася і при нормальних і навіть знижених показниках ІМТ, проте її частота відповідала даним дівчаток з регМЦ з аналогічними показниками даного індексу.

Рівень Л перебував у тісному зв'язку з величиною ІМТ. У хворих з ВА при ІМТ, що перевищує вікові нормативи, рівень Л був підвищений в переважній більшості випадків, а при дефіциті маси тіла - знижений. Однак у 43% обстежених хворих з ВА з нормальними значеннями ІМТ рівень Л був знижений, що підкреслює важливу роль Л як маркера енергозабезпечення організму для реалізації менструальної функції. Рівні Л при різних варіантах ВА мали відмінності внаслідок наведених вище особливостей величини ІМТ. У групі ВА II підвищення рівня Л не реєструвалось, в той час як в групах ВА I та ВА III його частота склала 30,9%. Низький рівень Л мав місце в три рази частіше у хворих з ВА II, порівняно з пацієнтками з груп ВА I та ВА III.

Результати проведення дискримінантного аналізу підтвердили наявність особливостей функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи при ВА I, ВА II та ВА III

Таким чином, проведені дослідження показали наявність відмінностей при зазначених клінічних варіантах ВА в стані гонадотропної, пролактинсинтезуючої, стероїдоутворюючої функцій, а також концентрації в сироватці крові біологічно активних речовин, що відображають стан енергетичного обміну - інсуліну, ІФР-1 і лептину.

РОЗДІЛ 5

ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ВТОРИННОЇ АМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ НА ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ

Вторинна аменорея, що виникла в підлітковому віці, нерідко, незважаючи на лікування, зберігається і в майбутньому, а у дорослих жінок призводить до порушень репродуктивного здоров'я. Ефективність лікування цього ПМФ багато в чому залежить від встановлення патогенетичних механізмів захворювання.

Добре відомо, що гармонійність процесів, що відбуваються в репродуктивній системі, визначаються повноцінністю гонадотропної стимуляції, нормальним функціонуванням яєчників, фізіологічною взаємодією периферичної і центральної ланок – зворотної аферентацією. Функціональний стан репродуктивної системи регулюється за рахунок певних взаємозв'язків між її складовими підсистемами – довгою петлею між яєчниками і ядрами гіпоталамуса; довгою петлею між гормонами яєчників і гіпофізом; ультракороткою петлею між гонадотропін-релізинг-гормоном і нейронами гіпоталамуса. Взаємовідносини між цими підсистемами засновані на принципі зворотного зв'язку, який має як негативний (взаємодія типу «плюс-мінус»), так і позитивний (взаємодія типу «плюс-плюс») характер. Порушення цих взаємин призводить до розладів менструальної функції [50].

Клінічний поліморфізм ВА може бути наслідком особливостей патогенетичних механізмів формування кожного з її варіантів.

При вивченні вмісту ЛГ і ФСГ в крові хворих виявлено, що більше ніж у половини (56 %) дівчат із ВА I має місце дисгонадоропінемія (різноспрямовані рівні гонадотропних гормонів – дисГТ), в структурі якої переважає підвищення ЛГ (у 68 %), а у кожній сьомій пацієнтки виявляється

помірна (менше дворазового збільшення контрольних показників) гіпергонадотропіємія (гіперГТ). Наслідком дисбалансу гонадотропної функції є порушення стероїдогенезу, що підтверджується даними кореляційного аналізу. Як показали наші дослідження, у хворих цієї групи було зареєстровано лише наявність кореляційного зв'язку середнього ступеня щільності між вмістом у сироватці крові ЛГ та індексом вільного тестостерону (ІВТ) ($r = 0,30$; $p = 0,05$), а також величинами індексу вільного естрадіолу (ІВЕ) і ІВТ ($r = 0,58$; $p = 0,003$). Іншими особливостями результатів кореляційного аналізу даних хворих цієї групи є ослаблення кореляційного зв'язку між ЛГ і ФСГ ($r = 0,27$; $p = 0,02$) і відсутність значущих кореляційних зв'язків між гонадотропними гормонами, E_2 і тестостероном (Т). На підставі результатів кореляційного аналізу створено граф-модель зв'язків між гормональними показниками у дівчат-підлітків із ВА I (рис. 5.1).

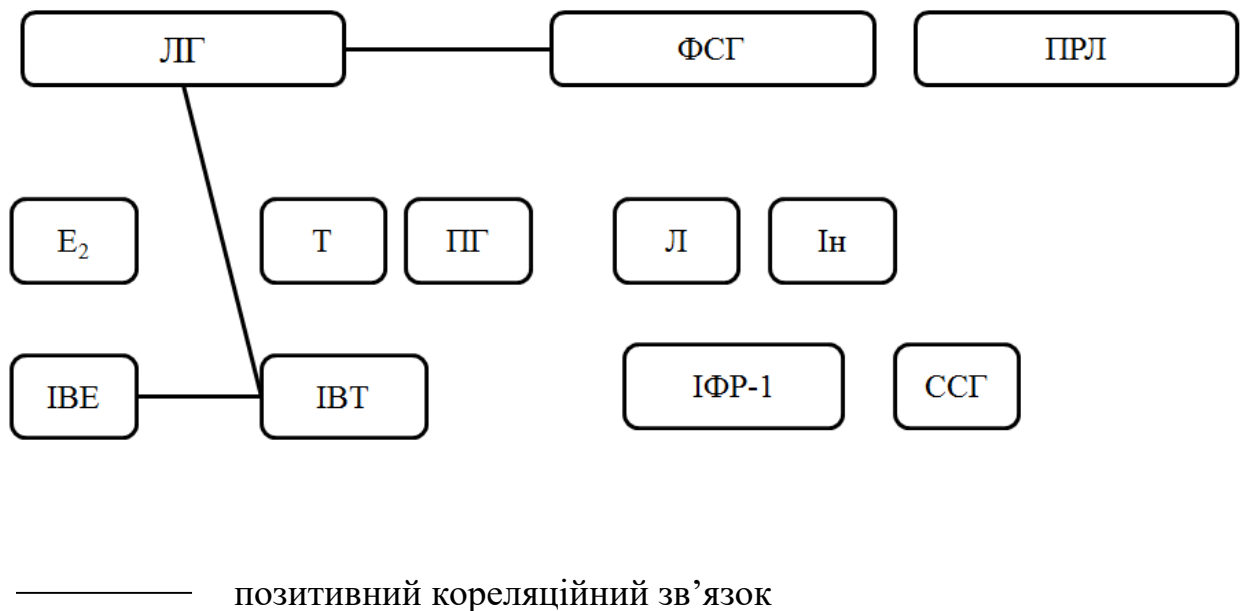


Рис. 5.1. Граф-модель кореляційних зв'язків між вмістом гонадотропних і статевих гормонів у хворих на вторинну аменорею, що виникла відразу після менархе

Множинний регресійний аналіз дав змогу оцінити значення та взаємозв'язок гонадотропних гормонів від гормонів енергетичного забезпечення (лептину і інсуліну) та ІФР-1. Нами було з'ясовано в якій мірі варіабельність вмісту гіпофізарних гормонів можна пояснити за рахунок концентрацій цих біологічно-активних речовин.

Встановлено, що при ВА I рівень ЛГ детермінований інсуліном та пролактином (рис. 5.2).

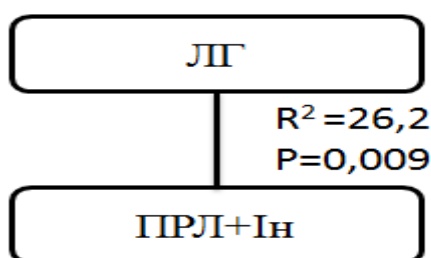


Рис. 5.2. Схема асоціації ЛГ, ПРЛ та інсуліну у хворих на вторинну аменорею, що виникла відразу після менархе

Результати проведеного множинного регресійного аналізу виявили важливу роль лептину (Л), інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) в продукції естрадіолу. Крім того, встановлено значущу роль в паттерні ІВТ не тільки вмісту ПРЛ, але й рівня інсуліну та ІФР-1 (рис. 5.3).

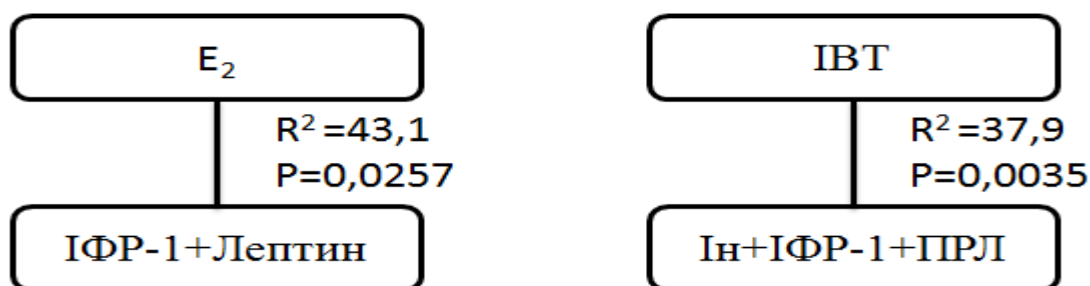


Рис. 5.3. Схема асоціації вмісту естрадіолу та рівня ІВТ та гормонально-метаболічних показників у хворих на вторинну аменорею, що виникла відразу після менархе

При проведенні факторного аналізу із визначенням факторного навантаження (ФН) в моделі включали гонадотропіни, ІВЕ, ІВТ, інсулін (Ін), Л, ІФР-1 і пролактин (ПРЛ). Встановлено, що факторна модель, запропонована для ВА I, включала в себе 3 фактора і охоплювала 62,4 % загальної дисперсії (рис. 5.4).

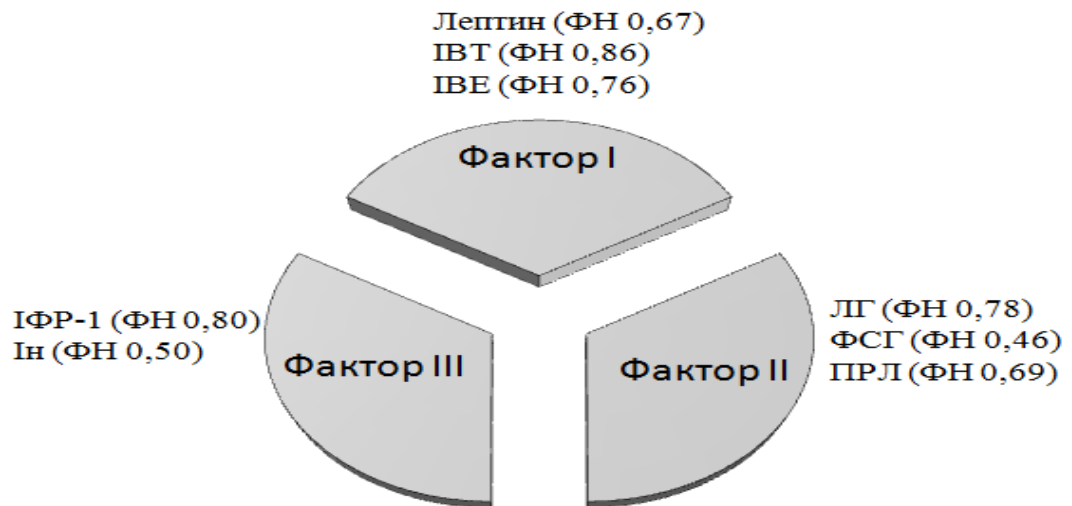


Рис. 5.4. Структура факторної моделі взаємовідносин між гормонально-метаболічними показниками у хворих на вторинну аменорею, що виникла відразу після менархе

У факторній моделі, що була побудована для ВА I, до фактору I, що мав найбільшу вагу – 24,6 %, увійшли вільні фракції E_2 і Т та лептин, що підкреслює важливу роль останнього в формуванні захворювання та забезпеченні стероїдогенезу. У фактор II, що включав в себе 20,2 % загальної дисперсії, увійшли ЛГ, ФСГ та ПРЛ, тому фактор II можна розглядати як той, що характеризує стан гонадотропної та пролактинутворюючої функції гіпофіза.

Фактор III, що становив 17,6 % від загальної дисперсії, відображав внесок показників енергозабезпечення та стану ростових процесів в організмі, тому що до нього увійшли інсулін та ІФР-1 зі значущими факторними навантаженнями.

Отже, результати факторного аналізу підкреслили важливість порушень гонадотропної функції, стероїдогенезу та енергозабезпечення ростових процесів у механізмах формування ВА з менархе.

При зіставленні вмісту в крові E_2 і розмірів матки, за даними ультразвукового дослідження органів малого таза (УЗД ОМТ), встановлено, що у переважної більшості хворих (81%) цієї групи мала місце гіпоплазія матки в тій або іншій мірі вираженості, однак зв'язок між рівнем E_2 і об'ємом матки був відсутнім. Це може свідчити про недосконалість рецепторного апарату матки, що призводить до нездатності органа-мішені адекватно відповідати на гормональну стимуляцію, і підкреслює значимість маточного фактора у формуванні даного клінічного варіанту ВА. На розміри матки впливає й порушення її кровопостачання. Встановлено, що підвищення пульсаційного індексу (ПІ), розраховано для маткової артерії, яке свідчить про її спазм, спостерігається більш ніж у третини хворих. Крім того, тільки у третини хворих ПІ, розрахований для яєчникових артерій, відповідає нормативним показникам.

Згідно з даними, отриманими при проведенні множинного регресійного аналізу, у хворих на ВА I втрачається зв'язок між об'ємом матки і величинами ІСЕ, ІФР-1 і ПІ, що характерно для дівчат-підлітків із регулярним менструальним циклом, а виявлена асоціація з величиною рівня тестостерону і ССГ може носити компенсаторний характер (рис. 5.5).

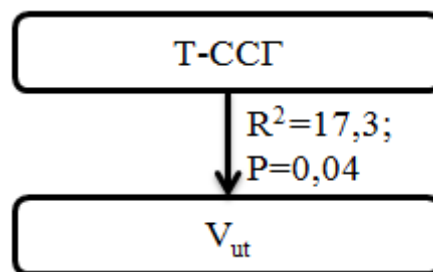


Рис. 5.5. Схема асоціації між об'ємом матки та гормонально-метаболическими показниками у хворих на вторинну аменорею, що виникла відразу після менархе

Таким чином, отримані дані про окремі ланки патогенетичного механізму формування вторинної аменореї з менархе, можуть бути представлені у вигляді наступної схеми (рис. 5.6).

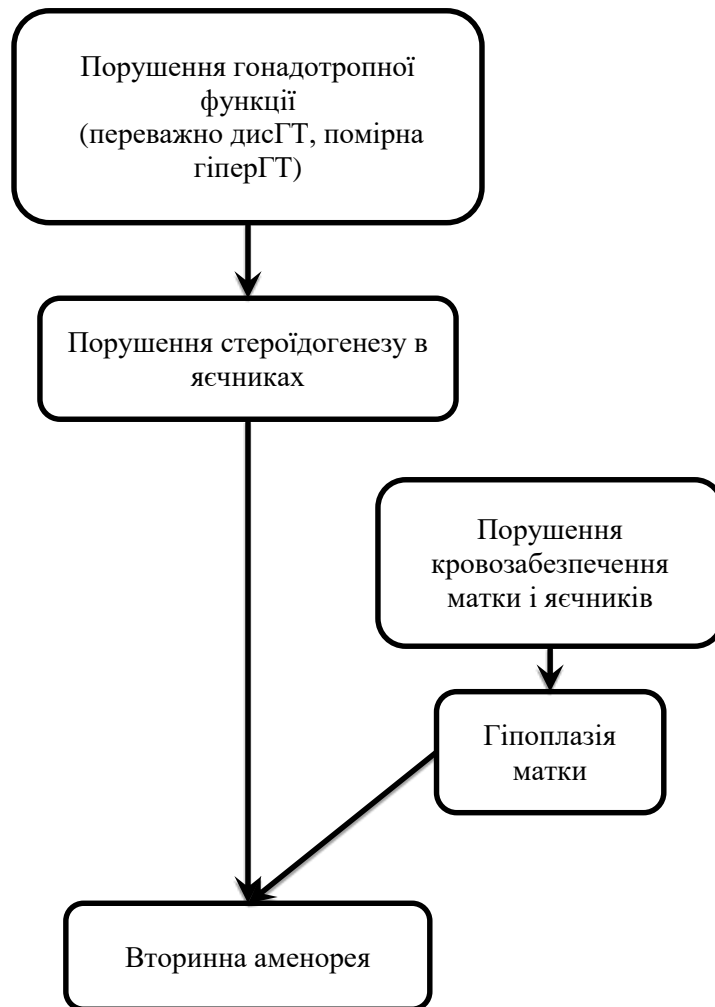


Рис. 5.6. Особливості патогенезу вторинної аменореї у дівчат-підлітків, що виникла відразу після менархе

У ході дослідження встановлено, що патогенетичні механізми формування ВА II мають свої особливості. Слід зазначити, що понад 90 % пацієток з цим клінічним варіантом захворювання обмежували себе в їжі, що призвело до дефіциту маси тіла, яке з'явилося за короткий термін (у 35 %). У цій групі хворих надлишкова маса тіла відзначалась лише у 7 % хворих на ВА III, але ожиріння не зареєстровано ні в жодній пацієнтки.

При характеристиці особливостей гормонального і метаболічного статусу пацієток цієї групи встановлено, що зниження рівня ЛГ або ФСГ спостерігалась у 40 % хворих, а одночасне їх зниження – у 23,3 %. Внаслідок зазначених порушень гіпоестрогенія реєструвалась у кожної третьої пацієтки (у 32,1 %).

Встановлено, що підвищення рівня ССГ спостерігалось у 83,3 % хворих. Можливо, це обумовлено тим фактом, що пацієтки із ВА II мають рівень Ін був нижчим, ніж у дівчат із регулярним менструальним циклом, а у третини з них (29,4 %) рівень інсуліну навіть знаходився на нижній межі норми (до 7 мкМЕ/л). Висока частота підвищеного рівня ССГ у 83,3 % хворих поєднувалась зі зниженням показників ІВЕ. Знижені показники ІФР-1 відзначались майже у половини хворих (у 47,1 %) із зазначеним порушенням менструальної функції, а рівень зниженого рівня Л реєструвався більше ніж у половини пацієток (60,0 %).

При проведенні кореляційного аналізу в цій групі зареєстровано закономірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ЛГ і ФСГ ($r = 0,41$; $p = 0,02$) та між рівнями ФСГ і ПРЛ ($r = 0,42$; $p = 0,02$), ФСГ і Ін ($r = 0,58$; $p = 0,02$). Результати аналізу показали, що характерною особливістю в цій групі пацієток була наявність великої кількості кореляційних зв'язків між Л і гормонально-метаболічними показниками.

Встановлено позитивні кореляційні зв'язки високої щільності між рівнем Л і величиною ІВЕ ($r = 0,72$; $p = 0,04$), Л і ІВТ ($r = 0,82$; $p = 0,01$), Л і ІФР-1 ($r = 0,73$; $p = 0,04$). Відомо, що не менш важливу роль в енергетичній системі регуляції гомеостазу поряд із Л відіграють ІФР-1 і Ін. Дані кореляційного аналізу свідчать про наявність позитивних кореляційних зв'язків між рівнем ІФР-1 і величиною ІВЕ ($r = 0,63$; $p = 0,03$), ІФР-1 і ІВТ ($r = 0,76$; $p = 0,004$) та існування негативного кореляційного зв'язку між ІФР-1 і рівнем ССГ ($r = -0,59$; $p = 0,04$). Зазначені особливості підтверджують вплив Л, Ін і ІФР-1 на стан стероїдогенезу (рис. 5.7).

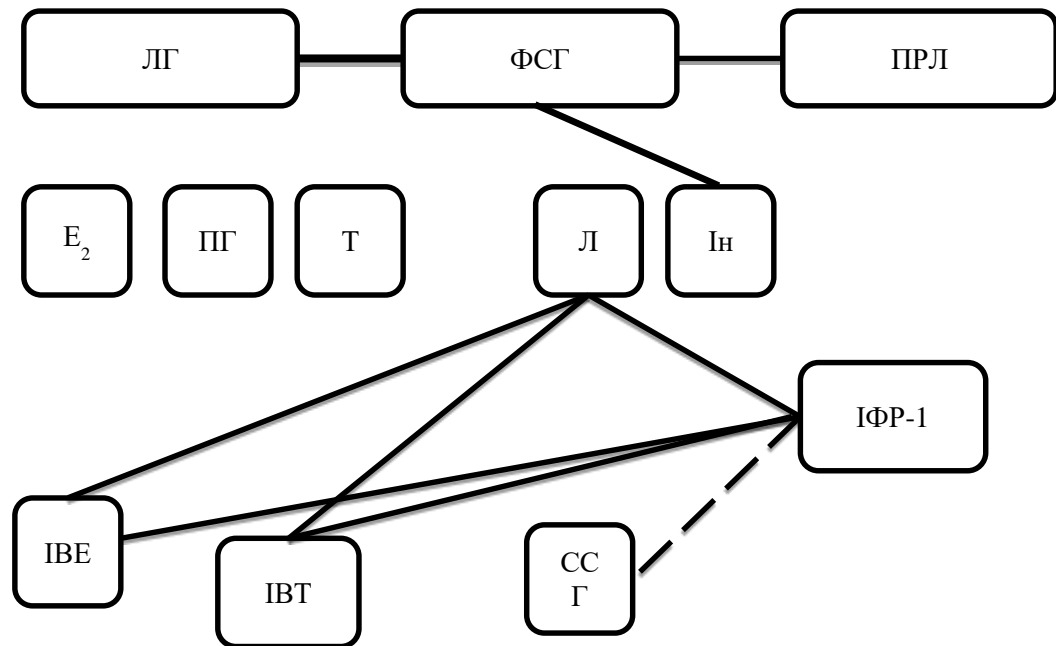


Рис. 5.7. Граф-модель кореляційних зв'язків між гормонально-метаболічними показниками у хворих на вторинну аменорею, що виникла після регулярного менструального циклу

Дані регресійного аналізу підкреслюють, що до основи патогенетичних механізмів формування ВА II належать порушення енергетичного балансу організму, одними з показників стану якого є інсулін, лептин Л і ІФР-1. Так, рівень ФСГ та рівень ІВЕ були асоційовані із рівнем ІФР-1, а рівень ІВТ – із рівнем інсуліну та лептину (рис. 5.8).

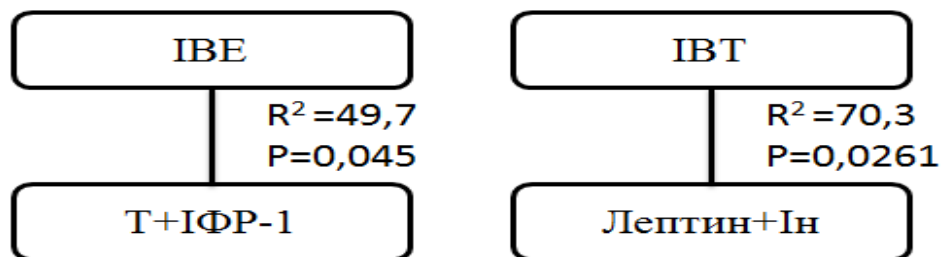


Рис. 5.8. Схема асоціацій між гормонально-метаболічними показниками у хворих на вторинну аменорею, що виникла після регулярного менструального циклу

Факторна модель, запропонована для ВА II, включала в собі 3 фактора і охоплювала 80,7 % від загальної дисперсії (рис. 5.9).



Рис. 5.9. Структура факторної моделі взаємовідносин між гормонально-метаболическими показниками у хворих на вторинну аменорею, що виникла після регулярного менструального циклу

До фактору I, що мав найбільшу вагу – 41,2 %, увійшли показники ІФР-1 та лептину, тому можна вважати, що він відображає стан енергетичного метаболізму. Фактор II, що містив 22,9 % від загальної дисперсії, вказував на значні порушення не лише гонадотропної, але і пролактинсинтезуючої функції гіпофізу. Розташування на різних полюсах показників фактору ЛГ та ФСГ відображало важливу роль дисгонадотропіємії в генезі захворювання у цього контингенту хворих. До фактору III, що охоплював 16,6 % від загальної дисперсії та відображав порушення стероїдогенезу, увійшли показники E₂ та Т. При ультразвуковому і доплерометричному дослідженнях майже у всіх (96 %) пацієнток цієї групи була встановлена гіпоплазія матки різного ступеня вираженості, яка супроводжувалася порушеннями маткового кровотоку. Враховуючи той факт, що дівчата-підлітки даної групи вже мали менструальний вік більше 1 року і ПМФ наступало після тривалого періоду регулярних менструацій, то зменшення розмірів матки, мабуть, можна пов'язати з наявним у них дефіцитом естрогенів на тлі зниження гонадотропної функції гіпофіза та рівнів Л та ІФР-1, в тому числі й при нормальних показниках ІМТ.

Крім того, у хворих на ВА II об'єм матки був асоційований тільки з рівнем пролактину, який, за даними літератури, впливає на чутливість рецепторів до гормонів [403] (рис. 5.10).

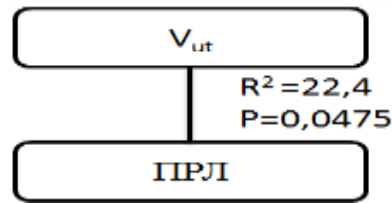


Рис. 5.10. Схема асоціації між об'ємом матки та гормонально-метаболічними показниками у хворих на вторинну аменорею, що виникла після регулярного менструального циклу

Особливості патогенетичних механізмів даного клінічного варіанту ВА представлені на рисунку 5.11.

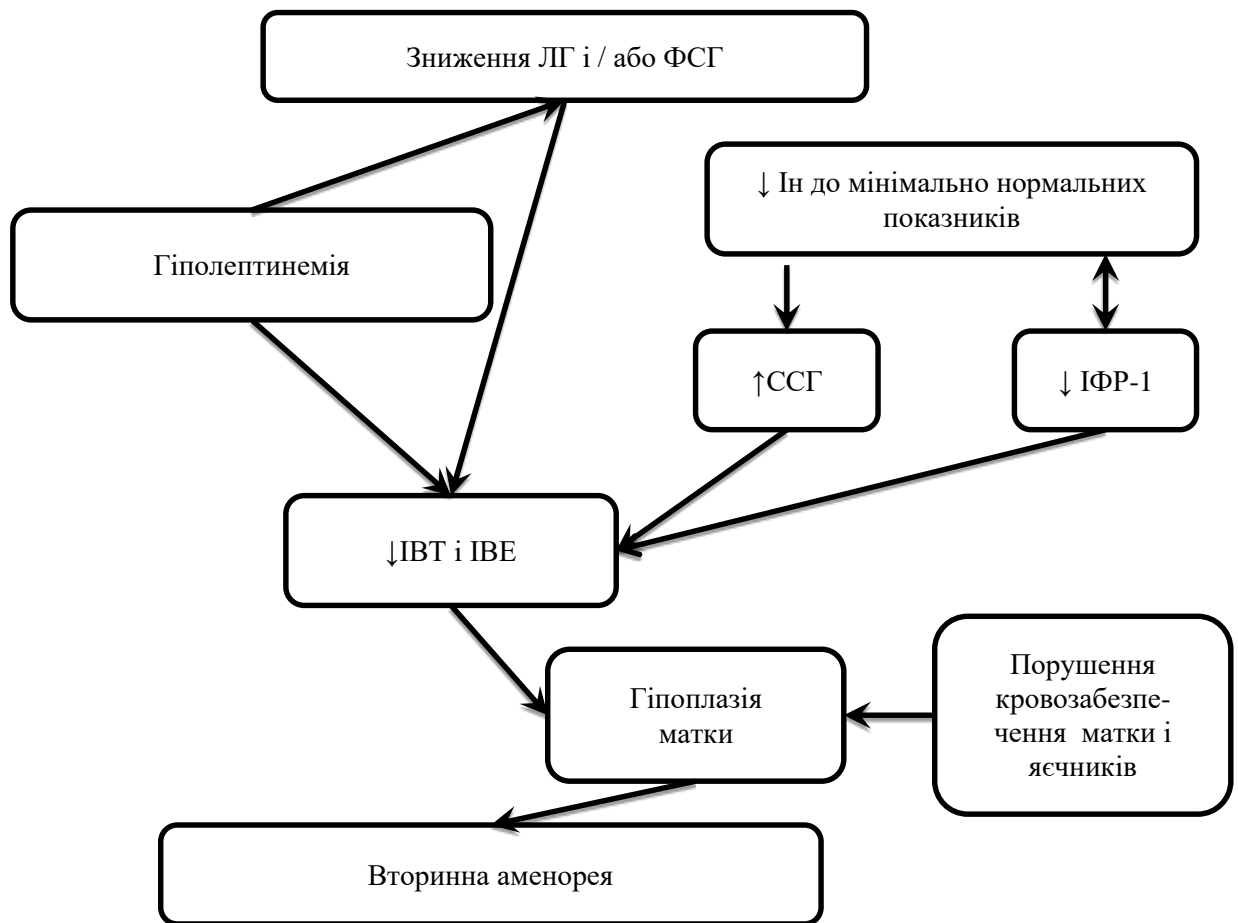


Рис. 5.11. Особливості патогенезу вторинної аменореї у дівчат-підлітків, що виникла після регулярного менструального циклу

При з'ясуванні патогенезу ВА III виявлялися відмінності в механізмах формування патології. Детальний аналіз показав, що серед пацієток із ІМТ, відповідно до нормативних показників, у кожної третьої дівчини мало місце підвищення рівня ФСГ і майже у половини (48%) – ЛГ. У кожної п'ятої пацієтки зі зниженими показниками ІМТ реєструвалася гіпогонадотропінемія (гіпоГТ), і майже у кожної другої (44 %) – ізольоване зниження рівня ЛГ. Слід зазначити, що в цій клінічній групі надлишкова маса тіла та ожиріння реєструвалися втричі частіше, ніж при інших клінічних варіантах ВА. У переважної більшості (70 %) пацієток із надмірною масою тіла та ожирінням спостерігалось підвищення рівня ЛГ, а ІВТ – у 90 % хворих. Отже, у виникненні цього варіанту ВА важливу роль відіграє гіперандрогенний фактор.

При застосуванні кореляційного аналізу встановлено, що в цій групі хворих на відміну від групи пацієток із ВА I, позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ЛГ і ФСГ ($r = 0,38$; $p = 0,003$), який є характерним для здорових дівчат, має більш високу щільність. Кореляційні зв'язки між рівнем ЛГ і величиною ІВЕ ($r = 0,44$; $p = 0,01$), ЛГ і Ін ($r = 0,56$; $p = 0,001$), ФСГ і Ін ($r = 0,40$; $p = 0,03$) також були позитивними.

При з'ясуванні участі Ін і Л в патогенезі ВА III встановлено існування позитивних кореляційних зв'язків середнього ступеня щільності між рівнями Ін і величиною ІВТ ($r = 0,50$; $p = 0,008$), Ін і ІВЕ ($r = 0,50$; $p = 0,004$), Ін і Л ($r = 0,59$; $p = 0,004$), а негативний кореляційний зв'язок – між рівнями Ін і ССГ ($r = 0,49$; $p = 0,009$). Рівень Л корелював з меншим числом показників – зареєстровано позитивні кореляційні зв'язки між рівнем Л і величиною ІВТ ($r = 0,49$; $p = 0,02$), Л і величиною індексу НОМА ($r = 0,60$; $p = 0,04$).

Що стосується інших кореляційних зв'язків, що характеризують зв'язок статевих гормонів з досліджуваними показниками, то виявлено позитивні кореляційні зв'язки середньої щільності між Т і ПРЛ ($r = 0,50$; $p = 0,0002$), E_2 і ІФР-1 ($r = 0,39$; $p = 0,03$), і високого ступеня щільності - між ІВЕ і ІВТ ($r = 0,74$; $p = 0,003$) (рис. 5.12).

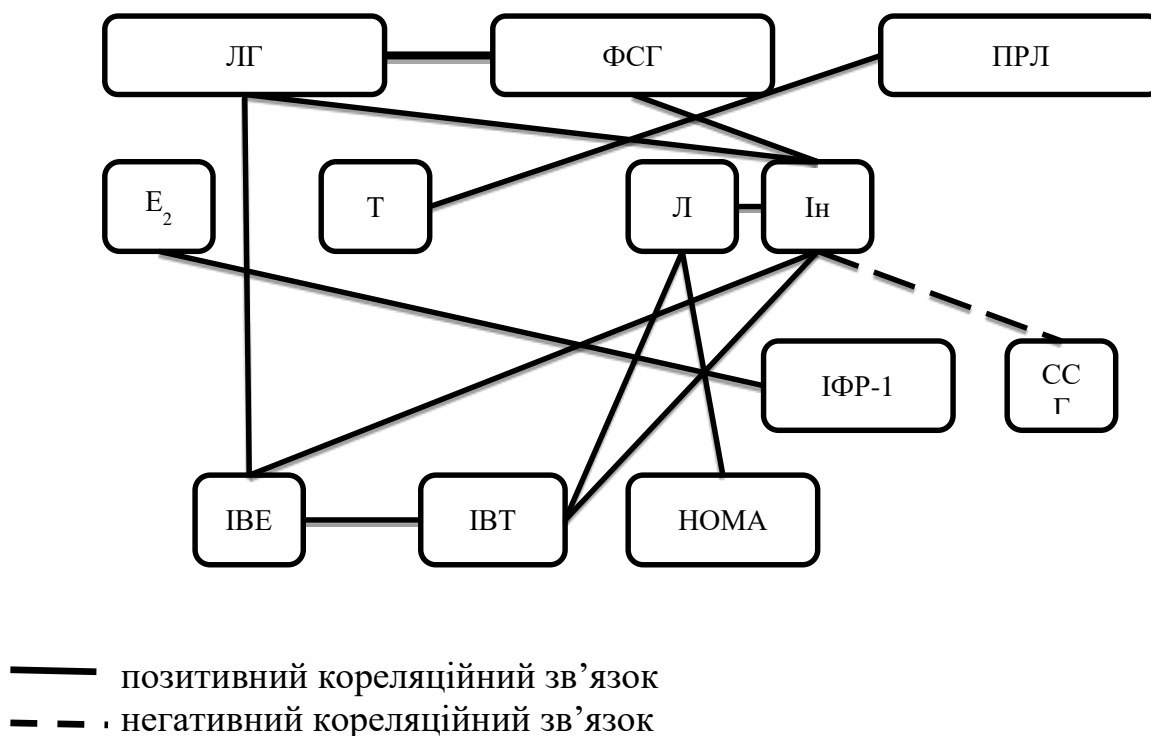


Рис. 5.12. Граф-модель кореляційних зв'язків між гормонально-метаболічними показниками у хворих на вторинну аменорею, що виникла після інших порушень менструальної функції

Аналіз патогенетичних механізмів формування ВА ІІ з урахуванням даних регресійних моделей, представлених на рисунку 5.13, свідчить про участь в детермінації показників рівнів ЛГ та ФСГ, інсуліну та ІФР-1. Це демонструє збереження залежність гонадотропної функції від стану енергетичного балансу.

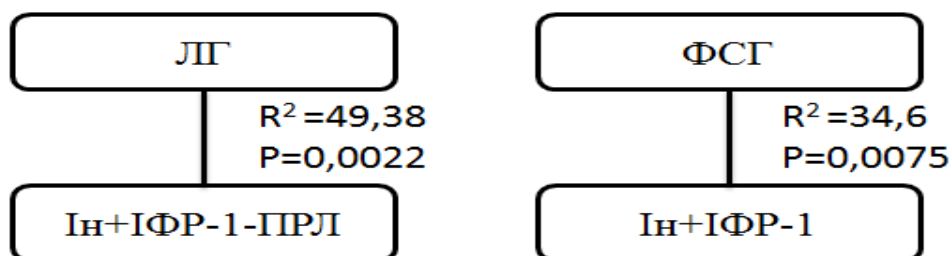


Рис. 5.13. Схема асоціації між гонадотропними гормонами, інсуліном та ІФР-1 у хворих на вторинну аменорею, що виникла після інших порушень менструальної функції

Подальше проведення регресійного аналізу свідчило як про значимість гонадотропінів в забезпеченні стероїдогенезу, так й про важливу роль в цьому процесі Ін і Л (рис. 5.14).

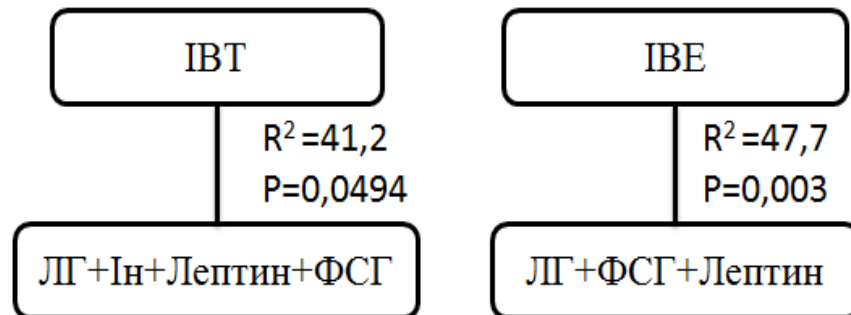


Рис. 5.14. Схема асоціації між статевими гормонами, інсуліном, лептином у хворих на вторинну аменорею, що виникла після інших порушень менструальної функції

Факторна модель, запропонована для ВА ІІІ, включала в собі 3 фактора і охоплювала 74,5 % від загальної дисперсії (рис. 5.15).

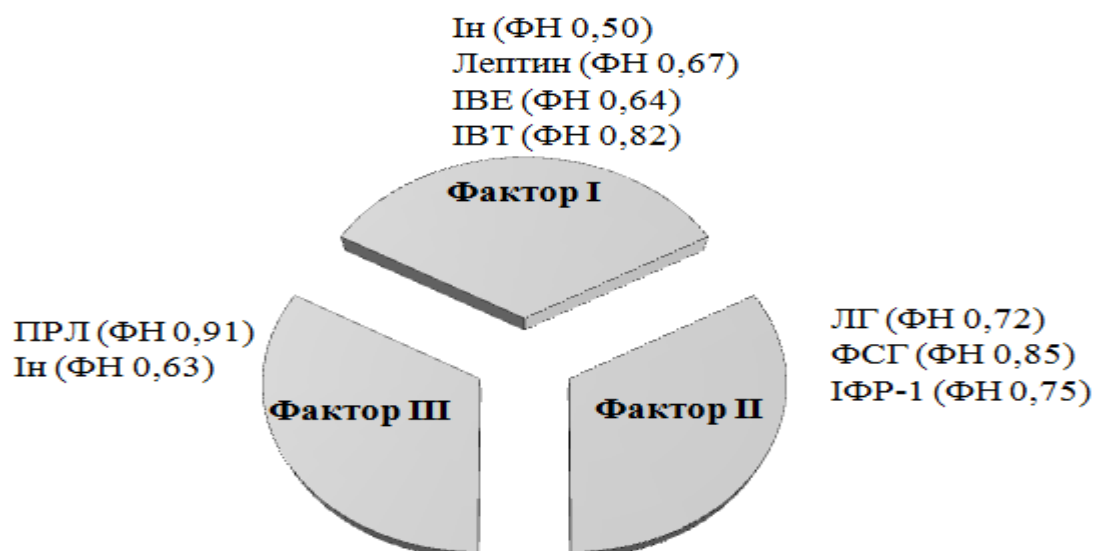


Рис. 5.15. Структура факторної моделі взаємовідносин між гормонально-метаболічними показниками у хворих на вторинну аменорею, що виникла після інших порушень менструальної функції

Фактор I включав в собі більше половини (48,0 %) від загальної дисперсії. Враховуючи високі факторні навантаження інсуліну та ІВТ, і значно менші – ІВЕ, можна припустити наявність передумов для розвитку гіперандрогенії у пацієток із ВА III. Наявність в його складі лептину підтверджує дані про вплив даного гормону на стероїдогенез.

У фактор II, що містить 14,4 % від загальної дисперсії, увійшли показники вмісту ЛГ, ФСГ та ІФР-1. Даний фактор підкреслює значимість показнику стану енергетичного балансу для стану гонадотропної функції гіпофізу.

Важливий вплив інсуліну, як показника енергетичного забезпечення організму у роботі гіпофізу, підкреслює й той факт, що до фактору III, що охоплює 12,1 % загальної дисперсії, увійшли ПРЛ та інсулін.

Наші дані підтверджують літературні відомості про важливу роль Ін у забезпеченні нормальної гонадотропної функції та стероїдогенезу, і, відповідно, в регуляції менструального циклу.

Що ж стосується ролі Л у формуванні як нормальних, так і патологічних взаємовідносинах його зі статевими гормонами, то її важливість підкреслює наявність кореляційної зв'язку з ІВТ. Отже, у формуванні цього клінічного варіанту ВА одна з провідних ролей належить Ін, що може бути пов'язано із зазначеними раніше підвищеними значеннями ІМТ.

При аналізі розмірів матки, за даними УЗД ОМТ, відмічено, що виражена гіпоплазія матки відзначається тільки у 38 % обстежених, що достовірно рідше, ніж при інших клінічних варіантах ВА, і, як правило, поєднується зі зниженням естрогенної насиченості організму за даними КЦГ.

За даними доплерометрії, незважаючи на порушення кровопостачання матки, майже у кожній третій хворій зберігалися кореляційні зв'язки між систолічною швидкістю кровотоку в матковій артерії і об'ємом матки ($r = 0,44$; $p = 0,01$). Отримані дані дозволяють припустити, що незважаючи на важливий внесок маткового фактора у формуванні даного клінічного

варіанту захворювання, у дівчат із ВА ІІІ матка частіше зберігає здатність адекватної реакції на гормональні стимули в порівнянні з хворими дівчатами інших груп. У той же час, тільки у третини хворих на ВА ІІІ пульсаційний індекс, що був розрахований для яєчникових артерій, відповідав нормативним показникам.

Крім того, за даними множинного регресійного аналізу, для цих хворих характерно збереження асоціації між об'ємом матки та рівнем естрадіолу і ІФР-1 (при втраті асоціації із величиною пульсаційного індексу, що був розрахованим для маткової артерії, яка характерна для дівчат із регулярним менструальним циклом) може пояснювати той факт, що більш ніж у третини хворих на ВА ІІІ розміри матки, незважаючи на тривалу затримку менструації, зберігали нормальні розміри (рис. 5.16).

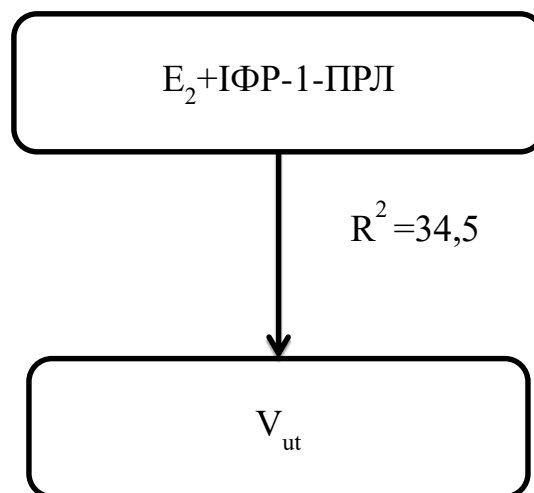


Рис. 5.16. Схема асоціації між об'ємом матки та гормонально-метаболічними показниками у хворих на вторинну аменорею, що виникла після інших порушень менструальної функції

Отримані дані щодо патогенетичних механізмів формування ВАІІІ, можуть бути представлені у вигляді наступної схеми (рис. 5.17).

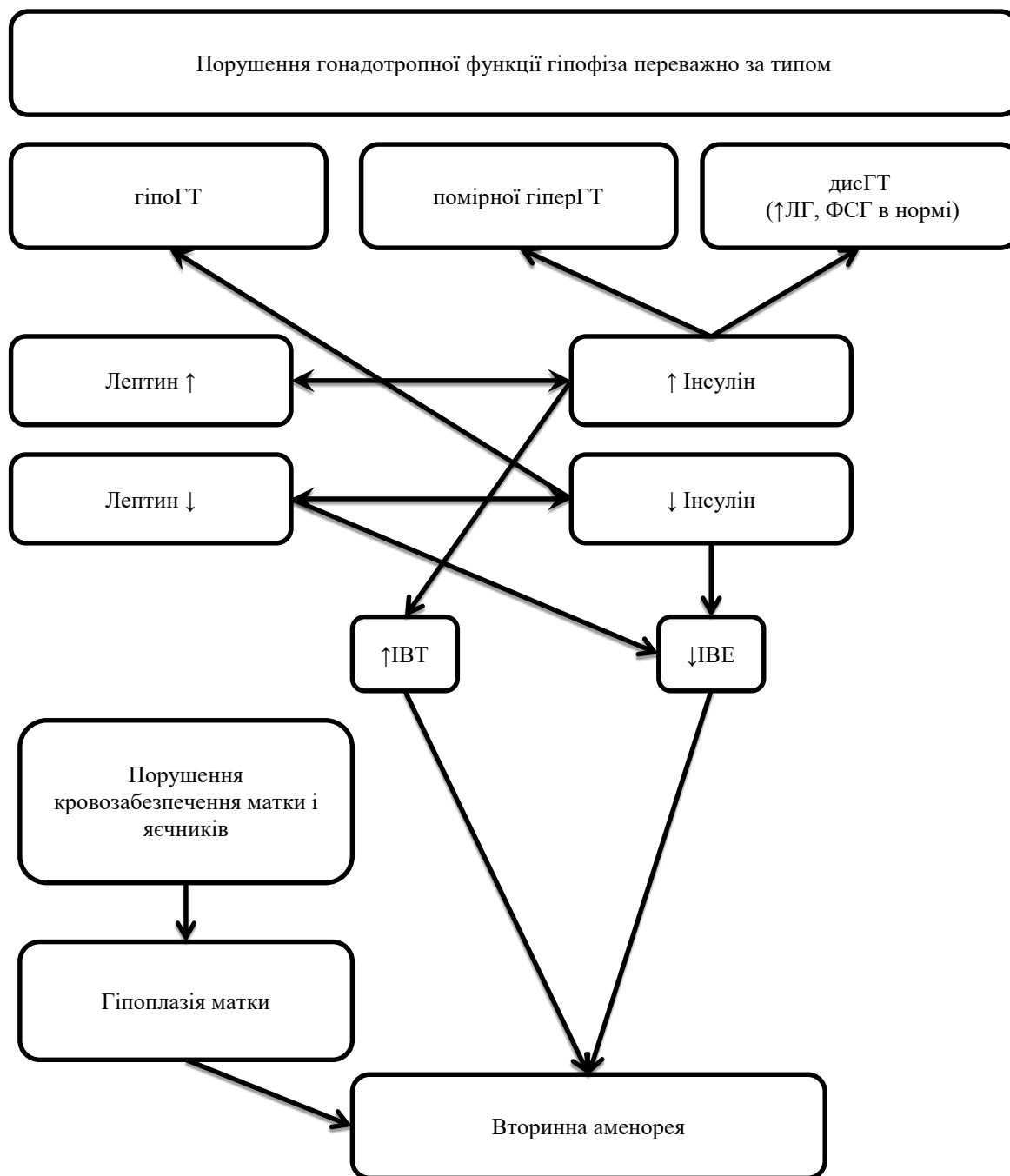


Рис. 5.17. Особливості патогенезу вторинної аменореї у дівчат-підлітків, що виникла після інших порушень менструальної функції

Таким чином, встановлено, що найважливішою патогенетичною ланкою формування ВА у дівчат-підлітків є порушення гонадотропної функції гіпофіза. При цьому, у хворих на ВА і порівняно з пацієнтками з іншими клінічними варіантами ВА, визначено найбільш виражений

дисбаланс гонадотропної і пролактинсинтезуючої функцій гіпофіза, який проявляється послабленням кореляційного зв'язку між ЛГ і ФСГ ($r = 0,27$) і відсутністю зв'язків між рівнем гонадотропінів і пролактину. У дівчат-підлітків із ВА II зберігаються як зв'язки між ЛГ і ФСГ, так і ФСГ і ПРЛ, які, можливо, були сформовані під час тривалого періоду регулярного менструального циклу, що передував настанню ВА, при цьому прямий характер цих зв'язків підкреслює одночасне зниження гонадотропної і пролактинсинтезуючої функції гіпофіза в умовах енергодефіцитного стану, викликаного дотриманням «косметичної дієти» і значними фізичними навантаженнями. Для пацієток із ВА III є характерним збереження кореляційних зв'язків між ЛГ і ФСГ при відсутності таких із ПРЛ.

Встановлено, що при ВА в період пубертату відбуваються значні зміни в комплексі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники. Тільки у пацієток із ВА III, за даними множинного регресійного аналізу, зберігався зв'язок між гонадотропінами і ІВТ та ІВЕ, а також прямий зв'язок між ПРЛ і Т за даними кореляційного аналізу. У дівчат із ВА I зареєстровано тільки слабкий прямий кореляційний зв'язок між ЛГ і ІВТ, а зв'язки гонадотропінів із E2 і ІВЕ, за даними кореляційного і множинного регресійного аналізу, були відсутні. У хворих на ВА II мали місце ще більш виражені зміни – в цій групі кореляційні зв'язки між гонадотропними і статевими гормонами були відсутні, а при проведенні множинного регресійного аналізу виявлялися тільки залежності рівня ІВЕ від рівня Л, та ІСТ – від ФСГ і ІФР-1. У той же час, результати проведеного дослідження підкреслили важливе значення в забезпеченні стероїдогенезу у хворих на ВА I та III лептину, ІФР-I та інсуліну, а у пацієток із ВА II – інсуліну та ІФР-1.

Згідно з результатами дослідження, у більшості дівчат-підлітків із ВА реєструються порушення кровотоку в матковій і яєчникових артеріях, що призводить до гіпоплазії матки. Незалежно від клінічного варіанту ВА, кореляційні зв'язки між її розмірами і рівнем естрадіолу, ІВЕ і ІФР-1 були відсутні. Враховуючи це та дані регресійного аналізу щодо особливостей

асоціації об'єму матки та гормонально-метаболическими показниками, можна припустити порушення в рецепторному апараті матки. Проте, у хворих на ВА III рідше, ніж у пацієток з іншими варіантами ВА, мала місце виражена гіпоплазія матки і був збережений зв'язок між систолічною швидкістю кровотоку в матковій артерії і об'ємом матки. Отримані дані дозволяють припустити, що незважаючи на важливий внесок маткового фактору у формування ВА у хворих на ВА III, у таких пацієток тіло матки частіше зберігає здатність адекватної реакції на гормональні стимули у порівнянні з хворими з інших груп.

Як було показано раніше, у пацієток із ВА II не тільки спостерігався більш низький рівень ІВЕ в порівнянні з пацієтками з іншими клінічними варіантами ВА, але й частота його знижених значень відзначалася вірогідно частіше, що додатково свідчить про важливу роль гіпоестрогенії в розвитку гіпоплазії матки, на відміну від пацієток із ВА I, у яких гіпоестрогенія була тільки у кожній третій пацієтці, а гіпоплазія матки – більше ніж у 80 % обстежених.

Таким чином, встановлено, що наявність клінічних варіантів ВА обумовлена різними патогенетичними механізмами, серед яких найважливішими, поряд з порушеннями гонадотропної, пролактинсинтезуючої функції гіпофіза та стероїдогенезу – можливість матки відповідати на гормональні стимули, порушення кровозабезпечення органів малого таза та метаболічні розбіжності.

Отримані дані демонструють поліморфізм патогенетичних механізмів формування ВА в період пубертату, що визначає деякі відмінності при проведенні лікувально-профілактичних заходів. При призначенні лікування у дівчат із ВА, що виникла після менархе, особливу увагу слід приділяти поряд із регулюючої терапією тривалу стимулюючу терапію. У хворих із дефіцитом маси тіла з групи ВА III і у дівчат із ВА, що виникла після регулярного менструального циклу, до першого лікувального кроку слід відносити заходи для нормалізації ІМТ і рівня лептину. Пацієток із ВА, що почалася після

інших порушень менструального циклу, з нормальним і підвищеним ІМТ необхідно розглядати як особливу групу ризику щодо розвитку гіперандрогенії та формування СПКЯ.

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ВТОРИННОЮ АМЕНОРЕЄЮ

6.1. Особливості вуглеводного обміну у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Не викликає сумнівів наявність тісного зв'язку між функціонуванням репродуктивної системи та вуглеводним обміном [404]. На сьогодні для оцінки його стану широко використовують такі показники, як індекс інсулінорезистентності НОМА та стандартний глюкозотолерантний тест (СГТТ) [405].

Глюкозотолерантний тест застосовується для обстеження хворої дівчини, суть якого полягає у введенні певної дози глюкози для перевірки функції підшлункової залози щодо зниження рівня (глюкози крові) протягом 2 годин після прийому. Його вважають «золотим стандартом» для виявлення патології вуглеводного обміну у зв'язку з тим, що отримані результати є підставою для визначення таких показників як наявність глікемії натще, порушення толерантності до вуглеводів, тип глікемічної кривої, розрахунок коефіцієнтів Рафальського, Бодуена та Сокольникова.

Перший підйом рівня глюкози після введення навантаження відображає силу рефлекторного подразнення симпатичних нервів, що виникає при попаданні глюкози в травний канал. Подальше збільшення концентрації глюкози в крові, зазвичай, пов'язано зі швидкістю всмоктування вуглеводів (обумовленої, зокрема, станом кишкової стінки) і функцією печінки. Низхідна гілка кривої відображає продукцію інсуліну і залежить від функціонального стану парасимпатичної нервової системи і функції підшлункової залози.

Підвищення глікемії натще – стан, при якому концентрація глюкози в крові натщесерце вище нормального рівня, але нижче порогового рівня, що є діагностичним критерієм діабету [406]. Рівень глюкози $\geq 5,6$ ммоль/л мав місце лише у 2,0 % обстежених, рівень глюкози $\geq 6,1$ ммоль/л не зареєстровані в жодної хворої.

Порушення толерантності до вуглеводів, тобто стан, при якому концентрація глюкози в крові через 2 години після прийому 75 грамів перорального навантаження глюкозою вище нормального рівня, але нижче порогового рівня, що є діагностичним критерієм діабету (тобто знаходиться в межах $\geq 7,8$ ммоль/л – $< 11,1$ ммоль/л), не виявлялося в жодної пацієнтки.

Рівень глюкози через 60 хвилин після її прийому достовірно підвищувався порівняно з рівнем натще в усіх групах дівчат із ВА, рівень глюкози через 120 хвилин достовірно знижувався порівняно з другим його виміром тільки у дівчат із групи ВА I і ВА III. Крім того, у хворих на ВА III рівень глюкози через 60 хвилин після навантаження глюкозою був нижчим, ніж у хворих на ВА I і ВА III (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Середні значення СГТГ у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю в залежності від клінічного варіанту захворювання, ммоль/л

ІМТ	n	Рівень глюкози		
		Натщесерце	Після навантаження глюкозою	
			через 60 хвилин	через 120 хвилин
ВА I	25	4,40±0,12	6,12±0,33 ¹⁾	5,1±0,16
ВА II	10	4,01±0,24	4,94±0,29 ²⁾	4,71±0,30
ВА III	15	3,96±0,15	6,0±0,36 ¹⁾	4,71±0,25

Примітка:

- 1) $P < 0,05$ у порівнянні з рівнем через 120 хвилин;
- 2) $P < 0,05$ у порівнянні з рівнем при ВА I та ВА III.

На ці результати могли впливати особливості характеру СГТТ-тесту в залежності від величини ІМТ. Встановлено, що рівень глюкози через 60

хвилин після її прийому достовірно підвищувався в порівнянні з тощаковим незалежно від величини ІМТ. При третьому вимірі глюкози її рівень був нижчим, ніж при другому вимірі, у дівчат із ВА із нормальними та підвищеними показниками ІМТ (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Середні значення СГТТ у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю в залежності від показників індексу маси тіла, ммоль/л

ІМТ	n	Рівень глюкози		
		натщесерце	після навантаження глюкозою	
			через 60 хвилин	через 120 хвилин
нормальний	20	4,17±0,15	5,86±0,35 ¹⁾	4,80±0,19
підвищений	17	4,35±0,14	6,06±0,35 ¹⁾	5,06±0,21
знижений	13	4,10±0,21	5,54±0,43	4,81±0,28

Примітка: $P < 0,05$ у порівнянні з рівнем через 120 хвилин

«Плаский тип» глікемічної кривої мали 40,0 % дівчат із ВА. Однак, його частота залежала лише від клінічного варіанту захворювання і не була пов'язаною із величиною ІМТ (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Частота типів глікемічної кривої у дівчат із вторинною аменореєю, %

Група		n	Тип глікемічної кривої	
			нормальний	плаский
ВА I		25	64,0	36,0
ВА II		10	30,0 ¹⁾	70,0 ²⁾
ВА III		15	73,3	27,7 ²⁾
ІМТ	знижений	13	61,5	38,5
	в нормі	20	55,0	45,0
	підвищений	17	64,7	35,3

Примітки:

- 1) $P_f < 0,05$ у порівнянні із ВА I та ВА III;
- 2) $P_f < 0,05$ у порівнянні із нормальним типом глікемічної кривої.

При ВА I частота нормального та «плаского типів» глікемічної кривої достовірно не відрізнялись, при ВА III нормальний тип в 2,6 рази

реєструвався частіше, ніж «плаский», а при ВА II частота «плаского типу» глікемічної кривої збільшувалася в 2,3 рази порівняно з глікемічною кривою нормального типу. Вважають, що, що ці зміни обумовлені зниженням всмоктувальної здатності кишечника. Можна припустити, що вони пов'язані із високою частотою гастроентерологічної патології у хворих на ВА I, що було показано нами раніше. За даними інших авторів, «плаский тип» глікемічної кривої може бути наслідком гіперінсулінемії, яка перешкоджає підвищенню концентрації цукру в крові при вуглеводному навантаженні. Коефіцієнт Рафальського є показником активності інсулярного апарату. У здорових осіб даний коефіцієнт становить 0,9-1,04, а його збільшення свідчить про порушення обміну вуглеводів. Особливості коефіцієнта Рафальського у дівчат із ВА представлено в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Особливості коефіцієнта Рафальського у дівчат із вторинною аменореєю

Група		n	Коефіцієнт Рафальського			
			M±m	знижений, %	нормальний, %	підвищений, %
В усіх обстежених		50	1,16±0,03	6,0	18,0	76,0
ВА I		25	1,15±0,03	8,0	16,0	76,0 ¹⁾
ВА II		10	1,19±0,07	10,0	10,0	80,0 ¹⁾
ВА III		15	1,19±0,05	0,0	26,0	73,3 ¹⁾
ІМТ	знижений	13	1,18±0,05	7,7	7,7	84,6 ¹⁾
	в нормі	20	1,16±0,04	0,0	25,0	75,0 ¹⁾
	підвищений	17	1,18±0,06	11,8	17,7	70,5 ¹⁾
глікемічна крива	«пласка»	20	1,06±0,03	15,0	30,0	55,0 ¹⁾
	нормальна	30	1,24±0,03 ³⁾	0,0	10,0	90,0 ¹⁾²⁾

Примітки:

- 1) $P < 0,05$ у порівнянні із частотою нормального та зниженого показників;
- 2) $P < 0,05$ у порівнянні із частотою при «пласкому типі» глікемічної кривої;
- 3) $P < 0,05$ у порівнянні із частотою при «пласкому типі» глікемічної кривої.

Визначено, що середнє значення коефіцієнту Рафальського підвищувалося незалежно від клінічного варіанту ВА, величини ІМТ, типу

глікемічної кривої. Рівень даного показника був вищим при нормальному типі глікемічної кривої, ніж при її «пласкому типі», що було обумовлено більшою частотою підвищення коефіцієнту. Звертав на себе увагу й той факт, що середній рівень інсуліну був вищим у хворих із відхиленнями коефіцієнту Рафальського від нормативних показників, ніж у пацієток із ВА з його нормальними значеннями (13,7 мкМЕ/л проти 6,5 мкМЕ/л; $P_u < 0,05$). Коефіцієнт Бодуена характеризує співвідношення всмоктування глюкози і секреції інсуліну. У здорових осіб даний коефіцієнт становить 1,3-1,5, його підвищення вважають порушенням обміну вуглеводів. Особливості коефіцієнта Бодуена у дівчат із ВА представлені в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Особливості коефіцієнта Бодуена у дівчат із вторинною аменоресією, %

Група		n	Коефіцієнт Бодуена			
			M±m	знижений	нормальний	підвищений
В усіх обстежених		50	1,41±0,04	40,0	22,0	38,0
ВА I		25	1,41±0,06	40,0	20,0	40,0
ВА II		10	1,27±0,08	60,0	30,0	10,0 ¹⁾
ВА III		15	1,54±0,10 ⁴⁾	26,7	20,0	53,0
ІМТ	знижений	13	1,39±0,09	30,8	30,8	38,4
	в нормі	20	1,44±0,08	50,0	15,0	35,0
	підвищений	17	1,42±0,07	35,3	23,5	41,2
глікемічна крива	«пласка»	20	1,14±0,03	85,0	10,0	5,0 ³⁾
	нормальна	30	1,61±0,05 ²⁾	6,7	30,0	63,3 ³⁾

Примітки:

- 1) $P_f < 0,05$ у порівнянні із групами з ВА I та ВА III;
- 2) $P < 0,05$ у порівнянні із частотою при «пласкому типі» глікемічної кривої;
- 3) $P_f < 0,05$ у порівнянні зі зниженим коефіцієнтом;
- 4) $P < 0,05$ у порівнянні із ВА II.

Середні значення коефіцієнту Бодуена не залежали від величини ІМТ, однак, нормальні показники коефіцієнту Бодуена відзначались не більше ніж у третини хворих, як правило, за рахунок хворих на ВА I та ВА II. Однак, нормальні значення даного показника були всього у 20-30 % обстежених із

цими клінічними варіантами ВА. Середнє значення коефіцієнту Бодуена при ВА III було збільшено у порівнянні із нормативними показниками, що було обумовлено підвищенням даного показника більш, ніж у половини хворих. Середні значення коефіцієнту Бодуена при ВА III були вищими, ніж при ВА II. Частота підвищення коефіцієнту Бодуена була більшою у хворих на ВА I та ВА III, ніж у пацієток із ВА II.

Звертав на себе увагу факт, що при нормальному типі глікемічної кривої середнє значення коефіцієнту Бодуена було підвищеним у порівнянні із нормативними показниками та у порівнянні зі середніми значеннями коефіцієнту у хворих на ВА з «пласким типом» глікемічної кривої. При нормальному типі глікемічної кривої підвищення коефіцієнту Бодуена мало місце в 12 разів частіше, ніж при «пласкому типі» глікемічної кривої.

Коефіцієнт Сокольникова, підвищення котрого свідчить про порушення співвідношень між резорбцією та утилізацією глюкози, складав в середньому $0,94 \pm 0,03$ та був підвищений тільки у 2 % хворих на ВА.

Таким чином, за даними СГТТ у більшості дівчат-підлітків із ВА (76 %) спостерігалось підвищення коефіцієнту Рафальського, у 40 % хворих на ВА мав місце «плаский тип» глікемічної кривої, у 38 % пацієток було підвищення коефіцієнту Бодуена. В поодиноких випадках реєструвались рівні глюкози $\geq 5,6$ ммоль/л та підвищення індексу Сокольникова. Рівень глюкози $\geq 6,1$ ммоль/л та порушення толерантності до вуглеводів не виявлено в жодної хворої на ВА. Це свідчить про різноманітність стану вуглеводного обміну при даному порушенні менструального циклу.

Наступним етапом було визначення частоти інсулінорезистентності (IP) та її внеску в формування ВА у дівчат-підлітків. Встановлено, що у дівчат із регМЦ величина індексу НОМА і частота IP при підвищених значеннях ІМТ була більшою, ніж при нормальному і зниженому ІМТ.

Значення індексу НОМА відрізнялись в групах з різними клінічними варіантами ВА. Так, частота IP була вищою у пацієток із ВА I і ВА III

порівняно з хворими на ВА II, а величина індексу НОМА – у хворих із ВА I порівняно з дівчатами із ВА II (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Особливості показників стану вуглеводного обміну у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю в залежності від індексу маси тіла

Клінічний варіант ВА		НОМА M±m, Me	Інсуліно- резистентність
			частота, %
ВА I	ІМТ в нормі n = 23	2,46±0,23 2,40 ¹⁾	39,1 ³⁾
	ІМТ підвищений n = 14	3,74±0,51 3,62	57,1 ²⁾
	ІМТ знижений n = 11	2,11±0,52 2,51	9,1
ВА II	ІМТ в нормі n = 15	2,33±0,37 2,10	6,7
	ІМТ знижений n = 10	2,03±0,95 1,26	10,0
ВА III	ІМТ в нормі n = 17	1,78±0,28 1,90 ¹⁾	29,4 ¹⁾
	ІМТ підвищений n = 13	4,61±1,04 3,95 ²⁾	69,2 ²⁾
	ІМТ знижений n = 6	1,72±0,44 1,88	0,0
ГК (ІМТ в нормі) n = 39		2,17±0,23 2,21 ¹⁾	13,1 ¹⁾
ГК (ІМТ підвищений) n = 37		4,38±0,41 3,97 ²⁾	64,8% ²⁾
ГК (ІМТ знижений) n = 8		2,79±0,38 2,86	12,5

Примітки:

- 1) $P_{\varphi} < 0,05$ між групами з підвищеним і зниженим ІМТ;
- 2) $P_{\varphi} < 0,05$ між групами з нормальним і підвищеним ІМТ;
- 3) $P_{\varphi} < 0,05$ в порівнянні з ГК₁; із ВА I зі зниженим ІМТ; і ВА II із нормальним ІМТ.

Це могло бути результатом відмінностей у частоті відхилень ІМТ від нормативних показників при різних клінічних варіантах ВА. Вище було наведено, що при ВА II дефіцит маси тіла реєструвався у 35,4 % обстежених,

що було частіше, ніж при ВА I та ВА III (23,3 % відповідно; $P_{\phi} < 0,05$). Підвищення ІМТ спостерігалось у третини пацієток як із ВА I, так й із ВА III, в той час як в групі із ВА II дані значення ІМТ були зареєстровані лише у 4,2 % пацієток.

Звертав на себе увагу й той факт, що в усіх групах із ВА показники індексу НОМА і частота ІР відповідали таким у дівчат із ГК із відповідними значеннями ІМТ, за винятком пацієток із ВА II з нормальною масою тіла . Ці хворі мали більш низькі показники рівня інсуліну, ніж дівчата із ГК₁, що могло бути результатом того, що переважна більшість з них обмежували себе в їжі, дотримуючись «косметичної дієти».

У хворих із ВА I величина індексу НОМА і частота ІР при підвищених показниках ІМТ була вищою, ніж при його нормальних і низьких значеннях. Слід відзначити, що частота ІР у дівчат з нормальним ІМТ в даній групі значно перевищувала таку у пацієток з цієї ж групи з дефіцитом маси тіла, а також у хворих на ВА II та у дівчат із регМЦ з нормальною масою тіла.

У дівчат із ВА II рівень інсуліну, індексу НОМА, частота гіперінсулінемії та ІР при нормальній масі тіла та її дефіциті не відрізнялися між собою.

У пацієток із ВА III всі перераховані показники стану вуглеводного обміну при підвищеному ІМТ були вищими, ніж при нормальних або знижених його значеннях. Таким чином, отримані нами дані свідчили про залежність ряду показників стану вуглеводного обміну не тільки від ІМТ, але й про тісний зв'язок із гормональними особливостями різних клінічних варіантів ВА. Так, встановлено, що у хворих на ВА із ІР ІВТ був підвищеним у два рази частіше, ніж у пацієток з нормальними значеннями індексу НОМА (рис. 6.1).

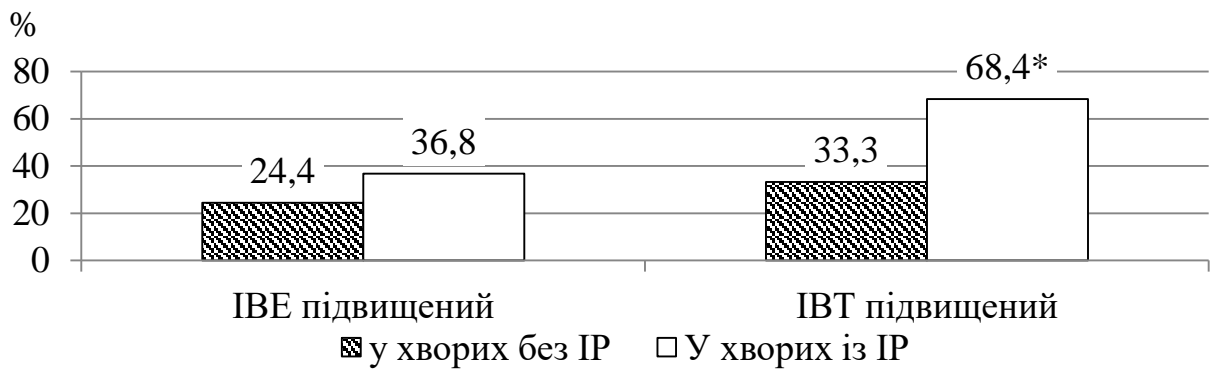


Рис. 6.1. Частота підвищення ІВТ та ІВЕ в залежності від наявності інсулінорезистентності

Частота ІВЕ у хворих на ВА в групах із ІР та без неї достовірно не відрізнялась. Однак, не можна виключити, що ІР у частини обстежених має фізіологічний характер і може бути пов'язаним з необхідністю компенсаторного підвищення інсуліну для забезпечення становлення менструальної функції.

При проведенні кореляційного аналізу для встановлення зв'язків ІР із гормонально-метаболічними показниками та ІМТ визначено їх особливості в залежності від клінічного варіанту захворювання (рис. 6.2).

Так, у хворих на ВА I встановлено наявність позитивних кореляційних зв'язків середньої щільності із величиною ІМТ ($r = 0,45$; $p < 0,015$), рівнями ІВТ ($r = 0,59$; $p < 0,0002$), та ПРЛ ($r = 0,40$ $p < 0,0337$). В той час як у хворих на ВА II було зареєстровано лише наявність позитивного кореляційного зв'язку середньої щільності із величиною ІФР-1 ($r = 0,54$; $p < 0,045$). Найбільше число кореляційних зв'язків визначено у дівчат із ВА III. Як і при ВА I, визначено наявність позитивних кореляційних зв'язків середньої щільності із рівнями ІВТ ($r = 0,45$; $p < 0,0273$) та ПРЛ ($r = 0,4$ $p < 0,0462$). Крім того, зареєстровано позитивний кореляційний зв'язок між високою щільністю та рівнем ІВЕ ($r = 0,68$; $p < 0,0009$) і негативний кореляційний зв'язок між високою щільністю та рівнем ССГ ($r = 0,68$; $p < 0,0009$).

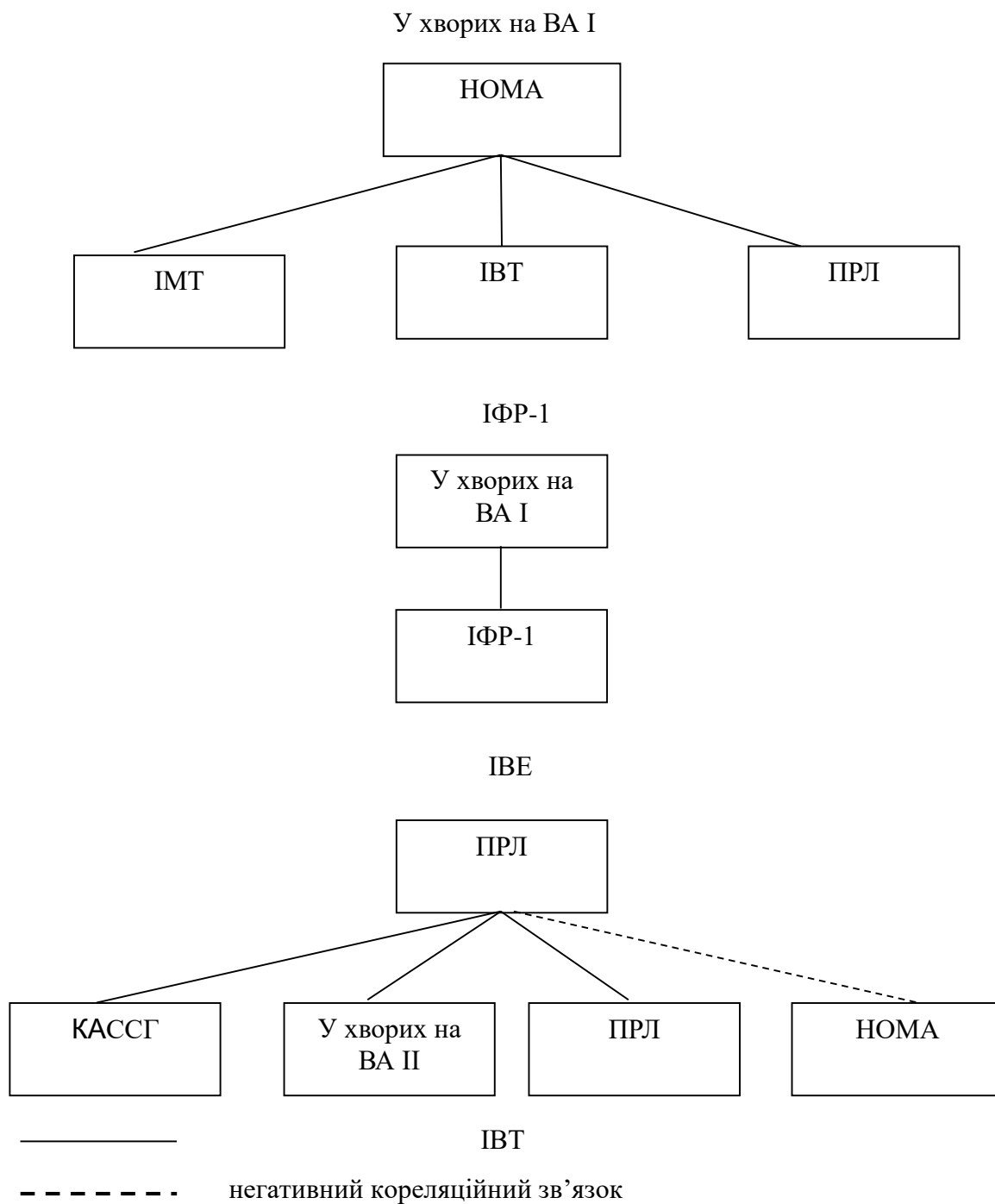
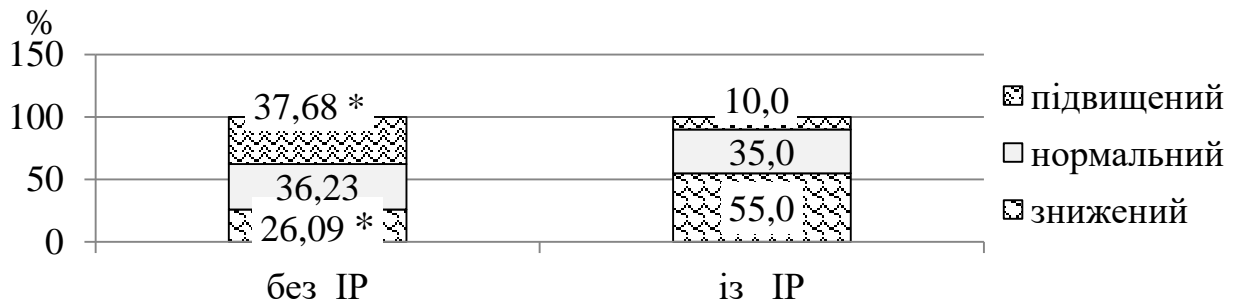


Рис. 6.2. Граф-модель кореляційних зв'язків між гормонально-метаболічними показниками у хворих на вторинну аменорею

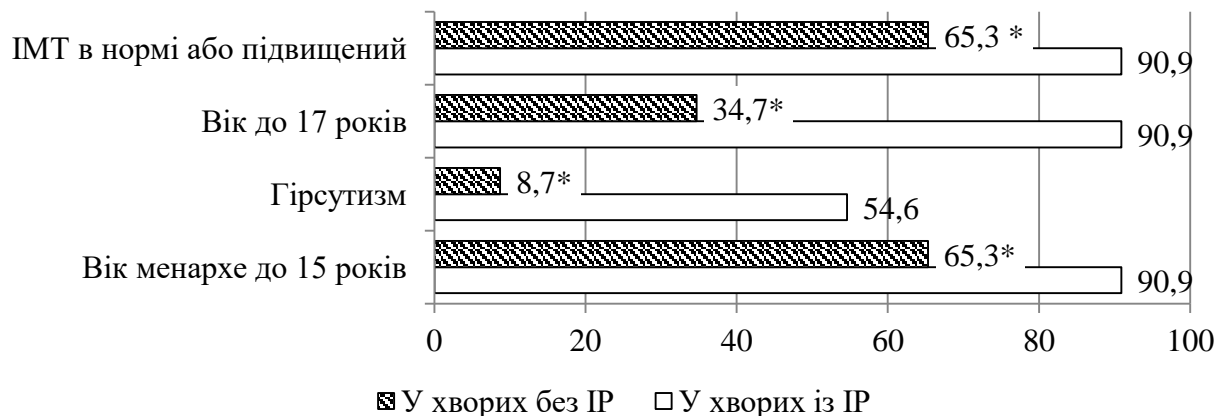
Як свідчать дані, представлені на рисунку 6.3, у хворих із ІР знижені значення ССГ виявлялися в два рази частіше, а підвищені – майже в 3,5 разів рідше, ніж у дівчат із нормальними значеннями індексу НОМА.



* – $P_f < 0,05$ у порівнянні з хворими на ВА з інсулінорезистентністю

Рис. 6.3. Частота хворих із різними рівнями ССГ в залежності від наявності інсулінорезистентності

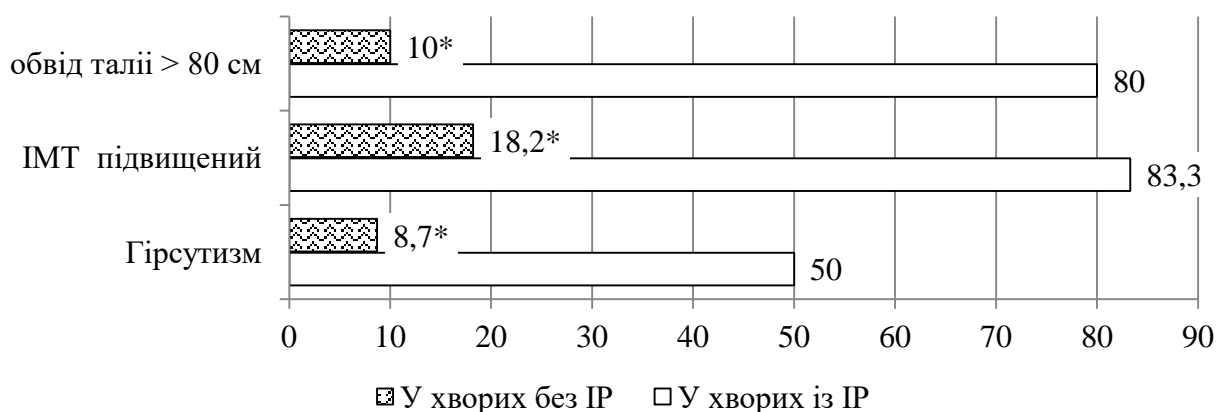
Було встановлено різну частоту ряду клінічних ознак в залежності від наявності або відсутності ІР. Так, у пацієток із ВА I із ІР частіше були нормальні або підвищені показники ІМТ, вік до 17 років, прояви гірсутизму та вік менархе до 15 років (рис. 6.4).



* – $P_f < 0,05$ у порівнянні з хворими на ВА з інсулінорезистентністю

Рис. 6.4. Особливості клінічних ознак у хворих на вторинною аменореєю, що виникла відразу після менархе, в залежності від наявності інсулінорезистентності

У хворих на ВА II не виявлено особливостей у клінічних ознаках в залежності від наявності ІР. У дівчат із ВА III із ІР частіше спостерігалось збільшення співвідношення ОТ/ОБ, підвищення ІМТ та прояви гірсутизму (рис. 6.5).



* – $P < 0,05$ у порівнянні з хворими на ВА з інсулінорезистентністю

Рис. 6.5. Особливості клінічних ознак у хворих на вторинною аменореєю, що виникла після інших порушень менструальної функції, в залежності від наявності інсулінорезистентності

Враховуючи високу частоту ІР у хворих на ВА I та ВА III, було створено прогностичні таблиці для визначення порушення вуглеводного обміну для визначення контингенту високого ризику виникнення ІР. Критерії прогнозування інсулінорезистентності у дівчат із ВА I наведено в таблиці 6.7.

Таблиця 6.7.

Критерії прогнозування інсулінорезистентності у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, що виникла відразу після менархе

Ознака	Градація	ПК	Інформативність
Вік до 17 років	є	+4,2	3,58
	немає	-8,5	
Гірсутизм	є	+8,0	2,53
	немає	-3,0	
ІМТ в нормі або підвищений	є	+1,4	0,93
	немає	-5,8	
Вік менархе до 15 років	є	+1,4	0,90
	немає	-5,7	
Тривалість ВА менше 7 місяців	є	+6,3	0,48
	немає	-0,7	
Кольпоцитограма із переважною більшістю клітин парабазального та базального шарів вагінального епітелію	є	+2,5	0,53
	немає	-1,9	

Критерії прогнозування інсулінорезистентності у дівчат із ВА ІІІ наведено в таблиці 6.8.

Таблиця 6.8.

Критерії прогнозування інсулінорезистентності у дівчат із вторинною аменореєю, що виникла після інших порушень менструальної функції

Ознака	Градація	ПК	Інформа- тивність
Обвід талії > 80 см	є немає	+9,0 -6,5	5,44
ІМТ підвищений	є немає	+6,6 -6,9	4,5
Гірсутизм відсутній	є немає	+3,9 -3,4	1,44

Для оцінки прогнозу виконується послідовне підсумовування прогностичних коефіцієнтів. Сума балів від (+13) – свідчить про високу вірогідність існування ІР, сума менше (–13) балів – про низьку ймовірність її розвитку.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать не лише про зв'язок ІР із величиною ІМТ, але й із клінічним варіантом ВА. Про це свідчать різна частота ІР, особливості кореляційних зв'язків між величиною індексу НОМА із ІМТ та гормонально-метаболічними показниками, особливості клінічних ознак при наявності та відсутності ІР у дівчат із різними клінічними варіантами ВА.

6.2. Особливості ліпідного спектру крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

У літературних джерелах все частіше висловлюється думка про те, що порушення менструальної функції у дівчат-підлітків можна розглядати як складову частину метаболічного синдрому [407] та фактору ризику виникнення в подальшому серцево-судинних захворювань. Багато

дослідників підкреслюють високу частоту порушень ліпідного обміну у жінок репродуктивного віку із РМФ [408, 409].

Разом з тим, ліпіди відіграють важливу роль у функціонуванні жіночої репродуктивної системи. Холестерин, транспортними формами якого є ХС ЛПВЩ і ХСЛПНЩП, необхідний для вироблення естрадіолу, прогестерону і тестостерону. Тригліцериди виконують структурну і енергетичну функції [410]. Як показали результати дослідження, рівні ЗХС і ТГ при різних клінічних варіантах ВА суттєво не відрізнялися. Водночас, як показано в таблиці 6.9, рівень ХСЛПВЩ при ВА III був нижчим, ніж при ВА I, рівень ХСЛПНЩ – вищим при ВА I, ніж при ВА II, а величина КА при ВА II – нижчою, ніж при ВА III.

Таблиця 6.9

Особливості показників ліпідного обміну у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Ознака		ВА I	ВА II	ВА III
		n = 36	n= 15	n= 31
ЗХС, ммоль/л	M±m	4,19±0,11	4,04±0,22	4,33±0,15
	Me	4,2	3,90	4,6
	SD	0,67	0,70	0,85
ХСЛПВЩ, ммоль/л	M±m	1,40±0,06	1,31±0,13	1,31±0,06
	Me	1,33	1,31	1,26 ¹⁾
	SD	0,39	0,41	0,31
ХСЛПНЩ, ммоль/л	M±m	2,38±0,09	2,38±0,27	2,64±0,14
	Me	2,39 ²⁾	2,16	2,88
	SD	0,52	0,85	0,78
ТГ, ммоль/л	M±m	0,92±0,07	0,78±0,08	0,85±0,10
	Me	0,79	0,88	0,71
	SD	0,40	0,24	0,58
КА, у.о.	M±m	2,12±0,11	1,93±0,20	2,49±0,15
	Me	2,01	2,00 ³⁾	2,5
	SD	0,67	0,63	0,84

Примітки:

- 1) $P_u < 0,05$ у порівнянні із аналогічними показниками в групах із ВА I;
- 2) $P_u < 0,05$ у порівнянні із аналогічним показником в групі із ВА II;
- 3) $P_u < 0,05$ у порівнянні із аналогічним показником в групі із ВА III.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено кореляційні зв'язки між ІМТ, показниками ліпідного обміну та гормонально-метаболічними показниками. В групі ВА I було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між величиною ІМТ і рівнем ТГ ($r = 0,41$, $p = 0,02$), рівнем Т і вмістом у крові ХСЛПНЦ ($r = 0,42$, $p = 0,01$), а також негативний кореляційний зв'язок між рівнем ССГ і рівнем ТГ ($r = - 0,5$, $p = 0,003$) (рис. 6.6).

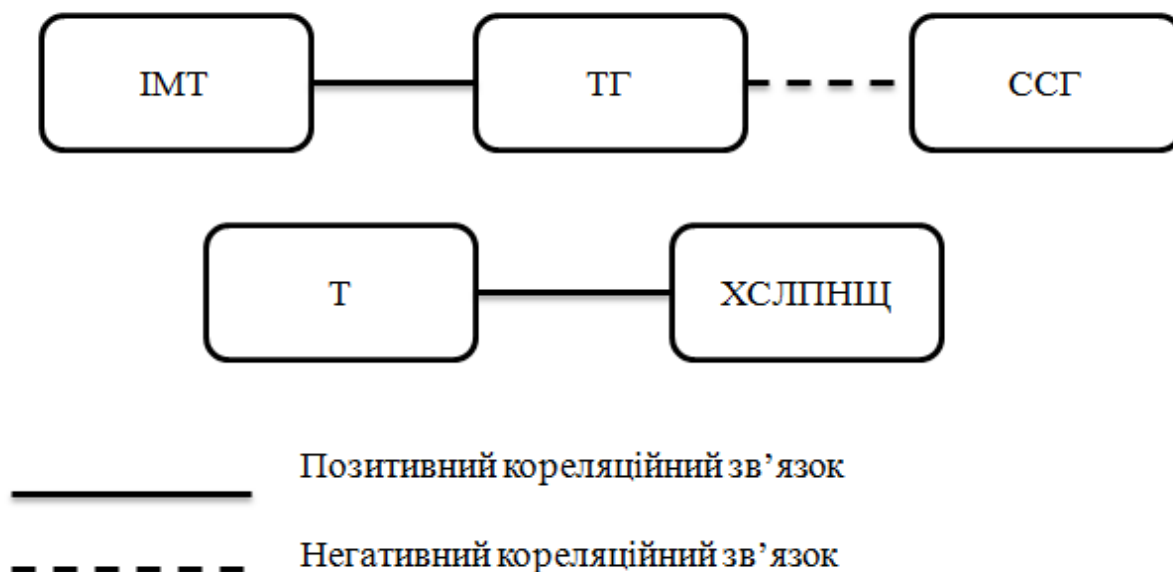


Рис. 6.6. Граф-модель кореляційних зв'язків між індексом маси тіла та гормонально-метаболічними показниками у хворих на вторинну аменорею, що виникла одразу після менархе

У дівчат із ВА II визначено відсутність кореляційних зв'язків між показниками ліпідного обміну з ІМТ та іншими гормонально-метаболічними показниками.

Граф-модель кореляційних зв'язків між ІМТ та гормонально-метаболічними показниками у хворих на ВА III представлено на рисунку 6.7. У хворих на ВА II спостерігалася більша кількість кореляційних зв'язків ІМТ і показників ліпідного обміну, ніж при інших клінічних варіантах ВА. Так, мали місце позитивні кореляційні зв'язки між величиною ІМТ і рівнем ТГ ($r = 0,47$, $p = 0,02$), величиною ІМТ і значеннями КА ($r = 0,50$, $p = 0,01$) і негативний кореляційний зв'язок – між величиною ІМТ і рівнем ХС ЛПВЦ

($r = -0,50$, $p = 0,01$). Крім того, рівень інсуліну корелював із величиною КА ($r = 0,43$, $p = 0,03$).

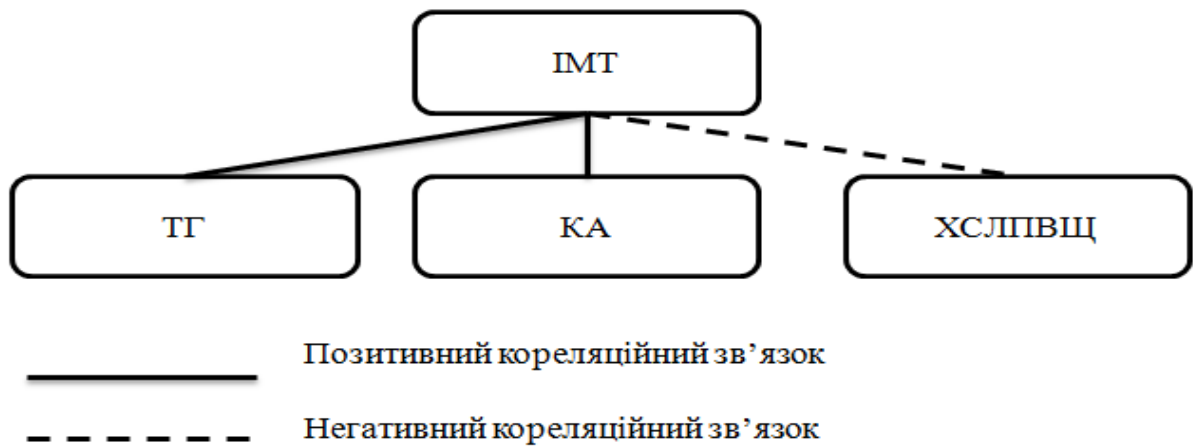


Рис. 6.7. Граф-модель кореляційних зв'язків між індексом маси тіла та гормонально-метаболічними показниками у хворих на вторинну аменорею, що виникла після інших порушень менструальної функції

Нами проведено вивчення показників ліпідного обміну у дівчат із ВА в залежності від величини ІМТ, для чого окремо були виділені групи ВА₁ – із дефіцитом маси тіла, ВА₂ – із ІМТ, що відповідає віковим нормативам та ВА₃ – із надлишковою масою тіла та ожирінням.

Як показали результати дослідження, рівні досліджуваних показників ліпідного спектру у хворих на ВА не відрізнялись від даних, отриманих у дівчат із реГМЦ із відповідними значеннями ІМТ.

Встановлено, що ЗХС і ХСЛПВЩ як у всіх групах порівняння, так і у хворих на ВА з різними показниками ІМТ не відрізнялися між собою (табл. 6.10). В той же час рівень ХСЛПВЩ у сироватці крові був нижчим при ВА₃, ніж при ВА₁. Рівень ТГ у пацієток із ВА був меншим при нормальних і знижених значеннях ІМТ, ніж при надмірній масі тіла та ожирінні. Величина КА при ВА₃ була достовірно вищою ($P_u < 0,05$), ніж при ВА₂.

Таблиця 6.10.

Особливості показників ліпідного спектру крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю в залежності від величини індексу маси тіла

Ознака		ГК, ІМТ знижений	ГК, ІМТ в нормі	ГК, ІМТ підвищений
		n = 6	n = 68	n = 27
ЗХС	M±m	4,06±0,51	4,35±0,10	4,21±0,14
	Me	3,80	4,30	4,2
	SD	1,25	0,81	0,75
ХСЛПВЩ	M±m	1,55±0,13	1,38±0,04	1,32±0,06
	Me	1,55	1,34	1,29
	SD	0,31	0,29	0,29
ХСЛПНЩ	M±m	2,12±0,51	2,57±0,09	2,42±0,13
	Me	1,88	2,43	2,4
	SD	1,24	0,77	0,67
ТГ	M±m	0,87±0,22	0,87±0,05	1,04±0,08
	Me	0,66	0,81	0,92
	SD	0,55	0,39	0,41
КА	M±m	1,78±0,22	2,24±0,09	2,27±0,13
	Me	1,69	2,22	2,3
	SD	0,54	0,71	0,69
Ознака		ВА ₁ ІМТ знижений	ВА ₂ ІМТ в нормі	ВА ₃ ІМТ підвищений
		n = 17	n = 40	n = 20
ЗХС	M±m	4,31±0,16	4,25±0,13	4,13±0,16
	Me	4,30	4,20	4,30
	SD	0,67	0,80	0,72
ХСЛПВЩ	M±m	1,45±0,06	1,38±0,06	1,22±0,07
	Me	1,40	1,29	1,18 ¹⁾
	SD	0,24	0,41	0,31
ХСЛПНЩ	M±m	2,54±0,14	2,51±0,11	2,38±0,15
	Me	2,87	2,45	2,45
	SD	0,59	0,73	0,69
ТГ	M±m	0,73±0,07	0,79±0,05	1,16±0,15
	Me	0,61	0,69	1,03 ¹⁾
	SD	0,28	0,32	0,69
КА	M±m	2,02±0,14	2,14±0,10	2,64±0,21
	Me	1,99	2,04	2,48 ²⁾
	SD	0,57	0,66	0,94

Примітка.

- 1) $P_u < 0,05$ в порівнянні із ВА₁ і ВА₂;
- 2) $P_u < 0,05$ в порівнянні із ВА₁.

Також проводилося вивчення показників ліпідного обміну у пацієнток із ВА в залежності від наявності або відсутності ІР. Встановлено, що в групах хворих на ВА з нормальними і підвищеними значеннями індексу НОМА відрізнялися тільки рівні ТГ – дівчата з величиною зазначеного індексу, що перевищував 3,5, характеризувалися більш високими значеннями рівня ТГ (1,01 ммоль/л проти 0,71 ммоль/л $P_u < 0,05$). Відомо, що рівень інсуліну має істотний вплив на вміст у сироватці крові ССГ. У хворих на ВА з підвищенням індексу НОМА рівень ССГ був нижчим, ніж у дівчат із ВА без ІР (34,0 нмоль/л проти 58,0 нмоль/л, $P_u < 0,05$). В літературі широко висвітлено результати досліджень, в яких показано, що зміна рівня ССГ є маркером змін атерогенної спрямованості ряду показників ліпідного обміну [411]. При проведенні вивчення рівнів показників ліпідного обміну встановлено, що рівні ХСЛПВЩ та ТГ залежали від рівня ССГ (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

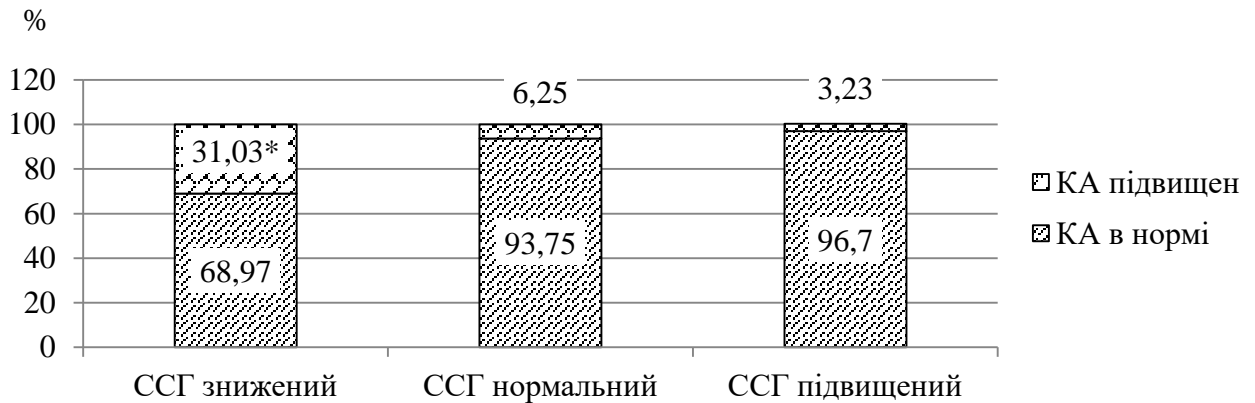
Особливості показників ліпідного обміну при різних рівнях ССГ

Ознака		Рівень ССГ знижений	Рівень ССГ в нормі	Рівень ССГ підвищений
		n = 29	n = 26	n = 21
ЗХС, ммоль/л	M±m	4,11±0,14	4,17±0,14	4,48±0,17
	Me	4,30	4,25	4,70
	SD	0,76	0,70	0,78
ХСЛПВЩ, ммоль/л	M±m	1,28±0,06	1,32±0,05	1,49±0,11
	Me	1,21	1,33	1,40*
	SD	0,32	0,23	0,50
ХСЛПНЩ, ммоль/л	M±m	2,36±0,14	2,48±0,12	2,66±0,15
	Me	2,38	2,55	2,88
	SD	0,75	0,59	0,69
ТГ, ммоль/л	M±m	1,04±0,12	0,81±0,06	0,71±0,05
	Me	0,95	0,70	0,69*
	SD	0,64	0,32	0,24
КА, у.о.	M±m	2,44±0,18	2,17±0,12	2,06±0,12
	Me	2,35	2,06	1,99
	SD	0,96	0,61	0,56

Примітка.

* – $P_u < 0,05$ у порівнянні із показником при зниженому рівні ССГ.

Встановлено, що при зниженому рівні ССГ величина КА, що перевищує 3, яка свідчить про атерогенну спрямованість ліпідного спектру крові, реєструвалася в п'ять разів частіше, ніж при нормальному рівні ССГ і майже в 10 разів частіше, ніж при підвищеному рівні ССГ (рис. 6.8).



* – $P < 0,05$ у порівнянні з хворими на ВА з нормальним та підвищеним рівнем ССГ

Рис. 6.8. Частота рівнів коефіцієнту атерогенності у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю в залежності від рівня сексстероїдзв'язуючого глобуліну

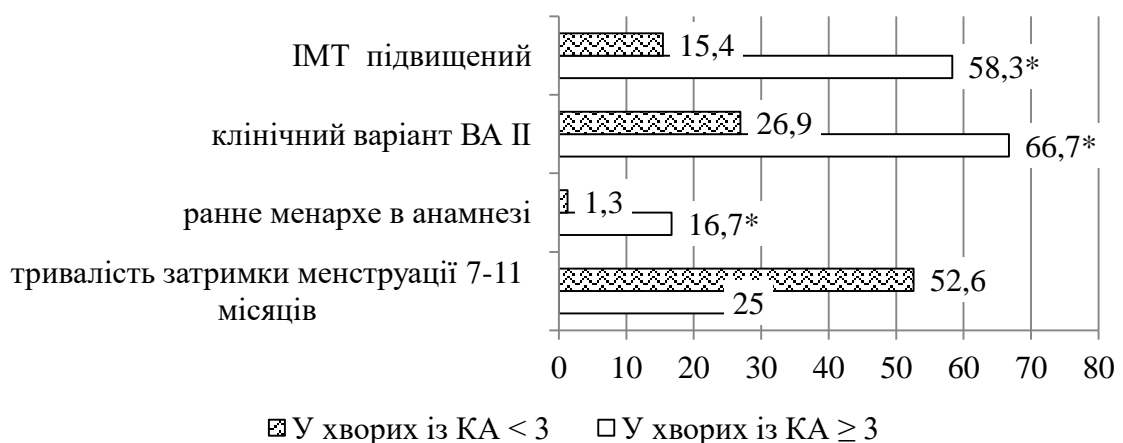
Підвищення співвідношення ОТ/зріст, яке свідчить про наявність ризику виникнення кардіоваскулярних порушень, спостерігалось у 6,6 % хворих на ВА, однак серед пацієток із підвищеним ІМТ підвищення даного співвідношення було майже у кожній третій хворій (у 27,7 %). Слід відмітити наявність позитивного кореляційного зв'язку між величиною співвідношення ОТ/зріст та КА ($r = 0,26$; $p < 0,05$).

Нами було проаналізовано частоту відхилень ліпідного спектру крові, які відповідають критеріям метаболічного синдрому [412]. При нормальних і знижених значеннях ІМТ частота зниження рівня ХСЛПВЩ, підвищення ТГ і КА мали приблизно однакові значення – 6,3%, 2,0% і 5,1% відповідно. У дівчат з надмірною масою тіла та ожирінням частота зниження рівня ХСЛПВЩ як при ВА, так й при регулярному менструальному циклі була однаковою (37,0% у дівчат із ГК₃ і 38,8% у хворих із ВА₃). Рівень ТГ, що

відповідає критеріям метаболічного синдрому, у дівчат із ІМТ, що перевищує вікові нормативи, незалежно від стану менструальної функції, спостерігався у 11,5 % обстежених.

Підвищений КА реєструвався лише у 17,9 % дівчат із ГК із надмірною вагою, у хворих із ВА₃ підвищення КА реєструвалося в два рази частіше – в 40,0 % випадків ($P_f < 0,05$). Імовірність виникнення атерогенних дисліпопротеїдемій відповідно до величини ОШ становила 8,83 для дівчат із ВА і ІМТ, що перевищувало вікові нормативи і 3,18 – для дівчат із надмірною масою тіла та ожирінням з регулярним менструальним циклом. Це свідчить про те, що поєднання ожиріння або надлишкової маси тіла із ВА більше ніж у два рази збільшує ймовірність виникнення атерогенних дисліпопротеїдемій у порівнянні із дівчатами із надмірною масою тіла та ожирінням, але із регулярними менструаціями.

Було проаналізовано частоту різних клінічних ознак у дівчат із ВА в залежності від наявності або відсутності підвищення КА. Встановлено, що серед хворих із підвищенням КА частіше виявлялися дівчата із підвищеним ІМТ, із ВА, що виникла після інших ПМФ, хворих із раннім менархе в анамнезі, і більш рідко – із затримкою менструації протягом 7-11 місяців, ніж серед хворих із нормальною величиною КА (рис. 6.9).



*- $P_f < 0,05$ у порівнянні із хворими без підвищення КА

Рис. 6.9. Особливості клінічних ознак у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю в залежності від величини коефіцієнту атерогенності

Отримані результати використовували для розробки прогностичної таблиці. Критерії прогнозування підвищення коефіцієнту атерогенності наведено в таблиці 6.12.

Таблиця 6.12

Критерії прогнозування підвищення коефіцієнту атерогенності у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Ознака	Градація	ПК	Інформативність
ІМТ підвищений	є	+5,79	1,91
	немає	-3,08	
Клінічний варіант ВА III	є	+3,94	1,46
	немає	-3,41	
Раннє менархе в анамнезі	є	+11,10	0,91
	немає	-0,74	
Тривалість ВА менше 7 місяців або більше 11 місяців	є	+1,99	0,72
	немає	-3,23	

Для оцінки прогнозу виконується послідовне підсумовування прогностичних коефіцієнтів. Сума балів від (+13) – свідчить про високу вірогідність існування підвищеного КА, сума менше (-13) балів – про низьку ймовірність підвищення КА.

Таким чином, результати дослідження підтверджують наявність зв'язку між окремими показниками ліпідного спектра крові та обміну вуглеводів у дівчат-підлітків не тільки з величиною індексу маси тіла, але й з характером менструального циклу. Це було підтверджено результатами дискримінантного аналізу.

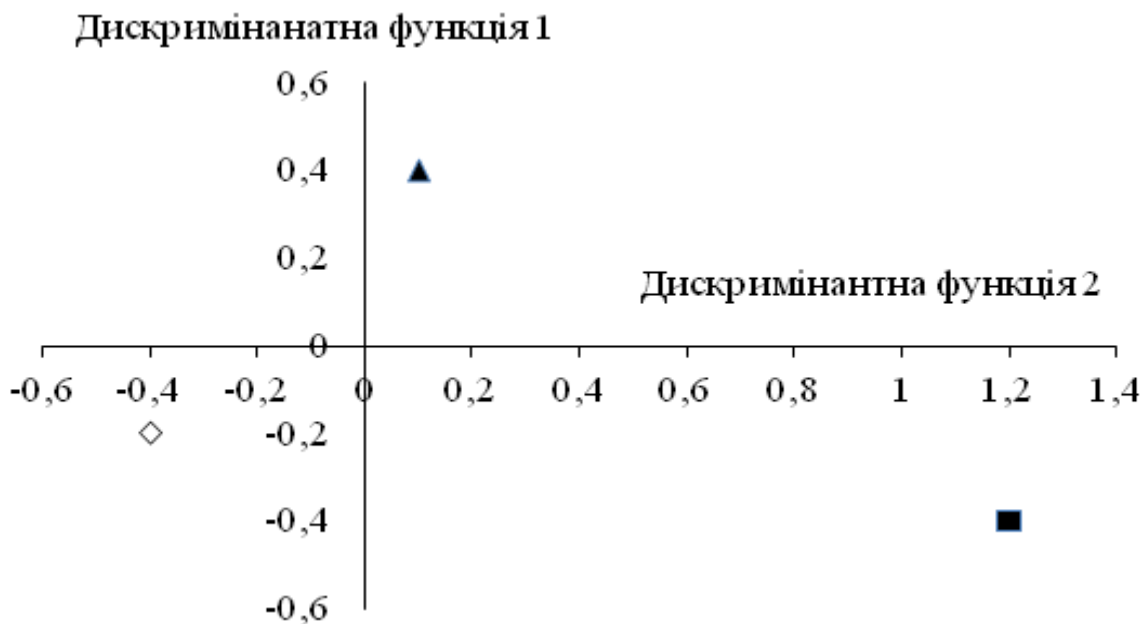
При його проведенні з урахуванням 3 клінічних варіантів ВА нами була застосована математична модель розподілу об'єктів на 3 класи, які могли бути описані двома дискримінантними функціями. Для побудови моделі використовували такі показники, що характеризують стан вуглеводного та ліпідного обміну, як індекс НОМА, коефіцієнт атерогенності, рівень тригліцеридів. Статистичні параметри моделі представлено в таблиці 6.13.

Таблиця 6.13

Статистична характеристика моделі класифікації об'єктів

Дискримінанта функція	Інформативність,%	Канонічна кореляція	Критерій χ^2	Статистична значущість, Р
ДФ1	73,40	0,47	17,04	0,0091
ДФ2	26,60	0,31	4,80	0,0908

Додатковим підтвердженням відмінності трьох класів виділених об'єктів був аналіз розташування координат групових центроїдів в осях двох канонічних дискримінантних функцій (рис. 6.10).



◇ - ВА I ■ – ВА II ▲ - ВА III

Рис. 6.10. Координати групових центроїдів в осях двох канонічних дискримінантних функцій

Як впливає з даних, представлених на рисунку, місцем розташування в осях двох канонічних дискримінантних функцій центроїда групи ВА I – лівий нижній квадрат площини, групи ВА II – правий нижній, а ВА III – правий верхній квадрат площини.

Міжгрупові розбіжності, максимальні з яких є для індексу НОМА, наведено в таблиці 6.14.

Таблиця 6.14

Коефіцієнти класифікаційної функції для різних клінічних варіантів вторинної аменореї

Ознака	ВА I	ВА II	ВА III
НОМА	6,48	4,42	6,48
ТГ	8,33	5,50	8,32
КА	3,68	5,57	3,68

Таким чином, отримані при проведенні дискримінантного аналізу дані про наявність виражених міжгрупових розбіжностей таких показників, як КА, ТГ і індекс НОМА, підтверджують наявність відмінностей у стані вуглеводного і ліпідного обміну у хворих дівчат з різними клінічними варіантами ВА. Особливості в стані вуглеводного та ліпідного обміну, з нашої точки зору, можуть бути як наслідком впливу ІМТ, так і результатом зв'язку із вмістом естрадіолу і тестостерону в сироватці крові.

Отже, у дівчат-підлітків, хворих на ВА, спостерігаються особливості вуглеводного та ліпідного обміну. За даними СГТТ у більшості дівчат-підлітків із ВА (76 %) має місце підвищення коефіцієнту Рафальського, у 40 % хворих на ВА – «плаский тип» глікемічної кривої, у 48 % – підвищення коефіцієнту Бодуена. В поодиноких випадках реєструвались рівень глюкози $\geq 5,6$ ммоль/л та підвищення індексу Сокольникова.

У 31,1% пацієток із ВА I та 29,9% хворих на ВА III з нормальними значеннями ІМТ відзначався синдром інсулінорезистентності, що

визначалося значно частіше, ніж у дівчат-підлітків того ж віку з регМЦ. Підвищення індексу НОМА при надмірній масі тіла та ожирінні, незалежно від стану менструальної функції, дозволяє говорити про необхідність розглядати дівчат із регулярним менструальним циклом з величиною ІМТ, що перевищує нормативні показники, як контингент з групи ризику до формування ВА. Підвищення ІВТ у переважної кількості пацієток із ВА з інсулінорезистентністю свідчить про початок запуску у них патогенетичних механізмів виникнення гіперандрогенії. Однак, не можна виключити, що в окремих пацієток із ВА інсулінорезистентність може мати фізіологічний характер і бути пов'язаною з необхідністю компенсаторного підвищення рівня інсуліну для забезпечення становлення менструальної функції.

У дівчат із ВА інсулінорезистентність пов'язана не тільки з величиною ІМТ, але й впливає на рівень ССГ, який знижується за її наявності, та стан ліпідного обміну – при інсулінорезистентності рівень ТГ значно вищий, ніж при її відсутності. Більше третини дівчат із ВА з надмірною масою тіла та ожирінням вже в період пубертату мають атерогенну спрямованість ліпідного спектру крові, що може зумовити високий ризик розвитку атеросклерозу в ранньому віці, особливо в умовах зниження протективної дії жіночих статевих гормонів при порушеннях менструальної функції. Розроблені критерії прогнозування виникнення інсулінорезистентності та підвищення коефіцієнту атерогенності дозволяють виділити контингент групи високого ризику для впровадження профілактичних засобів.

Результати дослідження, у тому числі й отримані при проведенні кореляційного та дискримінантного аналізу, свідчать про відмінності в стані вуглеводного та ліпідного обміну у дівчат із ВА I, ВА II та ВА III.

У хворих на ВА I встановлено наявність позитивних кореляційних зв'язків середньої щільності між індексом НОМА із величиною ІМТ ($r = 0,45$; $p < 0,015$), рівнем ІВТ ($r = 0,59$; $p < 0,0002$) та ПРЛ ($r = 0,40$ $p < 0,0337$).

У хворих на ВА II не встановлено кореляційних зв'язків між показниками ліпідного обміну з ІМТ та іншими гормонально-метаболічними

показниками. В той же час у пацієток із ВА II у порівнянні із дівчатами із ВА I та ВА III частіше спостерігався «плаский тип» глікемічної кривої.

У хворих на ВА III порівняно з дівчатами із ВА I та ВА II спостерігалось більше кореляційних зв'язків між індексом НОМА та ІМТ і гормонально-метаболічними показниками. Встановлено наявність позитивних кореляційних зв'язків середньої щільності із рівнями ІВТ ($r = 0,45$; $p < 0,0273$) та ПРЛ ($r = 0,4$ $p < 0,0462$), позитивного кореляційного зв'язку високої щільності із рівнем ІВЕ ($r = 0,68$; $p < 0,0009$) та негативного кореляційного зв'язку високої щільності із рівнем ССГ ($r = 0,68$; $p < 0,0009$). Крім того, у дівчат із ВА III порівняно із обстеженими хворими із іншими варіантами захворювання, встановлено більш рідке підвищення коефіцієнту Бодуена.

Особливості в стані вуглеводного та ліпідного обміну, з нашої точки зору, можуть бути як наслідком впливу ІМТ, так і результатом зв'язку з величиною ІВЕ, ІВТ та вмістом ПРЛ в сироватці крові.

РОЗДІЛ 7

ОСОБЛИВОСТІ ГЕНЕТИЧНИХ ТА СЕРЕДОВИЩНИХ ФАКТОРІВ У ФОРМУВАННІ ВТОРИННОЇ АМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

7.1. Клініко-генеалогічна характеристика сімей дівчат-підлітків, хворих на вторинну аменорею

Відомо, що формування мультифакторної патології обумовлено участю генетичних і середовищних чинників [413]. Істотне значення має стан генетичного фонду популяції, схильність до спадкових хвороб, це близько 20 %, які визначають сучасний рівень здоров'я населення [414]. Під впливом комплексу чинників навколишнього середовища відбуваються патологічні зміни в різних органах і системах, функціональні, морфологічні та генетичні порушення в організмі [415].

У зв'язку з цим, надзвичайно важливим є вивчення ролі чинників середовища та спадковості при ВА у дівчат пубертатного віку.

Більшість (63,5 %) дівчат із ВА виховувалися в повних благополучних сім'ях. Кожна четверта пацієнтка (25,7 %) була з неповної благополучної сім'ї і тільки 5,4 % обстежених хворих були з повних сімей соціального ризику і 5,4 % – із неповних сімей соціального ризику. Часті конфліктні ситуації в школі відзначали у 6,8 % хворих на ВА, вдома – у 13,5 % пацієнток.

Встановлено, що такі шкідливі звички як паління та щотижневе вживання алкоголю серед пацієнток із ВА спостерігалися лише в поодиноких випадках. Досвід статевого життя в 15-17 років мали всього 6,8 % дівчат, хворих на ВА.

Для більшої частини дівчат вирішальну роль мала пріоритетність навчальних цінностей, домінуюча в мотиваційних ієрархіях. Встановлено, що 69,0 % хворих на ВА мали значні фізичні та /або розумові навантаження протягом 3-4 разів на тиждень. У музичних, спортивних та танцювальних

секціях займалися більше половини дівчат із ВА II (65,0 %) і тільки кожна четверта хвора на ВА III (27,3 %) та кожна десята – з ВА I (9,4 %). Тривалу, більше двох годин на день, роботу за комп'ютером відзначали 50,0 % пацієнок із ВА II (50,0 %), кожна п'ята хвора на ВА III (21,9 %) і кожна десята – на ВА I (9,1 %). Пізніше 23 годин лягали спати, скорочуючи час нічного відпочинку, більше половини дівчат із ВА II (65,0 %) і кожна третя дівчина, хвора на ВА III (28,1 %) і ВА I (27,3 %).

Режиму харчування не дотримувалися 24,3 % обстежених, при цьому, частіше його порушували хворі на ВА I, ніж на ВА III (36,3 % проти 12,5 % відповідно, $P < 0,05$). «Косметичної дієти» з обмеженням в їжі дотримувалися 90,0 % хворих на ВА II і тільки 6,3 % хворих на ВА II та ВА I.

Доведено, що здоров'я дитини багато в чому детерміновано характером перебігу перинатального періоду [416]. Нами досліджувалася частота несприятливих факторів перинатального анамнезу у дівчат-підлітків, хворих на ВА.

Встановлено, що до вагітності палили 21,6 % матерів і 33,8 % батьків хворих. Під час вагітності продовжували палити 9,5 % матерів. Постійне вживання алкоголю до настання вагітності дівчиною було у 5,41 % батьків; професійні шкідливості відзначалися у 9,5 % матерів і у 8,1 % батьків до настання вагітності у матерів дівчат. Наявність важких хронічних захворювань, що вимагало постійного прийому медикаментів, до вагітності дівчиною спостерігалось у 9,5 % матерів хворих. Важкі стресові ситуації під час вагітності відмічали 22,9 % матерів. Слід відзначити, що вагітність поза шлюбом реєструвалася у 20,3 % матерів дівчат, хворих на ВА, однак спроб самостійного зриву вагітності не було визначено ні в жодному випадку. Під час вагітності інфекційні захворювання перенесли 6,8 % матерів обстежених дівчат.

При аналізі перебігу вагітності та пологів у матерів дівчат, хворих на ВА, було встановлено, що патологічний перебіг вагітності визначався майже у половини з них (40,5 %), а у чверті матерів реєструвалися різні ускладнення

в пологах. Тільки у 44,5% матерів хворих дівчат вагітність та пологи перебігали без ускладнень. Звертав на себе увагу факт, що загроза переривання вагітності в анамнезі спостерігалася в перинатальному періоді у матерів дівчат із ВА майже в два рази частіше, ніж у дівчат із ГК (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Порівняння перебігу вагітності та пологів у матерів дівчат, хворих на вторинну аменорею, та матерів здорових дівчат, %

Ознака	Хворі на ВА, n = 200	Дівчата із ГК, n = 102	Pφ
Особливості перебігу вагітності у матерів пацієнток			
Вагітність без ускладнень	59,5	71,6	<0,05
Гестоз 1 половини	16,0	11,8	>0,05
Гестоз 2 половини	11,2	8,8	>0,05
Загроза переривання	7,6	11,8	>0,05
Особливості перебігу пологів у матерів пацієнток			
Пологи у віці до 20 років	24,0	6,2	<0,05
Ускладнені пологи	26,0	28,4	>0,05
Передчасні пологи	4,0	2,9	>0,05
Стрімкі пологи	2,5	4,9	>0,05
Стимуляція пологової діяльності	9,5	11,8	>0,05
Пологи шляхом кесаревого розтину	13,0	7,8	>0,05

Однак, при визначенні частоти загрози переривання вагітності в перинатальному анамнезі у дівчат із різними клінічними варіантами ВА встановлено, що у хворих на ВА I цей показник достовірно перевищував аналогічний у дівчат із ГК (23,6 % проти 11,8 % відповідно, Pφ<0,05). Дані

перинатального та інтранатального анамнезу у хворих із ВА II повністю співпадали із показниками у дівчат із ГК. В той же час перинатальний анамнез без ускладнень у хворих із ВА III відмічався рідше, ніж у дівчат із ГК (47,3 % против 71,6 % відповідно, $P_f < 0,05$), а пологи шляхом кесарева розтину за медичними ознаками – частіше (20,0 % против 7,8 % відповідно, $P_f < 0,05$).

Доведено, що частота дистрес-синдрому при народженні у хворих на ВА та дівчат із ГК співпадали (9,0 % та 9,9 % відповідно, $P_f > 0,05$). Частота низької маси тіла при народженні у хворих на ВА та дівчат із ГК також достовірно не відрізнялась (8,5 % та 3,9 % відповідно, $P_f > 0,05$).

Слід відзначити, що в літературних джерелах останніх років наводяться дані, що свідчать про ще більш високу частоту перинатальної патології у дівчат-підлітків із іншими ПМФ. Так, за даними М.Г Салій [181], у 84,7 % дівчаток з гіпоталамічною дисфункцією періоду статевого дозрівання в поєднанні з різними ПМФ пологова травма новонародженого і недоношеність могли бути первинним фактором, що ушкоджує гіпоталамо-гіпофізарну систему.

Можливо, однією з причин більш частого ускладненого перебігу вагітності у матерів дівчат, хворих на ВА, була незрілість репродуктивної системи. Як свідчать дані, представлені в таблиці 7.1, матері дівчат із ВА (незалежно від клінічного варіанту хвороби) частіше, ніж матері дівчат із ГК, народжували дитину у віці до 20 років.

Іншими причинами ускладненого перинатального анамнезу могли бути порушення менструальної та репродуктивної функції у матерів дівчат, хворих на ВА. Як видно з таблиці 7.2, у матерів пацієток із ВА у порівнянні з матерями дівчат із ГК достовірно частіше спостерігалися первинна аменорея в анамнезі, гіпоменструальний синдром і безпліддя.

Таблиця 7.2

Частота порушень менструальної та репродуктивної функцій у матерів пацієнток із вторинною аменореєю і матерів здорових дівчат, %

Ознака	Матері хворих на ВА n = 200	Матері дівчат із ГК n = 102	Pφ
Первинна аменорея в анамнезі	14,5	1,0	<0,05
Гіпоменструальний синдром	21,0	10,8	<0,05
Безпліддя в анамнезі	4,5	1,0	<0,05
Самовільний аборт в анамнезі	5,0	2,9	>0,05
Мертвонародження в анамнезі	3,0	1,0	>0,05

При цьому визначені порушення частіше спостерігалися у матерів пацієнток, хворих на ВА I і ВА II (таблиця 7.3), а дані про стан менструальної та репродуктивної функцій матерів дівчат хворих на ВА III, не відрізнялися від показників матерів дівчат із ГК.

Таблиця 7.3

Частота порушень менструальної і репродуктивної функції в анамнезі у матерів пацієнток, %

Ознака	ВА I n = 89	ВА II n=41	ВА III n=70	Pφ ₁	Pφ ₂	Pφ ₃
Первинна аменорея	22,5	7,3	8,6	<0,05	<0,05	>0,05
ВА, олігоменорея	20,2	17,1	24,3	>0,05	>0,05	>0,05
Безпліддя	3,4	2,4	7,1	>0,05	>0,05	>0,05
Самовільний аборт	7,9	4,9	1,4	>0,05	<0,05	>0,05
Мертвонародження в анамнезі	2,3	0,0	5,7	>0,05	>0,05	<0,05

Примітки:

- Pφ₁ – між аналогічними показниками в групах ВА I і ВА II;
- Pφ₂ – між аналогічними показниками в групах ВА I і ВА III;
- Pφ₃ – між аналогічними показниками в групах ВА II і ВА III

За даними клініко-генеалогічного аналізу встановлено наявність спадкової обтяженості до ПМФ та ПРФ, що превалювала у родовах дівчат із ВА I та ВА III, ніж у родовах пацієток із ВА II, наведених на рисунку 7.1.

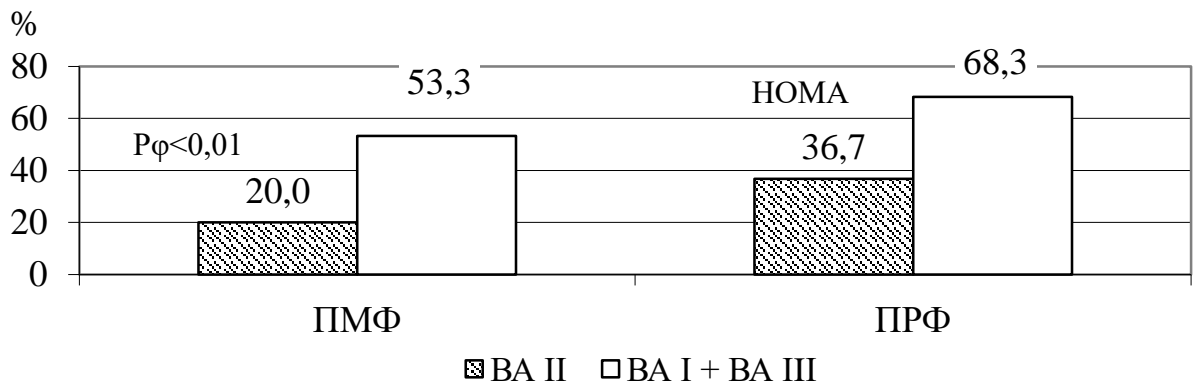


Рис. 7.1. Частота спадкової обтяженості до порушень менструальної функції та порушень репродуктивної функції у родовах дівчат із вторинною аменореєю

Вивчення сімейної агрегації ПМФ, ПРФ та гінекологічної ендокринозалежної патології показало, що успадкування патологічних ознак серед поколінь здійснювалося вірогідно частіше ізольовано по материнській лінії, ніж ізольовано по батьківській, або одночасно по материнській та батьківській лініях (рис. 7.2).



Рис. 7.2. Частота передачі патологічних ознак по лініях спорідненості у дівчат, хворих на вторинну аменорею

Слід відзначити, що в сім'ях дівчат-підлітків на ВА II наявність спадкової обтяженості до захворювань опорно-рухової системи та хронічного алкоголізму визначалася частіше, ніж у сім'ях хворих на ВА I та ВА III. В свою чергу, в сім'ях дівчат, хворих на ВА I та ВА III, є вказівки на наявність спадкової обтяженості до захворювань ендокринної системи, які реєструвались частіше, ніж у дівчат, хворих на ВА II (рис. 7.3).

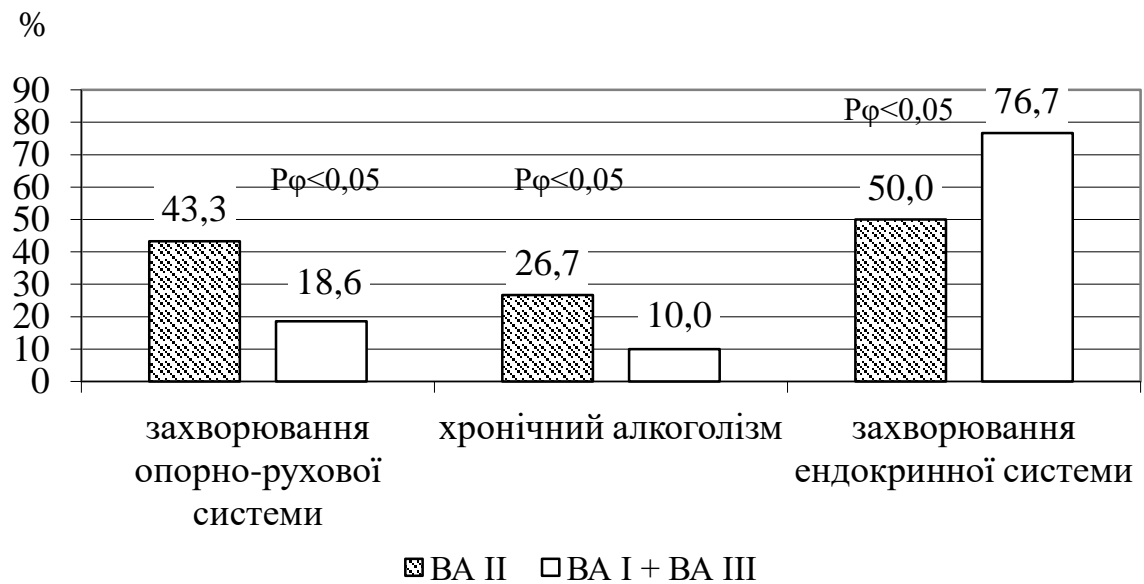


Рис. 7.3. Частота спадкової обтяженості по екстрагенітальних захворюваннях у родовах дівчат, хворих на вторинну аменорею

Як свідчать дані, наведені в таблиці 7.4, частота гінекологічних ендокринозалежних захворювань серед родичів не тільки першою, але й другого ступенів спорідненості дівчат, хворих на ВА II, була менше, ніж серед родичів дівчат, хворих на ВА I та ВА III. Крім того, частота серцево-судинних хвороб у родичів першого ступеня спорідненості пацієток із ВА III була вищою, ніж у родичів першого ступеня спорідненості у дівчат із ВА I та ВА II, а частота ендокринних хвороб (захворювання щитовидної залози, ожиріння, цукровий діабет II типу) – ніж у родичів першого ступеня спорідненості дівчат із ВА II.

Таблиця 7.4

**Частота неінфекційних захворювань серед родичів першого,
другого і третього ступенів спорідненості з пробандом при вторинній
аменорей, $M \pm m, \%$**

Патологія, що зустрічалась в родоводах родичів дівчат, хворих на ВА	ВА I		ВА II		ВА III	
	ступінь спорідненості		ступінь спорідненості		ступінь спорідненості	
	перший n = 34	другий n=100	перший n = 42	другий n = 84	перший n = 52	другий n = 118
Порушення менструальної функції	26,47	8,00	9,52*	3,57	25,00	5,93
Гінекологічні ендокринозалежні хвороби	41,18	22,00	19,04*	5,95*	40,38	17,80
Патологія, що зустрічалась в родоводах родичів дівчат, хворих на ВА	ступінь спорідненості		ступінь спорідненості		ступінь спорідненості	
	перший n = 73	другий n =187	перший n = 72	другий n = 176	перший n = 105	другий n = 240
Серцево-судинні хвороби	9,59	31,02	13,90	40,91	21,91**	40,00
Ендокринні хвороби	8,22	14,97	5,56	11,36	13,33***	12,08
Захворювання ШКТ	9,59	7,49	12,5	7,95	14,29	7,08
Онкопатологія	1,37	6,41	1,39	6,25	0,95	7,50
Хвороби сечовидної системи	4,11	–	4,17	0,57	0,95	1,25
Хвороби дихальної системи	5,48	1,07	–	3,41	1,90	2,50
Хвороби опорно-рухової системи	–	3,20	6,95	8,52	3,81	2,50

Примітки:

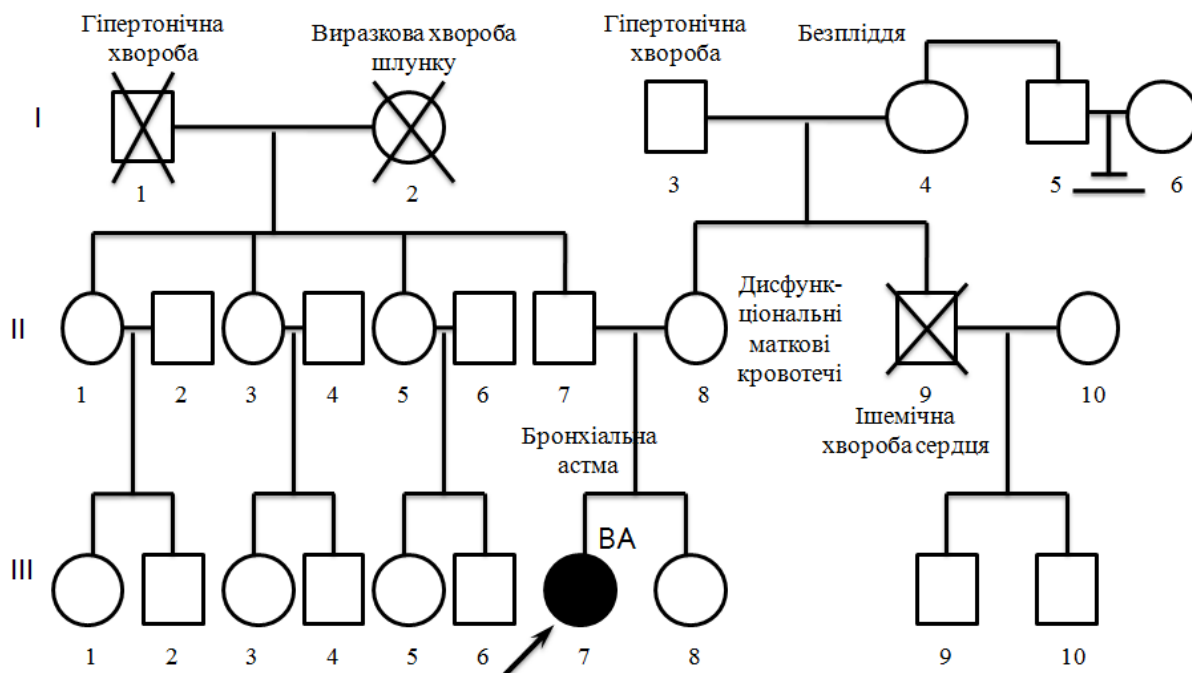
* - $P_f < 0,05$ у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ВА I і ВА III;

** - $P_f < 0,05$ у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ВА I і ВА II

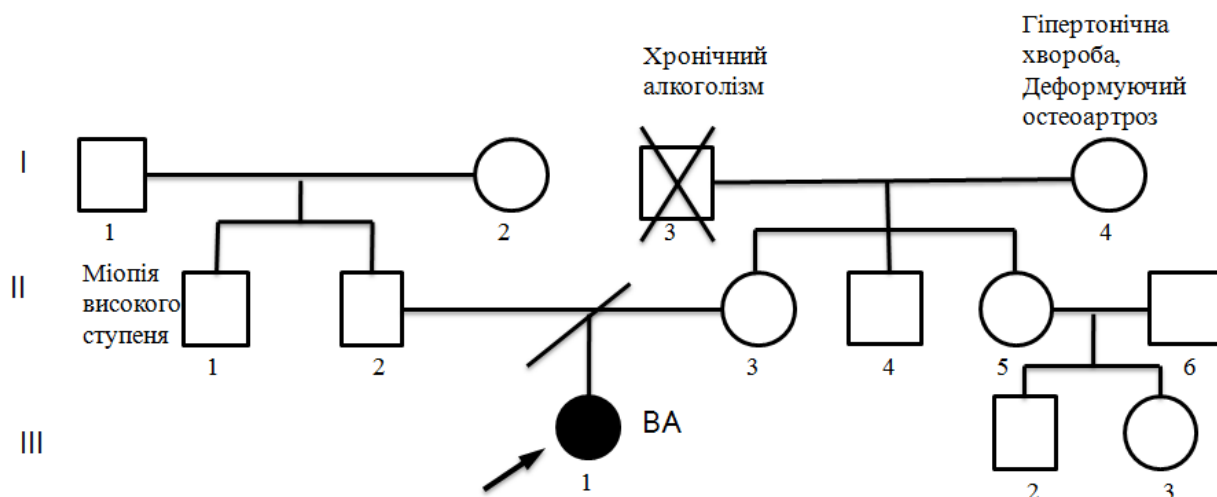
*** - $P_f < 0,05$ у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ВА II.

Отримані дані про високу частоту серцево-судинних хвороб у родичів дівчат із ВА II узгоджувались із даними літератури [417].

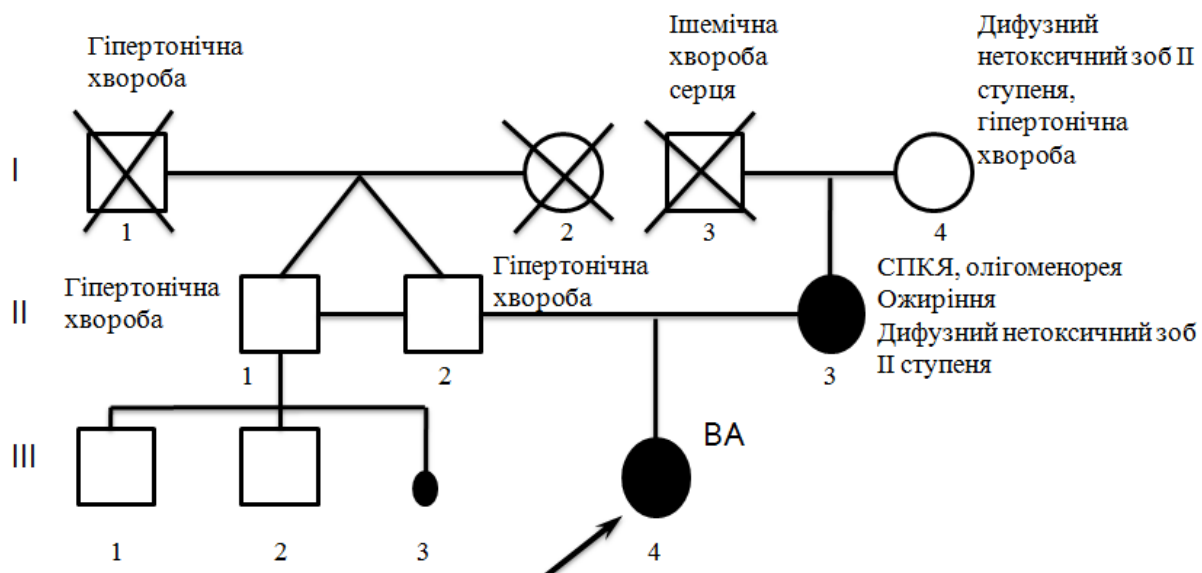
Приклади родоводів дівчат, хворих на ВА, наведено на рисунку 7.4.



Родовід хворої Ірини К. Діагноз: вторинна аменорея з менархе



Родовід хворої Олени Н. Діагноз: вторинна аменорея після регулярних менструальних циклів



Родовід хворої Ганни Л. Діагноз: вторинна аменорея після інших порушень менструального циклу

Рис.7.4 Фрагменти родоводів дівчат, хворих на вторинну аменорею

Таким чином, отримані дані підтвердили певний ступінь впливу екзогенних та ендогенних факторів на формування різних клінічних варіантів ВА та продемонстрували можливість успадкування ВА не лише по материнській, але й по батьківській лінії та одночасно по обох лініях, незалежно від клінічного варіанту захворювання.

З метою оцінки впливу факторів ризику виникнення різних клінічних варіантів ВА та їх взаємозв'язків із клінічними ознаками захворювання використовували факторний аналіз.

Перший фактор, визначений для ВА I, можна охарактеризувати як відображаючий вплив генетичних факторів, оскільки до нього входять порушення менструальної та репродуктивної функцій у матері (рис. 7.5).

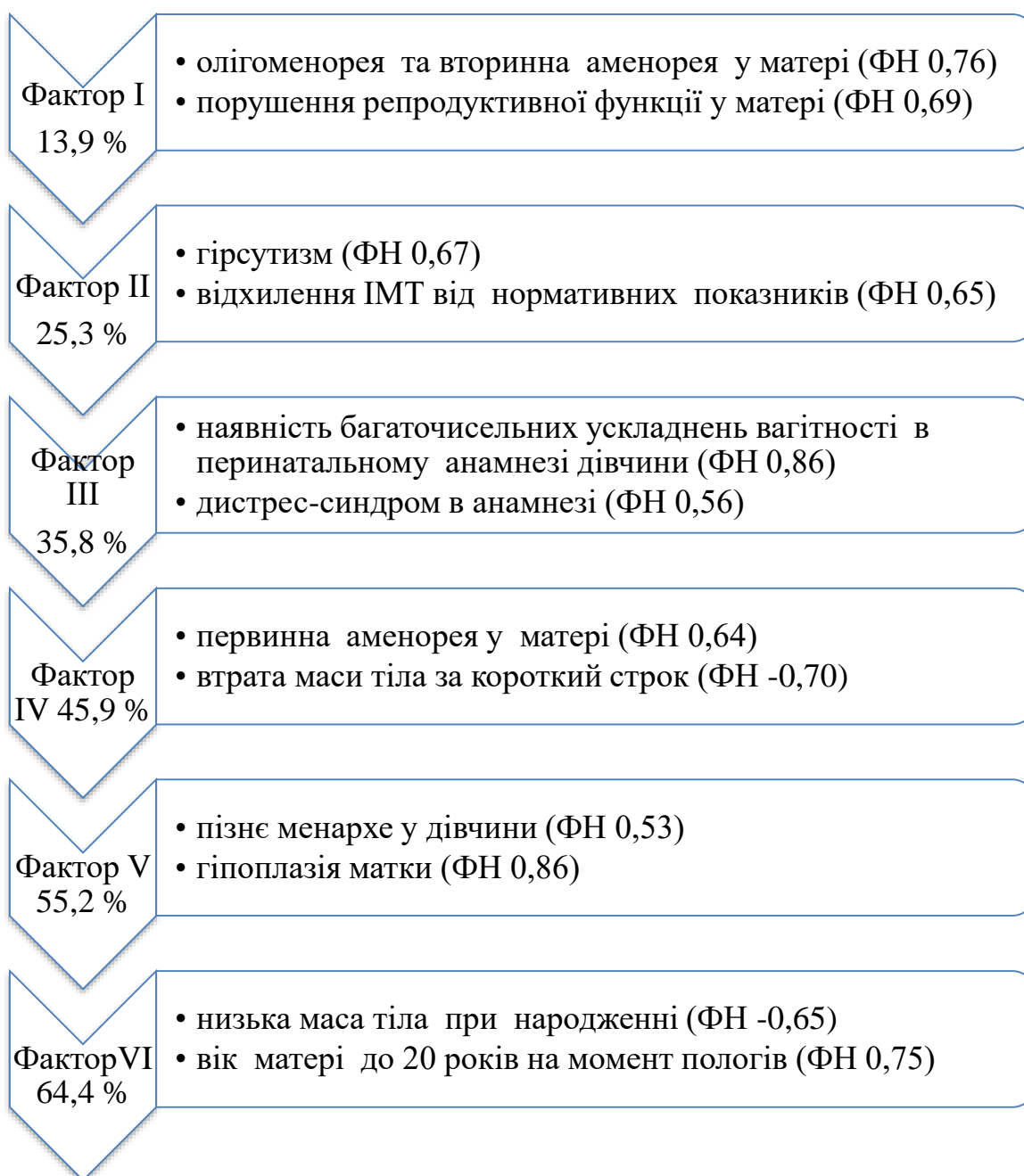


Рис.7.5. Факторна модель розподілу чинників ризику формування вторинної аменореї у дівчат-підлітків, що виникла відразу після менархе

До другого фактору увійшли такі ознаки, як гірсутизм та відхилення ІМТ від нормативних показників, що може вказувати на можливий внесок ожиріння в початок розвитку гіперандрогенії у таких хворих. Третій фактор відображав роль ускладненого перинатального анамнезу, четвертий – містив такі показники, як пізніє менархе у дівчини та втрата маси тіла за короткий

строк, які знаходились на різних полюсах фактору. П'ятий фактор містив такі часто пов'язані між собою ознаки, як пізні менархе та гіпоплазія матки, а шостий- низьку масу тіла при народженні, яка також могла бути обумовлена незрілістю репродуктивної системи у молодих матерів.

Перший фактор, визначений для ВА II відображав негативний вплив втрати маси тіла за короткий строк на тлі несприятливого анамнезу (пізні менархе, первинна аменорея у матері) (рис. 7.6).

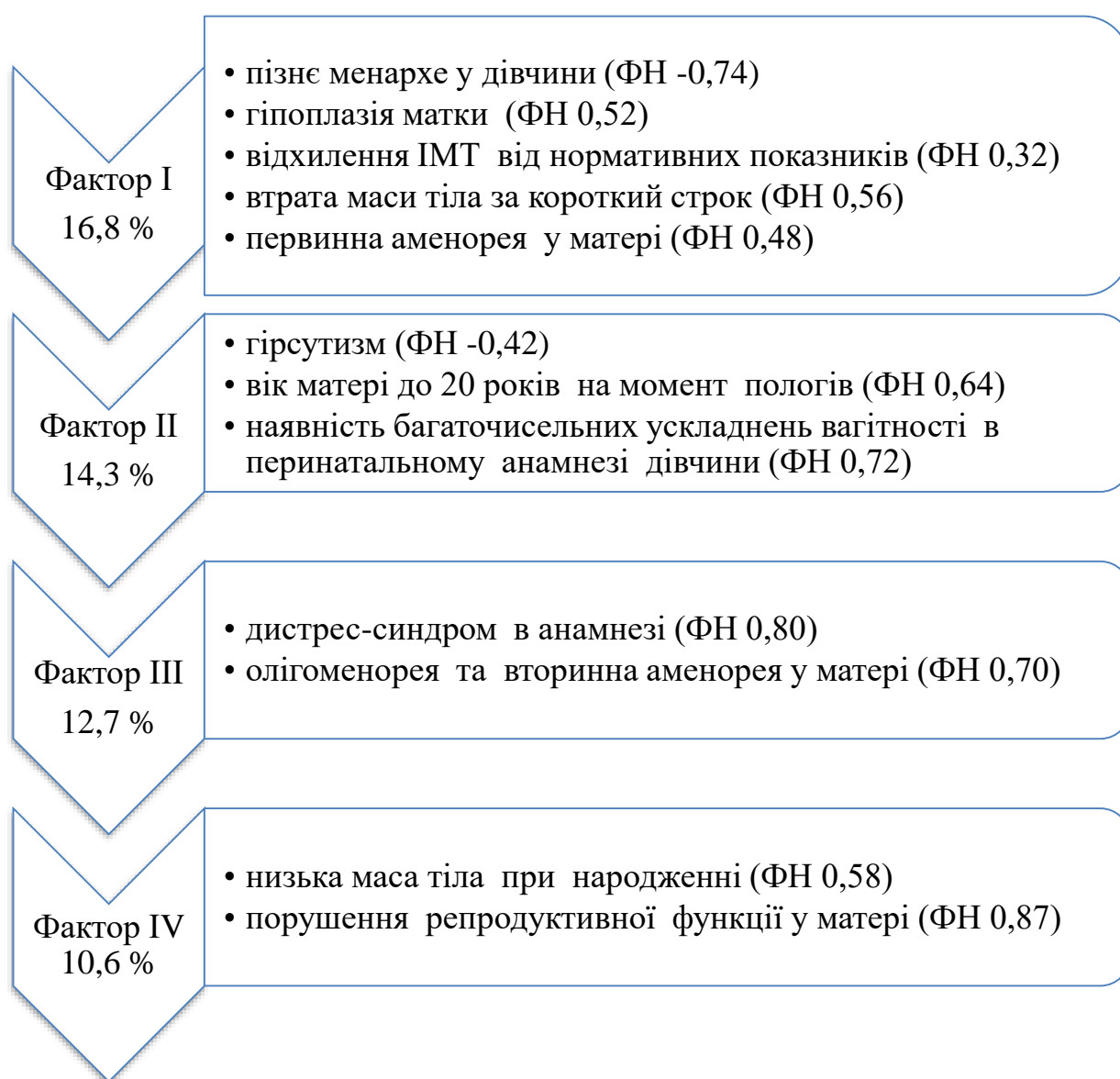


Рис. 7.6. Факторна модель розподілу чинників ризику формування вторинної аменореї після регулярного менструального циклу у дівчат-підлітків

Другий фактор відображав негативний вплив ускладненого перинатального анамнезу, який міг бути наслідком незрілості репродуктивної системи у молодих матерів, третій фактор - негативний вплив дистрес-синдрому, який міг бути обумовленим порушенням менструальної функції матерів, а четвертий включав до себе такі часто пов'язані між собою ознаки, як порушення репродуктивної функції у матерів та низька маса тіла при народженні дівчини (рис. 7.7).

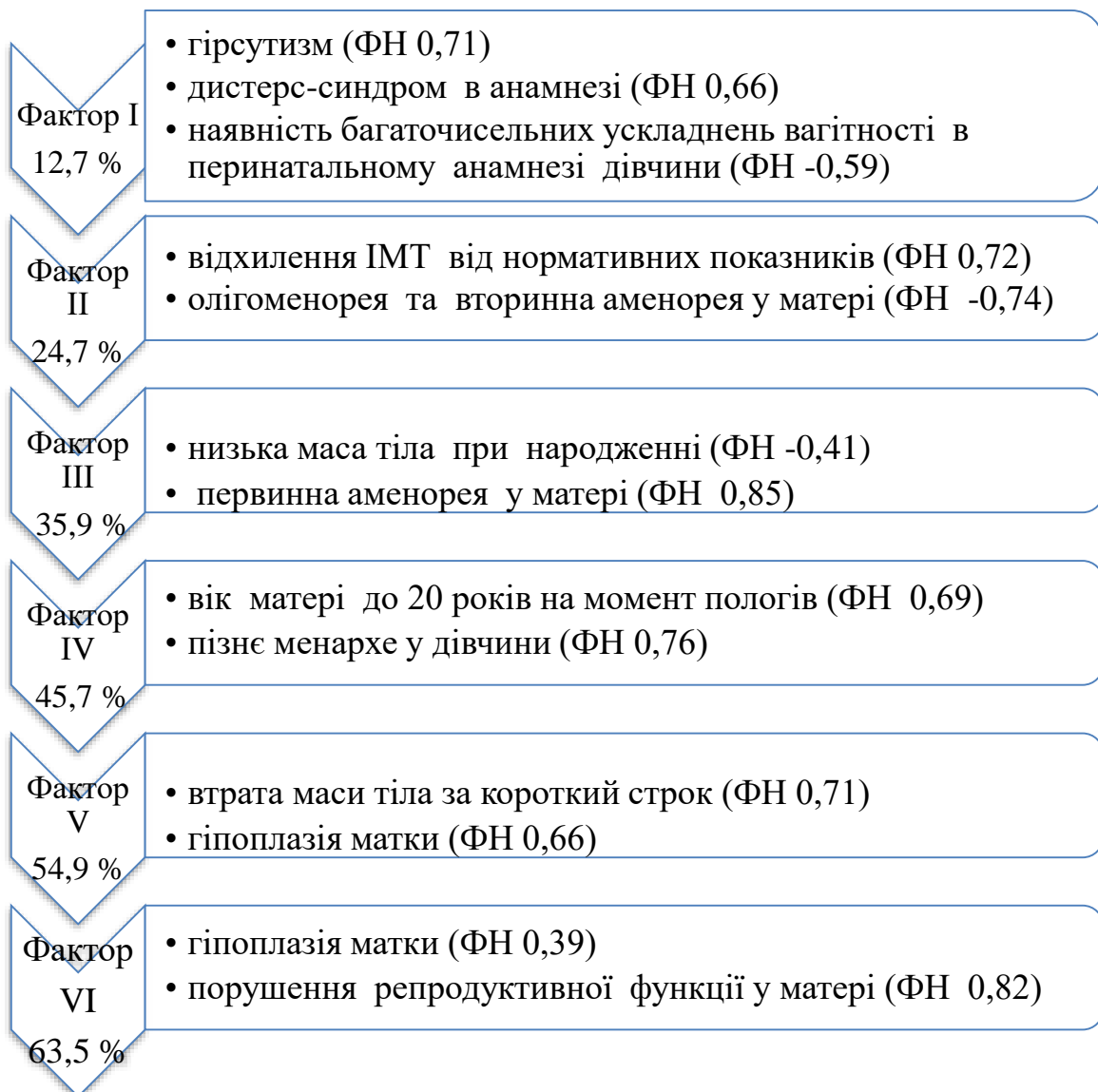


Рис. 7.7. Факторна модель розподілу чинників ризику формування вторинної аменореї, що виникла після інших порушень менструальної функції у дівчат-підлітків

Перший фактор, визначений для ВА ІІІ, відображав негативний вплив ускладненого перинатального анамнезу на формування захворювання, другий – поєднував генетичний фактор (ПМФ у матері) та відхилення ІМТ від нормативних показників, розташованих на різних полюсах. Третій та четвертий фактори підкреслювали негативний вплив ПМФ у матері на масу тіла дитини при народженні та вплив незрілості репродуктивної системи матері на стан менструальної функції дочки. Така ознака, як гіпоплазія матки, увійшла одночасно до п'ятого та шостого факторів, що вказувало на те, що вона може бути обумовленою як втратою маси тіла, так і мати генетичні чинники, оскільки у шостому факторі поєднувалась із порушеннями репродуктивної функції матерів

Таким чином, результати факторного аналізу свідчили про неоднакову ступень ролі факторів ризику формування ВА та її клінічних варіантів і їх зв'язок із клінічними ознаками захворювання, частота проявів, яких також відрізнялась при ВА І, ВА ІІ та ВА ІІІ.

7.2. Особливості дерматогліфічних ознак у дівчат-підлітків, хворих на вторинну аменорею

При вивченні генетичних особливостей дівчат-підлітків із ВА, що могли б використовуватися в якості маркерів схильності до виникнення різних клінічних варіантів захворювання, особливу увагу приділяли порівнянню морфологічних ознак лівої та правої руки хворих на ВА із аналогічними ознаками у дівчат того ж віку із регМЦ. У хворих на ВА І і ВА

II величину окремих відстаней між осьовими і пальцевими трирадіусами надано в таблиці 7.5, які відрізнялися від показників дівчат із ГК.

Таблиця 7.5

Величина відстаней між осьовими і пальцевими трирадіусами у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю та здорових дівчат, $M \pm m$ (мм)

Ознаки	ВА I	ВА II	ВА IIIм	ГК
Ліва рука				
ad	53,10±0,74 ¹	50,81±0,67 ⁴	51,19±0,83	50,44±0,55
at	76,45±1,30	71,55±2,20	72,30±1,39 ³	75,24±0,90
bt	77,48±1,61	72,45±2,49	74,81±1,41	76,24±1,12
ct	71,68±1,66	67,33±2,61	69,27±1,81	72,27±1,29
dt	62,39±1,64	58,27±2,69	60,89±1,51	63,46±1,26
Права рука				
ad	53,10±0,72 ¹	50,73±0,72 ⁴	51,00±0,70 ³	50,62±0,60
at	77,94±1,25	72,90±1,83 ^{2,4}	74,36±1,40	77,36±0,95
bt	79,68±1,42	71,91±2,39 ^{2,4}	75,85±1,52	78,62±1,30
ct	74,97±1,49	68,09±2,40 ^{2,4}	71,68±1,80	73,67±1,38
dt	65,03±1,74	57,59±2,86 ^{2,4}	61,96±1,66	65,20±1,23

Примітки:

- 1 – $P < 0,05$ між аналогічними показниками у групах ВА I і ГК;
- 2 – $P < 0,05$ між аналогічними показниками у групах ВА II і ГК;
- 3 – $P < 0,05$ між аналогічними показниками у групах ВА I і ВА III;
- 4 – $P < 0,05$ між аналогічними показниками у групах ВА I і ВА II.

Крім того, у пацієток із ВА I величина відстаней між осьовими і пальцевими трирадіусами «at» на лівій руці (ЛР) і «ad» на правій руці (ПР) були більшими, ніж у дівчат із ВА III, а величина відстаней між осьовими і

пальцевими трирадіусами «ad» на лівій руці та всіх відстаней між осьовими і пальцевими трирадіусами на правій руці була більшою, ніж у хворих із ВА II. Величина загального гребеневого рахунку (TRC) у пацієток з різними клінічними варіантами ВА перевищувала таку у дівчат із ГК (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Величина гребеневого рахунку і загального пальцевого рахунку (TRC) у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю та здорових дівчат, $M \pm m$

Ознаки	ВА I	ВА II	ВА III	ГК
Ліва рука				
ab	44,35±1,19 ¹	42,59±1,10 ²	43,61±0,81 ³	39,68±0,71
bc	31,00±1,39 ¹	27,71±1,26 ²	28,16±1,01 ³	24,20±0,75
cd	40,60±1,18 ¹	38,71±0,94 ²	38,27±1,30	35,38±1,02
a	19,84±0,27 ¹	19,86±0,44	19,17±0,26	19,06±0,27
TRC	98,71±6,75 ¹	100,72±10,82	85,36±5,74	77,84±6,29
Права рука				
ab	43,48±1,12 ¹	43,32±1,47	42,04±0,84 ³	39,34±0,85
bc	29,90±0,98 ¹	28,72±1,29 ²	28,67±1,10 ³	25,13±0,69
cd	40,60±1,01 ¹	40,14±1,21 ²	38,25±1,19	35,76±0,99
a	20,19±0,37 ¹	20,63±0,35 ²	19,85±0,25 ³	18,94±0,34
TRC	104,41±7,46 ¹	115,36±10,85 ²	96,57±6,44	79,70±6,54
Ліва та права руки				
TRC	203,10±13,56 ¹	216,09±21,34 ²	181,94±11,73	157,34±12,67

Примітки:

1. – $P < 0,05$ між аналогічними показниками у групах ВА I і ГК;
- 2 – $P < 0,05$ між аналогічними показниками у групах ВА II і ГК;
- 3 – $P < 0,05$ між аналогічними показниками у групах ВА III і ГК.

Подальше проведення аналізу даних дерматогліфічного обстеження дозволило виявити розбіжності в частоті не лише кількісних, але й якісних дерматогліфічних показників.

У хворих із групи ВА I у порівнянні з дівчатами з ГК частіше були зареєстровані складні візерунки (C/B) на I пальці (33,3 % і 12,0 %; $P_f < 0,05$), великі ульнарні петлі (L^u) на III (76,7 % і 54,0 %; $P_f < 0,05$) і IV пальцях (66,7 % і 46,0 %; $P_f < 0,05$), завитки (W) на V пальці лівої руки (26,7 % і 8,0 %; $P_f < 0,05$), закінчення головної долонної лінії A у полі 5` (16,7% і 4,0 %; $P_f < 0,05$) і лінії B у полі 5`` (26,7 % і 10,0 %; $P_f < 0,05$) правої руки; головної долонної лінії A у полі 2 (43,2 % і 22,2 %; $P_f < 0,05$) лівої руки, поєднаний візерунок у вигляді ульнарної і карпальної дуг (A^u/A^c) на гіпотенарі (30,0 % і 14,0 %; $P_f < 0,05$) правої руки, великі петлі (L) на III міжпальцевій подушечці (33,3 % і 8,0 %; $P_f < 0,05$), додатковий пальцевий трирадіус (id) на IV міжпальцевій подушечці лівої руки (20,0 % і 2,0 %; $P_f < 0,05$).

У дівчат, хворих на ВА II, порівняно з дівчатами із ГК вірогідно частіше визначалися візерунки (A_u/A_c) на гіпотенарі лівої руки (54,4 % і 36,6 %, $P_f < 0,05$), складні візерунки (C/B) на I пальці лівої руки (26,1 % і 10,0 %; $P_f < 0,05$), закінчення головної долонної лінії A в полі 5` правої руки (21,7 % і 4,0 %; $P_f < 0,05$), закінчення головної долонної лінії A в полі 4 лівої руки (39,1 % і 20,0 %; $P_f < 0,05$), різноманітні візерунки на IV міжпальцевій подушечці лівої руки (78,3 % і 40,0 %; $P_f < 0,05$).

У хворих на ВА III порівняно з дівчатами з регМЦ вірогідно частіше спостерігалися великі ульнарні петлі (L_u) на II пальці лівої руки (31,9 % і 10,0 %; $P_f < 0,05$), закінчення головної долонної лінії D у полі 7 (17,0 % і 4,0 %; $P_f < 0,05$), відсутність візерунка (0) на III міжпальцевій подушечці (63,8 % і 40,0 %; $P_f < 0,05$), малі петлі (l) на IV міжпальцевій подушечці правої руки (25,5 % і 8,0%; $P_f < 0,05$), відсутність візерунка (0) на III міжпальцевій подушечці лівої руки (46,8 % і 28,0 %; $P_f < 0,05$).

У дівчат-підлітків із ВА I порівняно з пацієнтками з ВА III вірогідно частіше реєструвалися великі радіальні петлі (L_r) на II пальці (20,0 і 2,1 %; P_f

<0,05), великі ульнарні петлі (Lu) на III пальці (46,7 і 55,3 %; $P_f < 0,05$), завитки (W) на V пальці лівої руки (26,7 і 8,5%; $P_f < 0,05$), закінчення головної долонної лінії A у полі 2 лівої руки (43,3 і 10,9%; $P_f < 0,05$), великі радіальні петлі (L^R) на гіпотенарі (20,0 і 6,3%; $P_f < 0,05$), закінчення головної долонної лінії C в полі 7 (41,3 і 17,5%; $P_f < 0,05$) і лінії D в полі 9 правої руки (43,3 і 21,7%; $P_f < 0,05$).

У хворих із ВА III частіше, ніж у пацієток із ВА I, виявлялися великі ульнарні петлі (Lu) на II пальці лівої руки (31,9 і 13,3%; $P_f < 0,05$), закінчення головної долонної лінії A в полі 4 (63,0 і 36,6%; $P_f < 0,05$) і лінії D у полі 7 лівої руки (28,2 і 10,0%; $P_f < 0,05$), поєднаний візерунок (LR/AC) на гіпотенарі правої руки (25,5 і 6,7 %; $P_f < 0,05$), відсутність візерунків (0) на III міжпальцевій подушечці правої руки (46,8 і 16,7 %; $P_f < 0,05$).

У дівчат із ВА III вірогідно частіше, ніж у пацієток із ВА II, виявлялися малі ульнарні петлі (l^u) на III пальці правої руки (19,2 % і 4,3 %; $P_f < 0,05$) і закінчення головної долонної лінії B у полі 5 лівої руки (26,1 % і 8,7 %; $P_f < 0,05$) і рідше – малі радіальні петлі (l^r) на II пальці лівої руки (2,1 % і 17,4 %; $P_f < 0,05$), завитки (W) на III пальці лівої руки (12,8% і 30,4%; $P_f < 0,05$) і закінчення головної долонної лінії A у полі 2 лівої руки (10,9 % і 30,4 %; $P_f < 0,05$).

Враховуючи отримані дані, ми застосували дискримінантний аналіз, на підставі якого було розроблено математичну модель розподілу хворих на 3 групи відповідно до клінічних варіантів ВА і виділення ГК. Запропонований розподіл дівчат-підлітків на 4 групи було описано трьома дискримінантними функціями. Статистичні параметри моделі представлено в таблиці 7.7.

Таблиця 7.7

Статистична характеристика моделі класифікації об'єктів

Дискримінантна функція	Інформативність, %	Канонічна кореляція	Критерій χ^2	Статистична значущість, P
------------------------	--------------------	---------------------	-------------------	---------------------------

ДФ1	1,23256	0,74302	212,5834	0,0000
ДФ2	0,63638	0,62361	108,1743	0,0059
ДФ3	0,404418	0,53662	44,1510	0,1651

В результаті лінійного перетворення вихідних ознак в дискримінантні функції була побудована діаграма розсіювання об'єктів у просторі цих функцій (рис. 7.8).

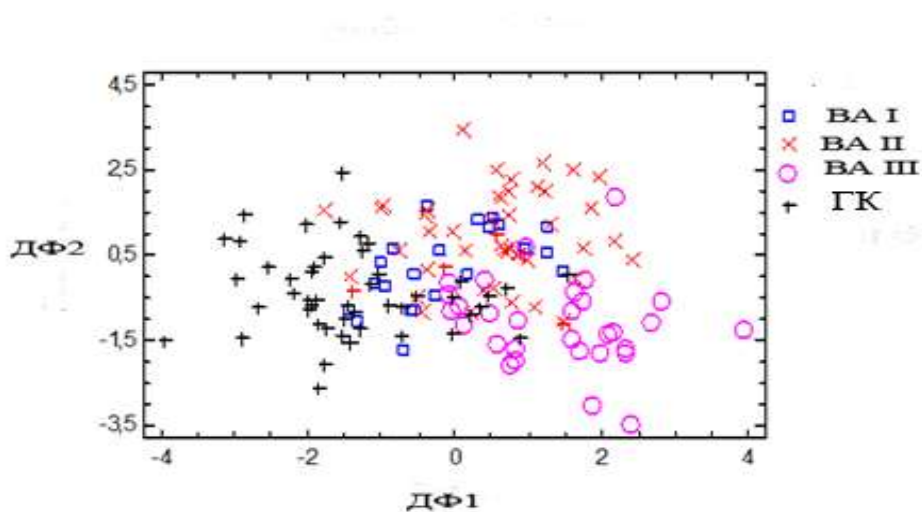


Рис. 7.8. Діаграма розсіювання об'єктів на площині дискримінантних функцій

Координати розташування центроїдів наведено в таблиці 7.8.

Таблиця 7.8

Координати розташування центроїдів

Групи	1	2	3
ВА I	-0,13	0,23	-1,51
ВА II	0,56	0,99	0,34
ВА III	1,46	-1,10	0,11
ГК	-1,41	-0,36	0,27

Вище було показано, що дівчата-підлітки з різними клінічними варіантами ВА характеризуються неоднаковою частотою пізнього та раннього менархе, відставанням розвитку вторинних статевих ознак, відхиленням індексу маси тіла від нормативних показників, гірсутизмом, наявністю спадкової обтяженості щодо порушень менструальної функції, відмінними особливостями в перинатальному анамнезі та гормональному забезпеченні.

Можна припустити, що клінічний поліморфізм пов'язаний із різноманітністю дерматогліфічної картини, у зв'язку з тим, що на її формування поряд зі статевою, расовою та етнічною приналежністю, впливають морфогенетичні фактори (мінливості тканинного рівня, зокрема нейтральний і судинний, а також генетичні чинники) [418].

Таким чином, результати досліджень свідчать про зв'язок між клінічними та дерматогліфічним поліморфізмом ВА у дівчат-підлітків. Виявлені характерні дерматокомплекси різних клінічних варіантів ВА можуть бути основою для розробки прогностичних таблиць формування порушень менструальної функції для виявлення контингентів груп ризику їх виникнення.

Відомо, що одним із маркерів зниження адаптаційних можливостей організму є наявність флуктуаційної асиметрії дерматогліфічних показників. Встановлено, що у дівчат із ВА такі показники флуктуаційної асиметрії, як абсолютне значення різниці між TRC на правій та лівій руці (П-Л) та коефіцієнт ФА значно перевищували аналогічні у дівчат із ГК (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

**Особливості флуктуаційної асиметрії у дівчат-підлітків із
вторинною аменореєю**

Показники	Група контролю	Хворі на ВА	P
	n = 50	n = 100	
П-Л	11,36±1,36	19,52±1,49	< 0,05

Коефіцієнт ФА	0,17±0,02	0,24±0,02	< 0,05
---------------	-----------	-----------	--------

При цьому, коефіцієнт ФА був підвищеним у 24 % обстежених із ВА, а показник |П-Л| - у 64 % дівчат із ВА. Згідно з величиною ВШ, розрахованого для підвищення показника |П-Л|, яка дорівнювала 3,6 (ДІ 1,76-7,36), наявність у дівчини збільшення показника флуктуаційної асиметрії |П-Л| збільшує вірогідність виникнення ВА в період пубертату, тому її наявність можна розглядати як фактор ризику виникнення ВА, а при наявності у дівчини з ВА цього фактору ризику – включати в терапевтичний комплекс лікарські засоби, дія яких спрямована на підвищення адаптаційних можливостей організму.

Слід відзначити, що в останні роки все більше дослідників вивчають особливості розподілу та успадкування дерматогліфічних ознак. Відповідно до сучасних уявлень найбільш обґрунтованою є гіпотеза щодо детермінації типів візерунків генами трьох систем – A-L-W. Стосовно механізмів успадкування кількості дельт, то існує думка, що вони підлягають генетичному аналізу на основі полігенної моделі успадкування. Встановлено, що зміни дерматогліфіки найчастіше виявляються у батьків дітей з полігенно детермінованими порушеннями [419].

При дослідженні візерункового фенотипу пальців у дівчат із ВА та їх батьків надзвичайно важливим, на наш погляд, з'явилося визначення схожості в ознаках дерматогліфіки у членів ядерних сімей на основі виділення відносної кількості ідентичних фенотипів у представників двох поколінь (табл. 7.10).

Серед усіх обстежених нами ядерних сімей найбільш часто – у 68,0 % випадків – визначався фенотип LW, майже в два рази рідше – у 18,0 % фенотип L, в три рази рідше – у 10,0 % – фенотипи LW x AL та LW x ALW. В поодиноких випадках спостерігались фенотипи L x L, AL x ALW, ALW x ALW, W x L, W x ALW.

В сім'ях, в яких у батьків зустрічались петельні та завиткові візерунки, більше ніж у половини обстежених дівчат (у 62,3 %) визначалися петельні та завиткові візерунки, у 22,7 % дітей – тільки петлі, у 5,7 % – тільки завитки, у 8,6 % – спостерігався рисунок AL.

Таблиця 7.10

**Розподіл пробандів за типом пальцевих візерунків при поєднанні
візерунків у батьків (абс. число)**

Тип шлюбу батьків	Кіль- кість сімей	Фенотип візерунку в пробандів				
		L	AL	ALW	LW	W
LW x LW	23	6	1	-	14	2
LW x L	11	2	2	-	7	-
LW x AL	5	-	-	-	5	-
LW x ALW	5	-	-	-	5	-
L x L	2	1	1	-	-	-
AL x ALW	1	-	-	-	1	-
ALW x ALW	1	-	-	1	-	-
W x L	1	-	-	-	1	-
W x ALW	1	-	-	-	1	-
Усього	50	9	4	1	34	2

При зіставленні папілярних візерунків серед членів ядерних сімей, в яких у батьків реєструвалися петлі, дуги та завитки, у всіх дівчат спостерігався фенотип LW.

Повний збіг за LW фенотипами у обох батьків та пробандів відмічався у 60,9 % випадків. При аналізі збігу усіх фенотипів виявлялось, що у 58,0 % дівчат фенотипи співпадали з даними матерів, у 52,0 % – батьків. В 17 сім'ях

матері та батьки малі однакові фенотипи, при цьому лише в одній сім'ї дівчина мала фенотип, що відрізняється від фенотипу матері та батька. Все це підкреслює можливість успадкування фенотипів як по материнській, батьківській лініях, так і по обох лініях.

Отримані результати були підставою для проведення дослідження частоти якісних дерматогліфічних ознак (оскільки вони не змінюються з віком), що зустрічаються частіше у дівчат із різними клінічними варіантами ВА, у їх батьків (табл. 7.11).

Таблиця 7.11

Частота прогностичних дерматогліфічних ознак щодо виникнення вторинної аменореї у батьків хворих дівчат, %

Ознаки	Група		
	матерів	батьків	матерів та батьків
Ознаки для прогнозування ВА I			
I палець, візерунок «С/В», ЛР	30,8	-	-
III палець, візерунок «L ^u », ЛР	61,5	76,9	38,5
IV палець, візерунок «L ^u », ЛР	46,1	76,9	38,5
Закінчення головної долонної лінії В у полі 5 ^{``} , ПР	23,1	23,1	7,7
III міжпальцева подушечка, візерунок «L», ПР	38,5	23,1	-
Ознаки для прогнозування ВА II			
Гипотенар, візерунок «A ^u /A ^c », ЛР	53,9	23,1	15,4
Закінчення головної долонної лінії А в полі 4, ЛР	69,2	38,4	15,4
IV міжпальцева подушечка, відсутність візерунка «0», ЛР	46,1	53,8	23,1
Закінчення головної долонної лінії В у полі 5 ^{``} , ПР	30,8	23,1	-
Закінчення головної долонної лінії А в полі 5 [`] , ПР	15,4	15,4	7,7
Ознаки для прогнозування ВА III			
II палець, візерунок «L ^u », ЛР	20,8	45,8	16,7
III міжпальцева подушечка, відсутність візерунка «0», ЛР	50,0	41,7	25,0
III міжпальцева подушечка, відсутність візерунка «0», ПР	37,5	41,7	16,7
IV міжпальцева подушечка, відсутність візерунка	12,5	12,5	-

«I», ПР			
---------	--	--	--

Як свідчать результати дослідження, прогностичні дерматогліфічні ознаки зустрічались не лише у матерів або батьків, а в ряді випадків одночасно у обох батьків.

Частоту співпадання прогностичних дерматогліфічних ознак дівчат-підлітків із ВА з показниками їхніх матерів та батьків представлено в таблиці 7.12.

Таблиця 7.12.

Частота збігу прогностичних дерматогліфічних ознак у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю з показниками їх матерів та батьків, %

Ознаки	Частота збігу візерунків з матерями	Частота збігу візерунків з батьками
Ознаки для прогнозування ВА I		
I палець, візерунок «С/В», ЛР	7,7	0
III палець, візерунок «L ^u », ЛР	53,8	53,8
IV палець, візерунок «L ^u », ЛР	38,5	69,2
III міжпальцева подушечка, візерунок «L», ПР	7,7	15,4
Ознаки для прогнозування ВА II		
Гіпотенар, візерунок «A ^u /Ac», ЛР	25,0	16,7
Закінчення головної долонної лінії А в полі 4, ЛР	33,3	8,3
IV міжпальцева подушечка, відсутність візерунка «0», ЛР	25,0	33,3
Закінчення головної долонної лінії В у полі 5 ^u , ПР	8,3	8,3
Ознаки для прогнозування ВА III		
II палець, візерунок «L ^u », ЛР	10	15
III міжпальцева подушечка, відсутність візерунка «0», ЛР	45	35
III міжпальцева подушечка, відсутність візерунка «0», ПР	15	30

Таким чином, результати дослідження свідчать про можливість успадкування ВА не лише по материнській, але й по батьківській лінії, або ж по обох лініях одночасно, що співпадає з отриманими нами раніше даними клініко-генеалогічного аналізу.

7.3. Стан хромосомного апарату у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Ризик порушень репродуктивного здоров'я зростає в критичні періоди росту і розвитку організму дівчинки, зокрема в підлітковому віці, який багато в чому визначає повноцінність дітородної функції дорослої жінки. Однак переважну більшість досліджень присвячено середовищним факторам ризику виникнення даного порушення менструального циклу [176,177], і лише в нечисленних роботах наводяться дані про генетичні зміни при ВА [211,212]. Цитогенетичні дослідження при ВА переважно спрямовані на виявлення структурних і кількісних порушень статевих хромосом [224]. У літературі описано випадки підвищення рівня хромосомних аберацій при передчасному виснаженні яєчників, які в основному реєструвалися в X-хромосомі. Ці порушення можуть призводити до ділецій або до порушень структури окремих генів, що беруть участь у репродукції, а також впливати на процеси інактивації X-хромосоми, що в свою чергу може призводити до порушення нормального мітотичного циклу [420]. Однак, незважаючи на актуальність даної проблеми, багато питань, що стосуються рівня хромосомних аберацій у дівчат-підлітків із ВА, вивчено недостатньо, що потребує уточнення.

Цитогенетичний аналіз, проведений у 50 дівчат-підлітків із ВА, дозволив встановити, що у 49 хворих із ВА був встановлений нормальний жіночий каріотип 46,XX, а в однієї дівчини – каріотип mos 45,X [5] / 46,XX [95].

Встановлено, що у 96 % дівчат із ВА і 72% дівчат ГК зустрічались певні хромосомні порушення. Частота аберацій на одну клітину становила 0,08 і 0,02 відповідно ($p < 0,001$).

Загальна частота хромосомних порушень у дівчат із ВА склала 8,37 %, що в 4,6 разів перевищувало аналогічний показник у дівчат із ГК (1,81 %). Слід відзначити, що рівень хромосомних аберацій (ХА) у здорових однолітків знаходився в межах, характерних для спонтанного мутагенезу здорових осіб, що проживають на різних територіях (від 1 до 3%) [421].

У дівчат із ВА реєструвалося підвищення всіх типів порушень хромосом (хроматидного, хромосомного і геномного).

Порушення хромосомного типу мали місце у 92,0 % пацієнток, хроматидного типу – у 84,0% дівчаток із ВА, геномного типу – у 52,0 % хворих. Поєднання порушень хроматидного і хромосомного типу відзначалися у 82,0% обстежених із ВА, хромосомного і геномного – у 48,0%, хроматидного і геномного типу – у 36,0 % дівчат із ВА.

Аберації хроматидного типу як у пацієнток із ВА, так і у здорових дівчат були представлені одиночними ацентричними фрагментами, у хворих дівчат визначалися обміни.

Серед аберацій хромосомного типу у дівчат із ГК реєструвалися тільки парні ацентричні фрагменти, частота яких склала 0,92 %. У пацієнток із ВА спектр аберацій хромосомного типу був представлений парними ацентричними фрагментами та дуплікаціями.

Частоту різних типів ХА у дівчат-підлітків із ВА представлено на рисунку 7.9.

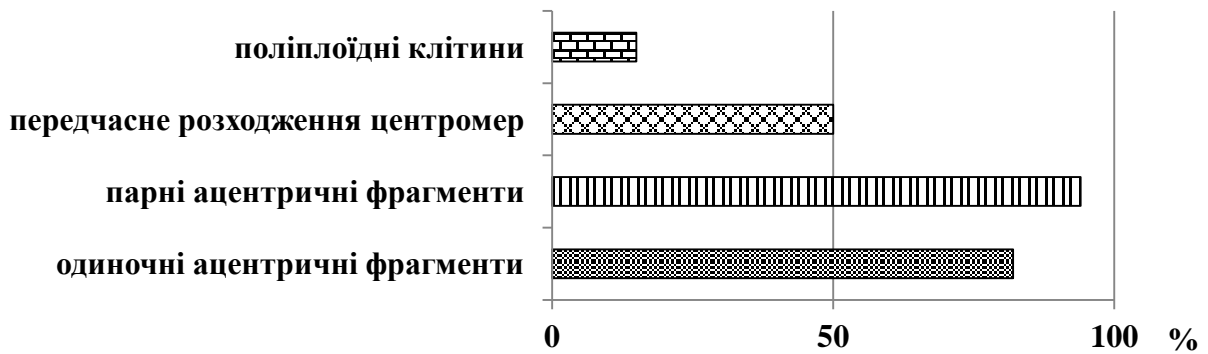


Рис. 7.9. Найбільш часті типи хромосомних аберацій в лімфоцитах крові дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, %

В однієї пацієнтки був виявлений міжхромосомний хроматидо-хроматидний обмін за участю двох акроцентричних хромосом, розриви в яких відбулися в коротких плечах. Одиначні ацентричні та парні ацентричні фрагменти реєструвалися переважно в хромосомах групи С, рідше в хромосомах групи А, в поодиноких випадках – в хромосомах групи Е. Дуплікації були виявлені в хромосомах групи D.

Співвідношення аберацій хроматидного і хромосомного типів як у хворих із ВА (0,8 : 1), так і у дівчат із ГК (1 : 1) не відрізнялося ($p < 0,05$). Порівняльна характеристика рівня хромосомних порушень у дівчат основної групи і ГК наведена в таблиці 7.13.

Особливий інтерес викликає збільшення частоти геномних порушень в 8 разів у дівчат з ВА порівняно зі здоровими особами. У 25 дівчат із ВА реєструвалися поліплоїдні клітини, у 9 з яких частота поліплоїдів дорівнювала 2% і більше. Вважається, що виникнення поліплоїдних клітин є проявом геномних порушень і обумовлено ендоредуплікацією хромосом в клітинах-попередниках.

Таблиця 7.13

Частота хромосомних аберацій в лімфоцитах крові у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю та здорових дівчат, % \pm м,%

Типи аберацій	Хворі із ВА, n = 3978	Дівчата із ГК n = 3030	P
---------------	--------------------------	---------------------------	---

Хроматидного типу:	$3,07 \pm 0,27$	$0,96 \pm 0,18$	<0,001
одиначні ацентричні фрагменти	$3,02 \pm 0,27$	$0,96 \pm 0,18$	<0,001
обміни	$0,05 \pm 0,04$	0,0	>0,05
Хромосомного типу:	$3,80 \pm 0,32$	$0,96 \pm 0,18$	<0,001
парні ацентричні фрагменти дуплікації	$3,30 \pm 0,30$	$0,92 \pm 0,17$	<0,001
	$0,05 \pm 0,04$	0,0	>0,05
передчасне розходження центромер	$0,50 \pm 0,11$	$0,03 \pm 0,03$	<0,001
Геномні порушення (поліплоїдні клітини)	$1,00 \pm 0,16$	$0,07 \pm 0,05$	<0,001
Всього	$8,37 \pm 0,44$	$1,81 \pm 0,26$	<0,001

Примітка:

n – кількість метафазних пластинок;

r – вірогідність розбіжностей між групами порівняння.

Очевидно, що таку високу частоту поліплоїдних клітин у дівчат-підлітків із ВА можна пояснити подовженням стадії клітинного циклу G₂ за рахунок репарації множинних порушень ДНК, при цьому зменшується концентрація білка цикліну, що бере участь у запуску переходу клітини до мітозу. В результаті з клітинного циклу виключається стадія мітозу і відбувається прямий перехід від стадії G₂ до G₀ і в подальшому до стадії G₁, що призводить до формування поліплоїдної клітини [422].

Явище передчасного розходження центромер (ПРЦ) у обстежених нами дівчат із ВА реєструвалося в 12 разів частіше, ніж в групі здорових дівчат-підлітків. Даний вид порушень деякими авторами розглядається як маркер хромосомної нестабільності. Індукція ПРЦ – це закономірна реакція геному у відповідь на екзогенні та ендогенні пошкодження ДНК і можливий елемент генетичних програм, пов'язаних із процесами тканинної диференціації, онкогенної трансформації та загибелі клітини [423].

Вивчення індивідуального рівня хромосомних порушень у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю дозволило встановити, що загальний рівень порушень коливався в межах від 0,0 % до 15,19 % (табл. 7.14).

Таблиця 7.14

Індивідуальна частота різних типів хромосомних порушень у дівчат-підлітків, хворих на вторинну аменорею, %

№ пацієнт-ки	Спонтанна частота ХА	Одиночні ацентричні фрагменти	Парні ацентричні фрагменти	Дуплікації	Обміни	ПРЦ	Поліплоїдії
1	2	3	4	5	6	7	8
1	4,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
2	6,0	5,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0
3	8,0	2,0	4,0	0,0	0,0	1,0	1,0
4	6,0	3,0	1,0	1,0	0,0	0,0	1,0
5	15,0	7,0	5,0	0,0	1,0	0,0	2,0

Продовження табл. 7.14

1	2	3	4	5	6	7	8
6	8,0	4,0	2,0	0,0	0,0	0,0	2,0
7	5,0	2,0	1,0	0,0	0,0	1,0	1,0
8	8,0	2,0	2,0	0,0	0,0	1,0	3,0
9	2,7	1,7	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0
10	10,0	5,0	5,0	0,0	0,0	0,0	0,0
11	11,0	5,0	6,0	0,0	0,0	0,0	0,0
12	11,0	0,0	4,0	0,0	0,0	0,0	7,0
13	8,0	2,0	5,0	0,0	0,0	0,0	1,0
14	14,0	3,0	7,0	0,0	0,0	3,0	1,0
15	9,0	3,0	3,0	0,0	0,0	2,0	1,0
16	5,0	2,0	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0
17	7,0	5,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0
18	11,6	4,3	6,3	0,0	0,0	1,0	0,0
19	3,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
20	8,0	3,0	3,0	0,0	0,0	0,0	2,0
21	5,5	4,1	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0
22	11,4	6,8	2,3	0,0	0,0	2,3	0,0
23	13,2	5,7	7,5	0,0	0,0	0,0	0,0
24	12,0	6,0	5,0	0,0	0,0	0,0	1,0
25	4,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	2,0
26	9,0	2,0	4,0	0,0	0,0	2,0	1,0
27	15,19	2,53	11,39	0,0	0,0	1,27	0,0
28	11,0	6,0	4,0	0,0	0,0	1,0	0,0
29	13,0	6,0	6,0	0,0	0,0	0,0	1,0

30	14,0	3,0	11,0	0,0	0,0	0,0	0,0
31	15,09	5,66	7,55	0,0	1,89	0,0	0,0
32	8,0	5,0	2,0	0,0	0,0	1,0	0,0
33	9,38	3,13	6,25	0,0	0,0	0,0	0,0
34	8,33	2,38	3,57	0,0	0,0	0,0	2,38
35	6,67	0,0	6,67	0,0	0,0	0,0	0,0
36	9,0	5,0	2,0	0,0	0,0	2,0	0,0
37	7,0	3,0	3,0	0,0	0,0	0,0	1,0
38	3,78	1,89	1,89	0,0	0,0	0,0	0,0
39	3,92	1,96	1,96	0,0	0,0	0,0	0,0
40	10,44	1,49	7,47	0,0	0,0	0,0	1,49
41	4,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	2,0
42	4,0	2,0	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0
43	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
44	8,0	0,0	8,0	0,0	0,0	0,0	0,0
45	6,67	0,0	3,33	0,0	0,0	0,0	3,33

Продовження табл. 7.14

1	2	3	4	5	6	7	8
46	6,67	3,33	3,33	0,0	0,0	0,0	0,0
47	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
48	12,90	0,0	6,45	0,0	0,0	0,0	6,45
49	3,33	3,33	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
50	5,13	1,28	3,85	0,0	0,0	0,0	0,0

Таким чином, дослідження спонтанного рівня хромосомних аберацій у дівчат із вторинною аменореєю дозволило встановити значне підвищення як загального рівня хромосомних порушень, так і збільшення частоти аберацій хроматидного, хромосомного і геномного типів. Можна припустити, що виражені зміни в частоті хромосомних аберацій у хворих із вторинною аменореєю і здорових дівчат можуть виникати як внаслідок множинного впливу факторів середовища, так і порушення досить складних процесів репарації пошкоджень ДНК.

При проведенні дослідження було виявлено зв'язок між рядом клінічних особливостей пацієток із ВА і особливостями каріотипу. Слід відзначити, що тільки в двох дівчат рівень ХА відповідав показникам, які характерні для здорових осіб (до 2 %), в той час, як рівень ХА від 2 % до 6 % мали 14 пацієток (28%), а понад 6% – 34 хворих, що склало 68 %. Рівень

ХА, що перевищує у три рази і більше показник у дівчат із ГК, при ВА II спостерігався достовірно частіше, ніж при ВА I (93,8% і 55,0% відповідно, $P_f < 0,05$) і при ВА III (93,8% і 71,4% відповідно, $P_f < 0,05$).

Наслідком того, що клінічні варіанти ВА починалися в різний термін після менархе, були відзначені відмінності в частоті рівня ХА, що перевищував в три рази і більше цей показник у дівчат із ГК. Так, при менструальному віці більше двох років даний показник був достовірно вищим, ніж у дівчат з меншим менструальним віком (81,2% і 55,6% відповідно, $P_f < 0,05$).

Результати проведених досліджень свідчили і про наявність зв'язку між частотою ПРЦ, підвищення якої, за даними літератури [424], є маркером порушення процесів репарації, і рівнем естрадіолу в сироватці крові. Виявлено, що при гіпоестрогенії частота ПРЦ в три рази вища, ніж при нормальному і підвищеному рівні естрадіолу в сироватці крові (рис. 7.10).

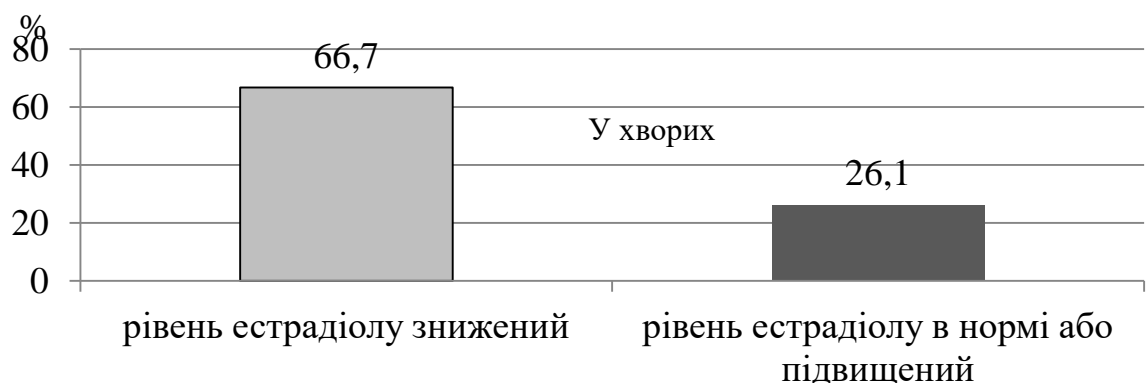


Рис. 7.10. Частота передчасного розходження центромер у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Таким чином, при аналізі екзогенних і ендогенних факторів, що впливають на розвиток вторинної аменореї встановлено, що найбільш несприятливим екзогенним фактором для виникнення даного порушення менструальної функції є дотримання «косметичної дієти», обмежень в їжі, котрі часто призводить до швидкої втрати маси тіла за короткий термін. Встановлено, що її дотримувалися 90 % дівчат із ВА II.

У більшості хворих простежувався «перинатальний слід» – 65,6% обстежених із ВА мали вказівки на обтяжений перинатальний і антенатальний анамнез. Найбільш часто – у 21% з них в перинатальному анамнезі були вказівки на загрозу переривання вагітності у матерів. Це могло бути наслідком того, що у матерів дівчат із ВА I і ВА III частіше, ніж у матерів дівчат-підлітків із регМЦ, були порушення менструальної та/або репродуктивної функції.

Вивчення сімейної агрегації порушень менструальної і репродуктивної функції показало, що успадкування патологічних ознак серед поколінь здійснювалося вірогідно частіше ізольовано по материнській, ніж ізольовано по батьківській лінії або одночасно по обох лініях.

Аналіз дерматогліфічних показників в якості морфогенетичних маркерів підтвердив наявність генетичної гетерогенності ВА, що може визначати клінічний поліморфізм захворювання. Водночас отримані нами результати підтверджують [252] положення про взаємозв'язок соматичних, дерматогліфічних і психологічних ознак в структурі загальної конституції людини.

При вивченні каріотипу встановлено, що загальна частота хромосомних порушень у хворих із ВА в 4,2 рази перевищувала аналогічний показник у дівчат із ГК. У пацієток із ВА реєструвалося підвищення всіх типів порушень хромосом (хроматидного, хромосомного і геномного). Відомо, що хромосомні порушення, які виникають у соматичних клітинах, можуть бути відображенням процесів, що відбуваються в статевих клітинах людини. Згідно досліджень, проведених Бочковим Н.П. із співавторами (1982), підвищення рівня мутацій у однієї людини в два рази збільшує на 10 % вірогідність народження дитини зі спадковим дефектом. Це підтверджує існування можливості загрози для геному людини забруднення об'єктів середовища мутагенними речовинами. Особливу небезпеку становить зростання рівня пошкодження хромосом у жінок репродуктивного віку, тому дівчата з підвищеним рівнем хромосомних аберацій входять не

лише до контингенту Перший фактор, визначений для ВА III відображав негативний вплив ускладненого перинатального анамнезу на формування захворювання, другий – поєднував генетичний фактор (ПМФ у матері) та відхилення ІМТ від нормативних показників, розташованих на різних полюсах.

Групи ризику відносно формування ВА, але й до контингенту групи ризику виникнення в майбутньому репродуктивних втрат. Виявлення високої частоти хромосомних аберацій додатково обґрунтовує включення в терапевтичний комплекс препаратів, які можуть елімінувати нестабільні хромосомні аберації.

РОЗДІЛ 8

ОБГРУНТУВАННЯ, РОЗРОБКА ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ВТОРИННОЇ АМЕНОРЕЇ

8.1. Лікування дівчат-підлітків із вторинною аменореєю та оцінка його ефективності

В період статевого дозрівання ендокринна система, внаслідок недостатньої зрілості, знаходиться у фазі підвищеної функціональної активності. В пубертаті настає морфологічна зрілість структур гіпоталамуса, формується та закріплюється циклічність у секреції гормонів. Саме тому, основна перевага лікування порушень менструальної функції у дівчат в підлітковому віці надається негормональним методам [290]. В останнє десятиріччя арсенал негормональних препаратів для лікування дівчат-підлітків із затримками менструацій значно розширився [45,46], проте це не призвело до значного підвищення частоти представлених результатів. За даними літературних джерел, ефективність негормонального лікування у дівчат-підлітків із ВА, що не пов'язана із дісгенезією гонад, вираженою гіперпролактинемією або гіперандрогенією наднирничкового генезу, становить від 9 % до 40 %.

Раніше нами було показано, що, переважна більшість хворих мають дисгонадотропінемію, порушення стероїдогенезу, енергетичного обміну, кровозабезпечення матки та яєчників, гіпоплазію матки. Отримані дані були покладені в основу обґрунтування відбору препаратів до лікувального комплексу.

Багато авторів підкреслюють важливість забезпечення вітаміном Е для нормального функціонування жіночої статевої системи. Відомо, що вітамін Е відіграє важливу роль у регуляції експресії генів, які беруть участь у синтезі андрогенів і прогестерону та гена 5- α -редуктази [425, 426]. У

літературних джерела наводяться дані про позитивний вплив вітаміну Е на збільшення ендометрію у жінок з первинною яєчникомовою недостатністю, що може бути пов'язано з антиоксидантною дією препарату [427]. Показано, що антикоагулянтна активність вітаміну Е може збільшити приплив крові до фолікулів і проліферуючих клітин гранульози, сприяючи синтезу естрогенів, а також посилити кровообіг в ендометрії [428]. Разом з тим була встановлена висока частота гіповітамінозу Е у дівчаток-підлітків з порушеннями менструальної функції [429]. Позитивний вплив на збільшення розмірів матки у дівчаток-підлітків при використанні ультрафонофорезу вітаміном Е було показано в роботах С.О. Левенець із співавторами [430]. Усе це обґрунтовує доцільність використання вітаміну Е при лікуванні дівчат-підлітків, хворих на ВА.

Не менш важливим є включення в зазначений комплекс фолієвої кислоти. Роботи ряду авторів підкреслюють вагому роль фолієвої кислоти в фолікулогенезі, забезпеченні синтезу статевих гормонів та їх дії на організмі [431-433]. Крім того, при призначенні фолієвої кислоти протягом 8 тижнів жінкам із синдромом полікістозних яєчників дослідники відзначали її позитивний вплив на метаболічний профіль та рівень гомоцистеїну [434]. В експериментальних роботах на тваринах було встановлено, що при дефіциті фолатів в яєчниках підвищується кількість атретичних та кістозних фолікулів із виснаженням клітин гранульози [435].

Нами було встановлено, що 68,9 % хворих на ВА мають підвищені фізичні та/або розумові навантаження, які викликають реакції організму, близькі до хронічного стресу. У 31,8 % дівчаток ВА виникала в 17 років, тобто при закінченні школи і супроводжувалася емоційним перенапруженням. Виражену антистресну дію як по відношенню до центральної нервової системи, так і по відношенню до всього організму в цілому, проявляє глютамінова кислота, яка є адаптогеном [436]. Складним шляхом перетворення глютамінова кислота підвищує чутливість клітин до гормональних і медіаторних сигналів [437, 438]. З урахуванням отриманих

нами даних про можливе порушення рецептивності матки до естрадіолу, застосування глютамінової кислоти передбачає вплив на дану ланку патогенетичного механізму формування ВА. Глютамінова кислота бере участь у синтезі АМФ-аденозінмонофосфата, який перетворюється в подальшому в ц-АМФ - циклічний аденозінмонофосфат, що бере участь у стимуляції виходу в кров статевих гормонів [439]. Це може позитивно позначатися на гормональному статусі хворих на ВА, майже у третини яких реєструється знижений рівень естрадіолу.

В наш час в клінічну практику широко впроваджений вітчизняний антиоксидант тіотриазолін, для якого характерна висока цитопротекторна активність незалежно від тканинного типу клітин, моделюючи дія в умовах норми і розвитку патології, що відображає універсальний механізм його дії [440]. Препарат надає в умовах ішемії позитивний вплив на енергетичний обмін та окислювально-відновлювані процеси [441].

Натрію аденозинтрифосфат (АТФ) необхіден в клітинах для забезпечення багатьох обмінних реакцій фосфатних груп, участі у синтезі білків і нуклеїнових кислот, крім того, він служить джерелом енергії при скороченні м'язових волокон, бере участь у процесах нейрональної та нервово-м'язової передачі імпульсу, виконуючи роль модулятора синаптичної передачі. Його призначення призводить до підвищення стійкості організму до гіпоксії та інших екстремальних чинників [442].

Висока частота порушень гонадотропної функції (майже у 80 % хворих) спонукала нас до застосування таблеток гомеопатичних, які вмістять *Agnus castus*, *Pulsatilla D3*, *Rosmarini officianlis D2*, *Apis mellifica D3*, що регулюють секрецію ЛГ і ФСГ .

Екстракт або сухий залишок екстракту з *Vitex Agnus castus* впливає на допамінові рецептори гіпоталамуса, активація яких допаміном призводить до відновлення балансу гіпофізарних гормонів [443]. Флавоноїд апигенін, що міститься в складі екстракту *Agnus castus*, ідентифікований як найбільш активний ERSS-селективний фітоестроген [444]. *Pulsatilla pratensis* містить

ефірну олію, до складу котрої входить анемон. Останній легко перетворюється в анемонін, що нормалізує співвідношення гонадотропних гормонів [445]. Ефірна олія *Rosmarinus officinalis*, поряд з антиоксидантним ефектом, посилює периферичний кровоток [446]. У літературі описано інгібуючу дію розмарину на андрогенні рецептори [447]. На підставі вищевикладеного можна вважати обґрунтованим включення таблеток гомеопатичних, які вмістять *Agnus castus*, *Pulsatilla D3*, *Rosmarini officianlis D2*, *Apis mellifica D3*, до лікувального комплексу.

Більше 30 років тому було запропоновано використання спіронолактону для регуляції менструального циклу у дівчат із ранніми проявами СПКЯ у зв'язку з його здатністю знижувати рівень тестостерону в сироватці крові. Припускають, що антиандрогенний ефект спіронолактону є результатом інгібування P450-оксидази і, отже, 17-гідроксилази, в яєчниках і надниркових залозах [448-450]. Є дані, що спіронолактон за рахунок нормалізації окислювально-відновлюваних процесів в печінці сприяє підвищенню концентрації естрадіолу в сироватці крові [451].

Враховуючи той факт, що у 36,1 % пацієток із ВА відзначається підвищення рівня тестостерону, у 40,9 % - підвищення індексу вільного тестостерону, а у 37,4 % - зниження рівню естрадіолу, застосування спіронолактону при ВА в період пубертату є патогенетично обґрунтованим.

До і після лікування обстежено 146 дівчат-підлітків, хворих на ВА, якіх методом рандомізації було розподілено на основну групу (ОГ, n = 88) та групу порівняння (ГП, n = 58). Співвідношення хворих у цих групах за менструальним віком, ІМТ, характером менструального циклу до появи ВА, гормональним статусом, ультразвуковими параметрами матки і яєчників не відрізнялись (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Клінічна характеристика дівчат із вторинною аменореєю та здорових дівчат, які отримували негормональне лікування

Особливості віку та величини ІМТ у хворих на ВА								
Групи	Вік, роки			Маса тіла				
	13-14	15-16	17	Дефіцит	Нормальна	Надлишкова	Ожиріння	
Основна група n = 88	14,8	47,7	37,5	22,7	53,4	12,5	11,4	
Група порівняння n = 58	22,4	56,9	20,7	37,9	44,8	12,1	5,2	
Особливості менструального анамнезу хворих на ВА								
Групи	Менструальний вік, роки		Клінічний варіант ВА			Тривалість ВА, місяці		
	< 2	> 2	ВА I	ВА II	ВА III	6-7	8-11	12 та більш
Основна група n = 88	35,2	68,4	28,4	37,5	34,1	37,5	42,0	20,5
Група порівняння n = 58	55,2	44,8	24,1	43,1	32,8	19,0	50,0	31,0
Особливості величини об'єму матки та площі яєчників хворих на ВА								
Групи	Частота гіпоплазії матки, %	Площа яєчників						
		Зменшена, %	Відповідає віковим нормативам, %	Помірно збільшена, %	Більша, ніж 5 см ² , %			
Основна група n = 88	69,0	8,0	26,1	65,9	0,0			
Група порівняння n = 58	64,8	12,1	17,2	68,9	1,7			

Група порівняння включала 58 дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, які отримували лікування (базисна терапія) згідно протоколу (Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні"). Основна група включала 88 дівчат-підлітків із ВА, які отримували, окрім зазначеної вище терапії Spironolactone та диференційовані лікувальні комплекси з урахуванням визначених нами трьох клінічних варіанта ВА (рис. 8.1).

позитивний кореляційний зв'язок

01

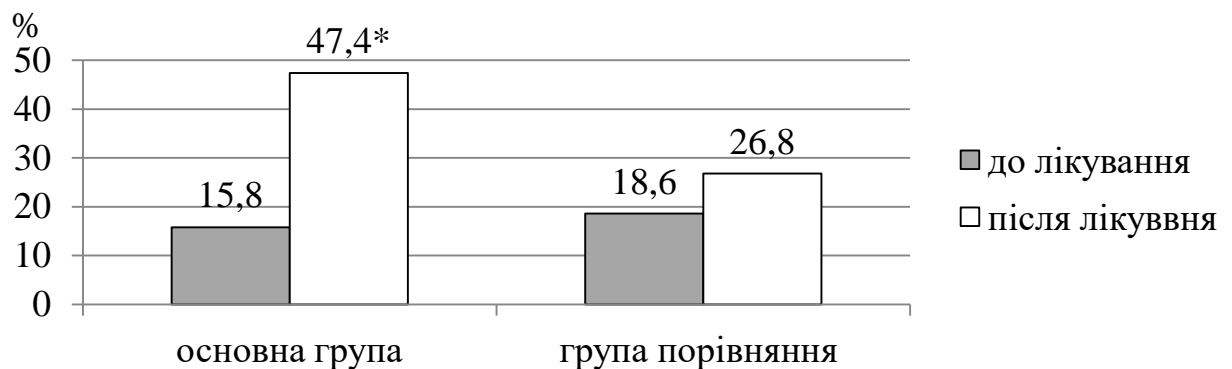
$P < 0,01$

$P < 0,01$

Рис. 8.1. Комплексна диференційована гормональна терапія дівчаток-підлітків із вторинною аменореєю (в основній групі)

Інтегральну оцінку ефективності лікування проводили за динамікою регресії основного клінічного симптому захворювання та нормалізацією показників гормонального статусу. Задовільним вважали результат лікування, коли у пацієнтки відмічалась поява менструації, незадовільним – збереження ВА.

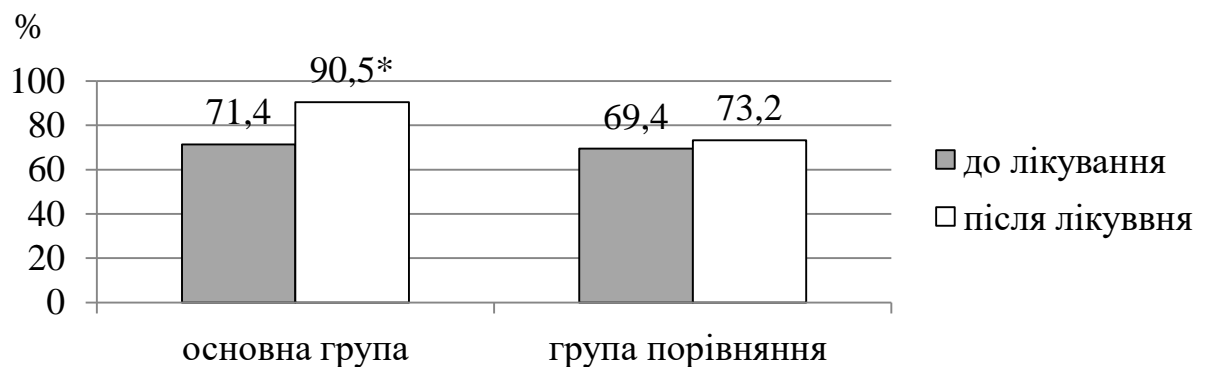
Встановлено, що у пацієток основної групи після лікування в три ризи зростала частота нормогонадотропінемії на відміну від хворих із групи порівняння (рис. 8.2).



*- $P_f < 0,05$ у порівнянні із даними до лікування

Рис. 8.2. Частота нормогонадотропінемії після лікування дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Крім того, частота рівня E_2 в межах вікових показників після лікування у дівчат із основної групи теж була достовірно вищою, ніж в ГП (рис. 8.3) за рахунок того, що частота гіпоестрогенії зменшувалась втричі.



*- $P_f < 0,05$ у порівнянні із даними дівчат із групи порівняння

Рис. 8.2. Частота нормоестрогенії після лікування у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю

Крім того, у дівчат із ВА II (в складі основної групи) вдвічі зменшилась частота інсулінорезистентності і майже втричі – частота підвищення КА (рис. 8.4).

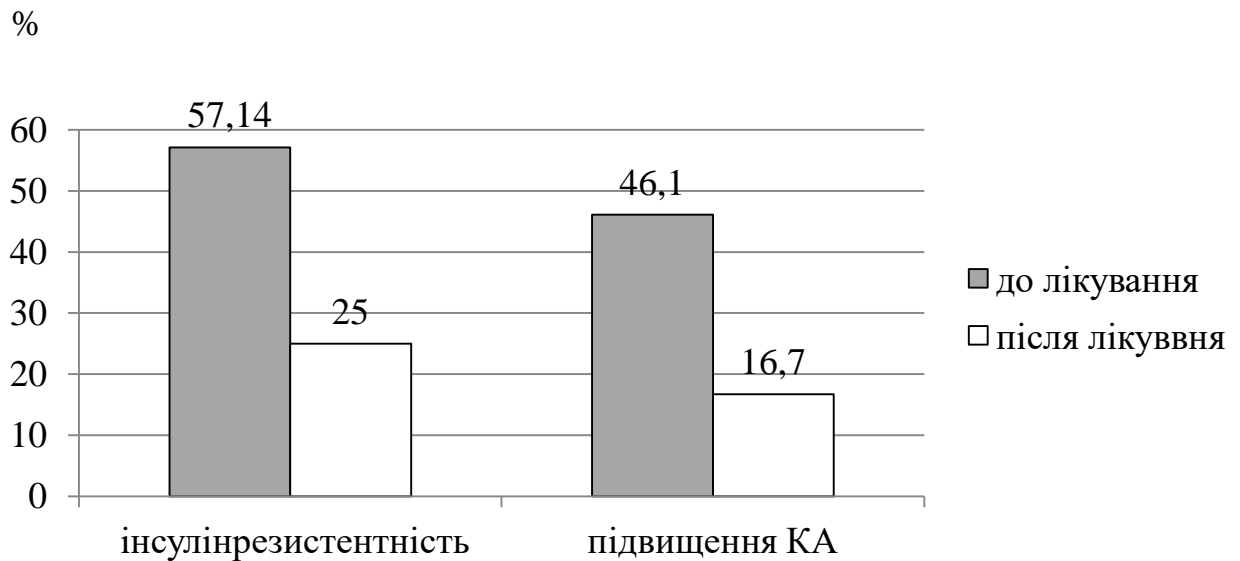


Рис. 8.4. Частота інсулінорезистентності та підвищення КА у хворих на вторинну аменорею до та після лікування

Побічних явищ при застосуванні лікувального комплексу не зафіксовано.

Регулярні менструації характеризувалися циклом $30,25 \pm 3,1$ діб і тривалістю $4,5 \pm 0,6$ діб в основній групі та циклом $29,22 \pm 2,2$ діб і тривалістю $4,2 \pm 0,5$ діб в групі порівняння.

Аналіз катамнестичних даних показав, що в основній групі позитивний ефект (відновлення менструального циклу) на тлі терапії спостерігався частіше, ніж у дівчат із ГП (69,3% проти 51,7%; $P_f < 0,05$). В основній групі ефективність лікування у дівчат із ВА I, ВА II та ВА III не розрізнялась і складала 69,3% при ВА I, 71,0% при ВА II та 65,6% при ВА III.

При оцінці ефективності лікування величини ВШ складала 2,1 (границі 95 % ДІ 1,06 - 4,19). Це свідчить про те, що застосування розробленої комплексної терапії підвищує ефективність терапевтичного комплексу в 2

рази. Крім того, відновлення менструального циклу відмічалось раніше у дівчат із основної групи, ніж із групи порівняння (рис. 8.5).

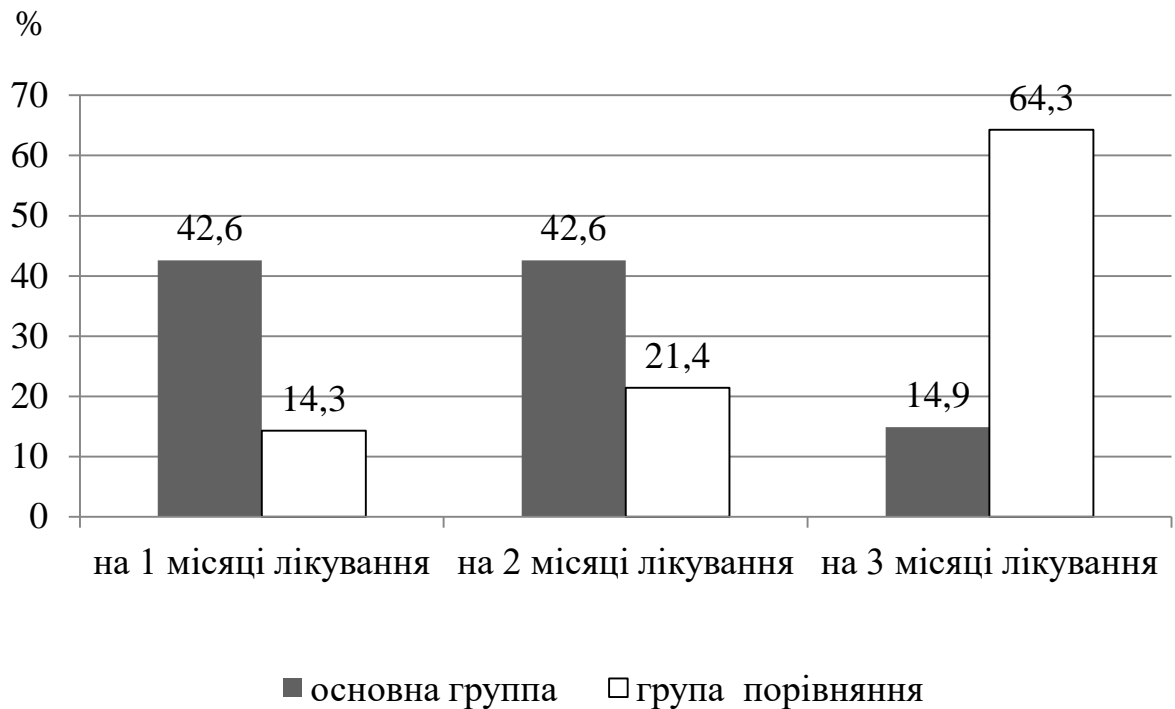


Рис. 8.5. Особливості відновлення менструального циклу у дівчат із вторинною аменореєю

8.2. Катамнестичне спостереження дівчат-підлітків із вторичною аменореєю

При катамнестичному спостереженні дівчат-підлітків особливу увагу приділяли не лише характеру менструальної функції, але й стану матки та яєчників та нормалізації маси тіла при її відхиленні від нормативних показників.

Результати дослідження свідчили про те, що покращення розмірів матки відбувалось поступово і, незважаючи на більш позитивну динаміку у дівчат основної групи, середні показники товщини та об'єму тіла матки навіть в цій групі через рік від початку лікування були меншими, ніж у дівчат із регулярним менструальним циклом (табл. 8.2).

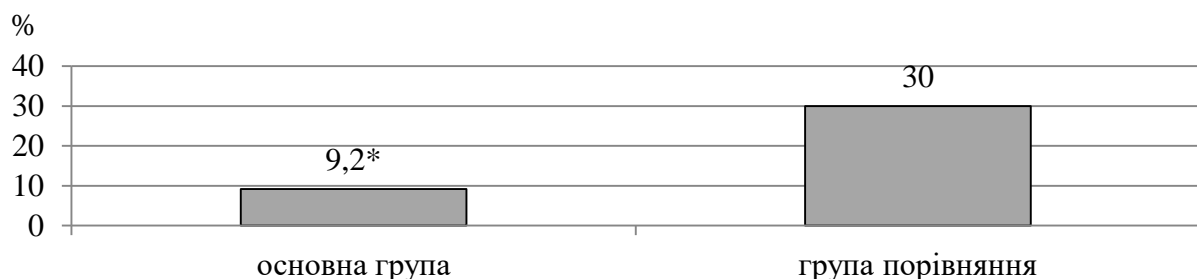
**Динаміка розмірів матки у дівчат-підлітків із вторинною
аменореєю**

Ознаки		Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців	ГК
Основна група					
Матка	Довжина, мм	39,3±0,4 ¹⁾	41,8±0,4 ¹⁾²⁾	46,3±0,4 ³⁾	47,6±0,7
	Товщина, мм	27,4±0,3 ¹⁾	28,7±0,2 ¹⁾²⁾	30,6±0,2 ¹⁾³⁾	32,0±0,3
	Ширина, мм	38,2±0,5 ¹⁾	41,2±0,4 ¹⁾²⁾	45,6±0,4 ³⁾	45,7±0,6
	Об'єм, см ³	20,9±0,6 ¹⁾	25,0±0,6 ¹⁾²⁾	32,5±0,7 ¹⁾³⁾	37,0±1,1
Група порівняння					
Матка	Довжина, мм	38,1±1,0 ¹⁾	40,7±0,7 ¹⁾²⁾	43,4±0,6 ²⁾³⁾	47,6±0,7
	Товщина, мм	27,2±1,0 ¹⁾	29,5±1,0 ¹⁾	30,8±0,8 ¹⁾²⁾	32,0±0,3
	Ширина, мм	37,9±1,1 ¹⁾	40,9±0,9 ¹⁾²⁾	43,7±0,8 ¹⁾²⁾³⁾	45,7±0,6
	Об'єм, см ³	20,7±1,9 ¹⁾	25,4±2,0 ¹⁾	29,6±1,7 ²⁾	37,0±1,1

Примітка:

- 1) $P < 0,05$ у порівнянні із дівчатами із регМЦ
- 2) $P < 0,05$ у порівнянні із даними через 3 місяці
- 3) $P < 0,05$ у порівнянні із даними через 6 місяців

Це було обумовлено тим, що у третини хворих на ВА в основній групі зберігалась гіпоплазія матки у кожної десятої дівчини, в той час як у дівчат із ГП частота гіпоплазії матки була в три рази більшою (рис. 8.6). Отримані дані підкреслюють необхідність тривалого лікування хворих на вторинну аменорею.



*- $P < 0,05$

Рис. 8.6. Частота гіпоплазії матки через рік після початку лікування

Нами було проаналізована ефективність лікування хворих із гіпоплазією матки із використанням поєднання ультрафонофорезу вітаміну

Е та внутрим'язових ін'єкцій нікотинової кислоти. При виявленні гіпоплазії матки 43 хворим застосовували базовий комплекс терапії за описаним раніше методом (група 1), і у 47 пацієток - загальностимулюючий негормональний ультрафонофорез вітаміну Е поєднували з ін'єкціями нікотинової кислоти - 1 мл 1% розчину внутрішньом'язово 1 раз на день протягом 10 днів (група 2). Як показали результати дослідження, у пацієток в групі 2 збільшення об'єму матки спостерігалось достовірно частіше, ніж у хворих в групі 1 (89,3% і 65,1% відповідно; $P_f < 0,05$). Для збільшення об'єму матки відношення шансів при включенні в базовий комплекс негормональної стимулюючої терапії не тільки ультрафонофорезу вітаміну Е, а й нікотинової кислоти склало 4,5 (95% ДІ, нижня межа 1,47; 95% ДІ, верхня межа 13,78), що свідчить про високу ефективність запропонованого методу.

Середні розміри яєчників досягали нормативних показників вже через 3 місяці від початку лікування та зберігались протягом року (табл. 8.3).

Таблиця 8.3

Динаміка розмірів яєчників у дівчат-підлітків із вторинною аменореею

Ознаки		Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців	ГК
Основна група					
Правий яєчник	Довжина, мм	31,7±0,4	31,8±0,3	31,7±0,3	31,2±0,4
	Товщина, мм	22,7±0,3	22,9±0,3	22,9±0,3	23,4±0,3
Лівий яєчник	Довжина, мм	31,6±0,4	31,8±0,4	31,4±0,4	30,9±0,4
	Товщина, мм	22,4±0,3	22,6±0,3	22,5±0,3	22,6±0,2
Площа яєчників, см ²		2,3±0,04	2,3±0,04	2,3±0,03	2,3±0,04
Група порівняння					
Правий яєчник	Довжина, мм	31,5±0,6	31,1±0,5	31,2±0,03	31,2±0,4
	Товщина, мм	22,7±0,3	22,7±0,3	22,9±0,3	23,4±0,3
Лівий яєчник	Довжина, мм	30,9±0,6	30,7±0,5	30,9±0,3	30,9±0,4
	Товщина, мм	22,1±0,3	22,0±0,3	22,0±0,2	22,6±0,2
Площа яєчників, см ²		2,2±0,05	2,2±0,03	2,2±0,03	2,3±0,04

При оцінці динаміки величини ІМТ у дівчат-підлітків із ВА встановлено, що у більшості хворих на ВА із дефіцитом ІМТ стійка нормалізація маси тіла досягається через рік після початку лікування, нормалізація підвищеного ІМТ потребує більш тривалих лікувальних заходів (табл. 8.4). При цьому запропоновані ними методи лікування призводять до збільшення частоти позитивної динаміки у хворих із підвищеним ІМТ через півроку після початку лікування та частоти нормалізації ІМТ у хворих із дефіцитом маси тіла у порівнянні із даними дівчат із групи порівняння.

Таблиця 8.4

Динаміка величини індексу маси тіла у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, %

Ознаки	Через 3 місяці		Через 6 місяців		Через 12 місяців	
	Частота позитивної динаміки	Частота нормалізації	Частота позитивної динаміки	Частота нормалізації	Частота позитивної динаміки	Частота нормалізації
Основна група						
ІМТ знижений	55,6	27,8	44,4	38,9	13,3	80,0*
ІМТ підвищений	64,2	14,2	57,4*	21,4	50,0	30,0
Група порівняння						
ІМТ знижений	33,3	22,2	44,4	22,2	33,3	33,3
ІМТ підвищений	40,0	0,0	20,0	20,0	50,0	20,0

*- $P_f < 0,05$ – у порівнянні із даними дівчат із групи порівняння

Як свідчать дані, наведені на рисунку 8.7, самостійний регулярний менструальний цикл відновлювався достовірно частіше при проведенні лікувальних заходів протягом року, ніж 6 місяців, що підкреслює необхідність тривалого лікування дівчат-підлітків із ВА. Слід відзначити тенденцію до збільшення частоти відновлення самостійного регулярного

циклу у дівчат із основної групи у порівнянні із даними дівчат із групи порівняння.



Рис. 8.7. Катамнестичні дані хворих на вторинну аменорею через рік після початку лікування

Кожної восьмої дівчині було призначено гормональну терапію у зв'язку із стійкою гіпоплазією матки або збільшенням розмірів яєчників у поєднанні із відновленнями затримки менструації при відміні негормональної терапії.

Нажаль, декілька дівчат припинили лікування, як правило, це були дівчата із ВАШ, яки пояснювали відмову від лікування небажанням збільшувати масу тіла.

Таким чином, отримані дані свідчать про необхідність тривалого, не менш 1 року, проведення лікувальних засобів у дівчат-підлітків із ВА для нормалізації розміров матки та величини ІМТ. Як нами було показано раніше, і гіпоплазія матки, і відхилення ІМТ від вікових нормативів входять до факторів ризику виникнення захворювання і тому може призводити до поновлення затримок менструації.

Хворим на ВАІ із неефективним негормональним лікуванням або пацієнткам із цим порушенням менструальної функції, які після використання розроблених нами прогностичних таблиць відносились до групи із високою вірогідністю неефективності застосування негормональних засобів, призначали диференційовану гормональну терапію.

Існує думка, що дівчатам-підліткам із ВА слід призначати трифазні оральні контрацептиви [100], проте більшість авторів [452, 453] дотримуються точки зору про те, що при нейроендокринних захворюваннях не рекомендується починати лікування з застосуванням трифазних комбінацій у зв'язку з можливими кістозними змінами в яєчниках. Крім того, є відомості про недостатньо стійкому ефекті такої терапії - тільки у 21 % пацієнток з гіпоменструальним синдромом після відміни лікування відновлюється стійкий регулярний цикл [454].

Для проведення гормональної терапії нами застосовувалися препарати, відповідні найостаннішим вимогам: «так багато, як необхідно і так мало, як тільки можливо». При цьому перевага віддавалася так званим «метаболічно нейтральним» препаратам, тобто не надають значного негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обмін [455, 456]. Крім того, при різних клінічних варіантах захворювання використовували диференційований підхід з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів їх формування.

Так, при ВА I у зв'язку з високою частотою відставання розвитку вторинних статевих ознак і гіпоплазії матки застосовували трансдермально estradiolum 0,1% з урахуванням того факту, що при трансдермальному введенні естрадіолу рівень ІФР-1 вищий, а ССГ - нижчий, ніж при пероральному прийомі естрогенвмісних препаратів [457, 458].

З урахуванням високої частоти зниження рівня ЛГ і/або ФСГ у пацієток із ВА II препаратом вибору є препарат, гестагенний компонент якого представлений дегідротестостероном, який є найбільш наближеним до натурального прогестерону і який не знижує системної протективної дії естрогенів. Як естрогенний компонент він містить 17 β -естрадіол, за структурою найбільш наближений до ендogenous естрадіолу. Вважають, що гормональна терапія у таких хворих повинна супроводжуватися відповідною освітою пацієток та їхніх батьків щодо правильного харчування і модифікації рівнів фізичної активності [459].

При ВА III через високий ризик розвитку гіперандрогенії і СПКЯ застосовували препарат, що містить етинілестрадіол (30 мкг) і дроспіренон (3 мг), який володіє антиандрогенним ефектом. З огляду на суперечливі дані літератури про вплив комбінованих оральних контрацептивів на вуглеводний обмін, зокрема на порушення толерантності до вуглеводів і розвиток гіперінсулінемії, дівчаткам з високими показниками індексу НОМА додатково призначали метформін по 500 мг 3 рази на день [460, 461].

Хворим на ВА I ($n = 10$) призначали трансдермально естрадіол 1 мг 1 раз в день 2 рази в тиждень. Через 2 місяці від початку терапії відновлення менструацій спостерігалось у 30 % хворих, через 3 - у 50 %, через 6 - у 70 %. Менструальні реакції були тривалістю $4,2 \pm 1,2$ дня через $29,6 \pm 2,3$ днів.

При поновленні менструації при збереженні гіпоплазії матки і відставанні БРВСО, а також при продовженні вторинної аменореї при шестимісячному прийомі препарату, проводили його заміну на препарат, що містить β -естрадіол і дідрогестерон терміном на 3-6 місяців. При прийомі даного препарату у всіх дівчат спостерігалися менструальні реакції.

Нормалізація розмірів матки і величини БРВСО відбувалася поступово. Те ж було характерно і для ваги пацієток (рис. 8.8), при цьому збільшення маси тіла у хворих було пов'язано зі зміною характеру харчування, а не було побічним ефектом дії препарату.

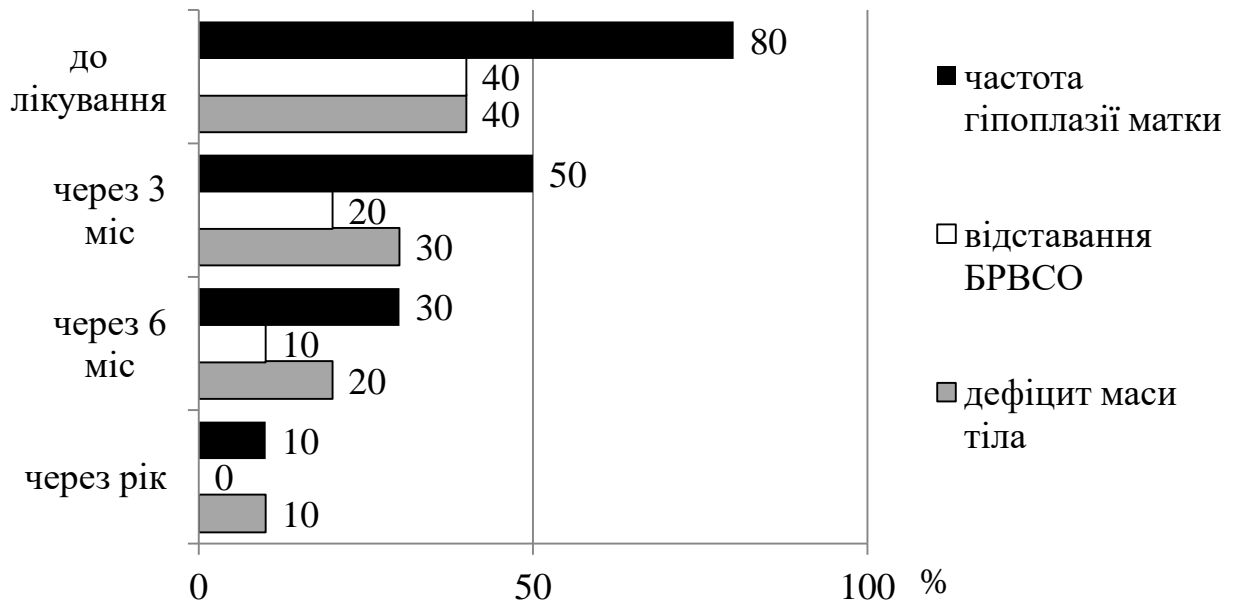


Рис. 8.8. Частота нормалізації патологічних ознак у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, що почалась відразу після менархе на тлі лікування

Після нормалізації розмірів матки і величини БРВСО, вираженої позитивної динаміки або нормалізації величини ІМТ, проводили скасування гормональної терапії. Після закінчення лікування тривалий, не менше 1 року, самостійний регулярний цикл спостерігався у 50 % пацієток, у 30 % дівчаток після 4-5 місяців після закінчення лікування поновлювалися затримки менструації, а у 20 % пацієток затримка менструації поновлювалася безпосередньо після закінчення гормонотерапії. Отримані дані підтверджують необхідність тривалої терапії хворих на ВА 1 для відповідності віку вторинних статевих ознак і розмірів матки.

Побічних реакцій при трансдермальному застосуванні естрадіолу, в тому числі депресії, нервозності, сонливості, головного болю, запаморочення, посиленого серцебиття; порушень з боку травного тракту, гепатобіліарної та сечостатевої системи, шкіри та підшкірної клітковини у

наших пацієнок відзначено не було. У 20 % хворих відзначалося набухання молочних залоз.

Дівчаткам із ВА II (n = 15) призначали як мінімум 3 курси препарату, що містить β-естрадіол і дідрогестерон. У 93,3 % пацієнок із ВА II менструальні реакції починалися вже при першому курсі прийому препарату. Менструальні реакції були тривалістю $4,1 \pm 1,2$ дня через $28,6 \pm 2,3$ днів. Нормалізація розмірів матки відбувалася поступово. Те ж було характерно і для ваги пацієнок (рис. 8.9), при цьому збільшення маси при його початковому дефіциті тіла у хворих із ВА II, як і у дівчаток із ВА I було пов'язано зі зміною характеру харчування, а не було побічним ефектом дії препарату. При нормальних показниках ІМТ прибавка в вазі не супроводжувалась підвищенням апетиту і не перевищувала 2 кг.

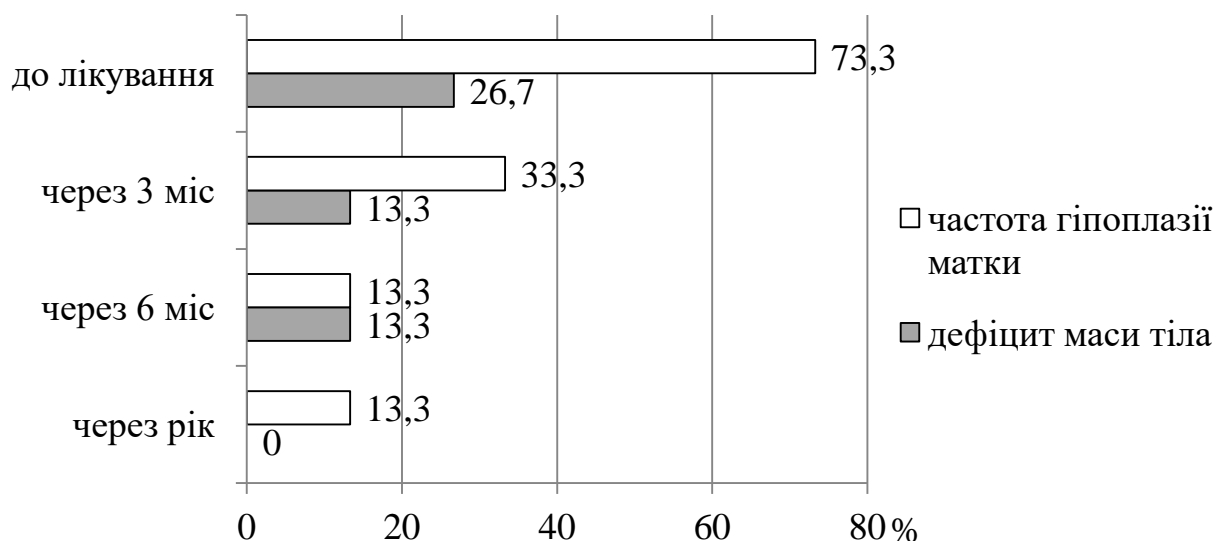


Рис. 8.9. Частота нормалізації патологічних ознак у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, що виникла після регулярного менструального циклу на тлі лікування

Побічних реакцій, в тому числі депресії, нервозності, сонливості, головного болю, запаморочення, посиленого серцебиття; порушень з боку травного тракту, гепатобіліарної та сечостатевої системи, болів в молочних залозах, в області тазу у наших пацієнок відзначено не було.

Після нормалізації розмірів матки і нормалізації або істотного збільшення величини ІМТ проводили скасування гормональної терапії. Після закінчення лікування тривалий, не менше 1 року, самостійний регулярний цикл спостерігався у 73,3 % пацієток, у 13,3 % дівчаток після 4-5 місяців після закінчення лікування поновлювалися затримки менструації, але при цьому дівчата знову починали обмежувати себе в їжі. У 13,3 % пацієток затримка менструації поновлювалася безпосередньо після закінчення гормонотерапії, при цьому пацієтки знову дотримувалися «косметичної дієти». Отримані дані підтверджують необхідність тривалої терапії таких хворих і обов'язкового їх психологічного супроводу, спрямованого на прийняття дівчинкою вікових нормативів показників ваги.

Дівчаткам із ВА ІІІ (n = 20) призначали препарат, що містить 30 мкг етинілестрадіолу і 3 мг дроспіренону, при наявності надлишкової маси тіла або ожиріння додатково використовували бігуанід (метформін) 500 мг 3 рази на день. У всіх пацієток з ВА ІІІ менструальні реакції починалися вже при першому курсі прийому препарату, що містить 30 мкг етинілестрадіола і 3 мг дроспіренону. Менструальні реакції були тривалістю $4,6 \pm 1,3$ дня через $28,2 \pm 2,3$ днів.

Нормалізація розмірів матки при її початковій гіпоплазії, як правило, досягалася вже через 3 курсу прийому препарату (у 85 %) і зберігалася в подальшому при його скасування. У всіх пацієток з ВА ІІІ, які отримали 3 курси гормональної терапії, розміри і структура яєчників відповідали віковим нормативам. Що стосується змін маси тіла, то все у 10 % дівчаток на тлі лікування відзначалося посилення апетиту, що призвело до набирання маси тіла до двох кілограм. У всіх дівчаток, які отримували одночасно з гормональним препаратом бігуанід (метформін), зазначалося поступове зниження маси тіла, а у 40 % хворих відзначалася стійка нормалізація маси тіла (рис. 8.10). Слід відзначити, що усі дівчата відмічали зменшення проявів акне, але гірсутне число залишалось без змін.

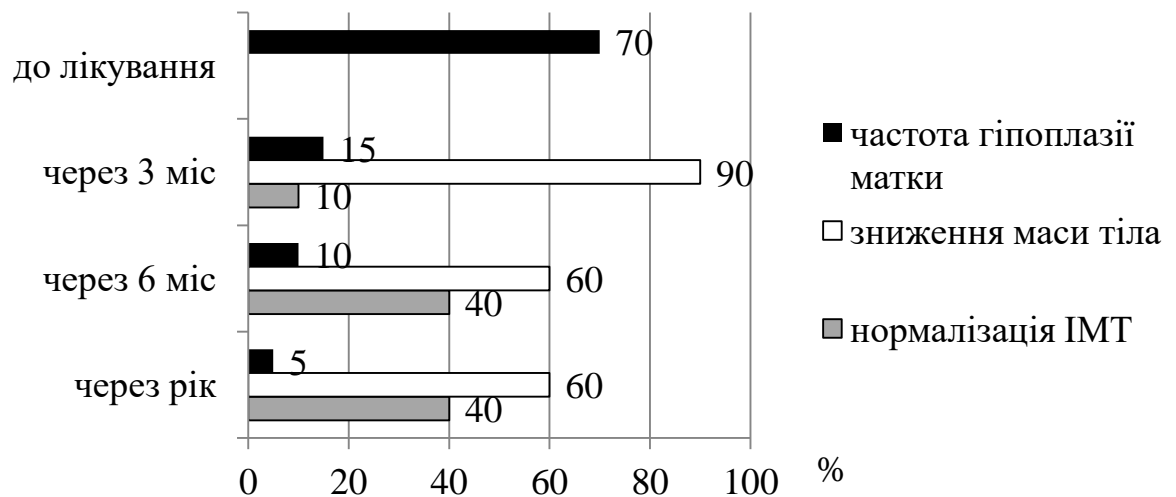


Рис. 8.10. Частота нормалізації патологічних ознак у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, що виникла після інших порушень менструальної функції на тлі лікування

Побічних реакцій, в тому числі депресії, нервозності, сонливості, запаморочення, посиленого серцебиття; порушень з боку травного тракту, гепатобіліарної та сечостатевої системи, болів в області тазу у наших пацієнок відзначено не було. Періодичні сильні головні болі спостерігалися тільки у 1 хворої, у двох дівчаток виникали масталгії. Після закінчення лікування тривалий, не менше 1 року, самостійний регулярний цикл спостерігався у 35 % пацієнок, у 45 % дівчаток після 3-5 місяців після закінчення лікування поновлювалися затримки менструації (як правило, під час іспитів). У 20 % пацієнок затримка менструації поновлювалася безпосередньо після закінчення гормонотерапії.

Таким чином, застосування диференційованого призначення гормональної терапії приводило при ВА I та ВА II в більшості випадків до відновлення самостійного регулярного менструального циклу, а при ВА III - до тривалої ремісії захворювання, нормалізації розмірів матки і, як правило, не супроводжувалося вираженими побічними ефектами, що могло бути обумовлено і невеликою тривалістю прийому препаратів. Однак аналіз частоти рецидивування затримок менструації після відміни лікування не

виявив переваги гормональної терапії в порівнянні з комплексним негормональним лікуванням.

8.3. Прогнозування ефективності негормонального лікування дівчат-підлітків із вторичною аменореєю

Вище нами було показано можливість проведення ефективного лікування дівчат із ВА із застосуванням негормональних засобів. Однак у ряду пацієток її застосування не призвело до стійкого відновлення менструальної функції.

Незважаючи на велику актуальність, в літературних джерелах зустрічаються лише поодинокі роботи, присвячені вивченню чинників, які можуть негативно впливати на ефективність негормонального лікування. Це спосіб прогнозування ефективності негормональної терапії у хворих з порушеннями менструальної функції при нервовій анорексії при нормальних показниках ІМТ із використанням визначення рівня інтерлейкіну-1 [462], та оцінка ефективності використання диметілбігуаніду у хворих із СПКЯ з використанням визначення величини антимюлерова гормону [463]. Практично відсутні дані щодо прогностичної значущості метаболічних показників у відношенні ефективності негормонального лікування дівчат з РМФ, за винятком пропозиції Андрєєвої В.О. [464] використовувати величину співвідношення Лептин/ІМТ для прогнозування ефективності відновлення менструальної функції при нервовій анорексії.

Нами були розроблені математичні моделі для визначення ймовірності ефективності негормональної терапії хворих на ВА. Для цього були проаналізовані клінічні особливості, параметри вихідного гормонального статусу і катамнестические дані наших пацієток.

За допомогою системно-інформаційного аналізу Вальда розроблено таблиці для прогнозування ефективності негормонального лікування дівчат із ВА. За їх допомогою проводять послідовне складання прогностичних

коефіцієнтів до тих пір, поки їх сума не виходить за межі одного з порогових значень.

Критерії прогнозування ефективності негормональної терапії у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю з менархе представлено в таблиці 8.5.

Таблиця 8.5

Прогностично значущі показники відносно ефективності негормональної терапії у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, що виникла з з менархе

Ознака	Градація	ПК	Інформативність
Рівень секстероїдз'вязуючого глобуліну відповідає віковим нормативам	Так	+6,4	2,67
	Ні	-4,0	
Розміри матки відповідають віковим нормативам	Так	+2,7	0,8
	Ні	-2,7	
Відсутність вказівок на олігоменорею або вторинну аменорею у матерів	Так	+1,3	1,1
	Ні	-7,8	
Відсутність дисгонадотропіємії	Так	+3,0	0,43
	Ні	-1,2	

При сумі балів (+13) діагностують високу вірогідність ефективності негормонального лікування, при сумі (-13) та менш слід відразу призначати гормональне лікування. Це свідчить про те, що запропоновані таблиці можуть бути використані у якості експрес-методу. Однак при використанні таких таблиць для ряду пацієнок сума балів лежить в межах (-12,9) – (+12,9), тобто вірогідність ефективності негормонального лікування потребує уточнення. Для цього нами розроблено статистичну модель для попереднього прогнозування ймовірності ефективності негормонального лікування методом бінарної логістичної регресії.

Рівняння бінарної логістичної регресії мало вигляд

$$P = e^y / (1 + e^y),$$

де P – вірогідність настання події, e - математична константа, що приблизно дорівнює 2,72.

Для оцінки ймовірності ефективності негормональної терапії у хворих з ВАІ значення величини « Y » розраховуються за формулою:

$$Y = 1,82 - 0,48 \times X1 + 0,87 \times X2 - 0,98 \times X3 - 1,11 \times X4 - 1,33 \times X5 - 2,20 \times X6$$

де $X1$ - дісгонадотропінемія - різноспрямовані зміни рівнів ЛГ і ФСГ - (ϵ - 1, немає - 0);

$X2$ – підвищений рівень пролактину - (ϵ - 1, немає - 0);

$X3$ – підвищений рівень тестостерону - (ϵ - 1, немає - 0);

$X4$ - гіпоплазія матки у пацієнтки (ϵ - 1, немає - 0);

$X5$ - пізнє менархе у хворої (ϵ - 1, немає - 0);

$X6$ - гіпоменструальний синдром у матері пацієнтки (ϵ - 1, немає - 0).

Для прогнозування ефективності негормонального лікування захворювання у пацієток із ВА ІІ в прогностичну таблицю за результатами дослідження увійшли ознаки, що представлено у таблиці 8.6.

Таблиця 8.6.

Прогностично значущі показники відносно ефективності негормональної терапії у дівчат-підлітків із вторинною аменоресєю після регулярного менструального циклу

Ознака	Градація	ПК	Інформативність
Рівень ІФР-1 в нормі або підвищений	Так	+4,8	2,38
	Ні	-4,8	
Відсутність змін щитоподібної залози при проведенні ультразвукового дослідження	Так	+3,2	2,18
	Ні	-5,5	
Рівень ЛГ в нормі або підвищений	Так	+3,4	1,73
	Ні	-4,7	
Рівень ФСГ в нормі або підвищений	Так	+2,4	1,54
	Ні	-5,9	

Для оцінки ймовірності ефективності гормональної терапії у хворих з ВА II значення величини «У» для рівняння бінарної логістичної регресії розраховуються за формулою:

$$Y = - 0,73 + 2,53 \times X1 + 1,38 \times X2 + 0,57 \times X3 - 2,31 \times X4;$$

де X1 – рівень ЛГ в нормі або підвищений (є - 1, немає - 0);

X2 - рівень ФСГ в нормі або підвищений (є - 1, немає - 0);

X3 – матка відповідає віковим нормативам або спостерігається її помірна гіпоплазія (є - 1, немає - 0);

X4 - за даними динамічних кольпоцитологічних досліджень відсутні пара-базальні клітини у кольпоцитогаммі (є - 1, немає - 0).

Для прогнозування ефективності негормонального лікування захворювання у пацієток із ВА III в прогностичну таблицю за результатами дослідження увійшли інші ознаки, що представлено у таблиці 8.7.

Таблиця 8.7.

Прогностично значущі показники відносно ефективності негормональної терапії у дівчат-підлітків із вторинною аменореєю після інших порушень менструального циклу

Ознака	Градація	ПК	Інформативність
Дистальне розташування трирадиусу «t» на правій руці	Так Ні	+2,9 -3,6	1,14
Відсутність у родичок II ступеня споріднення по материнській лінії РМФ, ожиріння та захворювань щитоподібної залози	Так Ні	+4,0 -4,9	2,11
Рівень інсуліну відповідає віковим нормативам	Так Ні	+1,8 -7,54	2,51
Нормальна естрогенна насиченість за даними кольпоцитологічного дослідження	Так Ні	+2,4 -7,0	1,8
Візерунок «A ^U » на гипотенарі левої руки	Так Ні	+5,6 -2,1	1,14

Для оцінки ймовірності ефективності гормональної терапії у хворих з ВАІІІ значення величини «У» для рівняння бінарної логістичної регресії розраховуються за формулою:

$$Y = 1,66 - 1,15 \times X_1 + 3,18 \times X_2 + 0,72 \times X_3 + 16,91 \times X_4 + 13,94 \times X_5 + 2,07 \times X_6 + 1,26 \times X_7 - 1,85 \times X_8 + 1,13 \times X_9;$$

де X_1 - гіперінсулінемія (є - 1, немає - 0);

X_2 – нормальна естрогенна насиченість за даними кольпоцитологічного дослідження (є - 1, немає - 0);

X_3 - тривалість ВА більше року (є - 1, немає - 0);

X_4 – гіпоплазія матки (є - 1, немає - 0).

Результати перевірки прогностичних таблиць та використання рівнянь бінарної логістичної регресії свідчили про правильний розподіл хворих більш ніж у 80 % випадків.

Таким чином, отримані дані свідчать про необхідність для попереднього прогнозування ефективності негормонального лікування використання додаткових даних: клініко-генеалогічного аналізу, визначення розмірів матки, рівню ССГ для хворих на ВА I, рівню інсуліну, результатів кольпоцитологічних досліджень та наявності двох якісних дерматогліфічних показників для дівчат із ВА II. Хворим із низькою вірогідністю ефективності негормонального лікування слід відразу призначати гормональну терапію. Адекватність індивідуально підібраних методів лікування стану хворої є вирішальним фактором ефективності терапії та збереженні її репродуктивного потенціалу.

Результати дослідження свідчили про те, що негормональна терапія дівчат-підлітків із ВА повинна бути комплексною та спрямованою на корекцію порушень ланок патогенетичних механізмів, що призвели до виникнення різних варіантів ВА.

Визначення ефективності лікування (відновлення менструального циклу, нормалізація гормональних показників) у 88 дівчат із ВА (основна

група), які отримували наведене вище лікування та у 58 дівчат-підлітків із ВА, які отримували лише базову терапію (група порівняння) показало, у пацієток основної групи після лікування в три рази зростала частота нормогонадотропіємії на відміну від хворих із групи порівняння, частота нормального рівню E_2 після лікування у дівчат із основної групи теж була достовірно вищою, ніж в групі порівняння. Крім того, у дівчат із ВА II (в складі основної групи) вдвічі зменшилась частота інсулінорезистентності і майже втричі – частота підвищення КА. Ці зміни обумовили відновлення менструального циклу у 69,3% в основній групі проти 51,7 % в групі порівняння (Л) ($P_f < 0,05$). Слід відзначити, що в основній групі ефективність лікування у дівчат із ВА I, ВА II та ВА III не розрізнялась і складала 69,3% при ВА I, 71,0% при ВА II та 65,6% при ВА III.

Результати катамнестичного спостереження за хворими на ВА протягом року свідчили про необхідність тривалого, не менш 1 року, проведення лікувальних засобів у дівчат-підлітків із ВА для нормалізації розмірів матки та величини ІМТ.

У зв'язку з тим, що незважаючи на тривалу негормональну терапію, у третини дівчат після її відміни знову виникають затримки менструації, доцільним є попереднє прогнозування ефективності негормонального лікування. Розроблені нами прогностичні таблиці та математичні моделі дозволяють розрахувати вірогідність ефективності негормональної терапії. При її низьких показниках слід відразу починати призначення гормональних препаратів.

РОЗДІЛ 9

ВИЗНАЧЕННЯ ГРУП РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ВТОРИННОЇ АМЕНОРЕЇ ТА ЗАХОДИ ЇЇ ПРОФІЛАКТИКИ

У зв'язку з значним зростанням поширеності ВА в період пубертату за останні роки, досить актуальною залишається проблема вдосконалення медико-профілактичних заходів по збереженню репродуктивного потенціалу дівчаток з цим захворюванням. У літературних джерелах широко представлені дані про фактори ризику виникнення різних порушень менструальної функції у дівчаток-підлітків, проте розрізнені дані про фактори ризику не перетворено на комплекс ефективних профілактичних заходів щодо попередження розвитку ВА.

Відомо, що до основних принципів організації лікувально-профілактичної допомоги особам із контингенту груп ризику відносять наступність і взаємозв'язок (спільну діяльність та обмін інформацією між різними службами надання лікувальної допомоги). На підставі отриманих нами даних встановлено, що найбільш інформативними факторами ризику розвитку ВА в період пубертату є особливості менструального і репродуктивного анамнезу у матері дівчинки (пізні менархе, наявність олігоменореї (ОМ) або вторинної аменореї (ВА), пологи у віці до 20 років). Крім того, ризик формування ВА підвищують наявність у дівчинки пізнього менархе, гірсутизму, дефіциту маси тіла, вказівок в перинатальному анамнезі на загрозу переривання вагітності, а також пологи шляхом кесаревого розтину.

На значне зростання поширеності ВА у дівчат підлітків може впливати той факт, що при ВА у більшості хворих зберігається задовільне самопочуття і має місце недооцінка тяжкості стану, що призводить до низького звернення за медичною допомогою. Це вимагає спільних зусиль дитячих гінекологів з педіатрами, підлітковими лікарями, сімейними лікарями, невропатологами, ендокринологами для визначення контингентів груп ризику або виявлення

хворих при проведенні профілактичних заходів або при звертанні хворих або їх родичів з того чи іншого приводу (рис.9.1.).

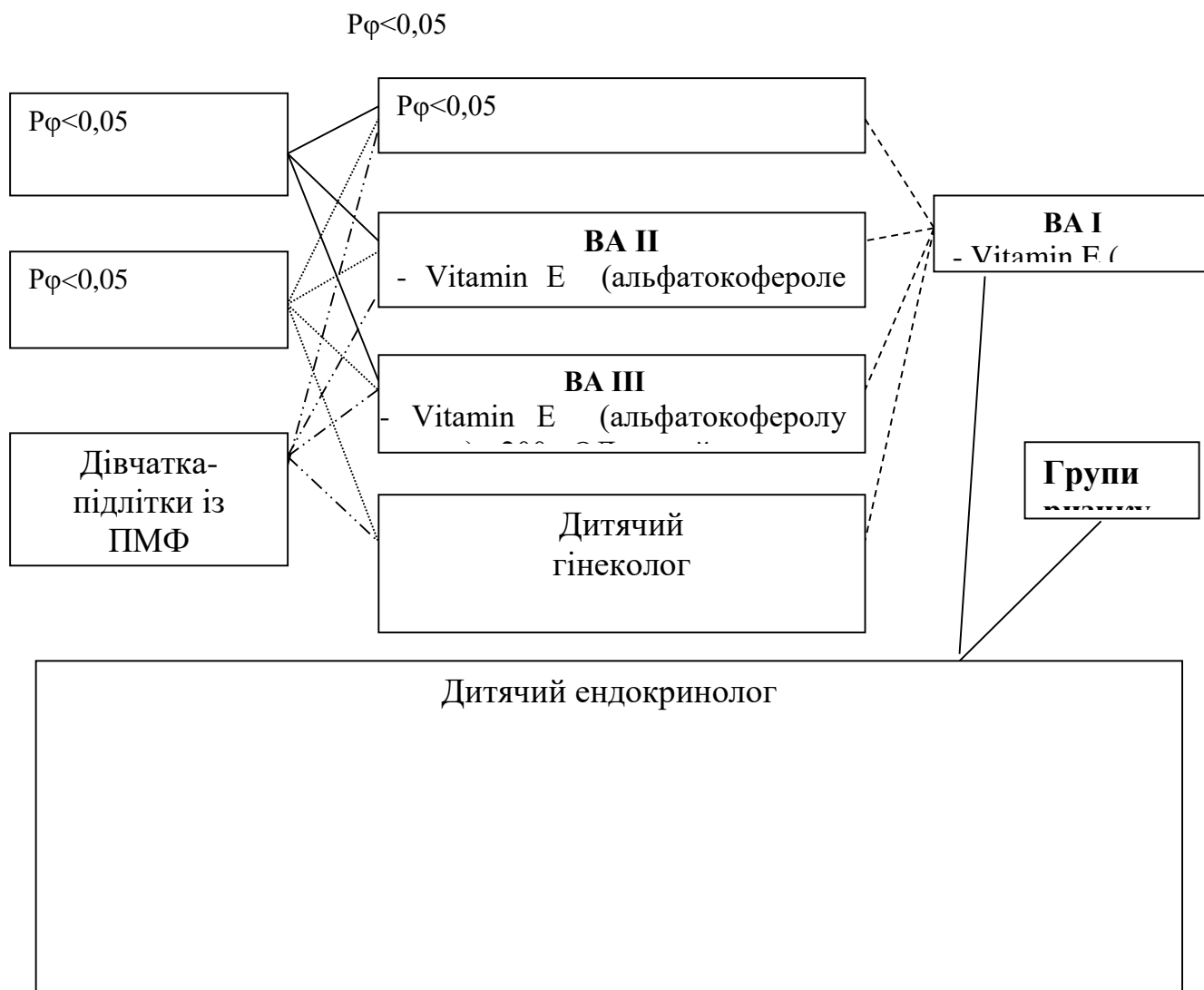


Рис. 9.1. Участь лікарів різних спеціальностей у виявленні контингентів груп ризику формування вторинної аменореї в період пубертату

При цьому слід відзначити особливу роль сімейних лікарів та акушерів-гінекологів в роботі з матерями дівчаток пубертатного віку з метою їх інформування про фактори ризику формування ВА і необхідності суворого контролю за станом менструального циклу дочки і своєчасного профілактичного огляду дитячого гінеколога. Не менш важливим завданням при роботі з контингентом груп ризику та їх батьками є роз'яснення основних механізмів становлення та регуляції менструальної функції, так як саме із знання цих моментів випливають конкретні терміни контрольних оглядів у

дитячого гінеколога. При проведенні консультації лікар також зобов'язаний роз'яснити про можливі наслідки захворювання. Особливу увагу слід звертати на розвиток гіпоплазії матки, ановуляції, первинної безлідності та невиношування вагітності у випадку відсутності лікування ВА. Схема профілактичних заходів щодо попередження виникнення ВА представлена на рисунку 9.2.

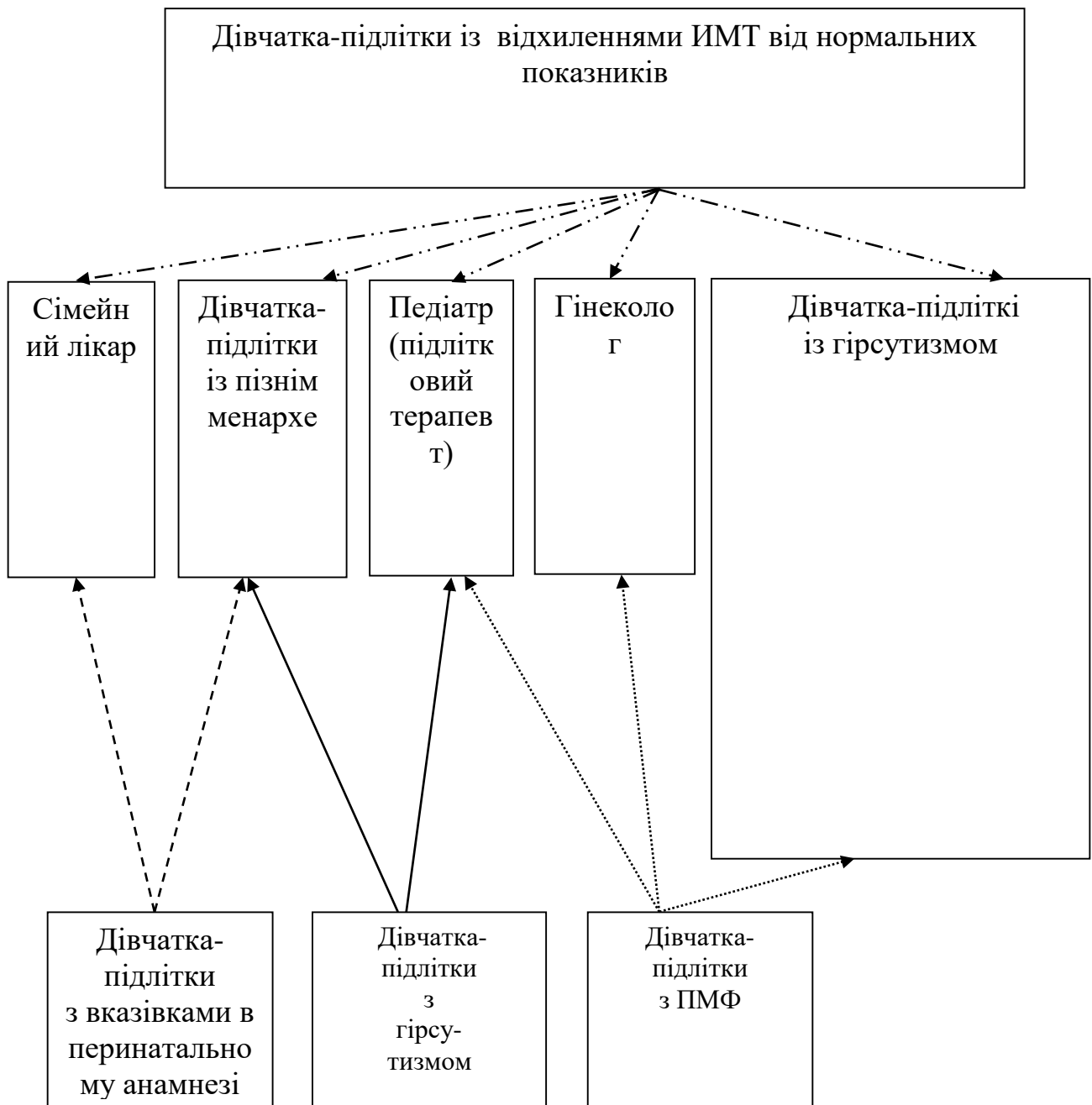


Рис.9.2. Схема профілактичних заходів щодо попередження виникнення вторинної аменореї

Як було показано раніше, ВА у дівчат-підлітків як правило супроводжується екстрагенітальними захворюваннями – вегето-судинною дистонією, гіпоталамічною дисфункцією, синдромом внутрішньочерепної гіпертензії, ендокринними порушеннями, хронічним тонзилітом. При цьому частота вказаних хвороб у дівчаток-підлітків із ВА перебільшує популяційну, тому їх наявність, особливо при частій декомпенсації, можливо розглядати як додатковий фактор ризику виникнення ВА. Це свідчить про важливість своєчасного лікування екстрагенітальної патології для попередження формування ВА.

Для определения индивидуальной вероятности развития ВА в период пубертату нами розроблено прогностичні таблиці. Для математичного аналізу були відібрані лише ті ознаки, які вірогідно відрізнялись від аналогічних у групі контролю. Слід зазначити, що виділені ознаки є факторами ризику формовання не лише вторинної аменореї, а й інших порушень менструальної функції - первинної та вторинної олігоменореї, пубертатних маткових кровотеч [350].

При цьому найбільш несприятливою комбінацією щодо формування вторинної аменореї є поєднання пізнього менархе або віку до 20 років у матері на момент народження дочки з наявністю у дівчинки пізнього менархе, гірсутизму або дефіцита маси тіла.

Розрахунок прогностичної значущості ендогенних та екзогенних факторів щодо появи ВА проводили із застосуванням методики послідовної процедури Вальда із визначенням інформативності ознак за допомогою критерію Кульбака.

Для оцінки прогнозу виконується послідовне додавання прогностичних коефіцієнтів. Сума балів від (+13,5) – свідчить про високу вірогідність захворювання, сума менше (-13) балів – про низьку ймовірність розвитку ВА.

Критерії прогнозування виникнення ВА у дівчат-підлітків наведено в таблиці 9.1.

Таблиця 9.1

Критерії прогнозування виникнення вторинної аменореї у дівчат-підлітків

Ознака	Градація	ПК	Інформативність ознаки
Пізнє менархе у матері пробанда	є	+10,8	0,34
	немає	-0,5	
Пізнє менархе у дівчини	є	+8,18	0,80
	немає	-1,66	
Гірсутизм у дівчини >15 балів за шкалою Феррімана-Галлвея	є	+ 7,00	0,30
	немає	- 0,40	
Дефіцит маси тіла у дівчини на момент обстеження	є	+6,97	0,59
	немає	-1,20	
Ранній вік матері (до 20 років) на момент пологів	є	+6,20	0,40
	немає	- 0,77	
Пологи шляхом кесарева розтину в перинатальному анамнезі пробанда	є	+5,3	0,52
	немає	-0,8	
Наявність загрози переривання вагітності в перинатальному анамнезі пробанда	є	+3,0	0,32
	немає	-0,6	
Олігоменорея та/або ВА у матері пробанда	є	+2,77	0,31
	немає	-0,5	

Відомо, що вторинна аменорея є наслідком прогресування олігоменореї, тому при наявності у дівчинки затримки менструації терміном до 6 місяців можна додатково визначити ризик трансформації олігоменореї у

ВА за допомогою прогностичних таблиць, що включають дерматогліфічні показники, з метою корекції (інтенсифікації) лікування.

Для визначення трансформації первинної алігоменореї у ВА можна використовувати таблицю 9.2.

Таблиця 9.2.

Дерматогліфічні критерії прогнозування виникнення вторинної аменореї з менархе у дівчат-підлітків (при першому епізоді первинної олігоменореї)

Ознаки	Градація	ПК	Ознаки	Градація	ПК
Ліва рука			Права рука		
I палець, візерунок «С/В»	є немає	+4,4 -1,2	Закінчення головної долонної лінії А у5` полі (ділянка долоні між полем 4 (середня частина ульнарного краю долоні) і чотирипальцевою борозною)	є немає	+6,2 -0,6
III палець, візерунок «L ^u »	є немає	+1,5 -2,9		є немає	+4,3 -0,9
IV палець, візерунок «L ^u »	є немає	+0,6 -2,1		Закінчення головної долонної лінії В уполі5`` (ділянка між чотирипальцевою борозною і складкою під мізинцем)	є немає
V палець, візерунок «W»	є немає	+5,2 -0,1	є немає		+3,3 -0,9
Закінчення головної долонної лінії в полі 2 (невелике поле між тенаром і гіпотенаром)	є немає	+2,9 -1,4	Гіпотенар, візерунок «A ^u /A ^c »	є немає	+3,3 -0,9
IV міжпальцева подушечка, візерунок «iD»	є немає	+10 -0,8	III міжпальцева подушечка, рисунок «L»	є немає	+6,2 -1,4

Для індивідуального прогнозування трансформації першого епізоду вторинної олігоменореї можуть бути використані дерматогліфічні показники, наведені в таблиці 9.4.

Таблиця 9.4.

Критерії прогнозування розвитку вторинної аменореї у дівчат-підлітків після регулярного менструального циклу (при першому епізоді вторинної олігоменореї)

Ліва рука			Права рука		
Гіпотенар, візерунок «А ^u /А ^c »	є немає	+3,4 -2,0	1 палець, візерунок «С/В»	є немає	+4,2 -0,9
Закінчення головної долонної лінії А в полі 4 (середня частина ульнарного краю долоні)	є немає	+2,9 -1,2	Закінчення головної долонної лінії А у полі 5` (Ділянка долоні між полем 4 (середня частина ульнарного краю долоні) і чотирипальцевою борозною)	є немає	+7,3 -0,9
IV міжпальцева подушечка, відсутність візерунка «0»	є немає	+2,9 -4,4	Закінчення головної долонної лінії В у поле 5`` (ділянка між чотирипальцевою борозною і складкою під мізинцем)	є немає	+4,3 -0,7

Як було показано раніше, до розвитку ВА часто передують інші порушення менструального циклу – олігоменорея, пубертатні маткові кровотечі.

Для індивідуального прогнозу виникнення ВА у таких хворих можуть бути використані дані, наведені в таблиці 9.6

Таблиця 9.6

Критерії прогнозування розвитку вторинної аменореї у дівчат-підлітків після інших порушень менструального циклу

Ознаки	Градація	ПК	Ознаки	Градація	ПК
Ліва рука			Права рука		
II палець, рисунок «L ^u »	є немає	+5,0 -1,2	Закінчення головної долонної лінії D у полі 7 (ділянка між мізинцем і безіменним пальцем)	є немає	+6,3 -0,6
III міжпальцева подушечка, відсутність візерунка «0»	є немає	+2 -2,1	III міжпальцева подушечка, відсутність візерунка «0»	є немає	+2,2 -1,3
			IV міжпальцева подушечка, візерунок «l»	є немає	+5,0 -1,9

Таким чином, до контингенту груп ризику виникнення ВА в період пубертату слід відносити дівчат, що народжені матерями з порушеннями менструальної функції, із пізнім менархе, обтяженим перинатальним анамнезом, дефіцитом маси тіла, з гірсутним синдромом. Розроблені прогностичні таблиці дозволять створити індивідуальний прогноз щодо формування захворювання.

Профілактичні засоби повинні включати не лише своєчасний огляд дівчаток-підлітків з метою виявлення порушень менструальної функції, а й надання рекомендацій з поведінкової профілактики ймовірного розвитку ВА (режим навчання, відпочинку, харчування (з урахуванням величини ІМТ) адекватна рухова активність, контроль за регулярним характером

менструального циклу), контроль за своєчасним лікуванням супутньої екстрагенітальної патології.

На значне зростання поширеності ВА у дівчат підлітків може впливати той факт, що при ВА у більшості хворих зберігається задовільне самопочуття і має місце недооцінка тяжкості стану, що призводить до низького звернення за медичною допомогою. Це вимагає спільних зусиль дитячих гінекологів з педіатрами, підлітковими лікарями, сімейними лікарями, гінекологами, ендокринологами та лікарями інших спеціальностей для визначення контингентів груп ризику або виявлення хворих при проведенні профілактичних заходів або при звертанні хворих або їх родичів з того чи іншого приводу.

Особливої уваги заслуговують дівчата із існуючою олігоменореєю у зв'язку з тим, що вона може прогресувати і в подальшому бути трансформована у ВА. Після тривалого (протягом трьох-чотирьох місяців) неефективного негормонального лікування таким хворим, особливо із високим ступенем ризику формуванням ВА за даними розроблених прогностичних таблиць, на нашу думку, слід призначати гормональні засоби з метою профілактики виникнення ВА.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Збереження репродуктивного потенціалу дівчаток-підлітків входить до числа найважливіших медико-соціальних проблем в усіх розвинутих країнах світу. Серед порушень репродуктивної системи одне з провідних місць займають порушення менструальної функції. Починаючись в період пубертату, в подальшому вони нерідко зберігаються, і у фертильному віці в багатьох випадках призводять до виникнення безпліддя, акушерської патології, перинатальних втрат [2].

Перш за все це стосується хворих на вторинну аменорею, частота якої в Україні у дівчат-підлітків за останні двадцять років зросла майже в 1,7 разів і складає за даними різних авторів від 1,2 до 3% [4-5].

Тому вивчення етіології, патогенезу, клінічних особливостей, підходів до лікування ВА у дівчаток-підлітків є актуальним, особливо з урахуванням того факту, що переважну більшість досліджень, що стосуються проблем цього порушення менструального циклу, було виконано у дорослих жінок.

Враховуючи вищенаведене та з метою підвищення ефективності лікування дівчат-підлітків із вторинною аменореєю шляхом розробки системи лікувально-профілактичних заходів по збереженню їх репродуктивного потенціалу на підставі вивчення клінічних особливостей, патогенетичних механізмів розвитку, ролі генетичних і середовищних факторів у формуванні захворювання проведено комплексне дослідження у дівчат-підлітків із ВА та членів ядерних сімей в ІОЗДП НАМН.

Під нашим наглядом знаходилось 305 пацієток 13-17 років із ВА. Виходячи з чисто клінічного підходу хворих на ВА було розподілено на групи в залежності від дебюту захворювання. Групу ВА I склали хворі з ВА, що виникла відразу після менархе або через 2-3 місяці після нього, групу ВА II - дівчата, у яких ВА передував регулярний менструальний цикл, групу ВА III - пацієтки, у котрих до виникнення ВА були інші порушення менструального циклу (олігоменорея, пубертатні маткові кровотечі).

ВА може мати різний патогенез, тому практикуючий лікар на підставі клінічних даних повинен скласти уявлення про найбільш ймовірні порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковому комплексі та їх зв'язку з органами-мішенями. Вже при первинному огляді хворої можна припустити наявність тих чи інших відхилень у гормональному статусі дівчини.

Виявилося, що у більшості обстежених хворих (78,6%) зріст знаходився в оптимальних межах, відповідних віку (25-75 центелей). При цьому частина дівчат з ростом у межах 75-90 центелей була вищою (13,8% та 3,9% відповідно; $P_f < 0,05$) в групі ВА III порівняно з групою ВА II. Можна припустити, що ці розбіжності виникають внаслідок впливу гіперандрогенії у хворих на ВА III, однак в нашому дослідженні кореляційної залежності між зростом хворої та рівнем тестостерону або ІВТ виявлено не було.

Частота дефіциту маси тіла в порівнюваних групах суттєво не відрізнялась і перевищувала аналогічний показник у дівчат із регМЦ. Примітно, що у дівчат із ВА I дефіцит маси тіла відзначався з дитинства, в той час як у пацієток з ВА II він в переважній більшості випадків був результатом дотримання «косметичної дієти». Однак у 8% пацієток із ВА II зниження ІМТ виникло внаслідок загострення гастроентерологічної патології, що ще раз підкреслює необхідність спільного спостереження хворих з ВА лікарями різних спеціальностей.

Індекс маси тіла, відповідний віковим нормативам, у хворих на ВА I, ВА II та ВА III мав приблизно однакову частоту. Частота надлишкової маси тіла у пацієток з ВА III була вищою, ніж у хворих на ВА I і ВА II і в два рази перевищувала аналогічний показник у дівчат з регМЦ. Ожиріння найбільш часто спостерігалось у пацієток з ВА III, порівняно з дівчатами з інших груп. Слід зазначити, що ожиріння у пацієток ВА I і ВА III реєструвалося частіше, ніж у дівчат з регМЦ. В групі дівчат із ВА II нами не було відмічено жодної хворої з ожирінням. Встановлено, що при нормальній масі тіла та її дефіциті гіпоестрогенія спостерігалася в три рази частіше, а

гіпертестостеронемія - в два рази рідше, ніж при надмірній масі тіла та ожирінні. Отримані дані можуть бути результатом того, що позагонадний синтез естрогенів в жировій тканині більш виражений при підвищених значеннях ІМТ, ніж при нормальних або знижених його показниках [465]. При підвищенні рівня тестостерону при надмірній масі тіла та ожирінні нерідко виникають гіперінсулінемія та інсулінорезистентність [466]. Звертав на себе увагу той факт, що рівень лептину на нижній межі нормативних значень спостерігався не лише у хворих із дефіцитом маси тіла, але й при нормальних значеннях ІМТ. Вважають, що це може бути наслідком значних фізичних [99] та/або психоемоційних навантажень [467].

При аналізі величини обвіду талії (ОТ), обвіду стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОБ та ОТ/зріст встановлено, що у хворих на ВА I та ВА III такі показники, як ОТ та ОБ мали більші значення, ніж у пацієток із ВА II. Аналогічні дані були отримані при визначенні співвідношення талія/зріст, яке в останні роки вважають більш інформативним показником у відношенні розвитку метаболічного синдрому [468]. Це підтверджується отриманими нами даними щодо наявності кореляційного зв'язку величини співвідношення талія/зріст із метаболічними показниками.

Величина БРВСО, яка була розрахована у дівчат віком 14 років і більше, була знижена у пацієток з ВА I в 2,5 рази частіше, ніж у дівчат із ВА II та в 4 рази частіше, ніж у дівчат із ВА III.

Частота гірсутизму у хворих на ВА II значно перевищувала популяційну, в той час як в групі з ВА III виражені прояви гірсутизму в нашому дослідженні не були відзначені в жодній дівчині. Ступінь вираженості гірсутизму корелювала з величиною ІМТ ($r = 0,3$; $p < 0,001$), що узгоджується з літературними даними про негативний вплив ожиріння, що нерідко супроводжується інсулінорезистентністю, в розвиток гіперандрогенії. При зіставленні рівня Т і клінічних даних встановлено, що у хворих з підвищеним рівнем Т гірсутизм реєструвався значно частіше, ніж при нормальній і зниженій концентрації в крові даного гормону (46,7% проти

66,7%, $P_f < 0,05$). Добре відомо, що андрогени визначають характер поширення оволосіння і його інтенсивність [401]. Це пояснює високу поширеність виражених проявів гірсутизму у хворих з підвищенням рівня Т і узгоджується з виявленим позитивним кореляційним зв'язком між числом балів гірсутизму по Ферріману-Галвею і ІВТ [315].

Акне ми спостерігали у 42 (у 15,2 %) хворих в усіх групах з однаковою частотою, що, на наш погляд, дозволяє стверджувати про небажаність використання акне як клінічного маркера гіперандроенії у дівчаток-підлітків з ВА [469]. Перламутрові дистрофічні смуги розтягнення на шкірі молочних залоз, сідниць, передньої черевної стінки спостерігалися у 57 (у 21,1%) пацієнток з ВА не тільки при ожирінні або надлишковій масі тіла, але і ІМТ, відповідного віку

При огляді хворих на ВА невропатологом, ендокринологом, отоларінгологом, педіатром встановлено, що екстрагенітальна патологія була відсутня лише у 14,6% із них. При цьому, у третини (у 34,9 %) обстежених крім ВА реєструвалось 3 та більше захворювання, у 15,5% - два. Ці дані співпадають із результатами різних авторів, які вивчали частоту і характер екстрагенітальної патології як у дорослих жінок [470], так і у дівчат-підлітків із іншими порушеннями менструальної функції [193]. Слід зазначити, що незважаючи на значну частоту супутньої патології, хронічні захворювання не носили тяжкого характеру.

Перше місце за частотою у групі хворих на ВА I та ВА III займали хвороби ЛОР-органів на відміну від пацієнток із ВА II, серед яких найбільш часто реєструвались психічні неспсихотичні розлади.

Проведення візуально-пальпаторного та УЗД стану щитовидної залози дозволило визначити наявність тиреопатій майже у половини хворих на ВА. У значній кількості дівчат із ВА, незалежно від наявності тиреоїдної патології, відбувалось формування тиреоїдної дисфункції завдяки різноспрямованим змінам у показниках ТТГ та вільних фракцій тиреоїдних гормонів. У них встановлено не тільки зменшення, але й збільшення

концентрації вільних фракцій тиреоїдних гормонів, особливо fT_3 , та значень співвідношення fT_3/fT_4 . Означене може бути зумовлено як посиленням конверсії fT_4 у fT_3 [87], так і змінами у продукції тироксинзв'язуючого глобуліну, на яку впливають статеві гормони [471]. Результати дослідження додатково свідчать про те, що ізольоване визначення ТТГ у хворих на ВА не дозволяє діагностувати дисфункцію тиреоїдної системи, про що свідчить значний відсоток хворих із низьким рівнем fT_4 та нормальними або навіть, зменшеними показниками ТТГ. Тому задля визначення характеру стану тиреоїдної системи необхідно проводити не тільки УЗД щитовидної залози та вивчення рівня ТТГ, але й тиреоїдних гормонів.

Частота раннього і пізнього менархе у хворих на ВА в два рази була вищою, ніж у дівчат із регМЦ. Однак пізні менархе частіше мало місце у пацієток з ВА I, ніж із іншими клінічними варіантами захворювання та у дівчат із рег МЦ. Це підкреслює необхідність включення дівчат із пізнім менархе у групу ризику формування ВА, який значно підвищується за наявності у матері дівчинки менархе після 15 років з урахуванням літературних даних про його високе успадкування [472]. Так, пізні менархе у матерів дівчаток з ВА реєструвалося в 14 разів частіше, ніж у матерів дівчаток з регулярним менструальним циклом (14,5% проти 1,0%; $P_{\phi} < 0,05$).

Ранні менархе частіше було у дівчаток з ВА III, ніж при ВА I, перевищуючи при цьому в кілька разів дані дівчат із регМЦ. Висока поширеність (9,2%) раннього менархе у дівчат-підлітків з ВА III збігається з даними літератури про його негативний вплив на становлення менструальної функції в період пубертату [473].

Менструальний вік до двох років майже в чотири рази частіше відзначався у хворих з ВА I в порівнянні з дівчатками з ВА II і ВА III. ВА протягом 6 місяців спостерігалася частіше в групах з ВА II і ВА III, ніж в ВА I, затримка менструацій на 7-12 місяців реєструвалася з однаковою частотою в усіх трьох групах, а відсутність менструацій більше 1 року була рідше у пацієток із ВА III, порівняно з хворими із ВА I і ВА II.

Проведення кольпоцитологічних досліджень в динаміці у дівчат із ВА є, на наш погляд, дуже важливим у зв'язку з їх неінвазивністю і інформативністю про ступінь естрогенної насиченості організму. Вивчення даних кольпоцитологічного дослідження показало, що нормоестрогенний тип мазків частіше мав місце у пацієток з ВА I, ніж ВА II (52,9% та 34,9% відповідно, $P_f < 0,05$), виражена гіпоестрогенія за даними кольпоцитологічного дослідження - у дівчат з ВА II і ВА III порівняно з пацієтками з ВА I (46,4% та 25,2% відповідно, $P_f < 0,05$). Помірна гіпоестрогенія за даними КЦД реєструвалися з однаковою частотою при всіх клінічних варіантах ВА. Звертав на себе увагу той факт, що у більш ніж у половини (52,9%) дівчаток з ВА I, незважаючи на тривалу затримку менструації, і наявності у кожної п'ятої (у 23,6%) відставання розвитку вторинних статевих ознак, за даними кольпоцитологічного дослідження спостерігалася нормальна естрогенна насиченість організму

Результати визначення «кісткового віку» свідчили про те, що КВ відповідав паспортному лише у половини хворих (у 50,0 %). У 10,7% хворих мало місце його відставання більш ніж на 2 роки, більш ніж в три рази частіше - у 39,2% - випередження більш ніж на 2 роки. Слід відзначити, що у хворих при випередженні КВ паспортного віку, підвищення рівню тестостерону виявлялось частіше, ніж при відповідності «кісткового віку» паспортному або його відставанні (44,4% проти 4,5% $P_f < 0,01$). Незважаючи на тривалу затримку менструацій, ознак остеопорозу не було зареєстровано ні в однієї дівчини.

Проведені дослідження стану матки та яєчників за даними УЗД органів малого таза показали, що у 82% пацієток із вторинною аменореею з менархе було діагностовано гіпоплазію матки, в групі хворих на ВА II майже 90% пацієток мали гіпоплазію матки, в той час як в групі хворих на ВА III, на відміну від пацієток із інших клінічних груп, кожна третя дівчина мала нормальні розміри матки, а виражена гіпоплазія матки була лише у 33% обстежених.

Слід зазначити, що ні при одному клінічному варіанті ВА нами не було виявлено зв'язку між розмірами матки та рівнем естрадіолу, що було характерним для дівчат із регулярним менструальним циклом або з такими ознаками, як тривалість ВА, наявність гірсутизму, ступінь естрогенної насиченості за даними КЦД, менструальний вік. Крім того, якщо у дівчат-підлітків із регМЦ виявлялась детермінація об'єму матки від рівню естрадіолу, ІФР-1 та стану кровотоку в матковій артерії, то у хворих на ВА ці асоціації виявились порушеними.

Незалежно від клінічного варіанту ВА при проведенні УЗД у подавляючої більшості хворих (96%) реєструвалася нормальна структура яєчників (у тому числі і мультифолікулярна), а персистенція фолікулів спостерігалася в поодинокіх випадках.

Незважаючи на те, що у хворих з ВА I та ВА III спостерігалось збільшення площини яєчників, класичного комплексу ультразвукових ознак СПКЯ у дівчат-підлітків в нашому дослідженні виявлено не було. Можливо це є наслідком короткого строку дії гіперандрогенії у зв'язку з невеликим менструальним віком хворих. Також звертав на себе увагу той факт, що кореляційна залежність між ступенем гірсутизму і розмірами яєчника була дуже слабкою ($r = 0,13$; $p = 0,03$). Отримані нами дані узгоджуються із ствердженням Чеботарьової Ю.Ю. про правомірність використання у дівчат-підліток терміна не СПКЯ, а СПКЯФ (синдром СПКЯ, що тільки формується) [285] у зв'язку з наявністю у дівчат клінічних ознак гіперандрогенії, збільшеної площини яєчників і відсутністю ряду основних ультразвукових критеріїв полікістозних яєчників (потовщення капсули, синдром «намиста» та інші [474]).

Дані, отримані при проведенні доплерометричного дослідження маткової і яєчникових артерій, продемонстрували високу поширеність порушень кровозабезпечення матки і яєчників у хворих з ВА, незалежно від її клінічного варіанту – майже у кожній третій хворій спостерігалось

підвищення пульсаційного індексу (котре свідчить про наявність спазму в артеріях) або його зниження (що є маркером наявності венозного застою).

На підставі отриманих даних, ураховуючи високу інформативність відхилень систоличної, діастолічної швидкості кровотоку в матковій та яєчникових артеріях, можна припустити, що вони відіграють важливу роль у формуванні ВА в період пубертату. На нашу думку, однією із ланок патогенетичного механізму розвитку ВА, можна вважати порушення зв'язку між пульсаційним індексом та об'ємом матки, наявність котрого була характерною для дівчат-підлітків із регулярним менструальним циклом. Додатковим підтвердженням цього було те, що при аналізі кореляційних зв'язків між рівнями Т, Е2, ІВЕ і ІВТ і показниками кровозабезпечення матки і яєчників були зареєстровані лише негативні кореляційні зв'язки середньої щільності між рівнем ІВТ і V sist в матковій артерії ($r = -0,45$, $p = 0,0362$) у хворих з ВА I, а також між рівнем ІВТ і V diast в правій яєчниковій артерії ($r = -0,66$, $p = 0,0213$) і рівнем Т і ПІ ($r = -0,48$, $p = 0,0284$) в матковій артерії у пацієнток з ВА III.

Підсумовуючи отримані дані об'єктивного обстеження хворих на ВА, слід відмітити, що клініко-лабораторне дослідження виявило велику варіабельність клінічних проявів захворювання. З метою об'єктивізації рішення про розподіл хворих на групи в залежності від дебюту захворювання, було побудовано математичну модель за допомогою дискримінантного аналізу. Вона підтвердила правомірність нашого розподілу на три клінічні групи. Виділено дві дискримінантні функції, які статистично значуще розділили об'єкти (хворих) на три групи (ДФ1, $P = 0,00001$, ДФ2, $P = 0,00001$). Найбільший вклад в розподіл на групи внесли наступні показники: менструальний вік (КДФ1 = 0,74), вік менархе (КДФ1 = 0,34), величина БРВСО (КДФ1 = 0,26), тривалість затримки менструації (КДФ1 = -0,45), наявність гірсутизму (КДФ = 0,62), гіпоплазії матки (КДФ2 = 0,30). Тобто, відповідно до постулатів доказової медицини ми підтвердили наше

припущення про неоднорідність вибірки обстежених хворих на ВА і встановили чіткий розподіл їх на три клінічних групи.

Результати проведених досліджень дозволили надати характеристику кожному клінічному варіанту ВА. Перший клінічний варіант ВА у 36,7% пацієток виникає після пізнього менархе, у 23,7% - супроводжується відставанням розвитку вторинних статевих ознак, у 25,8% - виникає на тлі дефіциту маси тіла з дитинства. У групі цих хворих, в порівнянні з іншими пацієтками із ВА, найбільш часто знаходяться дівчата віком 13-14 років (19,2%). В цій групі, незалежно від віку, знижені всі середні розміри матки, а також найбільш часто реєструється патологія ЛОР-органів (59,9%) та хвороби нервової системи (45,5%).

При другому клінічному варіанті вторинна аменорея настає в 15-17 років, у 37,5% таких хворих спостерігався дефіцит маси тіла, в переважній більшості випадків пов'язаний з обмеженнями їжі та дотриманням дієти. В цієї групі у 14,9% хворих зріст спостерігається в межах 10-25 центелей. Майже у 85% дівчаток із цим клінічним варіантом ВА спостерігалась гіпоплазія матки. На відміну від хворих із іншими клінічними варіантами захворювання, в структурі екстрагенітальної патології перше місце посідають психічні неспсихотичні розлади. Слід зазначити, що у дівчат із даним клінічним варіантом ВА ожиріння або виражені прояви гірсутизму нами не було зареєстровано ні в одному випадку.

При третьому клінічному варіанті ВА виникає, як правило, в 15-17 років, однак виражений гірсутний синдром спостерігається при цьому клінічному варіанті найбільш часто - у 20,2% пацієток. У 9,2% таких хворих мало місце раннє менархе, у 16,4% - зріст перевищував 75 центелей. На відміну від пацієток із інших клінічних груп, у кожної третьої дівчини відмічались нормальні розміри матки, а також найбільш часто, як і при ВА I, - реєструвалась патологія ЛОР-органів (55,9%) та хвороби нервової системи (45,3%). Однак у них частіше мало місце підвищення ІМТ (32,0%) та мінімальна тиреоїдна недостатність (12,5%).

Виявлений клінічний поліморфізм ВА, на наш погляд, міг бути обумовленим особливостями патогенетичних механізмів формування захворювання, тому наступною нашою задачею було з'ясування особливостей гормонально-метаболічних взаємовідносин при виділених клінічних варіантах ВА.

Проведення детального дослідження дозволило виявити відмінності в гормональному статусі при різних клінічних варіантах ВА.

У хворих на ВА з менархе відзначались помірно підвищення рівня ЛГ ($6,54 \pm 0,46$ МО/л) при збереженому рівні ФСГ ($6,88 \pm 0,39$ МО/л) та пролактину ($269,27 \pm 16,65$ мМО/л), що призводило до помірного збільшення рівня тестостерону ($3,67 \pm 0,19$ нмоль/л), яке спостерігались у 27,9 % хворих. Рівень E_2 у дівчат цієї групи був зниженим ($0,28 \pm 0,02$ нмоль/л), прогестерону – в межах вікових коливань ($0,59 \pm 0,09$ нг/мл). Рівень інсуліну перевищував такий у дівчат із групи контролю і складав $12,05 \pm 0,79$ мкМО/л, при цьому, помірна гіперінсулінемія реєструвалась у 17,0 % хворих із нормальними показниками ІМТ, у 35,7 % – із підвищеним ІМТ та 9,1 % – із дефіцитом маси тіла. Рівень ССГ відповідав віковим нормативам та складав $53,54 \pm 4,03$ нмоль/л, однак у 34,2 % хворих він був зниженим, що обумовило зниження ІВЕ у 25,6 % та підвищення ІВТ у 35,9 % хворих. Рівень ІФР-1 не відрізнявся від показників у дівчат із ГК та складав $455,83 \pm 26,81$ нг/мл. Теж було характерним і для рівню Л ($17,34 \pm 3,00$ нг/мл).

У хворих на ВА, що виникла після регулярного менструального циклу, рівні ЛГ ($4,04 \pm 0,64$ МО/л), ФСГ ($6,30 \pm 0,64$ МО/л), ПРЛ ($215,46 \pm 0,16$ мМО/л), E_2 ($0,29 \pm 0,06$ нмоль/л), ІФР-1 ($307,88 \pm 32,86$ нг/мл), Л ($9,78 \pm 2,68$ нг/мл) та Ін ($9,45 \pm 1,34$ мкМО/л) були нижчими, ніж у дівчат із ГК, а рівні Т ($2,72 \pm 0,19$ нмоль/л), ПГ ($0,67 \pm 0,05$ нг/мл) та ССГ ($77,17 \pm 6,48$ нмоль/л) відповідали віковим нормативам.

У хворих на ВА, що виникла після інших порушень менструальної функції, спостерігалось помірно підвищення рівня ЛГ ($7,42 \pm 0,69$ МО/л) при нормальному рівні ФСГ ($6,94 \pm 0,54$ МО/л) та ПРЛ ($291,85 \pm 17,48$ мМО/л), що

призводило до підвищення рівня Т до $3,67 \pm 0,19$ нмоль/л, при цьому, в цій групі рівень Т був підвищеним у 37,9 % хворих, а ІВТ (у зв'язку із зниженням рівню ССГ $51,65 \pm 4,81$ нмоль/л у порівнянні із дівчатами із ГК) у 58,8 % хворих. Рівні E_2 ($0,28 \pm 0,02$ нмоль/л), ІФР-1 ($409,16 \pm 28,24$ нг/мл), ПГ ($0,73 \pm 0,08$ нг/мл), Л ($17,02 \pm 2,89$ нг/мл), та Ін не відрізнялись від таких у дівчат із ГК, при цьому гіперінсулінемія спостерігалась у 46,2 % пацієток при підвищеному ІМТ та у 11,8 % – при нормальних показниках ІМТ.

На підставі представлених даних нами було висловлене припущення про те, що, можливо, в основі патогенезу різних клінічних форм ВА лежить специфічний паттерн, властивий кожній із трьох клінічних форм, що відрізняється від паттерну дівчат-підлітків із регМЦ. З метою перевірки цього припущення був проведений системний аналіз, що зводився до підтвердження специфічних кластерів гормонів, який дозволив би пояснити патогенетичні особливості клінічних варіантів ВА на різних ієрархічних рівнях репродуктивної системи.

Нами було встановлено, що в математичній моделі, створеній для підтвердженні міжгрупових розбіжностей в стані гонадотропної функції гіпофізу, незалежними змінними були рівні ЛГ, ФСГ, ПРЛ, естрадіолу, Т, ССГ, інсуліну, а класифікаційною змінною – одна із чотирьох груп обстежених – три групи вищезгаданих клінічних варіантів ВА і група порівняння. Розподіл об'єктів на 4 класи здійснювався трьома дискримінантними функціями (ДФ1, $P = 0,00001$; ДФ2, $P = 0,0024$; ДФ3, $P = 0,02$). Найбільші коефіцієнти дискримінантних функцій мали ПРЛ (КДФ1 = 0,64), Тестостерон (КДФ1 = -0,69), естрадіол (КДФ1 = 0,50),

Таким чином, отримані результати додатково свідчили про те, що затримка менструацій на 6 місяців вже на першому році після менархе є патологічним станом та потребує своєчасного призначення лікувальних заходів.

Множинний регресійний аналіз дав змогу оцінити взаємозв'язок вмісту гонадотропних гормонів та концентрації лептину і інсуліну - гормонів енергетичного забезпечення та ІФР-1. Нами було виявлено також асоціацію

показників вмісту гормонів енергетичного забезпечення та рівнів гонадотропних гормонів. Так, при ВА I рівень ЛГ детермінований вмістом інсуліну та пролактину, при ВА II рівень ФСГ був асоційованим із рівнем ІФР-1, а при ВА III спостерігалась детермінація ЛГ та ФСГ із інсуліном та ІФР-1.

Крім того, результати проведеного множинного регресійного аналізу виявили у хворих на ВА I важливу роль лептину (Л), інсуліноподібного фактору росту -1 (ІФР-1) в продукції естрадіолу. Встановлена значуща роль в паттерне ІВТ не тільки вмісту ПРЛ, а й рівня інсуліну та ІФР-1. На відміну від цих пацієток, у дівчат-підлітків із ВА II рівень ІВЕ був асоційован із рівнем ІФР-1, а рівень ІВТ – із рівнем інсуліну та лептину. Аналіз патогенетичних механізмів формування ВА III з урахуванням даних регресійних моделей демонструє як значимість гонадотропнів в забезпеченні стероїдогенезу, так і про важливу роль в цьому процесі Ін і Л.

При проведенні факторного аналізу із визначенням факторного навантаження (ФН) в моделі включали рівні гонадотропнів, ІВЕ, ІВТ, інсуліну, лептину, ІФР-1 і пролактину. Встановлено, що факторна модель, запропонована для ВА I, включала в собі 3 фактора і охоплювала 62,4 % загальної дисперсії

Для факторної моделі, що була побудована для ВА, що почалась відразу після менархе, до фактору I, що мав найбільшу вагу - 24,6 %, увійшли вільні фракції E_2 і Т та лептин, що підкреслює важливу роль останнього у формуванні захворювання та забезпеченні стероїдогенезу. До фактору II, що включав в себе 20,2 % загальної дисперсії, увійшли ЛГ, ФСГ та ПРЛ, тому фактор II можна розглядати як той, що характеризує стан гонадотропної та пролактинообразуючої функції гіпофіза. Фактор III, що становив 17,6 % загальної дисперсії, відображав внесок показників енергозабезпечення та стану ростових процесів в організмі, так як до нього увійшли інсулін та ІФР-1 із значущими факторними навантаженнями. Результати проведення факторного аналізу підкреслили важливість

порушень гонадотропної функції, стероїдогенезу та енергозабезпечення ростових процесів в механізмах формування ВА з менархе.

Факторна модель, запропонована для ВА, що розвинулась після регулярного менструального циклу, включала в собі 3 фактора і охоплювала 80,7 % загальної дисперсії. До фактору I, що мав найбільшу вагу – 41,2%, увійшли ІФР-1 та лептин, тому можна вважати, що він відображає стан енергетичного метаболізму. Фактор II, що містить 22,9 % загальної дисперсії, вказував на важливу роль порушень не лише гонадотропної, але і пролактинсинтезуючої функції гіпофізу. Розташування на різних полюсах фактору ЛГ та ФСГ відображало важливу роль дисгонадотропіємії в генезі захворювання у цього контингенту хворих. До фактору III, що охоплює 16,6 % загальної дисперсії, та визначає ступінь порушення стероїдогенезу, увійшли E_2 та Т.

Факторна модель, запропонована для ВА, що почалась після внших порушень менструальної функції, включала в собі 3 фактора і охоплювала 74,5 % загальної дисперсії. Фактор I включав в собі біля половини (48,0 %) загальної дисперсії. Враховуючи високі факторні навантаження інсуліну та ІВТ, та меншу – ІВЕ, можна припустити наявність передумов для розвитку гіперандрогенії у пацієток із ВА III та участь лептину у стероїдогенезі. До фактору II, що містить 14,4 % загальної дисперсії, увійшли ЛГ, ФСГ та ІФР-1. Даний фактор підкреслює значимість показнику стану енергетичного балансу для стану гонадотропної функції гіпофізу. Важливий вплив інсуліну на формування цього порушення менструальної функції підкреслює його наявність поряд із ПРЛ у складі фактору III, що охоплює 12,1% загальної дисперсії.

Таким чином, результати досліджень свідчать про те, що дівчата-підлітки із ВА, в залежності від дебюту захворювання, мають клінічні особливості і розрізняються за залученістю окремих ланок патогенезу у виникненні патології. Дебют ВА у дівчат-підлітків залежить від взаємозв'язків гормонів енергетичного метаболізму із гонадотропними та

стероїдними гормонами, тобто для кожного клінічного варіанту захворювання характерним є свій патерн гормонального забезпечення.

Показано, що до ВА з менархе може призводити затримка формування нових і зміцнення існуючих зв'язків у системі гіпофіз-яєчники, які повинні відбуватись у цей період розвитку дівчини. ВА, що виникла після регулярного менструального циклу, настає на тлі втрати взаємозв'язків у системі гіпофіз-яєчники і зниження естрогенної насиченості організму на тлі дефіциту енергоресурсів. ВА, що виникла після інших порушень менструальної функції, характеризується змінами спрямованості взаємин у системі гіпофіз-яєчники на формування гіперандрогенії. Показано, що однією із важливих ланок патогенетичних механізмів виникнення ВА у дівчат-підлітків є порушення детермінації розмірів матки з гормонами, ІФР-1 та показниками кровозабезпечення органу у даного контингенту хворих.

Добре відомо, що у дорослих жінок порушення менструальної функції часто супроводжуються патологічними змінами вуглеводного та ліпідного обміну, котрі нерідко посилюють дію одного на іншого, формуючи «хибне коло» [475].

Результати проведення стандартного глюкозотелорантного тесту (СГТТ), що вважають «золотим стандартом» виявлення патології вуглеводного обміну, свідчили про те, що «плаский тип» глікемічної кривої мали 40,0 % обстежених із ВА. За даними літератури, такі зміни глікемічної кривої можуть бути як наслідок порушення засвоювання вуглеводів [476], так і відсутності адекватної реакції β -клітин підшлункової залози у відповідь на навантаження глюкозою [410].

При визначенні частоти підвищення глікемії натще встановлено, що рівень глюкози $\geq 5,6$ ммоль/л мав місце лише у 2,0% обстежених, рівень глюкози $\geq 6,1$ ммоль/л не зареєстровано ні в однієї хворої.

Порушення толерантності до вуглеводів, тобто стан, при якому концентрація глюкози в крові через 2 години після прийому 75 грамів перорального навантаження глюкозою знаходиться в межах ($\geq 7,8$ ммоль/л) -

(<11,1 ммоль/л)) не виявлялося ні в однієї пацієнтки, хоча у дорослих жінок із порушеннями менструальної функції частота порушення толерантності до вуглеводів складає 20-40% випадків [477].

Нами було проаналізовано величини коефіцієнтів Бодуена, Рафальського та Сокольникова та встановлено, що у більшості дівчат-підлітків із ВА (76%) спостерігалось підвищення коефіцієнту Рафальського, у 38 % пацієнток було підвищення коефіцієнту Бодуена. Слід відмітити, що підвищення коефіцієнту Бодуена частіше мало місце у хворих на ВА I та ВА III, ніж у пацієнток із ВА II, в поодиноких випадках реєструвалось підвищення індексу Сокольникова. Наведені дані свідчать про різноманітність проявів порушень вуглеводного обміну при ВА у дівчат-підлітків.

Найбільш складним та дискусійним для інтерпретації отриманих даних вважається пояснення факту впливу інсулінорезистентності (ІР) на формування ВА у дівчат-підлітків. Встановлено, що у хворих із ВА III частота ІР співпадає із аналогічними даними дівчат із ГК незалежно від величини ІМТ. Не відрізнялась частота ІР при ожирінні, надлишковій масі тіла або її дефіциті у пацієнток із ВА I, ВА II та дівчат із ГК із відповідним ІМТ. Однак, у хворих із ВА I та ВА II із нормальними величинами даного індексу, частота ІР була в 2-3 рази більшою, ніж у дівчат із регулярним менструальним циклом з нормальною масою тіла ($P_f < 0,05$). Співставлення частоти рівнів підвищених індексів вільного тестостерону та вільного естрадіолу при наявності або відсутності інсулінорезистентності свідчила про те, що ІВТ при синдромі ІР спостерігався вдвічі частіше, ніж при індексі НОМА меншим за 3,0 у.о. (68,4% проти 33,3%; $P_f < 0,05$), а частота підвищення ІВЕ при наявності та відсутності ІР не відрізнялась (36,8% та 24,4% відповідно). Все це підкреслює одночасний стимулюючий вплив ІР на ІВТ та ІВЕ, котрий у відношенні ІВТ є більш виразливим та свідчить про те, що інсулінорезистентність у дівчат-підлітків із ВА набуває патологічного характеру. Відсутність фізіологічного характеру ІР у дівчат-підлітків із ВА

додатково підкреслюється даними про збільшення рівня тригліцеридів у хворих із величиною індексу НОМА, що перебільшує 3,5 у.о.

При проведенні кореляційного аналізу для встановлення зв'язків ІР із гормонально-метаболічними показниками та ІМТ визначені їх особливості в залежності від клінічного варіанту захворювання.

Так, у хворих на ВА I встановлено наявність позитивних кореляційних зв'язків середньої щільності із величиною ІМТ ($r = 0,45$; $p < 0,015$), рівнями ІВТ ($r = 0,59$; $p < 0,0002$), та ПРЛ ($r = 0,40$ $p < 0,0337$). Так, у хворих на ВА II було зареєстровано лише наявність позитивного кореляційного зв'язку середньої щільності із величиною ІФР-1 ($r = 0,54$; $p < 0,045$). Найбільше число кореляційних зв'язків встановлено у дівчат із ВА III. Як і при ВА I, встановлено наявність позитивних кореляційних зв'язків середньої щільності із рівнями ІВТ ($r = 0,45$; $p < 0,0273$) та ПРЛ ($r = 0,4$ $p < 0,0462$). Крім того, зареєстровано позитивний кореляційний зв'язок високої щільності із рівнем ІВЕ ($r = 0,68$; $p < 0,0009$) та негативний кореляційний зв'язок високої щільності із рівнем ССГ ($r = 0,68$; $p < 0,0009$).

Отримані дані щодо різної частоти ряду клінічних ознак в залежності від наявності або відсутності інсулінорезистентності були використані для розробки прогностичних таблиць для визначення груп ризику виникнення інсулінорезистентності при різних клінічних варіантах ВА. Встановлено, що для дівчат із ВА I до критеріїв прогнозування інсулінорезистентності відносяться такі ознаки, як вік до 17 років, гірсутизм, підвищені або нормальні значення ІМТ, пізне менархе, тривалість, кольпоцитограма із переважною більшістю клітин парабазального та базального шарів вагінального епітелію. Для дівчат із ВА III критеріями прогнозування інсулінорезистентності є обвід талії > 80 см, підвищення ІМТ та відсутність гірсутизму.

Аналізуючи показники ліпідного спектру крові у хворих на ВА, що виникла в період пубертату, слід відзначити, що їх величина залежала не лише від синдрому інсулінорезистентності, але й величини ІМТ та

клінічного варіанту ВА. Показано, що більше третини дівчаток із ВА з надмірною масою тіла та ожирінням вже в період пубертату мають атерогенну спрямованість ліпідного спектру крові, що може зумовити високий ризик розвитку атеросклерозу в ранньому віці, особливо в умовах зниження протективної дії жіночих статевих гормонів при порушеннях менструальної функції [478]. Підвищений коефіцієнт атерогенності (КА) реєструвався лише у 17,9% дівчат із підвищеним ІМТ із регулярним менструальним циклом, в той час як у хворих із ВА із надлишковою масою тіла та ожирінням підвищення КА реєструвалося в два рази частіше - в 40,0% випадків ($P_f < 0,05$). Звертав на себе увагу позитивні кореляційні зв'язок між величиною КА та співвідношенням обвід талії/зріст ($r = 0,26$; $p < 0,05$).

Нами запропоновані прогностичні таблиці для визначення контингенту груп ризику виникнення атерогенної спрямованості ліпідного спектру крові. Встановлено, що прогностичними ознаками є підвищення ІМТ, клінічний варіант ВА III, раннє менархе в анамнезі та тривалість ВА.

В групі ВА I були встановлені позитивні кореляційні зв'язки між величиною ІМТ і рівнем ТГ ($r = 0,41$, $p = 0,02$), рівнем Т і вмістом в крові ХСЛПНЩ ($r = 0,42$, $p = 0,01$), а також негативний кореляційний зв'язок між рівнем ССГ і рівнем ТГ ($r = -0,5$, $p = 0,003$). У дівчат із ВА II кореляційні зв'язки між показниками ліпідного обміну з ІМТ та іншими гормонально-метаболічними показниками виявлені не були. У хворих на ВА II спостерігалася більша кількість кореляційних зв'язків між величиною ІМТ і рівнями показників ліпідного обміну, ніж при інших клінічних варіантах ВА. Так, мали місце позитивні кореляційні зв'язки між величиною ІМТ і рівнем ТГ ($r = 0,47$, $p = 0,02$), величиною ІМТ і значеннями КА ($r = 0,50$, $p = 0,01$) і негативний кореляційний зв'язок між величиною ІМТ і рівнем ХС ЛПВЩ ($r = -0,50$, $p = 0,01$). Крім того, рівень інсуліну корелював з величиною КА ($r = 0,43$, $p = 0,03$).

Особливості ліпідного спектру крові та вуглеводного обміну при різних клінічних варіантах ВА було підтверджено даними дискримінантного аналізу при побудові математичної моделі розподілу об'єктів на 3 класи, де одночасно з такими показниками, як коефіцієнт атерогенності, рівень тригліцеридів і ХСЛПНЩ, додатково використовували індекс НОМА. Побудована модель могла бути описаною двома дискримінантними функціями (ДФ1, $P = 0,009$; ДФ2, $P = 0,09$) і підтверджувала наявність міжгрупових розбіжностей показників вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові при різних клінічних варіантах ВА. Доведено, що найбільші міжгрупові розбіжності характерні для таких показників, як індекс НОМА (КДФ1 = 0,5) та КА (КДФ1 = 0,4).

Поглиблення існуючих уявлень щодо патогенезу ВА у дівчат-підлітків дозволило науково обґрунтувати алгоритм призначення негормональної та гормональної терапії і запропонувати лікувальні комплекси, спрямовані на усунення гормональних порушень. За даними літературних джерел після лікування, у тому числі гормонального, відновлення самостійного менструального циклу у дівчат із ВА не перевищує 40% [479].

До і після лікування обстежено 146 дівчат-підлітків, хворих на ВА, які було розподілено на основну групу та групу порівняння. Співвідношення хворих у цих групах за менструальним віком, ІМТ, характером менструального циклу до появи ВА, гормональним статусом, ультразвуковими параметрами матки і яєчників не відрізнялись. Основна група включала 88 дівчат-підлітків із ВА, які отримували диференційоване лікування згідно визначених клінічних ознак і гормонально-метаболічних особливостей розвитку вторинної аменореї.

Група порівняння включала 58 дівчат-підлітків із вторинною аменореєю, які отримували лікування згідно протоколу (Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні").

Інтегральну оцінку ефективності лікування проводили за динамікою регресії основного клінічного симптому захворювання. Задовільним вважали результат лікування, коли у дівчини відмічалась поява менструації, незадовільним – збереження ВА.

Встановлено, що у пацієток основної групи після лікування в три рази зростала частота нормогонадотропінемії на відміну від хворих із групи порівняння. Крім того, частота зниженого рівню E_2 після лікування у дівчат із основної групи теж була достовірно нижчою, ніж в групі порівняння (9,54% проти 26,8%, $P_f < 0,05$)

Побічних явищ або випадків непереносимості використаних при лікуванні засобів не зафіксовано.

Регулярні менструації характеризувалися циклом $30,25 \pm 3,1$ дня і тривалістю $4,5 \pm 0,6$ днів.

Доведено, що в основній групі позитивний ефект спостерігався частіше, ніж у групі порівняння (69,3% проти 51,7%; $P_f < 0,05$). В основній групі ефективність лікування у дівчат із ВА I, ВА II та ВА III не відзначалась і складала 69,3% при ВА I, 71,0% при ВА II та 65,6% при ВА III.

При оцінці ефективності лікування величини ВШ складала 2,1 (границі 95 % ДІ 1,06 - 4,19). Це свідчить про те, що застосування розробленої комплексної терапії підвищує ефективність терапевтичного комплексу в 2 рази.

При катамнестичному спостереженні дівчат-підлітків особливу увагу приділяли характеру менструальної функції, стану матки та яєчників та нормалізації маси тіла. Нормалізація розмірів яєчників спостерігалась вже через 3 місяці після початку лікування, в той час як розміри матки досягали вікових нормативних показників лише через 12 місяців проведення лікувальних заходів.

При оцінці динаміки величини ІМТ у дівчат-підлітків із ВА встановлено, що у більшості хворих на ВА із дефіцитом ІМТ стійка нормалізація маси тіла досягалась через рік після початку лікування, в той

час як нормалізація підвищеного ІМТ потребувала більш тривалих лікувальних заходів

Встановлено, що самостійний регулярний менструальний цикл відновлювався достовірно частіше при проведенні лікувальних заходів протягом року, ніж 6 місяців (61,1% проти 40,74%, $P < 0,05$), що підкреслює необхідність тривалого лікування дівчат-підлітків із ВА. Одержані результати узгоджувались із даними літератури про необхідність комплексного лікування хворих із порушеннями менструальної функції [480].

Нами запропоновано таблиці для попереднього прогнозування ефективності негормонального лікування, які можуть бути застосовані вже на другому рівні надання медичної допомоги. Звертає на себе увагу той факт, що ряд ознак, що увійшли до них, одночасно виявлялись і факторами ризику виникнення захворювання.

Такі ознаки, як дисгонадотропіємія, гірсутизм, розміри матки, рівень сексстероїдз'в'язуючого глобуліну, порушення менструальної і/або репродуктивної функції у матерів увійшли в таблицю для прогнозування ефективності ВА I. Найбільш інформативним з них виявився рівень ССГ. На нашу думку це є наслідком того, що цей глобулін впливає на активність статевих гормонів та виконує транспортну функцію, а також відноситься до естромединів – біологічно активних речовин, що сприяють проникненню естрадіолу в клітину, що є дуже важливим у зв'язку з можливим порушенням рецептивності у хворих із ВА I.

До прогностичної таблиці для попереднього визначення ефективності НГТ ВА II були відібрані такі ознаки, як рівень ЛГ, ФСГ, ІФР-1, стан щитоподібної залози за даними УЗД. Особливо несприятливим є одночасне зниження рівнів ЛГ та ФСГ, що є одним з найбільш важких станів – гіпогонадотропіємії, який, за даними літератури [272], практично завжди потребує гормонального лікування.

До критеріїв прогнозування ефективності НГТ ВА III відносили рівень інсуліну, ступень естрогенної насиченості за даними КЦД, відсутність ожиріння та захворювань щитоподібної залози у родичок II ступеня споріднення по материнській лінії РМФ, а також такі якісні дерматогліфічні ознаки, як дистальне розташування трирадиуса «t» на правій руці та візерунок «AU» на гіпотенарі лівої руки. Слід відмітити, що ці дерматогліфічні показники вважають характерними для хворих на гіперандрогенію. Крім того, їх підвищена частота лише на одній руці відображає флуктуаційну асиметрію внаслідок ускладнень перинатального періоду, що узгоджується з нашими попередніми даними.

Відомо, що при використанні прогностичних таблиць, розроблених за допомогою системно-інформаційного методу Вальда, для деякої кількості хворих існує градація «стан є невизначений». Нами за допомогою методу бінарної логістичної регресії були визначені рівняння, розрахунок котрих дозволяє визначити конкретну величину вірогідності (у відсотках) ефективності НГТ.

Як дані, отримані при визначенні різних ланок патогенетичних механізмів виникнення ВА, так і дані щодо критеріїв прогнозування ефективності НГТ, свідчили про необхідність застосування комплексної терапії, спрямованої перш за все на корекцію порушень гонадатропної функції гіпофіза, підвищення естрогенної насиченості організму, нормалізації розмірів матки.

У зв'язку зі стійкою гіпоплазією матки або збільшенням розмірів яєчників у поєднанні із відновленнями затримки менструації при відміні негормональної терапії окремим хворим було призначено диференційовану гормональну терапію: при ВА I – естраліол трансдермально, при ВА II – препарат, який містить β -естрадіол і дідрогестерон, при ВА III – препарат, який містить 30 мкг етінілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, при наявності надлишкової маси тіла або ожиріння додатково використовували бігуанід. Після закінчення лікування самостійний тривалий, не менш 1 року,

менструальний цикл спостерігався у 50 % пацієток із ВА I, 73,3 % – із ВА II, 35 % – із ВА III. Через 4–5 місяців після закінчення лікування затримки менструації поновлювались у 30 % дівчат із ВА I. 13,3 % пацієток із ВА II, а через 3-5 місяців – у хворих на ВА III. Безпосередньо після закінчення гормонотерапії затримка менструації поновлювалась у 25 % хворих із ВА I і ВА III, та у 13,3 % – у дівчат із ВА II. Отримані дані підкреслюють необхідність тривалої терапії дівчат-підлітків із ВА.

У зв'язку з тим, що ВА є результатом недостатньої ефективності лікування олігоменореї, після тривалого (протягом трьох-чотирьох місяців) неефективного негормонального лікування таким хворим, на нашу думку, слід проводити індивідуальне прогнозування трансформації олігоменореї до ВА за допомогою розроблених прогностичних таблиць з метою обґрунтування використання гормональних засобів з профілактичною метою.

Резистентність ВА до лікування свідчила про необхідність підвищення профілактичних заходів щодо її виникнення у контингентів групи ризику, визначення котрих вимагали ретельного аналізу чинників ризику виникнення захворювання.

Встановлено, що формування різних клінічних варіантів ВА із притаманними їм особливостями патогенетичних механізмів відбувалось на тлі дії різноманітних генетичних та середовищних факторів. Доцільно зазначити, що при визначенні екзогенних та ендогенних факторів, що діють на формування ВА, було виявлено їх різний ступень впливу на різні клінічні варіанти захворювання.

Дані, отримані при проведенні факторного аналізу, свідчили про те, що перший фактор, визначений для ВА I, відображає вплив генетичних чинників, оскільки до нього входять порушення менструальної та репродуктивної функції у матері. Перший фактор для ВА II та ВА III, навпаки, відображає вплив середовищних факторів. Однак, для ВА III, він більше підкреслював «перинатальний слід» в дитячій гінекології [481], а для ВА II – вплив факторів «стилю життя».

Це співпадає із отриманими нами даними про те, що матері пацієнток із ВА I і ВА III частіше, ніж матері дівчаток з ГК, мали в анамнезі первинну аменорею (15,4% проти 1,0%; $P_f < 0,05$), гіпоменструальний синдром (22,2% проти 10,8%; $P_f < 0,05$) і безпліддя (5,3% проти 1,0%; $P_f < 0,05$), а частота порушень менструальної і репродуктивної функції матерів хворих із ВА II не відрізнялась від такової у матерів дівчат із ГК. Проте, у музичних, спортивних та танцювальних секціях займалися більше половини дівчат із ВА II (65,0 %) і тільки кожна четверта хвора на ВА III (27,3 %) й кожна десята - з ВА I (9,4%). «Косметичну дієту» дотримувалися 90,0 % хворих на ВА II і лише 6,3 % хворих на ВА I і ВА III.

Перинатальний анамнез без ускладнень у хворих на ВА III відмічався рідше, ніж у дівчат з ГК (47,3% проти 71,6% відповідно, $P_f < 0,05$), а пологи шляхом кесарева розтину – частіше (20,0% проти 7,8% відповідно, $P_f < 0,05$), що знайшло своє відображення в структурі факторної моделі ВА III. Показово, що порушення менструальної функції у матерів дівчаток із ВА увійшли не лише в перший фактор моделі для ВА I, а й в структуру другого та третього факторів моделей формування ВА III та ВА II.

При проведенні клініко-генеалогічного аналізу в сім'ях дівчат-підлітків із ВА одним з надзвичайно важливих аспектів було з'ясування питання про механізми успадкування порушення менструальної функції. Вивчення сімейної агрегації розладів менструальної функції, порушень репродуктивної функції та гінекологічної ендокринозалежної патології показало, що успадкування цих патологічних ознак серед поколінь здійснювалося як ізольовано по материнській лінії, так і ізольовано по батьківській або одночасно по материнській та батьківській лініях. При цьому, успадкування розладів менструальної функції вірогідно частіше спостерігалось ізольовано по материнській лінії (86,1%), ніж ізольовано по батьківській (5,6%), або одночасно по материнській та батьківській лініях (8,3%). Та ж закономірність виявлялась для успадкування гінекологічної ендокринозалежної патології – її успадкування частіше відбувалось

ізолювано по материнській лінії (85,9%), ніж ізолювано по батьківській (1,6%), або одночасно по материнській та батьківській лініях (12,5%). Звертає на себе увагу той факт, що в сім'ях хворих із ВА успадкування порушень репродуктивної функції по батьківській лінії здійснювалось у 26,0% хворих, що було рідше, ніж по материнській (63,0%), но частіше, ніж одночасно по обох лініях (11,0%).

В сім'ях пробандів із різними клінічними варіантами ВА було виявлено розбіжності, що стосуються екстрагенітальної патології у родичів хворих.

В родовах дівчат-підлітків із ВА II вказівки на наявність спадкової обтяженості мали місце частіше, ніж в сім'ях хворих із ВА I та ВА III по захворюванням опорно-рухової системи (43,3% проти 18,5%, $P_f < 0,05$) та хронічному алкоголізму (23,3% проти 5,8%, $P_f < 0,05$). Доведено, що зловживання алкоголем викликає дегенеративні зміни в чоловічій статевій системі, причому дія алкоголю на сперматогенез стосується як гіпоталамо-гіпофізарної системи, так і локальною дією на гонади. З урахуванням високої частоти хронічного алкоголізму у батьків та дідусів хворих на ВА II (7,0-8,5%) можна припустити наявність негативного впливу цього фактору на розвиток захворювання.

Частота серцево-судинних хвороб серед родичів першого ступеню спорідненості пацієток із ВА III була вищою, ніж серед родичів першого ступеню спорідненості дівчаток із ВА I та ВА II (21,9% проти 11,7%, $P_f < 0,05$), а частота ендокринних хвороб (захворювання щитоподібної залози, ожиріння, цукровий діабет (ЦД) II типу) - ніж серед родичів першого ступеню спорідненості дівчат із ВА III (13,3% проти 5,6% $P_f < 0,05$). Висока частота порушень ендокринної системи в сім'ях дівчаток із ВА III може, на наш погляд, обумовлювати й більш високу частоту надлишкової маси тіла та ожиріння у хворих з даним клінічним варіантом захворювання.

Таким чином, отримані нами дані доповнили дослідження щодо визначення факторів ризику виникнення патології, проведені раніше в цій

галузі [176] і стали основою для розробки прогностичних таблиць. Особливу роль в роз'ясненні ймовірності розвитку ВА при роботі із контингентами груп ризику слід відводити індивідуальному підходу із використанням генетичних маркерів [233].

Унікальні властивості як генетичні маркери, мають дерматогліфічні відбитки у зв'язку з такими їх властивостями, як забезпечення простого вимірювання, відсутність змін в ознаках дерматогліфіки, що сформувалися, при подальшому зростанні і розвитку плода, дитини і дорослої людини; включення характеристик, які успадковуються найчастіше, і одночасне відображення ефектів статі, раси, мутацій, хромосомних дефектів і тератогенних впливів; спроможність відбивати порушення пренатального розвитку, навіть при відсутності інших клінічних симптомів цих порушень [234].

На підставі комплексного дерматогліфічного аналізу, який передбачав вивчення кількісних та якісних показників, встановлено їх особливості у дівчат-підлітків із ВА та з'ясування їх прогностичних можливостей, як відміни від значень цих ознак у дівчат із регулярним менструальним циклом.

На підставі даних дискримінантного аналізу було розроблено математичну модель розподілу хворих на 3 групи відповідно до клінічних варіантів ВА і виділення ГК. Запропонований розподіл дівчат-підлітків на 4 групи було описано трьома дискримінантними функціями (ДФ1, $P = 0,0001$; ДФ 2, $P = 0,006$; ДФ3, $P = 0,16$). Оскільки дерматогліфічні показники відносяться до морфогенетичних маркерів, отримані дані підкреслюють вклад різноманітних генетичних факторів у формування ВА I, ВА II та ВА III та, з урахуванням генетичної гетерогенності захворювання, додатково свідчать про коректність розподілу хворих на групи із вищевказаними клінічними варіантами ВА.

Додатково нами визначено інформативні дерматогліфічні показники, що можуть бути використані для індивідуалізації прогнозу виникнення різних клінічних варіантів ВА. Було відібрано лише прості для розпізнавання

якісні ознаки, для виявлення котрих не потрібно знімати дерматогліфічні відбитки, що дозволяє широко використовувати їх як клінічні фенотипові ознаки в практиці дитячого гінеколога.

Комплекс дерматогліфічних ознак для прогнозування розвитку ВА після першого епізоду первинної олігоменореї (ВА I) включає в себе візерунок «C/B» на I пальці, візерунок «L^u» на III пальці, візерунок «L^u» на IV пальці, візерунок «W» на V пальці, закінчення головної долонної лінії в полі 2, візерунок «iD» на IV міжпальцевій подушечці на лівій руці та закінчення головної долонної лінії A у 5` полі, головної долонної лінії B у полі 5``, візерунок «A^u/A^c» на гіпотенарі, візерунок «L» на III міжпальцевій подушечці на правій руці.

Зовсім інші ознаки були включені до комплексу для прогнозування ВА, що може виникнути як наслідок первинного епізоду вторинної олігоменореї (ВА II). Це візерунок «A^u/A^c» на гіпотенарі, закінчення головної долонної лінії A у полі 4, наявність будь-яких візерунків на IV міжпальцевій подушечці на лівій руці та візерунок «C/B» на I пальці, закінчення головної долонної лінії A у полі 5`, закінчення головної долонної лінії B у поле 5`` на правій руці. Звертає на себе увагу факт, що такі ознаки, як закінчення головної долонної лінії A у полі 5` та закінчення головної долонної лінії B у поле 5`` на правій руці включені до прогнозування виникнення ВА як після першого епізоду первинної, так і вторинної олігоменореї.

На жаль, велика кількість дівчат-підлітків звертаються до лікаря вже після тривалого існування первинної або вторинної олігоменореї, або після тривалої затримки менструації після пубертатної маткової кровотечі. Надати індивідуальний прогноз розвитку ВА у таких хворих можливо за допомогою дерматогліфічного комплексу, що включає в собі візерунок «L^u» на II пальці, наявність будь-яких візерунків на III міжпальцевій подушечці на лівій руці, закінчення головної долонної лінії D у полі 7, наявність будь-яких візерунків на III міжпальцевій подушечці та візерунок «l» на IV міжпальцевій подушечці на правій руці.

Відібрані дерматогліфічні комплекси можна використовувати і у контингентів груп ризику для обґрунтування необхідності регулярного обстеження у дитячого гінеколога.

З'ясування питання про розподіл генетичних ознак в сім'ях дівчат-підлітків із ВА дозволило встановити випадки сімейного накопичення прогностичних дерматогліфічних ознак, що свідчить про важливу роль генетичних факторів в розвитку ВА. Аналізуючи розподіл дерматогліфічних ознак в ядерних сім'ях, встановили, що у пробандів із ВА визначено більшу схожість в ознаках дерматогліфіки з матерями, ніж з батьками.

При дослідженні візерункового фенотипу пальців у дівчат із ВА та їх батьків надзвичайно важливим, на наш погляд, з'явилося визначення схожості в ознаках дерматогліфіки у членів ядерних сімей на основі виділення відносної кількості ідентичних фенотипів у представників двох поколінь. Встановлено, що прогностичні дерматогліфічні ознаки щодо формування ВА, зустрічались не лише у матерів або батьків, а в ряді випадків - одночасно у обох батьків. Це додатково підкреслює можливість успадкування схильності до ВА не лише по материнській, а й по батьківській лінії, яке було встановлено за даними клініко-генеалогічного аналізу.

Відомо, що одним з маркерів зниження адаптаційних можливостей організму є наявність флуктуаційної асиметрії (ФА) дерматогліфічних показників. Встановлено, що у дівчат з ВА такі ознаки флуктуаційної асиметрії, як абсолютне значення різниці між загальним гребневим рахунком TRC на правій і лівій руці ($|П-Л|$) та коефіцієнт ФА значно перевищували аналогічні у дівчат з ГП. При цьому, коефіцієнт ФА був підвищеним у 24 % обстежених с ВА, а показник ($|П-Л|$) - у 64 % дівчат з ВА. Згідно з величиною ОШ, розрахованого для підвищення показника ($|П-Л|$), яка дорівнювала 3,6, наявність у дівчини збільшення показника флуктуаційної асиметрії ($|П-Л|$) збільшує вірогідність виникнення ВА в період пубертату, тому її наявність можна розглядати як фактор ризику виникнення ВА, а при наявності у дівчини ВА – включати в терапевтичний

комплекс лікарські засоби, дія котрих спрямована на підвищення адаптаційних можливостей організму.

До генетичних маркерів порушень процесів репарації відносять такий генетичний показник, як частота хромосомних аберацій. Встановлено, що 96 % дівчаток із ВА мали різні хромосомні порушення, загальна частота хромосомних порушень у них склала 8,37%, що в 4,6 разів перевищувало аналогічний показник у дівчат із ГП (1,81%). У 49 хворих з ВА був встановлений жіночий каріотип 46, XX, і в однієї дівчинки - каріотип mos 45X [5] / 46, XX [95]. Порушення хромосомного типу мали місце у 92,0% пацієток, хроматидного типу - у 84,0% дівчаток з ВА, геномного типу - у 52,0% хворих. Поодинокі фрагменти виявлялись у 80% хворих із ВА, парні фрагменти – у 76%, поліплоїдії – у 52% пацієток, передчасне розходження центромер – у 39%, розриви по центромірі – у 24 обстежених дівчаток із ВА. Слід відмітити, що в нашому дослідженні мозаїцизм реєструвався значно рідше у порівнянні із даними зарубіжних вчених [482].

Встановлено, що при ВА тривалістю 6 місяців частота розривів по центромері була в три рази меншою, ніж при більш тривалих затримках менструації (17,4% проти 43,8%; $P_f < 0,05$). Частота розривів по центромері у пацієток із ВА III майже в три рази перевищувала таку у хворих із ВА I та ВА II (32,2% проти 10,5%; $P_f < 0,05$). Рівень ХА, що перевищує в три рази і більше аналогічний показник у дівчат із ГК, при ВА II спостерігався достовірно частіше, ніж при ВА I (93,8% і 55,0% відповідно, $P_f < 0,05$) і при ВА III (93,8% і 71,4% відповідно, $P_f < 0,05$). Не менш важливим є й визначення зв'язку між частотою передчасного розходження центромер і рівнем естрадіолу в сироватці крові. Виявлено, що при гіпоестрогенії його частота в три рази вища, ніж при нормальному і підвищеному рівні естрадіолу в сироватці крові (66,7% проти 26,1%; $P_f < 0,05$).

Виявлення високої частоти хромосомних аберацій додатково обґрунтовує включення в терапевтичний комплекс фолієвої кислоти,

призначення якої, за даними літератури [483], суттєво знижує кількість хромосомних аберацій.

На підставі отриманих нами даних встановлено, що найбільш інформативними факторами ризику розвитку ВА в період пубертату, які можуть бути включені в прогностичну таблицю) є особливості менструального і репродуктивного анамнезу у матері дівчинки (пізні менархе, наявність олігоменореї або вторинної аменореї, пологи у віці до 20 років, загрозу переривання вагітності, пологи шляхом кесаревого розтину). Це свідчить про необхідність залучати до профілактичної роботи акушерів-гінекологів з метою інформування таких жінок про необхідність суворого контролю за станом менструального циклу дочки і своєчасного профілактичного огляду дитячим гінекологом.

Крім того, ризик формування ВА підвищують наявність у дівчинки пізнього менархе, гірсутизму, дефіциту маси тіла, що підкреслює важливу роль спільної роботи дитячого гінеколога, дитячого ендокринолога, педіатра та сімейного лікаря у виявленні дівчаток з цими патологічними ознаками. У зв'язку із тим, що у дівчаток-підлітків із ВА частіше, ніж в популяції, зустрічаються неврологічні захворювання, лор-патологія, зміни в стані щитоподібної залози, одним з напрямком профілактики розвитку ВА можна вважати своєчасне лікування екстрагенітальної патології у вказаних раніше контингентів груп ризику ВА.

Отримані дані клініко-генеалогічного аналізу свідчать про те, що підвищити вірогідність виникнення ВА можуть ряд генетичних факторів - наявність порушень менструальної та репродуктивної функції у родичів не лише першого, а й другого ступеню спорідненості, а також середовищні - перенесені дитячі інфекційні захворювання, схуднення за короткий строк, дотримання низькокалорійної дієти, надмірна рухова активність.

Узагальнюючи отримані результати слід підкреслити, що комплексне дослідження, проведене у дівчат-підлітків із ВА та членів ядерних сімей, дозволило розширити уявлення про клініко-генетичні аспекти ВА,

особливості патогенетичних механізмів, визначити підходи до призначення негормональної терапії та розробити критерії формування груп ризику розвитку захворювання. Нами проведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми ВА, яке вивляється в створені концепції щодо існування трьох клінічних варіантів гіпоталамо-гіпофізарної ВА у дівчат-підлітків (ВА, що виникла після менархе, ВА після тривалого регулярного менструального циклу та ВА після інших порушень менструальної функції), що виникають внаслідок різних ендогенних та екзогенних факторів. Клінічні особливості обумовлені неоднаковими патогенетичними змінами, серед яких найважливішими, наряду з порушеннями гонадотропної, пролактинсинтезуючої функції гіпофіза та стероїдогенезу - можливість матки відповідати на гормональні стимули, порушення кровозабезпечення органів малого таза та метаболічні розбіжності.

ВИСНОВКИ

1. Вторинна аменорея у підлітковому віці, частота якої за останні роки зросла вдвічі та сягає 2 %, є тяжкою формою розладів менструальної функції із високою резистентністю до лікування. Це створює високий ризик виникнення іншої гінекологічної патології та зниження репродуктивного потенціалу в майбутньому, потребує з'ясування особливостей патогенетичних механізмів розвитку захворювання в періоді пубертату та диктує необхідність пошуку нових патогенетично обґрунтованих найбільш фізіологічних для підлітків лікувальних заходів та розробки нових підходів до профілактики.

2. Встановлено, що вторинній аменореї у дівчат-підлітків притаманні три клінічних варіанта: аменорея, що настала відразу після менархе (48,7 %); аменорея, що почалась після тривалого регулярного менструального циклу (17,8 %) та аменорея, що виникла після інших порушень менструальної функції (33,5 %), для кожної з яких характерні свої патогенетичні механізми розвитку та гормонально-метаболічний профіль.

3. Встановлені особливості гормонального статусу у дівчат-підлітків із різними клінічними варіантами захворювання, що характеризуються різноспрямованістю змін функціонального стану системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-органи-мішені. ВА з менархе виникає на тлі відсутності формування нових та зміцнення існуючих зв'язків у системі гіпофіз-яєчники. До ВА, що виникає після регулярного менструального циклу, призводить втрата взаємозв'язків у системі гіпофіз-яєчники із зниженням естрогенової насиченості та дефіциту енергоресурсів. ВА, що виникає після інших порушень менструальної функції, настає в результаті порушення взаємовідносин в системі гіпофіз-яєчники та інсулін-яєчники із формуванням гіперандрогенії.

4. Вторинна аменорея, що мала місце з менархе, характеризується дисгонадотропінемією із превалюванням рівня ЛГ над рівнем ФСГ (74 %),

помірною гіперінсулінемією (20,8 %) та гіпоестрогенією у третини хворих на фоні нормальних концентрацій тестостерону в крові у 73 % пацієток, що свідчить про те, що порушення менструальної функції вже з менархе є патологічним станом та потребує проведення ранньої медикаментозної корекції.

5. Вторинна аменорея, що розвинулась після тривалого регулярного менструального циклу, характеризується дисгонадотропінемією із превалюванням рівня ФСГ над рівнем ЛГа гіпоестрогенією у третини хворих на фоні зниження концентрацій лептину у 60 % та ІФР-1 у 52,9 % пацієток, що свідчить про пригнічення гормонопродукуючої функції ендокринної системи та енергозабезпечення жіночого організму в період пубертату.

6. Для ВА, що настала після інших порушень менструального циклу, характерним є превалювання рівня ЛГ над рівнем ФСГ (81,0 %) на фоні низьких концентрацій ССГ у 38,2 % дівчат, підвищення рівня інсуліну у 17,4 % хворих та підвищення рівню тестостерону (37,9 %) і його вільної фракції (58,8 %), появою клінічних проявів гіперандрогенії та початку формування СПКЯ.

7. Вперше встановлено, що серед основних патогенетичних механізмів ВА вагомими є порушення маткової та яєчничкової гемодинаміки, які реєструються у 66,7 % пацієток незалежно від клінічного варіанту захворювання. Інформативними діагностичними маркерами гемодінамічних порушень є зниження систолічної швидкості кровотоку в матковій артерії ($I = 0,89$), підвищення пульсаційного індексу для правої яєчничкової артерії ($I = 0,58$), підвищення пульсаційного індексу для лівої яєчничкової артерії ($I = 0,3$).

8. Встановлені особливості вуглеводного та ліпідного обміну у хворих з ВА в залежності від клінічного варіанту, які полягають у порушенні активності інсулярного апарату, про що свідчить зміна частоти «плаского» типу глікемічної кривої, підвищення коефіцієнту Рафальського (76 %) та коефіцієнту Бодуена, частоти інсулінорезистентності. Висока частота

інсулінорезистентності (до 70 % за умов підвищеного ІМТ), достовірне збільшення ІВТ (68,4 %) та рівня тригліцеридів на фоні збільшення індексу НОМА більше 3,5 у.о. свідчать про те, що інсулінорезистентність при ВА у підлітковому віці набуває патологічного характеру і потребує медикаментозної корекції.

9. Встановлено, що більше третини дівчаток із ВА на фоні надмірної маси тіла та ожиріння вже з пубертатного періоду мають атерогенну спрямованість ліпідного спектра крові, що може зумовити високий ризик розвитку атеросклерозу в ранньому віці за умов зниження протективного дії жіночих статевих гормонів при порушеннях менструальної функції.

10. Вперше при проведенні клініко-генеалогічного та дерматогліфічного аналізу отримані дані щодо можливості успадкування прогностичних ознак виникнення вторинної аменореї не лише по материнській, але й по батьківській та обох лініях спорідненості. Встановлено значну частоту високого рівня хромосомних аберацій (у 93,8 % пацієток із ВА після регулярного менструального циклу, у 71,4 % дівчат із ВА, що почалась після інших порушень менструальної функції та у 55,1 % пацієток із ВА з менархе), які є значущим фактором ризику репродуктивних порушень в майбутньому.

11. Обґрунтована і впроваджена система лікувально-профілактичних заходів для дівчат-підлітків із ВА на основі розроблених прогностичних моделей формування захворювання із застосуванням клініко-генеалогічних даних та дерматогліфічних ознак із найбільшою відтворюваністю (78 %) та прогностичною цінністю,

12. Вдосконалені комплекси негормональної терапії, спрямовані на корекцію порушень гонадотропної функції гіпофізу та стероїдогенезу, покращення гемодинаміки матки та яєчників, оптимізацію енергетичних потреб організму та корекції метаболічних порушень є високоефективними, оскільки дали змогу підвищити ефективність лікування ВА до 69,3 %. Виділені прогностичні ознаки щодо ефективності негормональної терапії

дозволяють оптимізувати тактику лікування, що сприяє збереженню репродуктивного потенціалу пацієток із ВА.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дівчат-підлітків діагностика вторинної аменореї повинна бути комплексною і включати оцінку клініко-анамнестичних, антропометричних даних (у тому числі визначенні співвідношення обвід талії/обвід стегон та співвідношення талія/зріст), вираженості гірсутного числа за шкалою Ферімана-Галвея, результатів динамічного кольпоцитологічного дослідження, УЗД матки та яєчників, стану кровотоку в матковій та яєчникових артеріях за даними доплерометрією, визначення гормонально-метаболічних показників.

2. З метою раннього індивідуального вибору методу лікування ВА доцільно використовувати розроблені прогностичні таблиці ефективності негормональної терапії. Досягнення прогностичного порогу (+13) свідчить про позитивний прогноз, а (-13) – про умовно негативний прогноз і необхідність призначення гормональної терапії.

Статистично значущими параметрами для позитивного прогнозу використання негормональної терапії у дівчат-підлітків із ВА I є відсутність дісгонадотропіємії, нормальні розміри матки, нормальний рівень сексстероїдз'в'язуючого глобуліну, відсутність порушень менструальної і/або репродуктивної функції у матері дівчини.

Прогностично сприятливими ознаками у відношенні ефективності НГТ у хворих із ВА II є нормальний або підвищений рівень ЛГ та ФСГ, відсутність змін щитоподібної залози при проведенні ультразвукового дослідження, нормальний або підвищений рівень ІФР-1.

До критеріїв ефективності НГТ у дівчат-підлітків з ВА III відносяться нормальний рівень інсуліну, нормальна естрогенна насиченість за даними кольпоцитологічного дослідження, відсутність у родичок II ступеня споріднення по материнській лінії розладів менструальної функції, ожиріння та захворювань щитоподібної залози, а також такі дерматогліфічні ознаки, як дистальне розташування трирадиуса «t» на правій руці та візерунок «A^U» на

гіпотенарі левої руки.

Для додаткового визначення індивідуальної вірогідності ефективності НГТ рекомендується використання, особливо при невизначеному ефекті після застосування прогностичних таблиць, прогностичних моделей на підставі розрахованих рівнянь за методом бінарної логістичної регресії.

4. Дівчатам-підліткам із ВА з позитивним прогнозом за даними прогностичних таблиць та прогностичних моделей рекомендовано лікувальний комплекс, що включає призначення комплексної терапії:

- Vitamin E (альфатокоферолу ацетат 200 ЕД, який застосовують шляхом фонофорезу на низ живота № 10);
- Acidi folici 0,001 мг 3 рази на добу протягом 14 діб;
- Natrii adenosintriphosphatum 1 % – 1,0 мл 1 раз на добу протягом 10 діб; або Thiotriazolinum 25 мг 2,0 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 діб;
- Препарат гомеопатичний, який містить *Agnus castus*, *Pulsatilla D3*, *Rosmarini officianlis D2*, *Apis mellifica D3* 2 таблетці 3 рази на добу протягом 3 місяців;
- Acidi glutaminici 0,25 мг рази на добу протягом 14 діб;
- Spironolactonum 25 мг 2 рази на добу протягом 10 діб з 2 повторними курсами з 16-го дня менструального циклу;
- та диференційовані лікувальні комплекси з урахуванням визначених нами трьох клінічних варіанта ВА, які виникають внаслідок особливостей порушень окремих ланок патогенезу під дією різних екзогенних та ендогенних факторів.

Хворим на ВА II обов'язково проводять психологічну корекцію, спрямовану на прийняття вікових змін маси тіла, та призначають дієту із достатнім енергетичним забезпеченням організму.

Пацієнткам із ВА III при наявності метаболічних порушень проводять корекцію, застосовуючи метформін (500 мг 3 рази на добу протягом 3 місяців) для лікування інсулінорезистентності та атерогенної спрямованості ліпідного

спектру крові.

5. Для визначення груп ризику формування інсулінорезистентності та атерогенної спрямованості ліпідного спектру крові доцільно використовувати прогностичні таблиці, які за допомогою клінічних показників надають змогу прогнозувати наявність метаболічних порушень у дівчат із ВА з менархе та у хворих із ВА, що настала після інших порушень менструального циклу.

6. На підставі отриманих даних встановлено, що найбільш інформативними факторами ризику розвитку ВА в період пубертату є особливості менструального і репродуктивного анамнезу у матері дівчинки (пізнє менархе, наявність олигоменореї або вторинної аменореї, пологи у віці до 20 років). Крім того, ризик формування ВА підвищують наявність у дівчинки пізнього менархе, гірсутизму, відхилень маси тіла від нормативних показників, вказівок на обтяжений перинатальний анамнез. Для визначення індивідуального ризику формування вторинної аменореї запропоновано алгоритм, що дозволяє прогнозувати її виникнення на доклінічному етапі і забезпечити своєчасне проведення відповідних лікувально-профілактичних заходів. Профілактика виникнення вторинної аменореї повинна проводитись при участі педіатрів, сімейних лікарів, дитячих ендокринологів, акушерів-гінекологів. Доцільно включити до програми кафедр акушерства і гінекології, педіатрії, ендокринології алгоритм прогнозування формування вторинної аменореї.

7. Додатковими морфогенетичними ознаками, що свідчать про можливість переходу первинної або вторинної олігоменореї до вторинної аменореї є дерматокомплекси, включені до складу прогностичних таблиць. Дівчатам-підліткам із зазначеними порушеннями менструальної функції, що набрали при використанні прогностичних таблиць суму балів (+13) та вище, необхідно при неефективній негормональній терапії протягом двох-трьох місяців призначати гормональні засоби з метою профілактики вторинної аменореї.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гестозы [Текст]: рук. для врачей / Б.М. Венцовский [и др.]. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 312 с.
2. Антипкин Ю. Г. VI Конгресс педиатров Украины: профессиональный диалог о самом важном [Текст] / Ю. Г. Антипки, Р. А. Моисеенко, Н. В. Хайтович // Здоров'я України. – 2009. – № 21. – С. 24–25.
3. Вовк И. Б. Диагностика и лечение заболеваний пубертатного периода [Текст] / И. Б. Вовк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 9 (26). – С. 20-23.
4. Допоміжні репродуктивні технології в лікуванні безпліддя в Україні [Текст] / О.М. Юзько [та ін.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 3 (39). – С. 200-204.
5. Жук С.И. Дисгормональные нарушения у женщин репродуктивного возраста [Текст] / С.И. Жук // Здоров'я України. – 2015.– Режим доступа к журн.: <http://health-ua.com/articles/2086>.
6. Андрієць О.А. Порушення менструальної функції серед дівчат Буковини [Текст] / О.А. Андрієць // Розлади менструальної функції у дівчат-підлітків та їх віддалені наслідки: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. – Х., 2008. – С.9-12.
7. Поширеність розладів функції статевої системи серед сучасних дівчаток та дівчат-підлітків та чинники ризику їх виникнення [Текст] / С.О. Левенець [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 6. – С. 94–96.
8. Зелінська Н.Б. Практичні алгоритми в дитячій ендокринології [Текст] / Н.Б. Зелінська // Український журнал дитячої ендокринології. – 2014. – № 1. – С. 67-77.
9. Klein D.A. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management [Text] / D.A. Klein, M.A. Poth // Am. Fam. Physician. – 2013. – Vol. 87, N 11. – P. 781-788.

10. Changes in endometrial blood vessels in the endometrium of women with hormone replacement therapy-related irregular bleeding [Text] / M.L. Hickey [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18, N 5. – P. 1100-1106.
11. Hull K.L. Growth hormone: roles in female reproduction [Text] / K.L. Hull, S. Harvey // *J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 168, N 1. – P. 1-23.
12. The growth hormone insulin-like growth factor 1 axis in children and adolescents with inflammatory bowel disease and growth retardation [Text] / S.C. Wong [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2010. – Vol. 73, N 2. – P. 220-228.
13. Wolfe A. The regulation of reproductive neuroendocrine function by insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) [Text] / A Wolfe, S Divall, S. Wu // *Front Neuroendocrinol.* – 2014. – N 35(4). – P. 558-572.
14. The relationship between Insulin-like Growth Factor 1, sex steroids and timing of the pubertal growth spurt [Text] / T.J. Cole [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2015. – N 82 (6). – P. 862-869.
15. Golden N.H. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent [Text] / N.H. Golden, L. Carlson // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – N 1135. – P. 163-178.
16. Bhattacharya S.M. Insulin resistance and adolescent girls with polycystic ovary syndrome [Text] / S.M. Bhattacharya, M. Ghosh // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2010. – N 3. – P. 158-161.
17. R.L. Rosenfield Adolescent Polycystic Ovary Syndrome due to Functional Ovarian Hyperandrogenism Persists into Adulthood [Text] / R.L. Rosenfield, D.A. Ehrmann, E. Littlejohn // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – N 4. – P.1537-1543.
18. Free androgen index and Irisin in polycystic ovary syndrome [Text] / H. Li [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2016. – N 39(5). – P. 549-556.
19. Chan J.L. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa [Text] / J.L. Chan, C.S. Mantzoros // *Lancet.* – 2005. – N 2-8. – P. 74-85.

20. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications [Text] / T. Kelesidis [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – N 2. – P. 93-100.
21. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health [Text] / B. Meczekalski [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2014. – N 37 (11). – P. 1049-1056.
22. Щеплягина Л. А. Лептин и его роль в организме [Текст] / Л. А. Щеплягина, Т. В. Коваленко, Л. Ю. Зернова // *Российский педиатрический журнал.* – 2005. – № 4. – С. 33-36.
23. A twin study for serum leptin, soluble leptin receptor, and free insulin-like growth factor-I in pubertal females [Text] / H. J. Li [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, N 6. – P. 3659-3664.
24. Kawwass J.F. Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review [Text] / J.F. Kawwass, R. Summer, C.B. Kallen // *Mol. Hum. Reprod.* – 2015. – N 21 (8). – P. 617-632.
25. Role of D327N sex hormone-binding globulin gene polymorphism in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome [Text] / B. Bendlová [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 104, N 1-2. – P. 68-74.
26. Low sex hormone-binding globulin as a predictive marker for insulin resistance in women with hyperandrogenic syndrome [Text] / Kajaia N. [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – N 4. – P. 499- 507.
27. Aydın B. Sex Hormone-Binding Globulin in Children and Adolescents [Text] / B. Aydın, S.J. Winters // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2016. – N 8 (1). – P. 1-12.
28. Сысун Л. А. Роль УЗИ в изучении репродуктивной функции женщин [Текст] / Л.А. Сысун // *Международный медицинский журнал.* – 2007. – Т. 13, № 4. – С.104-108.

29. Doppler analysis of uterine perfusion and ovarian stromal blood flow in polycystic ovary syndrome [Text] / E. Adali [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 105, N 2. – P. 154-157.
30. Wong M.S. Cytogenetic analysis of patients with primary and secondary amenorrhoea in Hong Kong: retrospective study [Text] / M.S. Wong, S.T. Lam // *Hong. Kong. Med. J.* – 2005. – Vol. 11, N 4. – P. 267-272.
31. Rajangam S. Cytogenetic studies in amenorrhea [Text] / S. Rajangam, L. Nanjappa // *Saudi. Med. J.* – 2007. – Vol. 28, N 2. – P. 187-192.
32. Беспалова О. Н. Генетические факторы риска невынашивания беременности [Текст]: дис.... д-ра мед. наук.: 14.00.01 / Олеся Николаевна Беспалова. – СПб., 2009. – 264 с.
33. Фетисова И.Н. Наследственные факторы при различных формах нарушения репродуктивной функции супружеской пары [Текст] / И.Н. Фетисова, Л.В. Посисеева, А.С. Поляков // Иваново: Иваново, 2009. – 238 с.
34. Genetics of polycystic ovary syndrome [Text] / N.L. Prapas [et al.] // *Hippokratia.* – 2009. – Vol. 13, N 4. – P. 216-223.
35. Family-based analysis of candidate genes for polycystic ovary syndrome [Text] / K.G. Ewens [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N 5. – P. 2306-2315.
36. Мальцева О.И. Особенности становления функции половой системы у девочек – подростков, проживающих в зоне экологического неблагополучия [Текст] / О.И. Мальцева // *Медико – соціальні проблеми сім'ї.* – 2004. – Т.9, № 4. – С. 67-74.
37. Уварова Е.В. Медико-социальные аспекта репродуктивного здоровья современных девочек России [Текст] / Е.В. Уварова // *Вопросы современной педиатрии.* – 2006. – Т. 5, прил. 2. – С. 87.
38. Associations between eating disorder diagnoses, behaviors, and menstrual dysfunction in a clinical sample [Text] / M.G. Martini [et al.]// *Arch Womens Ment Health.* – 2015. – N 23. – P. 418-421.

39. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics [Text] / H. Bry- Gaillard [et al.] // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2010. – Vol. 71, N 3. – P. 158-162.
40. Israel D. Leptin receptor modulation of adiposity and fertility [Text] / D. Israel, S. Jr. Chua // *Trends. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 21, N 1. – P. 10-16.
41. Баранов А.Н. Клинико-диагностическое и прогностическое значение метода дерматоглифики при некоторых гинекологических заболеваниях [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / А.Н. Баранов; Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей и в Архангельский медицинский институт. – СПб., 1992. – 22 с.
42. Aspects of endocrine anthropology in precocious puberty [Text] / M. Ciovîrnache [et al.] // *Endocrinologie*. – 1989. – Vol. 27, N 3. – P. 119-131.
43. Негашева М.А. Системный подход при изучении взаимосвязей соматических, дерматоглифических и психоэмоциональных признаков в структуре общей конституции человека [Текст] / М.А. Негашева // *Мофология*. – 2008. – № 1. – С. 73-77.
44. Effects of sexual maturation on body composition, dermatoglyphics, somatotype and basic physical qualities of adolescents [Text] / R.V. Linhares [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2009. – Vol. 53, N 1. – P. 47-54.
45. Левенец С.А. Эффективность негормональных методов лечения при нарушениях менструальной функции у девочек-подростков [Текст] / С.А. Левенец // *Здоровье женщины*. – 2006. – № 2. – С.144-145.
46. Современные методы коррекции нарушений менструального цикла у подростков [Текст] / О. Л. Кудина [и др.] // *Репродуктивное здоровье в Беларуси*. – 2010. – № 2. – С. 36-40.
47. Matsumoto J. Re-evaluation of secondary amenorrheic patients one year after initial diagnosis: a prospective study [Text] / J. Matsumoto, T. Hata // *J. Nippon. Med. Sch.* – 2004. – N 1. – P. 63-68.

48. Future recovery of the normal menstrual cycle in adolescent patients with secondary amenorrhea [Text] / Y. Morimatsu [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2009. – N 3. – P. 545-550.
49. Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence [Text] / P. Tsikouras [et al.] // *J. Med. Life.* – 2015. – N 8 (3). – P. 291-296.
50. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология [Текст] / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – К.: Заповіт, 2003. – 300 с.
51. Borisenko M.Yu. Clinical and pathogenetic features of secondary amenorrhea in adolescent girls with normogonadotropinemia (analytical review) [Text] / M.Yu. Borisenko // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* – 2014. – Т 3, № 3. – С. 23-36.
52. Peptide Y.Y. In adolescent athletes with amenorrhea, eumenorrheic athletes and non-athletic controls [Text] / M. Russell [et al.] // *Bone.* – 2009. – Vol. 45, N 1. – P. 104-109.
53. Kisspeptin cells in the ewe brain respond to leptin and communicate with neuropeptide Y and proopiomelanocortin cells [Text] / K. Backholer [et al.] // *Endocrinology.* – 2010. – Vol. 151, N 5. – P. 233-243.
54. Role of kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS) [Text] / O. O. Emekci [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2016. – N 22. – P. 1-5.
55. Pagotto U. Endocannabinoid system and energy metabolism: physiology and pathophysiology [Text] / U. Pagotto, V. Vicennati, R. Pasquali // *G. Ital. Cardiol. (Rome).* – 2008. – Vol. 9, N 4. – P. 74-82.
56. Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol and their relationship to the regulation of follicle development in girls during childhood and puberty [Text] / M. Chada [et al.] // *Physiol. Res.* – 2003. – Vol. 52, N 3. – P. 341-346.
57. Expression of inhibin/activin system messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles from women with polycystic ovarian syndrome [Text] / V.J. Roberts [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – N 79 (5). – P. 1434-1439.

58. Alternative splicing of the androgen receptor in polycystic ovary syndrome [Text] / F. Wang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2015. – Vol. 112, N 15. – P. 4743-4748.
59. Estrogen signaling via estrogen receptor {beta} [Text] / C. Zhao [et al.] // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285, N 51. – P. 39575-39579.
60. Rekawiecki R. Nuclear progesterone receptor isoforms and their functions in the female reproductive tract [Text] / R. Rekawiecki, M.K. Kowalik, J. Kotwica // Pol. J. Vet. Sci. – 2011. – N 14 (1). – P. 149-158.
61. Богданова Е.А. Становление менструальной функции у девочек [Текст] / Человек и лекарство: материалы VII Российского национального конгресса. – М., 2000. – С. 266.
62. Ефименко Н.Ф. Нейроэндокринные аспекты становления менструальной функции у девочек-подростков [Текст] / Н.Ф. Ефименко, В.Н. Плотникова, Г.И. Резниченко // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – Т 2. – С. 86-87.
63. Urinary excretion of immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone-like material and gonadotropins at different stages of life [Text] / J.P. Bourguignon [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1979. – Vol. 48, N 1. – P. 78-84.
64. Onset of ovulation after menarche in girls: a longitudinal study [Text] / K. Zhang [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, N 4. – P. 1186-1194.
65. Саидова Р.А. Гормональная коррекция нарушений менструальной функции [Текст] / Р.А. Саидова // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 7. – С. 346. – Режим доступа к журн. : http://www.rmj.ru/articles_975.htm.
66. Apter D. Serum steroids and pituitary hormones in female puberty: a partly longitudinal study [Text] / D. Apter // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1980. – Vol. 12, N 2. – P. 107-120.
67. Apter D. Hormonal patterns of the first menstrual cycles [Text] / D. Apter, L. Viinikka, R. Vihko // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1978. – N 47 (5). – P. 944-954.

68. Relationship of the menstrual cycle pattern in 14-17 year old old adolescents with gynaecological age, body mass index and historical parameters [Text] / M.H. van Hooff [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13, N 8. – P. 2252-2260.
69. Haim-Pinhas H. Growth, development, puberty and adult height of patients with congenital multiple pituitary hormone deficiencies [Text] / H. Haim-Pinhas, R. Kauli, P. Lilos, Z. Laron // *Growth. Horm. IGF Res.* – 2016. – N 27. – P. 46-52.
70. The gonadotropic function of insulin [Text] / L. Poretsky [et al.] // *Endocr. Rev.* – 1987. – Vol. 8, N 2. – P. 132–141.
71. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease [Text] / L. Poretsky [et al.] // *Endocr. Rev.* – 1999. – Vol. 20, N 4. – P. 535-582.
72. Suter K. J. Circulating concentrations of nocturnal leptin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I increase before the onset of puberty in gonadal male monkeys: potential signals for the initiation of puberty [Text] / K.J. Suter, C.R. Pohl, M.E. Wilson // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85, N 2. – P. 808-814.
73. Kulik-Rechberger B. Insulin-like growth factor 1, its binding protein 3, and sex hormones in girls during puberty [Text] / B. Kulik-Rechberger, O. Janiszewska // *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska Med.* – 2004. – Vol. 59, N 2. – P. 75-79.
74. Serum IGF1 and insulin levels in girls with normal and precocious puberty [Text] / K. Sørensen [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 166, N 5. – P. 903-910.
75. Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls [Text] / G. Guercio [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, N 3. – P. 1389-1393.
76. Bloomgarden Z.T. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: hypertension, cardiovascular disease, and treatment approaches [Text] / Z.T. Bloomgarden // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28, N 8. – P. 2073-2080.

77. Farooqi IS. Leptin and the onset of puberty: insights from rodent and human genetics [Text] / I.S. Farooqi // *Semin. Reprod. Med.* – 2002. – N 20. – P. 139–144.
78. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine [Text] / metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency / I.S. Farooqi [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – N 110. – P. 1093–1103.
79. Elias CF. Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions [Text] / C.F. Elias // *Trends Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 23, N 1. – P. 9-15.
80. Serum leptin concentration in young adult women with ovulatory dysfunction [Text] / H. Kaseki [et al.] // *J. Nippon. Med. Sch.* – 2003. – Vol. 70, N 3. – P. 270-273.
81. Leptin induces ovulation in GnRH-deficient mice [Text] / D. Barkan [et al.] // *FASEB J.* – 2005. – N 19 (1). – P. 133-135.
82. Meczekalski B. Leptin--missing link between the metabolic state and the reproductive system [Text] / B. Meczekalski, A. Warenik-Szymankiewicz // *Ginekol. Pol.* – 1997. – Vol. 68, N 12. – P. 627-632.
83. Elmlinger M.W. Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults [Text] / M.W. Elmlinger, W. Kuhnel, M.B. Ranke // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2002. – N 40 (11). – P. 1151-1160.
84. Sex hormone-binding globulin during puberty in normal and hyperandrogenic girls [Text] / M. Pugeat [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 13, N 5. – P. 1277-1279.
85. Characterization of serum SHBG isoforms in prepubertal and pubertal girls [Text] / P. Bedecarras [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1998. – Vol. 49, N 5. – P. 603-608.

86. Взаимосвязь между нарушениями функции щитовидной железы и становлением менструальной функции у девочек-подростков [Текст]/ В.Ф. Коколина [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. – № 1. – С. 50-54.
87. Амбарцумян Т. Ж. Особенности нарушений менструальной функции и их коррекция у девочек - подростков с дисфункцией щитовидной железы [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Т. Ж. Амбарцумян; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2007. – 25 с.
88. Прогноз перебігу дифузного нетоксичного зоба у підлітків, що мешкають в умовах легкого йододефіциту [Текст] / О.І. Плехова [та ін.] // Укр. журн. дитячої ендокринології. – 2013. – № 1. – С. 43-49.
89. Яковлева Э.Б. Семиотика и диагностика в гинекологии детей и подростков [Текст] / Э.Б. Яковлева – Севастополь: Вебер, 2001. – 377 с.
90. Evaluation and management of adolescent amenorrhea [Text] / E. Deligeoroglou [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2010. – N 12. – P. 23-32.
91. Causes of amenorrhea in Korea: Experience of a single large center [Text] / S.K. Kwon [et al.] // Clin. Exp. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 41, N 1. – P. 29-32.
92. Functional hypothalamic amenorrhoea — diagnostic challenges, monitoring, and treatment [Text] / Sowińska-Przepiera E [et al.] // Endokrynol Pol. – 2015. – N 66 (3). – P. 252-260.
93. Stárka L. Functional hypothalamic amenorrhea [Text] / L. Stárka, M. Dušková // Vnitr Lek. – 2015. – N 61 (10). – P. 882-885.
94. Chan J.L. Leptin and the hypothalamic-pituitary regulation of the gonadotropin-gonadal axis [Text] / J.L. Chan, C.S. Mantzoros // Pituitary. – 2001. – Vol. 4, N 1-2. – P.87-92.
95. Barb C.R. Energy metabolism and leptin: effects on neuroendocrine regulation of reproduction in the gilt and sow [Text] / C.R. Barb, G.J. Hausman, C.A. Lents // Reprod. Domest. Anim. – 2008. – Vol. 43, N 2. – P. 324-330.

96. Cadagan D. Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome [Text] / D. Cadagan, R. Khan, S. Amer // *Reprod Biol.* – 2016. – Vol.16, N 1. – P. 53-60
97. Leptin directly controls secretory activity of human ovarian granulosa cells: possible inter-relationship with the IGF/IGFBP system [Text] / A.V. Sirotkin [et al.] // *Horm. Res.* – 2005. – Vol. 64, N 4. – P. 198-202.
98. Зырянова Е.А. Композиционный состав тела и состояние репродуктивной системы спортсменок различных видов спорта [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук : спец. 14.00.51 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия», 14.00.03 «Эндокринология» / Зырянова Е.А. – М., 2008. – 22 с.
99. Higher ghrelin and lower leptin secretion are associated with lower LH secretion in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and controls [Text] / K.E. Ackerman [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 302, N 7. – P. 800-806.
100. Андреева В.О. Состояние репродуктивной системы у девочек-подростков при нервной анорексии [Текст] : автореф. дис... д-ра мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / В.О. Андреева. – Ростов-на-Дону, 2008. – 46 с.
101. Functional hypothalamic amenorrhoea: a partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin [Text] / B. Couzinet [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1999. – Vol. 50, N 2. – P. 229-235.
102. Skalba P. Testosterone and SHBG levels in blood serum in women with anorexia nervosa [Text] / P. Skalba, M. Zieba, A. Olejek // *Wiad Lek.* – 2001. – Vol. 54, N 9-10. – P. 532-536.
103. Berz K Amenorrhea in the Female Athlete: What to Do and When to Worry [Text] / K. Berz, T. McCambridge // *Pediatr Ann.* – 2016. – N 1. – P. 45-53.
104. Meden-Vrtovec H. Distribution of etiological factors of hypergonadotropic amenorrhea [Text] / H. Meden-Vrtovec, K. Gersak, D. Franić // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 38, N 4. – P. 369-372.

105. Long-term followup of adolescent and young adult females with hypergonadotropic hypogonadism [Text] / T. Pantelis [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2012. – <http://dx.doi.org/10.1155/2012/862892>.
106. ЛГ и ФСГ [Электронный ресурс] : <http://www.cironline.ru/articles/infertility/42/>
107. Perkins R.B. Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuroendocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhoea [Text] / R.B. Perkins, J.E. Hall, K.A. Martin // *Hum. Reprod.* – 2001. – Vol. 16, N 10. – P. 2198-2205.
108. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations [Text] / B. Meczekalski [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2008. – N 24 (1). – P. 4-11.
109. Berga S.L. The diagnosis and treatment of stress-induced anovulation [Text] / S.L. Berga, T.L. Loucks // *Minerva Ginecol.* – 2005. – Vol. 57, N 1. – P. 45-54.
110. Бронфман С.А. Разработка индивидуально – ориентированной схемы восстановительного лечения женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей [Текст] : автореф. дис.... канд.. мед. наук: спец. 14.03.11 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» / Бронфман С. А. – М., 2011. – 25 с.
111. Седнева С.А. Негормональные методы лечения нарушений менструальной функции у женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников [Текст] : автореф. дис.... канд.. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Седнева С.А. – М., 2005. – 25 с.
112. Комплексное психолого-психиатрическое исследование пациенток с диагнозом вторичная нормогонадотропная аменорея [Текст] / В.А. Агарков [и др.] // XV съезда психиатров России: материалы съезда. – М., 2010. – С. 350
113. Шелудько О.Ю. Клініко-гормональні паралелі та ефективність негормональних методів лікування при олігоменореї і вторинній аменореї у дівчат-підлітків [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.01

«Акушерство и гинекология» / О.Ю. Шелудько; ИОЗДП АМНУ. – Х., 2003. – 20 с.

114. Насырова Х.К. Диагностика и лечение эндокринного бесплодия при аденомах гипофиза [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.03 «Эндокринология» / Х.К. Насырова; РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз – Ташкент, 2011. – 24 с.

115. Татарчук Т.Ф. Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога [Текст] / Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, О.А. Ефименко // Международный эндокринологический журнал. – № 1(7). – 2007. – Режим доступа к журн.: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1944>

116. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinoma in the general population--mass screening by paired assays of serum prolactin [Text] / K. Miyai [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1986. – Vol. 25, N 5. – P. 549-554.

117. Бармина И. И. Макропролактинемия: клинические проявления, диагностика, тактика ведения [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.03 «Эндокринология» / Бармина И. И. – М., 2009. – 21 с.

118. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems [Text] / D.Y. Lee [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 206, N 3. – P. 213-215.

119. Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization [Text] / C. Di Somma [et al.] // Clinica.l Endocrinology. – 2000. – Vol. 52, N 3. – P. 319-327.

120. Цветкова Н.И. Синдром гиперпролактинемии в детском и подростковом возрасте: оптимизация диагностики и лечения [Текст]: дис.... канд. мед. наук :14.00.03 / Наталья Ильинична Цветкова. – М., 2003. – 157 с.

121. Юнусов А.А. Изменение гормонального статуса при гипо-и гипертиреозе у женщин репродуктивного возраста [Текст] / А.А. Юнусов, Е.В. Галиулина // Вестник КРСУ. – 2014. – Т 14, № 5. – С. 194-197.

122. Татарчук Т.Ф. Стресс и инволюция репродуктивной системы женщины [Текст] / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, Т.Н. Тутченко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – Т.5, Вып. 34. – С. 153-156.
123. Chrousos G.P. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications [Text] / G.P. Chrousos, D.J. Torpy, P.W. Gold // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 129, N 3. – P. 229-240.
124. Chronic sustained stress increases levels of anterior pituitary prolactin mRNA [Text] / J.R. Dave [et al.] // Pharmacol Biochem Behav. – 2000. – Vol. 67, N 3. – P. 423-431.
125. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? [Text] / M. Bahceci [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2003. – Vol. 26, N 7. – P. 655-659.
126. Московкина А.В. Гиперпролактинемия у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении [Текст] / А.В. Московкина, О.З. Пузикова, В.А. Линде // Детская больница. – 2013. – № 2. – 34-39.
127. Hyperandrogenism in adolescent girls [Text] / S. Catteau-Jonard [et al.] // Endocr. Dev. – 2012. – N 22. – P. 181-193.
128. Rachoń D. Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome [Text] / D. Rachoń // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2012. – Vol. 120, N 4. – P. 205-209.
129. Nader S. Hyperandrogenism during puberty in the development of polycystic ovary syndrome [Text] / S. Nader // Fertil Steril. – 2013. – Vol. 100, N 1. – P. 39-42.
130. Endometrium in women with polycystic ovary syndrome during the window of implantation [Text] / I.M. Lopes [et al.] // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2011. – Vol. 57, N 6. – P. 702-709.
131. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a

- prospective randomized multinational study [Text] / R. Homburg [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27, N 2. – P. 468-473.
132. Walters KA. Role of androgens in normal and pathological ovarian function [Text] / K.A. Walters // Reproduction. – 2015. – Vol. 149, N 4. – P. 193-218.
133. Complications in pregnant women with polycystic ovary syndrome [Text] / J. Tolstrup [et al.] // Ugeskrift for Laeger. – 2016, Vol. 178, N 12. – P. 515-519.
134. Hyperandrogenism in women [Text] / M. Peigné [et al.] // Presse. Med. – 2013. – Vol. 42, N 11. – P. 1487-1499.
135. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология [Текст]: Клинические лекции: руководство для врачей / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М:ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 280 с.
136. Гуриев Т.Д. Синдром поликистозных яичников [Текст] / Т.Д. Гуриев // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – № 2. – С. 10-15.
137. Effects of insulin-sensitizing agents and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome [Text] / K.R. Hwang [et al.] // Clin. Exp. Reprod. Med. – 2013. – Vol. 40, N 2. – С. 100-105.
138. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease [Text] / L. Poretsky [et al.] // Endocr. Rev. – 1999. – Vol. 20, N 4. – P. 535-582.
139. Serum anti-mullerian hormone concentrations are elevated in oligomenorrheic girls without evidence of hyperandrogenism [Text] / A.S. Park [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, N 4. – P. 1786-1792.
140. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood [Text] / M.M. Lee [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 81, N 2. – P. 571-576.
141. Anti-Müllerian hormone: correlation with testosterone and oligomenorrhoea in female adolescence in a population-based cohort study [Text] / P. Pinola [et al.] // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29, N 10. – P. 2317-2325.
142. The relationship between anti-Mullerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary

syndrome [Text] / M. J. Chen [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, N 4. – P. 952-957.

143. Sex-hormone-binding globulin and protein-energy malnutrition indexes as indicators of nutritional status in women with anorexia nervosa [Text] / P. Barbe [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 1993. – Vol. 57, N 3. – P. 319-322.

144. Габибуллаева З.Г. Клинико генетическая характеристика больных с преждевременной недостаточностью яичников [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / З.Г. Габибуллаева. – М., – 2008. – 27 с.

145. Трифонова Е.В. Оптимизация диагностики и лечения девочек-подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Е.В. Трифонова. – М., 2009. – 25 с.

146. Карпущенко Н. А. Роль эндокринных и иммунных нарушений в генезе олигоменореи и аменореи у девочек-подростков при нервной анорексии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» / Н. А. Карпущенко. – СПб., 2011. – 20 с.

147. Amplified and orderly growth hormone secretion characterizes lean adolescents with polycystic ovary syndrome [Text] / M.C. Garcia-Rudaz [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 147, N 2. – P. 207-216.

148. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS [Text] / V. De Leo [et al.] // Hum. Reprod. – 2006. – N 9. – P. 2252–2256.

149. Balic D. Secondary amenorrhea and lipid profile [Text] / D. Balic, A. Balic, S. Zovko-Imsiragic // Med. arh. – 2006. – N 4. – P. 234-236.

150. Chrousos G.P. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications [Text] / G.P. Chrousos, D.J. Torpy, P.W. Gold // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 129, N 3. – P. 229-240.

151. Thyroid Disorders in Young Females with Polycystic Ovary Syndrome and Correlation of Thyroid Volume with Certain Hormonal Parameters [Text] / S.B. Polat [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2016. – N 61(1-2). – P. 27-32.
152. Focus on BMI and subclinical hypothyroidism in adolescent girls first examined for amenorrhea or oligomenorrhea. The emerging role of polycystic ovary syndrome [Text] / M. Nezi [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2016. – N 18. – P. 645-647.
153. Endocrinal and autoimmune linkage: Evidences from a controlled study of subjects with polycystic ovarian syndrome [Text] / S. Arora [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2016. – N 9 (1). – P. 18-22.
154. Воскресенский С.Л. Экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в яичнике при синдроме поликистозных яичников [Текст] / С.Л. Воскресенский [и др.] // *Репродуктивное здоровье в Беларуси.* – 2010. – № 4. – С. 29–38.
155. Lin S.L. Lower expression of ER- α 36 is associated with the development of endometrial hyperplasia in PCOS patients. [Text] / S.L. Lin [et al.] // *Histol Histopathol.* – 2013. – Vol. 28, N. 11. – P. 1491-1498.
156. Artimani T. Estrogen and progesterone receptor subtype expression in granulosa cells from women with polycystic ovary syndrom [Text] / T. Artimani [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015. – Vol.31, N 5. – P. 379-383.
157. Endogenous sex hormones and risk factors for atherosclerosis in healthy Greek postmenopausal women [Text] / I. Lambrinouadaki [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. –Vol. 154, N 6. – P. 907-909.
158. Brand J.S. Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women [Text] / J.S. Brand, Y.T. Van der Schouw // *Int. J. Impot. Res.* – 2010. – Vol. 22, N 2. – P. 91-104.
159. Chronic effect of hyperprolactinemia on blood glucose and lipid levels in mice [Text] / M. Matsuda [et al.] // *Life Sci.* – 1996. – Vol. 58, N 14. – P. 1171-1177.

160. Balic D. Secondary amenorrhea and lipid profile [Text] / D. Balic, A. Balic, S. Zovko-Imsiragic // *Med. arh.* – 2006. – N 4. – P. 234-236.
161. Nogal P. Analisis of treatment efficacy in girls with anorexia nervosa [Text] / P. Nogal, B. Pniewska-Siark, A. Lewinski // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2009. – N 30. – P. 32–38.
162. Bhattacharya S.M. Insulin resistance and adolescent girls with polycystic ovary syndrome [Text] / S.M. Bhattacharya, M. Ghosh // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2010. – N 3. – P. 158-161.
163. Adolescents with classical polycystic ovary syndrome have alterations in the surrogate markers of cardiovascular disease but not in the endothelial function. The possible benefits of metformin [Text] / F. Fruzzetti [et al.] // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2016. – N 24. – P. 228-232.
164. Distinguishing characteristics of metabolically healthy versus metabolically unhealthy obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome [Text] / J.Y. Kim [et al.] // *Fertil Steril.* – 2016. – N 24. – P. 725-728.
165. Sex hormone-binding globulin is a major determinant of the lipid profile: the PRIME study [Text] / V. Bataille [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2005. – N 179 (2). – P. 369-373.
166. Steroidal and non-steroidal factors in plasma sex hormone binding globulin regulation [Text] / V. Toscano [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 1992. – N 43 (5). – P. 431-437.
167. Thomas H.V. Oestradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal and post-menopausal meat-eaters, vegetarians and vegans [Text] / H.V. Thomas, G. K. Davey, T. J. Key // *Br. J. Cancer.* – 1999. – N 80 (9). – P. 1470-1475.
168. Tomova A. Factors related to sex hormone binding globulin concentrations in women with anorexia nervosa [Text] / A. Tomova, P. Kumanov, G. Kirilov // *Horm Metab Res.* – 1995. – N 27 (11). – P. 508-510.
169. Chen M. J. Hepatic manifestations of women with polycystic ovary syndrome [Text] / M.J. Chen, H.N. Ho // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2016. – N 6. – P. 847-850.

170. Лебедев А.В. Особенности липидного спектра крови и его нарушений у детей и подростков г. Архангельска [Текст] / А.В. Лебедь, С.И. Малявская, В.А. Терновская // Экология человека. – 2002. – № 6. – С. 28-33.
171. Гурьева В.А. Психопатология подросткового возраста (теоретический, клинический и судебно-психиатрический аспекты) [Текст] / В.А. Гурьева, В.Я. Семке, В.Я. Гиндинкин. – Томск, 1994. – 310 с.
172. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков как медико-социальная проблема [Текст] / А.Х. Адильханова [и др.] // Вестник Педиатрической академии. – 2009. – Вып. 8. – С. 16-20.
173. Ткаченко Л. В. Прогнозирование становления репродуктивной системы у девочек [Текст] / Л. В. Ткаченко, М. С. Селихова // Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в детской гинекологии. – М, 2000. – С. 37-38.
174. Кудинова Е.Г. Семейный анамнез в выявлении факторов риска нарушений менструальной функции у девушек-подростков [Текст] / Е.Г. Кудинова // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 12. – С. 76.
175. Diamanti-Kandarakis E. The role of genes and environment in the etiology of PCOS [Text] / E. Diamanti-Kandarakis, H. Kandarakis, R.S. Legro // Endocrine. – 2006. – Vol. 30, N 1. – P. 19-26.
176. Гречко Е. Ю. Прогнозирование, профилактика и оптимизация терапии нарушений менструального цикла у девочек-подростков [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Гинекология» 14.01.08 «Педиатрия» / Е. Ю. Гречко. – Ростов-на-Дону. – 2010. – 21 с.
177. Кошкина В. С. Состояние репродуктивного здоровья девочек, родители которых заняты в сфере промышленного производства [Текст] / В. С. Кошкина, Ю. Г. Медведева // Мать и дитя: материалы XII Всерос. форума. – М., 2011. – С. 332-333.

178. Виявлення розладів функції статевої системи та їх профілактика у дівчаток у сучасних умовах [Текст] : метод. рек. / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад. : С.О. Левенець [та ін.]. – К., 2011. – 20 с.
179. Balaji S. Urban rural comparisons of polycystic ovary syndrome burden among adolescent girls in a hospital setting in India [Text] / S. Balaji [et al.] // BioMed Research International. – 2015. – Режим доступа к журн.: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/158951>.
180. Оценка факторов социального риска и их влияние на формирование нарушений репродуктивного здоровья девушек-подростков [Текст] / О.Я. Лещенко [и др.] // Мать и дитя: материалы XI Всероссийского научного форума. – М., 2010. – С. 432.
181. Салий М.Г. Медико-социальные аспекты гипоталамического синдрома периода полового созревания с нарушениями репродуктивной функции у девушек-подростков [Текст] / М.Г. Салий, Л.В. Ткаченко, Н.В. Григорян // Мать и дитя: материалы XI Всероссийского форума. – М., 2010. – С. 497–498.
182. Effects of physical exercise on the female reproductive system [Text] / F. Orio [et al.] // Minerva Endocrinol. – 2013. – Vol. 38, N 3. – P. 305-319.
183. Amenorrhoea - consequence of combined treatment with sulpiride and risperidone in a patient suffering from schizophrenia [Text] / M.V. Peitl [et al.] // Psychiatr Danub. – 2010. – Vol. 22, N 1. – P. 123-124.
184. Seeman M.V. Antipsychotic-induced amenorrhea [Text] / M.V. Seeman // J. Ment. Health. – 2011. – Vol. 20, N 5. – P. 484-491.
185. Супряга А. А. Особенности становления репродуктивной системы девочек-подростков, пребывающих в условиях воспитательной колонии: комплексное медико-социальное и клинико-статистическое исследование [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.00.01 «Акушерство и гинекология», 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение»/ А. А. Супряга; Рос. ун-т дружбы народов. – М., 2008. – 27 с.
186. Energy deficiency, menstrual disturbances, and low bone mass: what do exercising Australian women know about the female athlete triad? [Text] / S.M.

Miller [et al.] // Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab. – 2012. – Vol. 22, N 2. – P. 131-138.

187. Brown K.N. Knowledge of the female athlete Triad, and prevalence of Triad risk factors among female high school athletes and their coaches [Text] / K.N. Brown, H.J. Wengreen, K.A. Beals // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2014. – Vol. 27, N 5. – P. 278-282.

188. The LEAF questionnaire: a screening tool for the identification of female athletes at risk for the female athlete triad [Text] / A. Melin [et al.] // J. Sports. Med. – 2014. – Vol. 48, N 7. – P. 540-545.

189. Влияние патологии беременности на становление репродуктивного здоровья девочек [Текст] / Е.В. Уварова [et al.] // Мать и дитя: материалы VII Российского форума. – М., 2005. – С. 521.

190. Трифонова Е.В. Влияние этиологических факторов гипогонадотропной аменореи на прогноз восстановления менструальной функции [Текст] / Е.В. Трифонова, Е.В. Уварова, И.П. Белоконь // Мать и Дитя: материалы II Регион. научн.форума. – Сочи, 2008. – С. 219.

191. Удовикова Н.А. Перинатальный анамнез девочек-подростков с первичной олигоменореей и особенности функции репродуктивной системы у их матерей [Текст] / Н.А. Удовикова // Перинатологія та педіатрія. – 2014. – № 3 – С. 101-104.

192. Буштырева, И.О. Анализ соматического статуса у девочек-подростков при олигоменорее [Текст] / И.О. Буштырева, Т.Е. Феоктистова, С.А. Мирошниченко // Мать и дитя : тезисы XI Всерос. науч. форума. – М., 2010. – С. 324.

193. Куликов А.М. Участие педиатра в охране репродуктивного здоровья детей и подростков [Текст] / А.М. Куликов, П.Н. Кротин, О.В. Панова // Фарматека. – 2011. – N 6. – С.8-13.

194. Беляева О.Е. Типологічні особливості психоемоційного стану дівчат-підлітків із порушеннями менструального циклу [Текст] / О.Е. Беляева // Сучасні методи діагностики і лікування психічних і соматичних захворювань

психогенного походження (XIV Платонівські читання): матеріали наук-практ. конф. – Х., 2011. – С.12-13.

195. Predictors of the resumption of menses in adolescent anorexia nervosa [Text] / A. Dempfle [et al.] // BMC Psychiatry. – 2013. – N 1. – P. 308.

196. Филиппов О. С. Прогнозирование нарушений менструальной функции у девушек-подростков с ожирением методом логистической регрессии [Текст] / О. С. Филиппов, М. В. Коваленко // Российский вестник акушера-гинеколога. – № 5. – 2005. – С. 15-18.

197. Алиева Н.А. Особенности полового развития девушек-подростков с ожирением различного генеза [Текст] / Н.А. Алиева, Н.М. Омаров, Д.К. Кантаева // IV съезд акушеров-гинекологов России: материалы съезда. – М., 2008 – С. 300-301.

198. Menstrual irregularity: a possible clinical marker of metabolic dysfunction in women with class III obesity [Text] / F.A. Souza [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2010. – Vol. 26, N 10. – P. 768-772.

199. Wood P.L. Gynaecological issues affecting the obese adolescent [Text] / P.L. Wood, D. Bauman // Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol. – 2015. – N 29 (4). – P. 453-465.

200. Ключева С.К. Врач общей практики и его роль в диагностике и профилактике генетических болезней. Метод родословных [Текст] / С.К. Ключева, И.А. Иванов, А.Ю. Петруничев // Российский семейный врач. – 2005. – № 2. – С. 4-10.

201. Predictive value of family history on severity of illness: the case for depression, anxiety, alcohol dependence, and drug dependence / B.J. Milne [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2009. – N 66 (7). – P. 738-747.

202. Prevalence of metabolic syndrome in the family members of women with polycystic ovary syndrome from North India [Text] / I. Shabir [et al.] // Indian. J. Endocrinol. Metab. – 2014. – N 18 (3). – P. 364-369.

203. 2D:4D ratio in children at familial high-risk for eating disorders: The role of prenatal testosterone exposure [Text] / R. Kothari [et al.] // *Am. J. Hum. Biol.* – 2014. – N 26 (2). – P. 176-182.
204. Puttabyatappa M. Effect of maternal PCOS and PCOS-like phenotype on the offspring's health [Text] / M. Puttabyatappa, R.C. Cardoso, V. Padmanabhan // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2015. – N 27. – P. 303-306.
205. Metabolic and reproductive characteristics of first-degree relatives of women with self-reported oligo-amenorrhoea and hirsutism [Text] / A. Torvinen [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – N 27 (9). – P. 630-635
206. Hyperandrogenism and hyperinsulinism in children of women with polycystic ovary syndrome: a controlled study [Text] / S.C. Kent [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – N 93 (5). – P. 1662-1669.
207. Increased anti-Müllerian hormone serum concentrations in prepubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome [Text] / T. Sir-Petermann [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – N 91 (8). – P. 3105-3109.
208. Кривич И.П. Характеристика клинического полиморфизма и генетической гетерогенности гиперандрогении у девочек-подростков (клинико-генетическое исследование) [Текст]: автореф. дис.... д-ра мед. наук.: спец. 14.01.01 «акушерство та гінеологія», 03.00.15 «Генетика»/ И.П. Кривич; Харьковский гос. мед. институт. – 1991. – 40 с.
209. Premature ovarian failure in a 17-year-old woman [Text] / D. Caserta [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2014. – N 41 (2). – P. 223-225.
210. Familial premature ovarian failure [Text] / D.R. Mattison [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 1984. – Vol. 36, N 6. – P. 1341-1348.
211. Kalantaridou S.N. Molecular defects causing ovarian dysfunction [Text] / S.N. Kalantaridou, G.P. Chrousos // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2000. – N 900. – P. 40-45.
212. Herbison E.A. Genetics of puberty [Text] / A.E. Herbison // *Horm Res.* – 2007. – N 68. – P. 75-79.

213. Candidate gene analysis in premature pubarche and adolescent hyperandrogenism [Text] / S.F. Witchel [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2001. – N 75. – P. 724–730.
214. Luque-Ramírez M. Genomic variants in polycystic ovary syndrome [Text] / M. Luque-Ramírez, J.L. San Millán, H.F. Escobar-Morreale // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 366, N 1-2. – P.14-26.
215. Kosova G. Genetics of the polycystic ovary syndrome [Text] / G. Kosova, M. Urbanek // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 373, N 1-2. – P. 29-38.
216. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: evidence for a genetically determined disorder of ovarian androgen production [Text] / S. Franks [et al.] // *Hum. Fertil. (Camb).* – 2000. – N 3. – P. 77–79.
217. Mild adrenal and ovarian steroidogenic abnormalities in hirsute women without hyperandrogenemia: does idiopathic hirsutism exist? [Text] / H.F. Escobar-Morreale [et al.] // *Metabolism.* – 1997. – N 46. – P. 902–907.
218. Prevalence of an immunological LH β -subunit variant in a UK population of healthy women and women with polycystic ovary syndrome [Text] / M. Rajkhowa [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1995. – N 43. – P. 297–303.
219. Association of AccI polymorphism in the follicle-stimulating hormone β gene with polycystic ovary syndrome [Text] / Y. Tong [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2000. – N 74. – P.1233–1236.
220. Association of the (TAAAA) n repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and relation to SHBG serum levels [Text] / N. Xita [et al.] // *J. Clin. Endocrinol.* – 2003. – N 88. – P. 5976–5980.
221. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome [Text] / H.F. Escobar-Morreale [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26, N 2. – P. 251-282.
222. Molecular and cytogenetic study on 18 cases of amenorrhea: the use of fluorescence in situ hybridization and high resolution-comparative genomic

hybridization [Text] / H. Kong [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2007. – Vol. 24, N 3. – P. 256-260.

223. Results of cytogenetic investigation in adolescent patients with primary or secondary amenorrhea [Text] / K. Temoçin [et al.] // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 1997. – Vol. 10, N 2. –P. 86-88.

224. Amenorrhea and X chromosome abnormalities [Text] / R.F. Rosa [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2008. – Vol. 30, N 10. – P. 511-517.

225. Molecular cytogenetic studies of Xq critical regions in premature ovarian failure patients [Text] / M.F. Portno [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21, N 9. –P. 2329-2334.

226. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure [Text] / X. Jiao [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, N 7. – P. 2201-2207.

227. Chromosomal abnormality in patients with secondary amenorrhea [Text] / A. Safai [et al.] // *Arch. Iran. Med.* – 2012. – Vol. 15, N 4. – P. 232-234.

228. Підгорна О.О. Поліморфізм та аномалії хромосом у подружніх пар з репродуктивними невдачами та потенційних донорів ооцитів та сперми [Текст] / О.В. Підгорна, О.В. Лінчак, О.І. Тимченко // *Медичні перспективи.* – 2004. – Т. IX, № 1. – С.60-63.

229. Azimi C. A retrospective chromosome studies among Iranian infertile women: Report of 21 years [Text] / C. Azimi, M. Khaleghian, F. Farzanfar // *Iran. J. Reprod. Med.* – 2013. – Vol. 11, N 4. – P. 315-324.

230. Частота и спектр хромосомных aberrаций у работников Сибирского химического комбината [Текст] / М. Б. Фрейдин [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2005. – № 2. – С. 75.

231. Оценка уровня спонтанного мутагенеза у работников ГОК [Текст] / Е. В. Трубникова [и др.] // *Ученые записки : электрон. науч. журн. Курского государственного университета.* – 2007. – № 1 (3). – Режим доступа: <http://www.scientific-notes.ru/pdf/sa12.pdf>, свободный

232. Бочков Н.П. Экологическая генетика человека [Текст] / Н.П. Бочков // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2004. – № 1. – С. 1–6.

233. Асимметрия признаков пальцевой дерматоглифики, физический потенциал и физические качества человека [Текст] / Т.Ф. Абрамова [и др.] // Морфология. – 2000. – Т. 118, № 5. – С. 56-59.
234. Солониченко В.Г. Адаптивные фенотипы человека и аналитическая дерматоглифика [Текст] / В.Г. Солониченко // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2003. – № 11. – С. 123-128.
235. Лысов П.К. Дерматоглифические узоры как морфологические критерии адаптационных возможностей учащихся [Текст] / П.К. Лысов, А.Я. Вихрук, Т.В. Вихрук // Сборник науч трудов к 80-летию проф. П.Ф. Степанова. – Смоленск: СГМА. – 2004. – С. 116-118.
236. The relationship between adolescents' dermatoglyphic characteristics and skeletal maturation [Text] / R. Vidal-Linhares [et al.] // Rev. Salud. Publica. (Bogota). – 2010. – Vol. 12, N 6. – P. 929-937.
237. Гаспаров А.С. Клинико-генетические параллели у больных с болезнью поликистозных яичников (БПКЯ) [Текст] / А.С. Гаспаров, А.В. Кулаков // Проблемы репродукции. – 1995. – № 3 – С. 30-32.
238. Кривич И.П. Особенности дерматоглифических показателей у девочек и девушек с гиперандрогенией различного генеза [Текст] / И.П. Кривич // Акушерство и гинекология. – 1987. – № 9. – С. 57-58.
239. Пат. № 59158, UA, A61B10/00. Спосіб прогнозування формування затримки статевого розвитку у дівчат-підлітків [Текст] / С.О. Левенець, Т.А. Начьотова; заявник і патентовласник ІОЗДП АМН України. – № 2003032378; заяв. 19.03.03; опубл. 15.08.03.
240. Василенко Ю.А. Параллелизм изменений дерматоглифики, эндокринного и психического статуса в популяции детского населения, проживающего в районах с высокой антропогенной нагрузкой [Текст]: автореф. дис.... д-ра мед. наук: спец. 19.00.02 «Психофизиология» / Ю.А. Василенко. – Ставрополь, 2005. – 20 с.
241. Дмитриев А.Н. Метаболический синдром: маркеры индивидуальной предрасположенности, диагностика доклинической стадии, обоснование

- тактики ведения пациентов [Текст]: автореф. дис.... д-ра мед. наук: спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» / А. Н. Дмитриев ; Урал. гос. мед. акад. – Екатеринбург, 2011. – 22 с.
242. Негашева М.А. Системный подход при изучении взаимосвязей соматических, дерматоглифических и психоэмоциональных признаков в структуре общей конституции человека [Текст] / М.А. Негашева // Морфология. – 2008. – № 1. – С. 73-77.
243. Naugler C.T. A case-control study of fluctuating dermatoglyphic asymmetry as a risk marker for developmental delay [Text] / C.T. Naugler, M.D. Ludman // Am. J. Med. Genet. – 1996. – Vol. 2, N 66. – P. 11-14.
244. Directional and fluctuating asymmetry in finger and a-b count in psychosis: a case-control study [Text] / S. Sana [et al.] // BMC Psychiatry. – 2003. – N 1. – P. 1-3
245. Fluctuating dermatoglyphic asymmetry: genetic and prenatal influences [Text] / M.I. Arrieta [et al.] // Ann. Hum. Biol. – 1993. – Vol. 20, N 6. – P. 557-563.
246. Prenatal maternal stress from a natural disaster predicts dermatoglyphic asymmetry in humans [Text] / S. King [et al.] // Dev. Psychopathol. – 2009. – Vol. 21, N 2. – P. 343-353.
247. Genetic and environmental influence on the asymmetry of dermatoglyphic traits [Text] / Е.А. Печенкина [et al.] // Am. J. Phys. Anthropol. – 2000. – Vol. 111, N 4. – P. 531-543.
248. Служинская А.Б. Методы оценки основных критериев дерматоглифики при первичной аменорее. Проблемы патологии в эксперименте и клинике [Текст] / А.Б. Служинская, Н.В. Пидзырайло, Е.М. Павловская. – Львов: Львовский мед. институт. – 1985. – 172 с.
249. Дерматоглифические изменения при синдроме Клайнфельтера и Шерешевского-Тернера [Текст] / Б.С. Гильдиева [и др.] // Экспериментальный мутагенез и клиническая генетика: сб. науч. трудов. – Ташкент, 1990. – С. 25-30

250. Relationship between genetic anomalies of different levels and deviations in dermatoglyphic traits. Part 2: Dermatoglyphic peculiarities of females with Turner's syndrome [Text] / E. Kobylansky [et al.] // *Anthropol. Anz.* – 1997. – Vol. 55, N 3-4. – P. 315-348.
251. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс] : <http://mkb-10.com/>
252. Prevalence and etiology of secondary amenorrhea in a selected Mexican population [Text] / I. Hernández [et al.] // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 1999. – N 67. – P. 374-376.
253. Безуглова Н.Г Клинико - диагностическая характеристика и лечение девушек - подростков с синдромом поликистозных яичников [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Н.Г Безуглова. – СПб., 2005. – 20 с.
254. Association between menstrual cycle irregularities and endocrine and metabolic characteristics of the polycystic ovary syndrome [Text] / D. Panidis [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 168, N 2. – P. 145-152.
255. Beltadze K. Diagnostic features of polycystic ovary syndrome in adolescents [Text] / K. Beltadze, L. Barbakadze // *Georgian Med. News.* – 2015. – N 238. – P. 32-34.
256. Танеева Г.И. Оценка андрогенного статуса при преждевременной недостаточности яичников и дифференцированный подход к лечению [Текст] : автореф. дис..... канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Г.И. Танеева. – М., – 2009. – 24 с.
257. Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa [Text] / E.A. Lawson [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 12. – P. 4710-4706.
258. Vyver E. Eating disorders and menstrual dysfunction in adolescents [Text] / E. Vyver, C. Steinegger, D.K. Katzman // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – N 1135. – P. 253-264.

259. Трифонова Е.В. Оптимизация диагностики и лечения девочек-подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Е.В. Трифонова. – М., 2009. – 25 с.
260. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea [Text] / S.H. Chou [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108, N 16. – P. 6585-6590.
261. Alemzadeh R. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome [Text] / R. Alemzadeh, J. Kichler, M. Calhoun // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 162, N 6. – P. 1093-1099.
262. Morris S . What does a diagnostic label of 'polycystic ovary syndrome' really mean in adolescence? a review of current practice recommendations [Text] / S. Morris, S. Grover, M.A. Sabin // Clin Obes. – 2016. – N 6 (1). – P. 1-18.
263. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism [Text] / S. Karrer-Voegeli [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2009. – Vol. 88, N 1. – P. 32-45.
264. Clinical manifestations, biochemical, ultrasonographic and metabolic of polycystic ovary syndrome in adolescents [Text] / M.F. Rehme [et al.] // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2013. – Vol. 35, N 6. – P. 249-254.
265. Polycystic ovary syndrome: a dermatologic approach [Text] / Н. Н. MouraI [et al.] // An. Bras. Dermatol. – 2011. – Vol. 86, N 1. – P. 345-347.
266. Блох М.Е. Личностные и социально-психологические характеристики женщин репродуктивного возраста с гинекологической патологией на этапе планирования беременности [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук : спец. 19.00.04 «Медицинская психология» / М.Е. Блох. – СПб., 2012. – 20 с.
267. Шереметьева Е.В. Метаболические риски и психологические особенности больных при различных фенотипах синдрома поликистозных

- яичников [Текст] : автореф. канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Эндокринология» / Е.В. Шереметьева. – М., 2012. – 18 с.
268. Evaluation of affective temperament and anxiety-depression levels of patients with polycystic ovary syndrome [Text] / M. Asik [et al.] // J. Affect. Disord. – 2015. – N 12. – P. 214-218.
269. Бронфман С.А. Лаврированная депрессия у женщин с вторичной нормогонадотропной аменорей [Текст] / С.А. Бронфман, Л.М. Кудинова // Вестник РУДН. – 2010. – № 4. – С.175-178.
270. Беляєв О.Е. Психологічні аспекти ефективності лікування порушень менструального циклу у дівчат-підлітків [Текст] / О.Е. Беляєв // Медична психологія. – 2009. – № 4. – С. 29-31.
271. Золото Е.В. Психотерапевтические проблемы в гинекологии детей и подростков [Текст] / под ред. Л.Б. Маркина, Э.Б. Яковлевой. – К., 2014. – 221 с.
272. Дорощенко Е. В. Принципы оптимизации лечения больных с гипо- и нормогонадотропной эупролактинемической эутиреоидной вторичной аменореей [Текст] / Е. В. Дорощенко, Р.А. Саидова // Мать и дитя: материалы VI Российского форума. – М., 2004. – С. 340-341.
273. Use of pelvic ultrasound to monitor ovarian and uterine maturity in childhood onset anorexia nervosa [Text] / K.Y. Lai [et al.] // Arch. Dis. Child. – 1994. – Vol. 71, N 3. – P. 228-231.
274. Самочатова Н.В. Особенности репродуктивной системы у девочек-подростков с нервной анорексией [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» 14.00.18 «Психиатрия» / Н.В. Самочатова. – М., 2009. – 26 с.
275. Чеботарева Ю.Ю. Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика и лечение яичников [Текст] : автореф. дис.... д-ра. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» 14.00.16 «Патологическая физиология» / Ю.Ю. Чеботарева. – Ростов-на-Дону. – 2009. – 46 с.

276. Барашева О.В. Клинико-лабораторные варианты синдрома гиперандрогении у детей и подростков [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.08 «Педиатрия» / О.В. Барашева. – СПб., 2012. – 22 с.
277. Elevated serum anti-Müllerian hormone in adolescents with polycystic ovary syndrome: relationship to ultrasound features [Text] / M. Pawelczak [et al.] // J. Pediatr Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 25, N 9-10. – P. 983-989.
278. Value of ultrasonography in the diagnosis of polycystic ovary syndrome - literature review [Text] / M. Bachanek [et al.] // J. Ultrason. – 2015. – 15 (63). – P. 410-422.
279. Богданова М. Н. Роль половых стероидных гормонов в кровоснабжении матки при гипергонадотропной недостаточности яичников [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / М. Н. Богданова. – СПб., 2003. – 24 с.
280. Левенец С.А. Эффективность негормональных методов лечения при нарушениях менструальной функции у девочек-подростков [Текст] / С.А. Левенец // Детская гинекология. – 2006. – № 2. – С. 144–145.
- 281 Левенец С.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков [Текст] / С.А. Левенец, В.А. Дынник, Т.А. Начетова . – Х.: Точка, 2012. – 196 с.
282. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings [Text] / S. Arentz [et al.] // BMC Complement Altern. Med. – 2014. – Vol. 14, N 1. – P. 511.
283. Beltadze K. Ovarian reserve in the women of late reproductive age after conservative treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence [Text] / K. Beltadze, L. Barbakadze // Georgian. Med. News. – 2015.– N 238. – P. 27-31.

284. Vahlquist A. Vitamin A transporting plasma proteins i female sex hormones [Text] / A. Vahlquist, A. Johnsson, K.G. Nygren // Am. J. Clin. Nutr. – 1979. – N 32 (7). – P. 1433-1438.
285. Role of ascorbic acid in promoting follicle integrity and survival in intact mouse ovarian follicles in vitro [Text] / A.A. Murray [et al.] // Reproduction. – 2001. – N 121(1). – P. 89-96.
286. Shahrokhi S.Z .Role of vitamin D in female Reproduction [Text] / S.Z. Shahrokhi, F. Ghaffari, F. Kazerouni // Clin Chim Acta. – 2016. – N 455. – P. 33-38.
287. Циклическая витаминная и минеральная терапия: случаи из практики [Текст] / О.А Лиманова [и др.]. – Гинекология. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 40-43.
288. Громова О.А. Вітаміни і мінерали у вагітних. Навчальні програми [Текст] / О.А. Громова. – М.: ЮНЕСКО, 2007.– 134 с.
289. Binding of Cu²⁺, Zn²⁺, and Ni(2+)-GnRH complexes with the rat pituitary receptor[Text] / K. Kochman [et al.] // J. Inorg. Biochem. – 1997. – N 65(4). – P. 277-279.
290. Burrows G.H.Comparison of the effects of ATP, Mg²⁺, and MgATP on the release of luteinizing hormone-releasing hormone isolated from hypothalamic granules [Text] / G.H. Burrows, A. Barnea // J. Neurochem. – 1982. – N 38(2). – P. 569-573.
291. Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis and free androgen index in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double blinded, placebo controlled clinical trial [Text] / F. Mohammad Hosseinzadeh [et al.]// J. Trace Elem .Med. Biol. – 2016. – N 34. – P. 56-61.
292. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial [Text] / S. Ashoush // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2016. – N 42 (3). – 279-285.
293. Effects of Zinc Supplementation on Endocrine Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled

- Trial [Text] // M. Jamilian [et al.] // *Biol. Trace. Elem. Res.* – 2016. – N 170(2). – P. 271-278.
294. Пат. 94020918, RU, МПК А61К35/78. Способ лечения опсоменореи [Текст] / В.К. Чайка, Л.А. Матыцина ; изобретатель и патентообладатель В.К. Чайка. – № 94020918/14 ; заяв. 03.06.94 ; опубл. 10.08.96, Бюл. № 8.
295. *Mentha longifolia* syrup in secondary amenorrhea: a double-blind, placebo-controlled, randomized trials [Text] / R. Mokaberinejad [et al.] // *Daru.* – 2012. – Vol. 20, N 1. – P. 97.
296. Матыцина Л.А. Применение гомеопатического препарата Ременс в лечении нарушений у девочек-подростков [Текст] / Л.А. Матыцина // *Акушерство и гинекология.* – 1999. – № 1-2. – С. 30–38.
297. Можейко Л.Ф. Опыт применения препарата мастодинона при нарушениях менструального цикла у девочек-подростков [Текст] / Л.Ф. Можейко // *Мед. новости.* – 2000. – Vol. 12. – P. 10-11.
298. Боброва С.В. Предменструальный синдром: новые подходы к терапевтической тактике и эффективной профилактике [Текст] / С.В. Боброва, М.С. Любарский, Т.В. Овсянникова // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2006. – № 6. – С. 44-49.
299. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings [Text] / S. Arentz [et al.] // *BMC Complement Altern Med.* – 2014. – N 18. – P. 511.
300. Effect of shatapushpa taila matra basti and pathadi kwatha on poly cystic ovarian disease [Text] / K.D. Patel [et al.] // *Ayu.* – 2012. – Vol. 33, N 2. – P. 243-246.
301. Kort D.H. Preliminary evidence that cinnamon improves menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial [Text] / D.H. Kort, R.A. Lobo // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 211, N 5. – P. 1-6.

302. Efficacy of a Novel Fenugreek Seed Extract (*Trigonella foenum-graecum*, Furocyst) in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) / A .Swaroop [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2015. – N 12 (10). – P. 825-831.
303. Шелудько О.Ю. Применение верошпирона при лечении нарушений менструальной функции у девочек-подростков [Текст] / О.Ю. Шелудько // *Буковинський вісн.* – 2000. – № 2-3. – С. 54–56.
304. Spironolactone in treatment of polycystic ovary syndrome: effects on clinical features, insulin sensitivity and lipid profile [Text] / E. Zulian [et al.] // *J. Endocrinol invest.* – 2005. – N 28. – P.49-50.
305. Spironolactone and intermenstrual bleeding in polycystic ovary syndrome with normal BMI / C. Sabbadin [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2016 . – N 12. – P. 318-320.
306. Левенец С.А. Применение кломифенцитрата при лечении девочек-подростков с первичной аменореей и гипоменструальным синдромом [Текст] / С.А. Левенец, В.В. Перевозчиков // *IV Всероссийская конференция детских гинекологов : материалы конф.* – М., 2000. – С. 89–90.
307. Применение препаратов нейромедиаторного действия у девочек-подростков с яичниковой гиперандрогенией [Текст] / А.В. Телунц [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2001.– № 5.– С. 33–35.
308. Применение препарата дифенин у девушек-подростков с центральной формой синдрома поликистозных яичников [Текст] / Ю.А. Гуркин [и др.] // *Сохранение репродуктивного здоровья женщин в возрастном аспекте: материалы межрегиональной науч.-практ. конф.* – СПб., 2006.– С. 9–14.
309. Возможности коррекции нарушений менструального цикла у девочек с диэнцефальным синдромом нейротропными препаратами [Текст] / И.Л. Брин [и др.] // *IV Всероссийская конференция детских гинекологов: материалы конгр.* – М., 2000. – С. 80.
310. Огороков А.А Кавинтон в терапии ювенильных нарушений менструального цикла [Текст] / Огороков А.А. [и др.] // *IV Всероссийская конференция детских гинекологов : материалы конф.* – М., 2000. – С. 66–67.

311. Овсянникова Т.В. Восстановление менструально-репродуктивной функции у пациенток с ожирением [Текст] / Т.В. Овсянникова, И.Н. Соловьева // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 10–16.
312. Цаллагова Е.В. Роль снижения избыточной массы тела в восстановлении функции репродуктивной системы женщины [Текст] / Е.В. Цаллагова, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2005. – № 1. – С. 114–123.
313. Effect of Omega-3 Supplementation on Visfatin, Adiponectin, and Anthropometric Indices in Women with Polycystic Ovarian Syndrome [Text] / A. Nadjarzadeh [et al.] // J. Reprod. Infertil. – 2015. – N 16(4). – P. 212-220.
314. Шушунова М.С. Нетрадиционные методы лечения в детской гинекологии [Текст] / М.С. Шушунова // IV Всероссийская конференция детских гинекологов: материалы конф. – М., 2000. – С. 76–77.
315. Lanzo E. Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent Girls [Text] / E. Lanzo, M. Monge, M. Trent // Pediatr Ann. – 2015. – N 44 (9). – P. 223-230.
316. Шилин Д.Е. Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девушек [Текст] / Д.Е. Шилин // Фарматека. – 2006. – № 11. – С. 126–131.
317. Adolescents with classical polycystic ovary syndrome have alterations in the surrogate markers of cardiovascular disease but not in the endothelial function. The possible benefits of metformin [Text] / F. Fruzzetti [et al.] // J. Pediatr. Adolesc Gynecol. – 2016. – N 24. – P. 1083-1088.
318. Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children [Text] / G. H. Milagros [et al.] // Diabetes care. – 2005. – N 28. – P. 1175–1181.
319. Медянов И.В. Клиническое обоснование применения оротата калия при метаболическом синдроме и сахарном диабете типа 2 [Текст] / И.В. Медянов, О.Б. Илюхина // Балтийский форум современной эндокринологии. – 2008. – № 1. – С. 32.
320. Копилова О.В. Дослідження впливу сорбента природного походження “Бента” на метаболічні порушення при синдромах інсуліно- і

лептинорезистентності у дітей, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС [Текст] / О.В. Копилова, Т.О. Белінгіо, Л.О. Цвет // XII конгрес світової федерації українських лікарських товариств: тез. доп. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 272.

321. Зуєва Н.О. Обґрунтування застосування берлітіону для зменшення вираженості проявів метаболічного синдрому – варіанту мультифакторної патології у потерпілих в наслідок аварії на Чорнобильській АЕС [Текст] / Н.О. Зуєва, А.С. Єфімов // Укр. мед. часоп. – 2002. – № 1. – С. 135–138.

322. Paolisso G. Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type II diabetic patients [Text] / G. Paolisso // Diabetes. Care. – 1993. – N 16 (11). – P.1433-1437.

323. Калинин О.Б. Биохимический профиль болезней поликистозных яичников [Текст] / О.Б. Калинин, В.А. Мельников // Охрана здоровья матери и ребенка: материалы IV Российского научного форума. – М., 2002. – 165 с.

324. Балакирева Е.Е. Терапия при нарушениях пищевого поведения у детей и подростков [Текст] / Е.Е. Балакирева // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – № 8. – С. 18–26.

325. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea [Text] / С.К. Welt [et al.] // The new England journal of medicine. – 2004. – N 10. – P. 987–997.

326. The effects of recombinant human leptin on visceral fat, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with HIV-associated lipodystrophy and hypoleptinemia [Text] / К. Mulligan [et al.] // J. Clin. endocrinol. metab. – 2009. – N 1. – P.845–847.

327. Демина Т.Н. Недостаточность лютеиновой фазы: новые подходы к решению старых проблем [Текст] / Т.Н. Демина, И.Ю. Гошкодеря // Здоровье женщины. – 2004. – № 4. – С. 63–65.

328. Киргизова О.Ю. Физиотерапевтическое лечение девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса [Текст] : обзор литературы / О.Ю. Киргизова,

А.В. Машанская // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. – № 6. – С. 33–37.

329. Effect of acupuncture on premature ovarian failure: a pilot study [Text] / Y. Chen [et al.] // Evid Based Complement Alternat Med. 2014. – N 4. – P. 716-721.

330. Acupuncture for treating polycystic ovary syndrome: guidance for future randomized controlled trials [Text] / Y. Wu [et al.] // J. Zhejiang Univ Sci B. – 2016. – N 17 (3). – P. 169-180.

331. X.M. Cai The mind-tranquilizing and menstruation-regulating method for acupuncture treatment of delayed menstrual cycle--a clinical controlled study [Text] / X.M. Cai, J. Wu // J. Tradit. Chin. Med. – 2009. – Vol. 29, N 1. – P. 35-38.

332. True and sham acupuncture produced similar frequency of ovulation and improved LH to FSH ratios in women with polycystic ovary syndrome [Text] / L.M. Pastore [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 10. – P. 3143-3150.

333. Efficacy comparison between electroacupuncture and dyne-35 in treatment of polycystic ovary syndrome [Text] / C.L. Jin [et al.] // Zhongguo Zhen Jiu. – 2014. – Vol. 34, N 12. – P. 1174-1178.

334. Acupuncture with manual and low frequency electrical stimulation as experienced by women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study [Text] / A. Billhult, E. Stener-Victorin // BMC Complement Altern Med. – 2012. – N 3. – P. 32-33.

335. Management of polycystic ovarian syndrome with Diane-35 or Diane-35 plus metformin [Text] / W. Feng [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2016. – N 32 (2). – P. 147-150.

336. Бодяжина В.И. Возможности физиотерапии при некоторых формах нарушения менструальной функции [Текст] / В.И. Бодяжина, М.Л. Крымская, В.М. Стругацкий // Акушерство и гинекология. – 1972. – № 2. – С. 6-10.

337. Treatment of patients with amenorrhea and anovulatory cycles by transcerebral electrostimulation. Data on the mechanism of action of the treatment [Text] / A. Borsòs [et al.] // *Orv. Hetil.* – 1971. – Vol. 112, N 31. – p. 1815-1819.
338. Чичёва Г.В. Коррекция нейроэндокринных нарушений у девочек пубертатного возраста с ожирением [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.01.08 «Педиатрия» / Г.В. Чичёва; ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского. – Саратов, 2011. – 24 с.
339. Трансвариальные физические методы в коррекции нарушений репродуктивной системы у девочек-подростков с ожирением [Текст] / И.А. Салов [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2010. – № 5. – С. 111-115.
340. Effect of a yoga program on glucose metabolism and blood lipid levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome [Text] / R. Nidhi [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 118, N 4. – P. 37-41.
341. Effects of a holistic yoga program on endocrine parameters in adolescents with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial [Text] / R. Nidhi // *J. Altern. Complement. Med.* – 2013. – Vol. 19, N 2. – P. 153-160.
342. Андрюшина О.А. Использование заместительной гормональной терапии для лечения некоторых форм аменореи [Текст] / О.А. Андрюшина, Н.Г. Крешнянская, Е.В. Брюхина // *Эндокринно-гинекологическая патология у девочек: IV Всероссийская конференция детских гинекологов.* – М., 2000. – С. 78–79.
343. Абабкова Г.Н. Современные подходы к назначению гормональной терапии при аменорее у девушек-подростков [Текст] / Г.Н. Абабкова, И.Б. Вовк // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2004. – N 6. – С.71-74.
344. Микронизированный прогестерон (Утрожестан) вызывает регресс фолликулярных кист яичников у пациенток в репродуктивном возрасте [Текст] / А.С. Вишневецкий [и др.] // *Новые подходы к скринингу,*

диагностике и лечению опухолей яичников: материалы наук.-практ. конф. – Великий Новгород, 2001. – С. 27–28.

345. Вовк І.Б. Клінічна характеристика та гормональний статус дівчат і молодих жінок з явищами гіперандрогенії та методи гормональної корекції [Текст] / І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька, О.В. Трохимович // Детская гинекология. – 2006. – № 1. – С. 156–159.

346. Słopeń R. Premature ovarian failure: diagnosis and treatment [Text] / R. Słopeń, A. Warenik-Szymankiewicz // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 41, N 6. – P. 659-661.

347. Щербінська О.С. Корекція порушень менструального циклу при гіпоталамічному синдромі пубертатного періоду [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / О.С. Щербінська; КМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. – К., 2003. – 18 с.

348. Долженко И.С. Возможности использования дюфастона для регуляции цикла у девушек с гипоталамическим синдромом периода полового созревания [Текст] / И.С. Долженко // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С. 50–51.

349. Лікування дівчаток та дівчат-підлітків із порушеннями статевого розвитку і менструальної функції [Текст] : метод. рек. / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад.: С.О. Левенець [та ін.]. – Х., 2000. – 28 с.

350. Виявлення розладів функції статевої системи та їх профілактика у дівчаток у сучасних умовах [Текст]: метод. рек. / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад. : С.О. Левенець [та ін.]. – К., 2011. – 20 с.

351. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [Текст] / під ред. Н.Б. Зелінської. – К.: МОЗ України, 2006. – 94 с.

352. Новохатская С.В. Клиническая картина вторичной олигоменореи у девочек-подростков [Текст] / С.В. Новохатская // Внесок молодих вчених і

спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи: матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки. – Х., 2015. – С. 62-63.

353. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение [Текст]: учеб. пособие / Л.Д. Белоцерковцева [и др.]. – Сургут: Академия Естествознания, 2010. – 73 с.

354. Percentile curves for anthropometric measures for canadian children and youth [Text] / S. Kuhle [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 7. – P. 54-58.

355. Прогноз перебігу дифузного нетоксичного зоба у підлітків, що мешкають в умовах легкого йододефіциту [Текст] / О.І. Плехова [та ін.] // Укр. журн. дитячої ендокринології. – 2013. – № 1. – С. 43–49.

356. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women [Text] / F.S. Mirza [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – N 95 (4). – P. 1991-1997.

357. Полонская Н.Ю. Профилактические осмотры и патологический скрининг шейки матки [Текст]: учеб. пособие / Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова, О.В. Егорова. – М.: Академия, 2008. – 80 с.

358. Ferriman-Gallwey scores, serum androgen and mullerian inhibiting substance levels in hirstute adolescent girls [Text] / S.P. Hertweck [et al.] // J. Pediatr Adolesc Gynecol. – 2012. – Vol. 25, N 5. – P. 300-304.

359. Ларина В. Н. Применение препарата атеростат (симвастатин) у больных с гиперлипидемией [Текст] / В. Н. Ларина, Б. Я. Барт // Лечащий врач. - 2006. – № 3. – С. 90-91.

360. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease [Text] / G. M. Reaven // Physiol. Rev. – 1995. – N 3. – P. 473-486.

361. Яровой С.П. Особенности углеводного обмена на фоне бронхиальной астмы и экстрасистолической аритмии у детей [Текст] / С.П. Яровой // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 3 (58). – С. 286-288.

362. Кулаков В.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии детского и подросткового возраста [Текст] / В.И. Кулаков, М.Н. Кузнецова, Н.С. Мартыш. – Нижний Новгород: НГМА, 1997. – С. 92-98.
363. Total uterine volume: a new graph and its clinical applications [Text] / A.V. Kurtz [et al.] // J. Ultrasound. Med. – 1984. – N 3(7). – P. 299-308.
364. Григоренко Ю.П. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков [Текст] : дис... канд. мед. наук : 14.01.01/ Юлия Петровна Григоренко. – М., 2015. – 140 с.
365. Бадаев Ф.И. Цереброваскулярные эффекты высокочастотной струйной вентиляции легких при коматозных состояниях [Текст] / Ф.И. Бадаев, С.Н. Инюшкин // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 79-81.
366. Спужак М.И. Костный возраст детей и подростков г.Харькова в конце XX столетия [Текст] / М.И. Спужак, Е.П. Шармазанова // Костная ткань у детей и подростков: Проблемы остеологии: материалы междунар. науч.-практ.конф. – 2001. - Т.4, № 3. – С.85.
367. Харпер С. Практическое медико-генетическое консультирование [Текст] / С. Харпер. – М.: Медицина, 1984. – 324 с.
368. Некоторые особенности дерматоглифических показателей у здоровых подростков в популяции г. Харькова [Текст] / Н.В.Багацкая [и др.] // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2000. – № 1. – С. 110-113.
369. Cummins H. An introduction to dermatoglyphyca [Text] / H. Cummins, Ch. Middl // Philadelphia. – 1961. – 298 p.
370. Loesch D. Spawie nomenclature I metod badania dermatoglifow [Text] / D. Loesch // Folia Morph. – 1969. – Vol.28, N 1. – P. 97-100.
371. Ремнева Е.В. Асимметрия некоторых дерматоглифических признаков русского населения Омска [Текст] / Е.В. Ремнева, Д.С. Морозова // Вестник Омского университета. - 2013. - № 4 - С. 173-177.
372. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини [Текст]: метод. рек. / уклад. : Т.Е. Зерова-Любимова, Н.Г. Горовенко. – К., 2003. – 25 с.
373. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature

[Text]. – 2013. – 140 p.

374. Вычислительные методики анализа и распознавания патологических процессов [Текст] / Е.В. Гублер Л.: Медицина, 1978. – 294 с.

375. Многомерные статистические методы анализа экономических процессов: учебник [Текст] / Ю.В. Сажин [и др.]. – Саранск: Мордов. ун-та, 2008. – С. 97-125.

376. Плавинский, С. Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS [Текст] / С. Л. Плавинский. – СПб: МАПО, 2005.– С. 559.

377. Власов В.В. Введение в доказательную медицину [Текст] / Власов В.В. – М: Медиа Сфера, 2001. – 282 с.

378. Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация [Текст] / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2005. – № 2. – С. 113-119.

379. Чичеватов Д. А. Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях [Текст] / Д. А. Чичеватов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Сер. 11, Вып. 4. – С. 110-117

380. Androgens in women with anorexia nervosa and normal-weight women with hypothalamic amenorrhea [Text] / К.К. Miller [et al.] // J. Clin Endocrinol. Metab. – 2007. – N 92 (4). – P. 1334-1339.

381. Захарова Л.В. Клинико-эхографическая диагностика становления и развития репродуктивной системы [Текст] : автореф. дис.... д-ра мед. наук : спец. 14.00.01 «акушерство и гинекология» / Л.В. Захарова; Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ Рос. Федерации. – М., 2000. – 34 с.

382. Антипина Н.Н. Состояние репродуктивной системы у девочек и женщин с нарушением менструальной функции (МФ) на фоне хронического тонзиллита (ХТ) [Текст]: дис.... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Нэлли Николаевна Антипина. – М., 2004. – 210 с.

383. Скворцов И. А. Развитие нервной системы у детей (нейроонтогенез и его нарушения) [Текст] / И. А. Скворцов. – М.: Наука, 2000. – 200 с.
384. Волкова Г.А. Клинико-биохимическая характеристика заболеваний желчевыводящих путей у детей [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия», 14.00.47 «Гатроэнтерология» / Г.А. Волкова; Институт медицинских проблем севера СО РАМН. – Томск, 2007. – 19 с.
385. Лисица Д.Н. Организация решения проблем подростка-пациента общей врачебной практики [Текст] / Д.Н. Лисица // Медицинский Альманах. – 2008. – № 4. – С. 20-24.
386. Ильченко А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта [Электронный ресурс] / А.А. Ильченко // Consilium medicum. 2002. – Т. 4, № 1.– Режим доступа к журн.: <http://www.consilium-medicum.com/article/13863>.
387. Стабрёдов А.В. Изменение чашечно-лоханочной системы в постнатальном онтогенезе человека [Текст] / А.В. Стабрёдов // Морфология. – 2006. – № 6. – С. 12-19.
388. Эрман М.В. Ультразвуковое исследование мочевой системы у детей [Текст] /М.В. Эрман, О.И. Марцулевич. – СПб.: Питер, 2000. – 160 с.
389. Rational hormonal diagnosis of secondary amenorrhea [Text]/ L. Moltz [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 1987. – N 47 (4). – P. 228-239.
390. Кутлубаева Э.Р. Лечение больных с синдромом поликистозных яичников с учетом гормонального статуса и обменных процессов [Текст] / Э.Р. Кутлубаева // Вестник ОГУ. – 2006. – № 12. – С. 178-181.
391. Шабанова Л.Ю. Лечение овариальной дисфункции у девушек подростков с избыточной массой тела [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «акушерство и гинекология» / Л.Ю. Шабанова; ФГУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». – Ростов-на-Дону, 2009. – 10 с.

392. Коренева Г.П. К патогенезу синдрома склерокистозных яичников [Текст] / Г.П. Коренева, Ф.В. Шикаева, Н.Ф. Ефименко // Акушерство и гинекология. – 1982. – № 2. – С. 21-24.
393. Сафина М.Р. Синдром поликистозных яичников: мультидисциплинарная проблема в руках семейного врача [Текст] / М.Р. Сафина, О.С. Лобачевская, Н.А. Елинская // Медицинские новости. – 2011. – № 2. – С. 45-50
394. Leptin in human physiology and pathophysiology [Text]/ C.S. Mantzoros [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2011. – N 301(4). – P. 567–584.
395. Morris D.L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance [Text] / D.L. Morris, L. Rui // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – N 297 (6). – P. 1247–1259.
396. Захурдаева Л.Д. Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты [Текст] / Л.Д. Захурдаева // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 8. – С. 41–45.
397. Idkowiak J. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess [Text] / J. Idkowiak [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 165 (2). – P. 189-207.
398. Hohl A. Hirsutism: diagnosis and treatment. [Text] / A. Hohl, M.F. Ronsoni, Md. Oliveira // Arq Bras Endocrinol Metabol. – 2014. –N 58(2). – P. 97-107.
399. Леонова З.А. Синтез и функции женских половых гормонов [Текст] / З.А. Леонова, В.В. Флоренсов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 10-16.
400. Housman E. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations [Text] / E. Housman, R.V. Reynolds // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – N 71 (5). – P. 857-858.
401. Гродницкая Е.Э. Гирсутизм: патогенез, клиника, диагностика, лечение [Текст] / Е.Э. Гродницкая, М.А. Курцер // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4/1. – С. 87-90.

402. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications [Text] / E. Diamanti-Kandarakis, A. Dunaif // *Endocr. Rev.* – 2012. – Vol. 33, N 6. – P. 981-1030.
403. Йен С.С.К. Пролактин и репродуктивная функция человека. Репродуктивная эндокринология [Текст] / С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе // под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. – М., 1998. – С. 318-352.
404. Khrennikova O.V. Carbohydrate metabolic disorder in women with a neuroendocrine syndrome [Text] / O.V. Khrennikova, Viu. Khrennikov // *Akush Ginekol (Mosk)*. – 1994. – N (2). – P. 24-27.
405. Eckel R.H. The metabolic syndrome [Text] / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 1415-1428.
406. http://www.idf.org/webdata/docs/Russian_GMPG%20Final%20120208.pdf
407. Tfayli H. Menstrual health and the metabolic syndrome in adolescents [Text] / H. Tfayli, S. Arslanian // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – N 1135. – P. 85-94.
408. Китуева А.Ж. Коррекция нарушений липидного обмена при синдроме поликистозных яичников [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «акушерство и гинекология» / А.Ж. Китуева. – Бишкек, 2006. – 36 с.
409. Metabolically healthy polycystic ovary syndrome (MH-PCOS) and metabolically unhealthy polycystic ovary syndrome (MU-PCOS): a comparative analysis of four simple methods useful for metabolic assessment [Text] / M.C. Amato [et al.] // *Hum Reprod.* – 2013. – N 28 (7). – P. 1919-1928.
410. Чекальская Н.А. Взаимосвязи между нарушениями липидного обмена, уровнем половых гормонов и инсулинорезистентностью у женщин в постменопаузе в зависимости от степени и типа ожирения [Текст] / Н. А. Чекальская, Л. В. Корпачева-Зиныч // Медицинский информационный портал. – Режим лоступа к журн. : <http://medinfo.ua/analytic/0001c0a800214b9f56f81400e623cbba/displayarticle>
411. Sex-specific predictors of metabolic syndrome independent of its components [Text] / A. Onat [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2015. – N 63(6). – P. 796-801.

412. Діагностика інсулінорезистентності у дітей та підлітків з ожирінням [Текст] : метод. рек. / ДУ «ІОЗДП НАМН» ; уклад.: О.А. Будрейко [та ін.]. – К., 2011. – 24 с.
413. Пузырев А.П. Геномные исследования и болезни человека [Текст] / А.П. Пузырев // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 6. – С. 19-27.
414. Барияк І.Р. Генетичний моніторинг як система епідеміологічного нагляду за рівнем індукованого мутаційного процесу в популяції України [Текст] / І.Р. Барияк, О.І. Тимченко, Р.В. Богатирьова // Пробл. Сталого розвитку України. – К.: НАН, 1998. – С. 176-182.
415. Веккер И.Р. Роль факторов окружающей среды в перинатальной патологии (обзор) [Текст] / И.Р. Веккер, Н.П. Сетко, Б.Н. Антоненко // Гигиена и санитария. – 2001. – № 3. – С. 29-32.
416. Данкович Н.О. Прогнозування та профілактика патології пубертатного періоду у дівчат, народжених із застримкою внутрішньоутробного розвитку [Текст]: автореф. дис.... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Н.О. Данкович; КМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України. – К., 2005. – 28 с.
417. Cheang K.I. Risk of cardiovascular events in mothers of women with polycystic ovary syndrome [Text] / K.I. Cheang, J.E. Nestler, W. Futterweit // Endocr. Pract. – 2008. – Vol. 14 (9). – P. 1084-1094.
418. Хайруллин Р.М. Факторы изменчивости кожных узоров пальцев [Текст] / Р.М. Хайруллин, Д.Б. Никитюк, Е.Н. Крикун. – Ульяновск: УлГУ, 2005. – 152 с.
419. Усоев С.С. Использование дерматоглифики родителей в оценке генетического риска [Текст] / С.С. Усоев // Генетика. – 1979. – Т. X 1, № 3. – С. 552-558.
420. Лившиц А.Б. Генетические аспекты преждевременного истощения яичников [Текст] / А.Б. Лившиц, Л.А. Лившиц, С.А. Кравченко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 1. Режим доступа к журн.: <http://mazg.com.ua/article/9.html>

421. Болтина И.В. Использование показателя «частота aberrаций хромосом» при формировании групп риска относительно онкологических заболеваний [Текст] / И.В. Болтина // Цитология и генетика. – 2007. – Т. 41, № 2. – С. 66.
422. Chromosomal abnormalities & oxidative stress in women with premature ovarian failure (POF) [Text] / M. Kumar [et al.] // Indian. J. Med. Res. – 2012. – N 135 (1). – P. 92–97.
423. Акопян Г.Р. Передчасне розділення хромосом як інформативний маркер хромосомної нестабільності в клітинах людини [Текст] / Акопян Г.Р. // Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології Київ. – 2007. – № 1. – С. 390–394.
424. Акопян Г.Р. Цитогенетична нестабільність та поліморфізм хромосом в нормі і при патології людини [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 03.00.15 «Генетика» / Г.Р. Акопян. – К., 2006. – 40 с.
425. Antiproliferative and apoptotic effects of tocopherols and tocotrienols on normal mouse mammary epithelial cells [Text] / B.S. McIntyre [et al.] // Lipids. – 2000. – N 35. – P. 171–180.
426. Effects of long-term alpha-tocopherol supplementation on serum hormones in older men [Text] / T.J. Hartman [et al.] // Prostate. – 2001. – N 46. – P. 33–38.
427. Vitamin E effect on controlled ovarian stimulation of unexplained infertile women [Text] / N. Cicek [et al.] // Assist. Reprod. Genet. – 2012. – Vol. 29, N 4. – P. 325–328.
428. Letur-Konirsch H. Successful pregnancies after combined pentoxifylline-tocopherol treatment in women with premature ovarian failure who are resistant to hormone replacement therapy [Text] / H. Letur-Konirsch, S. Delanian // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 79, N 2. – P. 430–441.
429. Особливості антиоксидантної системи при сполученому порушенні функції репродуктивної та гепатобіліарної системи у дівчаток-підлітків [Текст] / А.В. Голобородько [и др.] // Нейрогормональна регуляція функції жіночої статеві системи в період її становлення в нормі і при патології: матеріали симп. – Х., 2001. – С. 99–105.

430. Застосування ультрафонофорезу вітаміну Е при гіпоплазії матки у дівчат-підлітків [Текст] / С.О. Левенець [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 4. – С. 96-98.
431. Jackson N. The amino acid composition of the oviduct of the folic acid treated and folate deficient, estrogen treated immature domestic fowl [Text] / N. Jackson, R. Anderson // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 1975. – N 45. – P. 419-428.
432. Endogenous folates and single-carbon metabolism in the ovarian follicle, oocyte and pre-implantation embryo [Text] / W.Y. Kwong [et al.] // *Reproduction.* – 2010. – Vol. 139, N 4. – P. 705-715.
433. Preconception folic acid use modulates estradiol and follicular responses to ovarian stimulation [Text] / J. M. Twigh [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 322-329.
434. Asemi Z. Metabolic response to folate supplementation in overweight women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [Text] / Z. Asemi, M. Karamali, A. Esmailzadeh // *Mol. Nutr. Food. Res.* – 2014. – N 58 (7). – P. 1465-1473.
435. Mohanty D. Effect of folate deficiency on the reproductive organs of female rhesus monkeys: a cytomorphological and cytokinetic study [Text] / D. Mohanty, K.C. Das // *J Nutr.* – 1982. – N 112 (8). – P. 1565-1576.
436. The effects of antidepressant treatment in prenatally stressed rats support the glutamatergic hypothesis of stress-related disorders [Text] / J. Marrocco [et al.] // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 34, N 6. – P. 2015-2024.
437. Gellersen B. Cyclic AMP and progesterone receptor cross-talk in human endometrium: a decidualizing affair [Text] / B. Gellersen, J. Brosens // *J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 178, N 3. – P. 357-372.
438. Driggers P.H. Estrogen action and cytoplasmic signaling pathways. Part II: the role of growth factors and phosphorylation in estrogen signaling [Text] / P.H. Driggers, J.H. Segars // *Trends. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 13, N 10. – P. 422-427.

439. Conti M. Specificity of the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate signal in granulosa cell function [Text] / M. Conti // Biol Reprod. – 2002. – N 67 (6). – P. 1653-1661.
440. Фармакобиохимические аспекты противоишемического действия препарата тиатриазолин в условиях эксперимента [Текст] / В. В. Дунаев [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. статей. – Запоріжжя. – 2002. – С. 73-81.
441. Киричек Л.Т. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе стресспротекции [Текст] / Л.Т. Киричек, Н.Г. Щербань // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 103-108.
442. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции [Текст] / И. С. Чекман [и др.]. – К., 2009. – 155 с.
443. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials [Text] / M.D. van Die [et al.] // Planta Med. – 2013. – Vol. 79, N 7. – P. 562-775.
444. Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones [Text] / H. Jarry [et al.] // Planta Med. – 2003. – N 69. – P. 945–947.
445. Грищенко О.В. Использование комплексного гомеопатического препарата Дисменорм в коррекции гипоталамической дезадаптации при предменструальном синдроме [Текст] / О.В. Грищенко, А.В. Строчак // Репродуктивное здоровье женщины. 2006. – № 3. – С. 26-27.
446. Antioxidant activity of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) essential oil and its hepatoprotective potential [Text] / A. Rašković [et al.] // BMC Complement Altern Med. – 2014. – N 14. – P. 225.
447. Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) extract modulates CHOP/GADD153 to promote androgen receptor degradation and decreases xenograft tumor growth [Text] / S.M. Petiwala [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 5, N 9 (3). – P. 89772.

448. Antiandrogenic properties of spironolactone. Clinical trial in the management of female hirsutism [Text] / M. Messina [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 1983. – N 6. – P. 23-27.
449. Testosterone, 17 KS, 17B2, FSH-LH variations and hirsutism modifications during spironolactone therapy / P. Spandri [et al.] // Clin. Exp. Obst. Gyn. – 1984. – N 11. – P. 49-54.
450. Menard R.H. Spironolactone and Testicular cytochrome P-450: decreased testosterone Formation and in several species and changes in hepatic drug metabolism [Text] / R.H. Menard, B. Stripp, J.R. Gillette // Endocrinology. – 1974. – N 94. – P. 1628-1636.
451. Satoh T. Studies on the Interactions between Drug and Estrogen. II.1) On the Inhibitory Effect of 29 Drugs Reported to Induce Gynecomastia on the Oxidation of Estradiol at C-2 or C-17 [Text] / T. Satoh, T. Kamataki, I. Yoshizawa // Biol. Pharm. Bull. – 2003. – Vol. 26, N 5. – P. 695-700.
452. Тихомиров А.Л. Выбор гормонального контрацептива в зависимости от фенотипа женщины [Текст] / А.Л. Тихомиров, А.И. Хольнов // Русский медицинский журнал. – 2016. – №13. – С. 26-28.
453. PvuII and XbaI polymorphisms of estrogen receptor- α and the results of estroprogestagen therapy in girls with functional hypothalamic amenorrhea - preliminary study [Text] / E Sowińska-Przepiera [et al.] // Arch. Med. Sci. – 2012. – Vol. 8, N 5. – P. 841-847.
454. Прилепская Н.В. Гормональная контрацепция [Текст] / Н.В. Прилепская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 256 с.
455. Григорян О.Р. Влияние заместительной гормональной терапии на углеводный и жировой обмен у больных в постменопаузе с нарушениями углеводного обмена [Текст] / О.Р. Григорян, М.Б. Анциферов // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 5. – С. 51–54.
456. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with

metabolic syndrome [Text] / M.R. Rizzo [et al.] // Age (Dordr). – 2014. – Vol. 36, N 1. – P. 265-274.

457. Administration route-dependent effects of estrogens on IGF-I levels during fixed GH replacement in women with hypopituitarism [Text] / A.A. van der Klaauw [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2007. – Vol. 157, N 6. – P.709-716.

458. Ankarberg-Lindgren C Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study [Text] / C. Ankarberg-Lindgren, B. Kriström, E. Norjavaara // Horm. Res. Paediatr. – 2014. – Vol. 81, N 4. – P. 239-244.

459. Impact of physiologic estrogen replacement on anxiety symptoms, body shape perception, and eating attitudes in adolescent girls with anorexia nervosa: data from a randomized controlled trial [Text] / M. Misra [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2013. – Vol. 74, N 8. – P. 765-771.

460. Cakiroglu Y. The effects of drospirenone-ethinyl estradiol and drospirenone-ethinyl estradiol + metformin on ovarian ultrasonographic markers, body fat mass index, leptin, and ghrelin [Text] / Y Cakiroglu , B. Vural, S. Isgoren // Arch. Gynecol. Obstet. – 2013. – Vol. 288, N 1. – P. 213-220.

461. Ethinyl estradiol-drospirenone vs ethinyl estradiol-drospirenone plus metformin in the treatment of lean women with polycystic ovary syndrome [Text] / N. Cinar [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2013. – Vol. 78, N 3. – P. 379-384.

462. Пат. 2442170, RU, МПК G01N33/53 G01N33/49. Способ прогнозирования восстановления менструальной функции у пациенток с нервной анорексией [Текст] / Андреева В.О. [и др]. заявитель и патентообладатель Федеральное Государственное Учреждение Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

463. Пат. 2427842, RU, МПК G01N33/74 A61P3/10. Способ прогнозирования эффективности лечения больных с синдромом поликистозных яичников метформином и/или снижением веса [Текст] / Попова П.В [и др]. заявитель и

патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – заяв. 30.03.10; опубл. 27.08.11.

464. Пат. 2363002, RU, МПК G01N33/74. Способ прогнозирования восстановления менструальной функции у пациенток с нервной анорексией [Текст] / Андреева В.О. [и др]; заявитель и патентообладатель Федеральное Государственное Учреждение Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.– 2009.

465. Labrie F. Intracrinology in action: importance of extragonadal sex steroid biosynthesis and inactivation in peripheral tissues in both women and men [Text] / F. Labrie // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2015. – N 145. – P. 131-132.

466. Sirota I, Stein DE, Vega M, Keltz MD. Insulin Resistance and β -cell Function Calculated by Homeostasis Model Assessment in Lean, Overweight, and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome [Text] / I. Sirota [et al.] // J. Reprod. Med. – 2016. – N 61. (1-2). – P. 3-10.

467. Leptin deficiency in maltreated children [Text] / A. Danese [et al.] // Transl Psychiatry. – 2014. – N 23. – P. 446.

468. Anthropometric markers for detection of the metabolic syndrome in adolescents [Text] / [et al.] // Diabetes Metab. – 2015. – N 41 (2). – P. 138-144.

469. Дубровина С.О. Синдром поликистозных яичников: стратегия обследования и лечения [Текст] / С.О. Дубровина // Проблемы репродукции. – 2014. – N 6. – С. 10-16.

470. Сафина М.Р. Синдром поликистозных яичников: мультидисциплинарная проблема в руках семейного врача [Текст] / М.Р. Сафина, О.С. Лобачевская, Н.А. Елинская // Медицинские новости. – 2011. – № 2. – С. 45-50.
471. Altered binding of serum thyroid hormone to thyroxine-binding globulin in women with functional hypothalamic amenorrhea [Text] / С.Е. Dominguez [et al.] // Fertil Steril. – 1997. – N 68(6). – P. 992-996.
472. Jahanfar S. Genetic and environmental effects on age at menarche, and its relationship with reproductive health in twins [Text] / S. Jahanfar, M.S. Lye, I.S. Krishnarajah // Indian. J. Hum. Genet. – 2013. – N 19 (2). – P. 245-250.
473. Раннє менархе – фактор ризику розладів менструальної функції у дівчат-підлітків [Текст] / С.О. Левенець [та ін.] // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2005. – № 2. – С. 97–99.
474. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents [Text] / R.L. Rosenfield // Pediatrics. – 2015. – № 136 (6). – P. 1154-1165.
475. Б.Н. Маньковский Инсулинорезистентность: механизмы формирования и возможные пути коррекции [Текст] / Б.Н. Маньковский // Рациональная фармакотерапія. – 2007. – № 2. – С 59-64.
476. Лапта С.С. Разработка автоматизированной системы медицинской диагностики [Текст] / С.С. Лапта // Системи обробки інформації. – 2012. – № 7. – С. 221-225.
477. Баиров Г.А. Хирургия поджелудочной железы у детей [Текст] / Г.А. Баиров. – Ленинград: Медицина, 1978. – 167 с.
478. Холухаева Ф. С. Параметры липидного метаболизма и углеводного обмена у пациенток в перименопаузе с синдромом поликистозных яичников в анамнезе [Текст] / Ф. С. Холухаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 179-183.
479. Джураева Д. Л. Репродуктивные нарушения в современной популяции девочек-подростков [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Д. Л. Джураева. – Ташкент – 2010. – 26 с.

480. Шамина И.В. Комплексный подход к проблемам становления репродуктивной функции у девочек. Новые возможности применения фитопрепаратов [Электронный ресурс] / И.В. Шамина, Г.В. Дудкова // Гинекология. – 2014. – № 4. – Режим доступа к журн.: // [http://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-04-2014 / kompleksnyy _ podkhod _ k _ problemam _ stanovleniya _ reproduktivnoy _ funktsii _ u_ devochek _ novye _ vozmozhnosti p/](http://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-04-2014/kompleksnyy_podkhod_k_problemam_stanovleniya_reproduktivnoy_funktsii_u_devochek_novye_vozmozhnosti_p/)
481. Гуркин Ю.А. Концепция «перинатального следа в детской гинекологии» [Текст] / Ю.А. Гуркин // Буковинський вісник. – 2001. – № 2. – С. 56-57.
482. Frequency and types of chromosomal abnormalities in Turkish women with amenorrhea [Text] / O. Demirhan [et al.] // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2014. – N 27(5). – P. 274-277.
483. Пат. 85180, UA, МКВ А61 Н15/00 АG 01 N 1/00. Спосіб лікування остеопорозу в підлітків [Текст] / Н.С. Шевченко, І.С. Лебець, О.І. Гармаш; заявник і патентовласник ДУ «ІОЗДП НАМН». – № U 201306523; заявл. 27.05.2013; опубл. 11.11.2013, Бюл. № 21.