

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

УДОВІКОВА НАТАЛЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 618.17-008.8-053.6:577.175.6+616-08

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ
ПЕРВИННОЇ ОЛІГОМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертація є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (м. Харків)

Науковий керівник доктор медичних наук, професор
Левенець Софія Олександрівна,
Державна установа «Інститут охорони
здоров'я дітей та підлітків НАМН України»
(м. Харків), завідувач відділення дитячої гінекології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
член-кореспондент НАМН України
Вдовіченко Юрій Петрович,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ),
кафедра акушерства, гінекології та перинатології

доктор медичних наук, професор
Гнатко Олена Петрівна,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ),
завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2

Захист дисертації відбудеться « 21 » березня 2017 р. о 13.00 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі
«Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ,
вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут
педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ,
вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 20 » лютого 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л.В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків є одним з найбільш важливих та соціально значущих завдань медичної науки та сучасного суспільства в цілому, оскільки саме від цього буде залежати не тільки поліпшення демографічної ситуації в країні, а й стан здоров'я майбутніх поколінь, їх фізичні та інтелектуальні можливості. Ця проблема останнім часом набула особливого значення у зв'язку з високою частотою безплідних шлюбів, зростанням поширеності гінекологічних захворювань та акушерської патології серед жінок фертильного віку (Rosetta L, 2009; С.О. Левенець та співавт., 2010; І.Б. Вовк, 2011; Ю.П. Вдовиченко, 2011). Результати значної кількості проспективних і ретроспективних досліджень довели, що порушення функціонування репродуктивної системи у фертильному віці (безпліддя, загроза переривання вагітності, передчасні пологи, дистрес-синдром новонароджених та ін.) часто є наслідком патологічного перебігу пубертату, в тому числі порушень менструальної функції у дівчат-підлітків (В.Є. Радзинський, 2010; Б.М. Венцківський із співавт., 2012; О.В. Уварова, 2015).

В останні роки в Україні, як і в більшості розвинутих країн світу, відмічається поступове збільшення частоти порушень менструальної функції серед дівчат-підлітків (О.А. Андрієць, 2008; М.М. Коренєв, 2008; Т.Ф. Татарчук, 2011; О.П. Гнатко, 2015). Збій у становленні ритмічності менструацій провокують різноманітні екзо- та ендогенні чинники (хронічна соматична патологія, учбові перевантаження, антропогенні фактори оточуючого середовища, особливо техногенне забруднення і вплив радіонуклідів та ін.), поширеність яких в сучасних умовах постійно зростає. Важливу роль у формуванні функції репродуктивної системи також відіграє спадковість.

Найбільш частим варіантом порушень менструальної функції є первинна олігоменорея, поширеність якої за останні 30 років збільшилася майже в 2 рази (В.Ф. Коколіна, 2006; С.О. Левенець, 2010).

Вивчення чинників ризику виникнення порушень менструальної функції широко висвітлено у сучасних літературних джерелах (О.І. Мальцева та співавт., 2008; Lambert-Messerlian G, 2011; Pinola P, 2012; Nur Azurah AG et al, 2013), але аналізу, які з них відіграють провідну роль у формуванні саме первинної олігоменореї, і досі не проведено. Відсутні дані про провідні етіологічні чинники та найбільш типові патогенетичні механізми первинної олігоменореї. На сьогодні відомо, що порушення менструальної функції у підлітків найчастіше мають центральний генез: внаслідок порушення гонадотропної функції гіпоталамо-гіпофізарного комплексу або підвищення пролактину у крові; у іншій частині дівчат – на тлі гіперандрогенії яєчникового чи надниркового походження. Слід відзначити, що питанням динамічного спостереження за дівчатами-підлітками з первинною олігоменореєю присвячені лише поодинокі роботи (С.О. Левенець, 2012; Чеботарьова Ю.Ю. та співавт., 2015). На сьогодні відсутні найбільш інформативні прогностичні критерії щодо виникнення первинної олігоменореї у дівчат та немає комплексної системи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на своєчасну корекцію порушень репродуктивного здоров'я підлітків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась в межах науково-дослідницьких робіт ДУ "Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України" «З'ясувати патогенетичні механізми розладів менструальної функції, що виникли в перший рік її становлення, та їх вплив на подальше функціонування жіночої статеві системи» (номер державної реєстрації 0113U001066) та «Вдосконалити методи лікування дівчаток-підлітків із гіпоменструальним синдромом» (номер державної реєстрації 0116U003035).

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю на основі визначення факторів ризику, клінічних, гормональних і метаболічних особливостей шляхом розробки науково-обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів.

Реалізація поставленої мети здійснювалась шляхом вирішення наступних завдань:

1. Дати клінічну характеристику дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю в залежності від тривалості захворювання.
2. Встановити основні фактори ризику розвитку первинної олігоменореї на основі аналізу характеру анамнестичних і клінічних показників перебігу захворювання.
3. Оцінити функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у дівчат із первинною олігоменореєю.
4. Вивчити особливості метаболічного стану підлітків із первинною олігоменореєю.
5. На підставі отриманих даних обґрунтувати, розробити й оцінити ефективність лікувально-профілактичних заходів у дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю.

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

Предмет дослідження: функціональний стан органів репродуктивної системи, показники гормонально-метаболічного стану.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, ехографічні, біохімічні (рівні глюкози, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності, тригліцеридів у сироватці крові), імуноферментні (рівні лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів, пролактину, естрадіолу, тестостерону, прогестерону, дегідроепіандростерона сульфату, інсуліну в сироватці крові), генеалогічні та математично-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі комплексного обстеження дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю встановлено, що основними патогенетичними ланками розвитку первинної олігоменореї є порушення взаємовідносин гонадотропних та статевих гормонів із переважанням дисгонадотропіємії, що проявляється підвищеними рівнями лютеїнізуючого гормону на тлі нормальних або знижених концентрацій фолікулостимулюючого гормону, низькою естрогенною насиченістю та підвищенням рівнів тестостерону. Доведено, що у більшості дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю розвивається інсулінорезистентність вже з початку захворювання, а із збільшенням тривалості даної патології зростає частота атерогенної спрямованості ліпідного спектру крові.

Встановлено, що при тривалості первинної олігоменореї протягом 2 років і більше збільшується частота клініко-гормональних ознак, характерних для синдрому полікістозних яєчників, що формується, та обґрунтована необхідність проведення лікувальних заходів.

Практичне значення одержаних результатів. Визначено найбільш інформативні прогностичні критерії щодо виникнення первинної олігоменореї, на підставі чого можливо формування груп ризику, в яких необхідно проведення первинної профілактики. Запропоновано удосконалений комплекс негормональної терапії, спрямований на усунення гормонально-метаболічних порушень.

Впроваджено в практику медичних закладів практичного та науково-дослідницького профілю м. Харкова та областей України (Харківської Київської, Запорізької, Дніпропетровської, Вінницької, Одеської, Львівської, Чернівецької, Сумської, Полтавської). Методика визначення груп ризику захворювання в періоді пубертату «Чинники ризику формування розладів менструальної функції на першому році після менархе», інформаційний лист (2014). Основні наукові і практичні положення включено в навчальний процес кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Автору належить аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури за останні 25 років, Інтернет-ресурсів. Особисто дисертант виконала клінічне обстеження хворих із первинною олігоменореєю та дівчат із групи порівняння, спостереження за хворими в катамнезі, аналізувала отримані лабораторні показники, здійснювала клінічний догляд за хворими і перебігом лікування, виконувала генеалогічний аналіз пацієнток із первинною олігоменореєю. Автором самостійно сформовано комп'ютерну базу даних, підготовлено матеріали до математичних розрахунків, проведено статистичну обробку результатів, інтерпретацію та теоретичне обґрунтування результатів дослідження, розроблено критерії прогнозу формування патології, проведено апробацію отриманих результатів. При використанні багатомірного статистичного аналізу автором особисто створено факторні моделі взаємозв'язків між гормональними та метаболічними показниками при первинній олігоменореї, 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 з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (Харків, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Якість і безпека медичної допомоги новонародженим: питання, реальність і стратегія розвитку» (Полтава, 2013), науковому симпозіумі «Фізіологія і патологія становлення репродуктивної системи» (Харків, 2013), XII науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2013, 2014), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (Одеса, 2014, 2015), Пленумах акушерів-гінекологів України (Київ, 2014; 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивного здоров'я молоді. Ендокринологічні аспекти» (Київ, 2015), на

конференціях молодих вчених «Наукові досягнення молодих вчених» (Харків, 2013, 2014, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (П'ятнадцять Данилевські читання)» (Харків, 2016), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Профілактика, діагностика та лікування в практиці сімейного лікаря» (Харків, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць: 7 статей (5 самостійних і 2 у співавторстві), з них 6 у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України і які входять до міжнародних наукометричних видань; 13 робіт (1 у дальньому зарубіжжі) у наукових збірниках, матеріалах і тезах конференцій, конгресів та з'їздів. Отримано 1 авторське свідоцтво, 1 інновація, 1 інформаційний лист.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 154 сторінках тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, ілюстрована 30 рисунками та 28 таблицями (з них 2, які повністю займають площу сторінки). Перелік використаних джерел містить 245 посилань, що займає 28 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 158 пацієток віком 12–18 років зі скаргами на затримку менструацій терміном до 5 місяців і 102 дівчини того ж віку із регулярним менструальним циклом (МЦ), які склали групу контролю (ГК). Із дослідження було виключено хворих із вродженою або постнатальною формою адрено-генітального синдрому і дисгенезією гонад, пацієток із важкими екстрагенітальними захворюваннями, що призводять до інвалідизації. Клінічне обстеження включало аналіз скарг хворих, збір анамнезу захворювання (перинатальний, соматичний, гінекологічний, з'ясовувався стан менструальної функції і репродуктивної системи у найближчих родичів). Аналізувалися умови виховання дівчат (повна або неповна сім'я, повна, але деструктивна сім'я), наявність додаткових навантажень, особливо занять спортом, порушень харчування, шкідливих звичок, конфліктних ситуацій.

Хворі з ІОМ були розділені на 2 групи залежно від тривалості ІОМ (тривОМ): 1 група – із тривОМ до 2 років, 2 група – із тривОМ 2 роки і більше.

Для визначення наявності спадкової схильності до формування ІОМ було складено і вивчено 52 родоводи із послідовним проведенням клініко-генеалогічного аналізу за П. Харпером (1984). Групу порівняння склали 27 сімей здорових підлітків. Аналізували три ступеня спорідненості з пробандом: I ступінь – батьки, матері, рідні брати та сестри; II ступінь – бабусі, дідусі, дядьки, тітки; III ступінь – двоюрідні брати, сестри, прадіди.

Визначали ступінь розвитку вторинних статевих ознак (ВСО) і час їх появи, проводили розрахунок суми балів розвитку ВСО, характер порушень менструальної функції (ПМФ), стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів (Л.Г.Тумилович,

1975). Ступінь гірсутизму оцінювали за шкалою Феррімана-Голвея. Оцінка індексу маси тіла (ІМТ) та зросту проводилась для кожного віку визначали за перцентильним методом (Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча ендокринологія” / під ред. Н.Б. Зелінської). Величини обводу талії (ОТ) та стегон (ОС) визначались за даними С.В. Новохатської (2015), за допомогою даних А.В. Білоцерковцевої (2010) оцінювали їх відповідність критеріям метаболічного синдрому у дівчат. Розраховувались індекс ОТ/ОС, який характеризує тип ожиріння і ризик виникнення метаболічних порушень, та співвідношення ОТ/зріст, величину якого оцінювали відповідно центильних таблиць, наведених у роботі Kuhle S. (2015).

При проведенні рентгенологічного дослідження правої кисті підлітків за допомогою таблиць, розроблених М.І. Спужак, О.П. Шармазановою (2001), визначали "кістковий вік" (КВ) і порівнювали його з нормативними показниками.

Для характеристики морфо-функціонального стану органів малого таза проводили ультразвукове дослідження (УЗД ОМТ) на апараті "Logic 100" фірми "Siemens" на тлі наповненого сечового міхура, розміри матки і яєчників оцінювали за загальноприйнятою методикою. Для визначення об'єму матки ($V_{\text{мт}}$) та площини яєчників використовували загальноприйняті формули.

Хворі були оглянуті неврологом, ендокринологом, отоларингологом і педіатром.

Комплекс гормонального обстеження дівчат-підлітків включав визначення вмісту в сироватці крові: лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормонів (ФСГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E_2), тестостерону (Т), прогестерону (Пр), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-с) імуноферментним методом (реактиви фірми “Гранум”, Україна); інсуліну (Ін) - радіоізотопним методом на гамалічильнику “Наркотест” (реактиви “ІММУНОТЕСН”, Чехія). Дослідження ліпідного спектру крові: загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), а також глюкози крові (Гл) проводили ферментативними методами.

Розрахунок показника холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), коефіцієнту атерогенності (КА) та індексу інсулінорезистентності (НОМА) проводили за загальноприйнятими формулами.

Для порівняння були використані дані, отримані при обстеженні 44 дівчат із регМЦ того ж віку, з ІМТ та балом розвитку ВСО, які відповідають віковим нормам, із менструальним віком (МВ) до 2 років – 24 дівчини, із МВ 2 роки і більше – 20 дівчат.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням стандартних і спеціалізованих програм методами, які прийняті в медицині та біології (С.С. Плавінський, 2005).

Результати дослідження та їх обговорення. Перший епізод І ОМ найчастіше реєструвався відразу після менархе або через 2-3 місяці після нього (80,9 %), через 4-5 місяців після менархе – лише 9,1 %. Виходячи з чисто клінічного підходу, ми спробували розподілити хворих з даною патологією на групи в залежності від тривалості І ОМ: 1 група – з тривОМ до 2 років, 2 група – з тривОМ 2 роки і більше.

Встановлено, що у більшості обстежених хворих (64,8 %) зріст знаходився в оптимальних межах, що відповідали віку (25-75 центилі). Нормальні значення ІМТ мали тільки 61,1 % пацієток, що вірогідно рідше, ніж у дівчат із ГК (81,3 %; $P_f < 0,05$). Надлишкова маса тіла і ожиріння відмічалися з однаковою частотою, але наявність останнього діагностувалася у кожної десятої хворої, що в 4 рази перевищувало його поширеність серед однолітків із ГК. Надлишкова маса тіла у пацієток 2 групи реєструвалася частіше, ніж у хворих 1 групи (23,1 % проти 9,1 %; $P_f < 0,05$). У дівчат із тривОМ до 2 років у порівнянні з підлітками із більшою тривалістю захворювання більш значущі були такі показники, як обвід талії ($69,3 \pm 1,2$ см проти $74,9 \pm 2,0$ см; $P_f < 0,05$), обвід стегон ($93,2 \pm 1,5$ см проти $100,0 \pm 1,9$ см; $P_f < 0,05$) і співвідношення обвід талії/зріст ($0,43 \pm 0,08$ проти $0,46 \pm 0,01$; $P_f < 0,05$), що за останніми даними вважають найбільш інформативним показником розвитку метаболічного синдрому.

У більшості дівчат із І ОМ (85,3 %) ступінь розвитку вторинних статевих ознак (ВСО) відповідав віковим нормативам, у 12,2 % був знижений (в основному за рахунок слабкого розвитку молочних залоз). Відставання статевого розвитку спостерігалось у 14,1 % дівчат 1 групи та у 9,9 % хворих 2 групи. Порушення послідовності появи ВСО – інвертований пубертат (ІнвП) у пацієток із І ОМ реєструвався частіше, ніж у ГК (28,5 % і 7,6 % відповідно; $P_f < 0,001$). У обстежених 1 групи ІнвП відмічався частіше, ніж у хворих 2 групи (43,7 % і 23,0 % відповідно). При вивченні шкіряних проявів гіперандрогенії встановлено, що у 49,4 % дівчат із І ОМ гірсутизм практично був відсутній (менше 4 балів за шкалою Феррімана-Голвея), незначні його прояви (від 4 до 14 балів) спостерігались у 24 (14,6 %) обстежених, а виражені (більше 15 балів) – у 59 (36,0 %) пацієток. Відмічено, що гірсутизм II-III ступеня (більше 15 балів) спостерігався у 31,5 % хворих із тривОМ до 2 років, а у підлітків із тривОМ більше 2 років його частота підвищувалась до 41,3 %.

Середній вік менархе у хворих на І ОМ склав 13 років 4 місяці \pm 1 місяць, що достовірно перевищує такий у дівчат із ГК (12 років 6 місяців \pm 3 місяці, $P < 0,05$). У хворих із тривОМ до 2 років він був достовірно вищим (13 років 10 місяців \pm 2 місяці), ніж у пацієток із більшою тривОМ (12 років 10 місяців \pm 1 місяць; $P < 0,05$). Пізнє менархе (після 15 років) у підлітків із І ОМ реєструвалось частіше, ніж у дівчат із ГК (17,7 % проти 4,0 %; $P_f < 0,05$).

При проведенні УЗД ОМТ у 45,8 % хворих спостерігалась гіпоплазія матки, і частіше – у дівчат із тривОМ 2 роки і більше (1 гр. – 36,1 % проти 2 гр. – 55,6 %; $P_f < 0,05$). Нормальну структуру яєчників мали 95,1% обстежених, у тому числі і мультифолікулярну, яка відмічалась у 42,5 % пацієток, що для підліткового віку є варіантом норми; персистенція фолікулів спостерігалася лише в поодиноких випадках (4,9 %).

При обстеженні пацієток із І ОМ невропатологом, ендокринологом, отоларингологом, педіатром у 89,9 % з них була виявлена екстрагенітальна патологія. Найбільш часто діагностували порушення нервової системи (84,3 %), серед яких: церебральна ангіодистонія (48,7) вегетативна дисфункція (41,0 %), внутрішньочерепна гіпертензія (23,1 %) і цефалгія напруги (7,7 %). Друге місце займали захворювання внутрішніх органів (76,7 %), серед яких 34,2 % – патологія

травної системи. Порушення ендокринної системи зафіксовані у 73,8 % пацієнток, серед яких у 29,5 % обстежених виявлено дифузний нетоксичний зоб I ступеня, зоб II ступеня у 14,8 %. Патологія ЛОР-органів реєструвалася у 59,4 % пацієнток, частіше – хронічний тонзиліт (36,6 %).

При вивченні клініко-генеалогічних аспектів у дівчат-підлітків із ІОМ відмічено, що у них достовірно частіше, ніж у дівчат із ГК виявлялись родичі із наявністю спадкової обтяженості за порушеннями репродуктивної функції (ПРФ), гінекологічній ендокринозалежній патології, в тому числі і за ПМФ. Вивчення сімейної агрегації ПРФ показало, що успадкування патологічних ознак серед поколінь відбувалося вірогідно частіше ізольовано по материнській лінії, ніж ізольовано по батьківській, або одночасно по материнській та батьківській лініях (рис. 1).

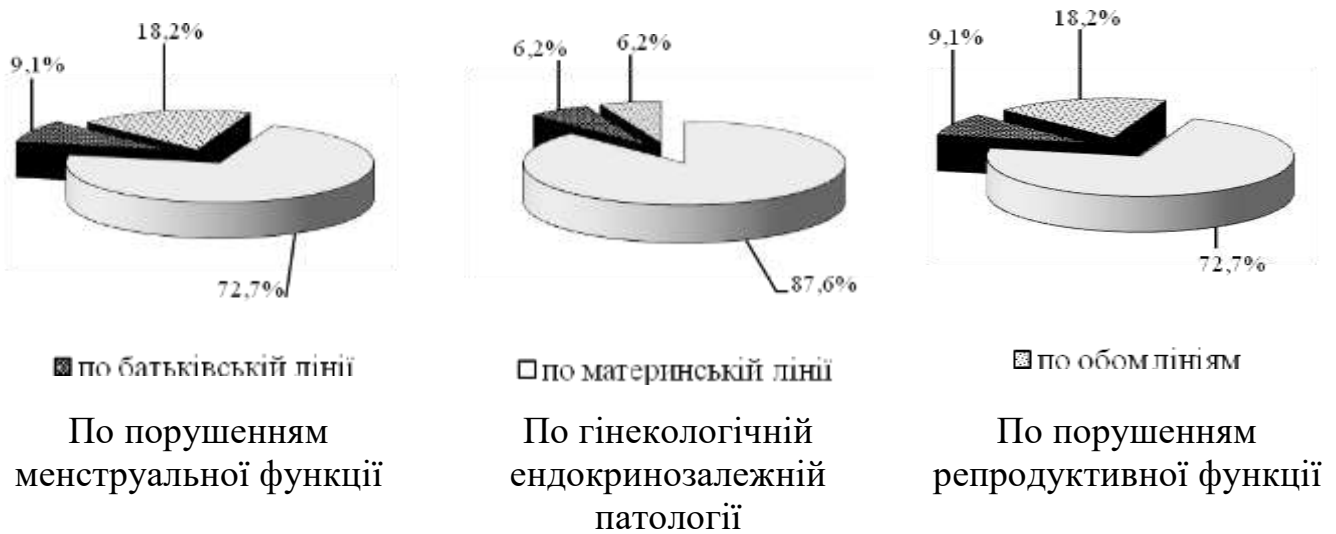


Рис. 1. Частота передачі патологічних ознак по лініях спорідненості у дівчат із первинною олігоменореєю

Встановлено, що у матерів підлітків із ІОМ частіше, ніж у жінок ГК, реєструвалися порушення менструальної і репродуктивної функції (ПМФ – 22,5 % проти 11,8 %; $P_f < 0,05$; ПРФ – 10,9 % проти 2,9 %; $P_f < 0,05$), пізні менархе (15,5 % проти 3,9 %; $P_f < 0,05$), ускладнення вагітності (52,2 %), серед яких частіше мала місце загроза переривання вагітності (37,9 % і 11,7 % відповідно; $P_f < 0,05$), дистрес-синдром новонароджених (21,1 % проти 8,8 %; $P_f < 0,05$), ранній репродуктивний вік матері (до 20 років) на момент народження дитини (25,2 % проти 6,3 %; $P_f < 0,05$).

Виділено найбільш значущі інформативні фактори ризику формування ІОМ у дівчат-підлітків у період пубертату (табл.1).

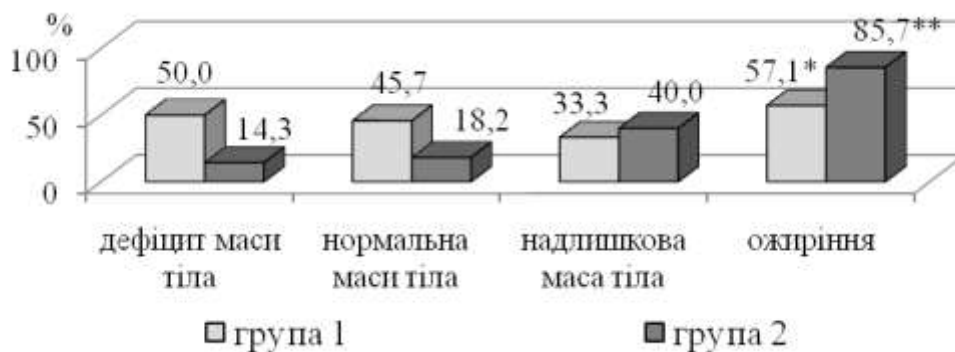
Прогноз виникнення первинної олігоменореї у дівчат-підлітків

Клініко-анамнестичні ознаки, щодо виникнення захворювання	Наявність ознаки	Прогностичний коефіцієнти	Інформативність ознаки
Порушення репродуктивної функції у матері	є немає	+6,8; -0,54	0,4
Ранній репродуктивний вік матері на момент народження дівчини	є немає	+6,02; -0,98	0,66
Загроза переривання вагітності в пренатальному анамнезі	є немає	+5,1; -1,53	0,87
Порушення менструальної функції у матері	є немає	+4,12; -1,26	0,58
Інвертований пубертат	є немає	+7,64; -2,19	1,8
Пізнє менархе у дівчини	є немає	+6,8; -0,74	0,6
Гірсутизм II – III ступеня	є немає	+ 5,8; - 1,63	1,05

Оцінюючи функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у дівчат із ІОМ, виявлено підвищення рівнів ЛГ (1 гр.– $9,37 \pm 0,76$ МО/мл, 2 гр.– $11,47 \pm 1,55$ МО/мл), тестостерону (1 гр.– $2,87 \pm 0,15$ нмоль/л, 2 гр.– $2,94 \pm 0,16$ нмоль/л) і ДГЕА-сульфату (1гр. – $7,28 \pm 1,55$ мкг/мл, 2 гр.– $9,18 \pm 0,67$ мкг/мл) при рівнях ФСГ, ПРЛ та Е₂ у межах норми в обох групах і прогестерону у 1 гр., а у 2 гр.– зниження рівня прогестерону ($2,1 \pm 0,5$ нмоль/л). Для пацієнток із ІОМ характерними були дисгонадотропіємія (дисГНТ) – 54,3 %, частота нормогонадотропіємії складала лише 23,7 %, гіпергонадотропіємія – 12,1 % і лише у 9,4 % підлітків ІОМ виникала та тлі гіпогонадотропіємії. ДисГНТ проявлялась як високими концентраціями ЛГ (1 гр. – у 58,5 % і 2 гр. – у 78,3 % хворих), так і низьким його вмістом (1 гр. – у 19,5 % і 2 гр. – у 4,4 % пацієнток) у поєднанні з нормальним рівнем ФСГ, що свідчить про різні механізми розвитку захворювання. Нормоестрогенія частіше спостерігалась у дівчат 2 гр. (53,3 % проти 36,0 % в 1 гр.; $P_f < 0,02$), в той час як гіпоестрогенія більш характерна для хворих 1 гр. (38,4% і 22,2 % відповідно; $P_f < 0,02$). У підлітків 2 гр. з дефіцитом маси тіла гіперестрогенія реєструвалася частіше у порівнянні з пацієнтками із нормальним ІМТ (42,9 % проти 12,8 %, $P_f < 0,05$). Підвищення рівня Т у 28,0 % обстежених та рівня ДГЕА-с у 59,6 % пацієнток може бути однією з причин виникнення стійкої ОМ вже на першому році після менархе та ризиком формування у них в подальшому синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). На відміну від дорослих жінок, у підлітків із ІОМ не знайдено залежності рівня тестостерону не тільки від тривалості захворювання, але й від ІМТ.

При вивченні особливостей метаболічного статусу встановлено, що загальна частота порушень показників ліпідного спектру складала 52,7 %, а комбіновані

порушення відмічалися у 15,8 % хворих, при цьому зниження ХС ЛПВЩ у 35,3 % випадків співпадало з підвищенням вмісту ТГ, а підйом ЗХС у 19,0 % випадків поєднувався зі збільшення рівня КА. Підвищений КА реєструвався у 22,7 % хворих з надлишковою масою тіла і у 37,5 % підлітків з ожирінням, що вірогідно частіше, ніж при нормальній масі тіла (4,6 %; $P_f < 0,01$). У пацієток із І ОМ із збільшенням ІМТ відмічалось підвищення атерогенної спрямованості ліпідного спектру крові, що підтверджено проведеним кореляційним аналізом (позитивний кореляційний зв'язок середньої щільності між ІМТ і рівнем ТГ ($r = 0,40$; $p < 0,0001$), ІМТ і КА ($r = 0,35$; $p < 0,0001$), а також позитивний кореляційний зв'язок низької щільності між ІМТ і рівнем ЗХС ($r = 0,23$; $p < 0,007$) і негативний зв'язок між ІМТ і ХС ЛПВЩ ($r = - 0,32$; $p < 0,001$)). Середній рівень інсуліну у крові пацієток 1 і 2 груп був достовірно вищим, ніж у здорових дівчат, але не відрізнялися між собою. Таку гіперінсулінемію у підлітків можна пояснити тим, що в періоді пубертату відмічається фізіологічне підвищення продукції інсуліну. Частота підвищеного рівня інсуліну реєструвалася у 25,0 % хворих 1 гр. та у 17,5 % підлітків 2 гр.. Встановлено, що при ожирінні у хворих 1 гр. гіперінсулінемія діагностувалася вірогідно частіше, ніж при нормальній масі тіла (50,0 % і 19,4 % відповідно, $P_f < 0,05$), а також у 25,0 % з дефіцитом і у 20,0 % пацієток при надлишковій масі тіла. У 57,4 % дівчат 2 гр. підвищений рівень інсуліну також реєструвався при ожирінні у порівнянні з іншими показниками маси тіла. Вміст глюкози в крові обстежених не виходив за межі нормативних показників, але середні значення інсулінорезистентності (індексу НОМА) у пацієток 1 гр. ($4,1 \pm 0,3$) були достовірно вищими, ніж у дівчат ГК ($2,6 \pm 0,2$) і 2 гр. ($3,1 \pm 0,3$). Найчастіше високий індекс НОМА (більше 3,5 у.о.) реєструвався у пацієток 1 гр., ніж у дівчат 2 гр. (46,7 % проти 31,4 %, $P_f < 0,05$) та залежав від ІМТ (рис.2).



* - $P_f < 0,03$ – у порівнянні з дефіцитом і нормальною масою тіла у хворих 2 групи;
 ** - $P_f < 0,01$ – у порівнянні з дефіцитом, нормальною і надлишковою масою тіла у дівчат 2 групи

Рис. 2. Частота підвищеного індексу НОМА при різній масі тіла у хворих із первинною олігоменореєю

Встановлено, що у дівчат 1 групи інсулінорезистентність при різних показниках маси тіла достовірних відмінностей не мала. В той же час у пацієток

2 гр. підвищення індексу НОМА реєструвалось у 2 рази частіше при ожирінні, ніж при надлишкової масі тіла (85,7 % і 40,0 % відповідно, $P_f < 0,03$), а у порівнянні з нормальною масою тіла і її дефіцитом – у 5 разів частіше (16,3 % і 85,7 % відповідно, $P_f < 0,001$).

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що у пацієток 1 групи були відсутні кореляційні зв'язки між Ін, індексом НОМА й ІМТ, показниками ліпідного спектру, рівнями ПРЛ, E_2 та Т. У пацієток 2 групи були виявлені достовірні кореляційні зв'язки: позитивний зв'язок середньої щільності між Ін та ІМТ, індексом НОМА та ІМТ, між Ін і рівнем ТГ, між Ін і КА, Ін і ПРЛ; і між Ін та E_2 , а також негативний зв'язок середньої щільності між Ін і ХС ЛПВЩ і між індексом НОМА і ХС ЛПВЩ (рис.3).

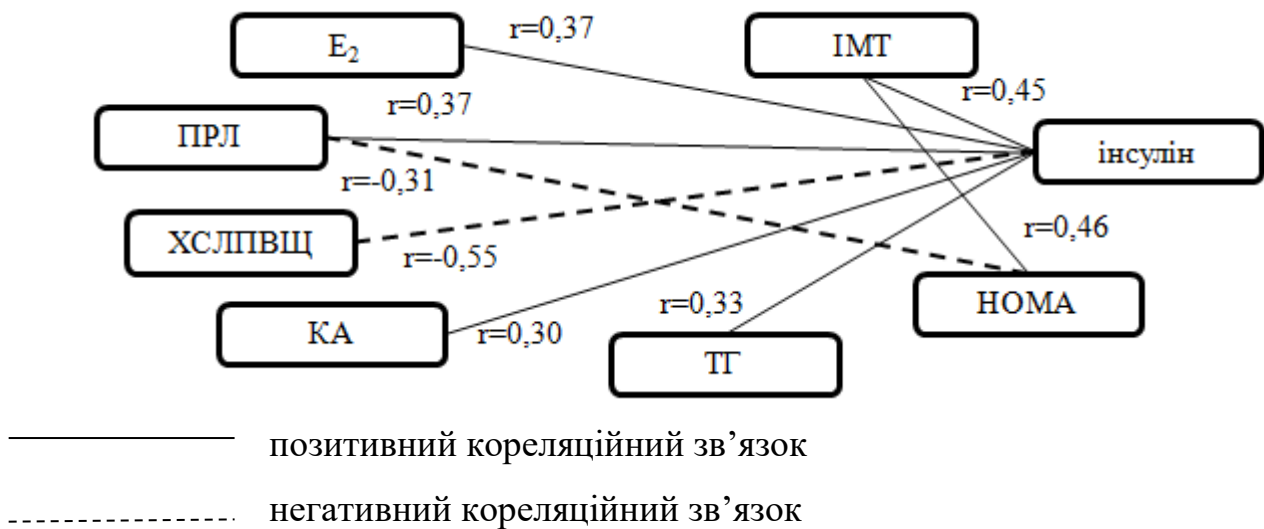


Рис. 3. Кореляційні зв'язки між показниками вмісту інсуліну, показниками ліпідного спектру та ІМТ у хворих з тривалістю первинної олігоменореї 2 роки і більше

Наявність таких кореляційних зв'язків відображає неспроможність гіпофізарно-яєчникової системи. Так, при існуванні І ОМ протягом перших 1,5-2 років після менархе функціональні зв'язки між гормонами гіпофіза, яєчників і метаболічними показниками ще не сформовані, а з'являються вони лише через 2 роки після появи менструацій.

Для підтвердження ролі гормонально-метаболічних порушень у формуванні І ОМ проведено розрахунок відношення шансів (ВШ) у пацієток 1 і 2 груп та встановлено, що незалежно від тривалості І ОМ велику роль відіграють підвищення рівнів ЛГ (ВШ 8,5; ДІ 3,65-17,92) і тестостерону (ВШ 5,88; ДІ 2,04-14,3). На розвиток І ОМ у 1 гр. пацієток додатково впливає наявність інсулінорезистентності (ВШ 2,4; ДІ 1,04-5,58), гіпоестрогенії (ВШ 4,53; ДІ 1,92-9,8), а при більш тривалому існуванні захворювання – зниження рівня ФСГ (ВШ 2,78; ДІ 1,30-5,66).

Для оцінки ефективності різних методів лікування проведено клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження у 126 хворих із І ОМ, яких було розподілено методом рандомізації на 2 групи: І - основна (ОГ, n = 64), які крім

базисної терапії додатково отримували розроблений нами удосконалений комплекс, II - група порівняння (ГП, n = 62), що отримували лише традиційну, загальноприйнятую терапію згідно рекомендованих протоколів Наказу МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні". Відсутність вірогідних відмінностей між групами обстежених за віком, ІМТ, своєчасним менархе, відсутністю або наявністю вираженого гірсутизму, ультразвуковими параметрами матки і яєчників свідчить про їх репрезентативність, а отже можливість використання в подальшому для об'єктивної оцінки відмінностей у ефективності різних схем застосованої терапії в групах.

Основну стратегію розробки підходів до лікування дівчат-підлітків із І ОМ, які були включені в основну групу, визначала необхідність корекції порушень гормонально-метаболічного стану і зниження проявів гіперандрогенії. Для цього було запропоновано до комплексу загальноприйнятої терапії додатково включати, дієтотерапію і препарати, які містять спіронолактон і метформін. Спіронолактон призначали по 25 мг 2 рази на добу протягом 10 діб із 2 повторними курсами з 16-го дня менструального циклу (із урахуванням антиандрогенної та естрогеноподібної дії). Дівчатам, які мали підвищення ІМТ, порушення ліпідного обміну та інсулінорезистентність, застосовували метформін по 500 мг 2 рази на добу протягом 3 місяців, а також низькокалорійну дієту.

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 регулярних менструацій на тлі проведеної терапії та збереження їх упродовж 12 місяців, незадовільним – збереження І ОМ.

Встановлено, що у дівчат-підлітків основної групи з різною тривалістю І ОМ як через 3 місяця від початку лікування, так і через 1 рік встановлення регулярного МЦ його ефективність реєструвалась практично з однаковою частотою. Регулярні менструації після застосування терапії як в основній групі ($30,25 \pm 3,1$ діб і тривалістю $4,5 \pm 0,6$ діб), так і у групі порівняння ($29,22 \pm 2,2$ діб і тривалістю $4,2 \pm 0,5$ діб) не відрізнялись.

У пацієнток ОГ, як і у хворих із ГП, з тривалістю І ОМ до 2 років через 3 місяці після лікування частота нормогонадотропіємії зросла майже в 2 рази, а частота нормоестрогенії, нормального рівня ПРЛ, тестостерону, інсуліну, а також нормальні показники коефіцієнту атерогенності та індексу НОМА не мали вірогідних відмінностей від підлітків групи порівняння. А у хворих основної групи з тривалістю І ОМ 2 роки і більше через 3 місяці після лікування знизилась частота інсулінорезистентності (20,0 % проти 4,8 % ; $P < 0,05$) та в 2 рази знизилась частота підвищеного рівня тестостерону (31,0 % проти 14,3 %), на відміну від дівчат із ГП, а частота нормоестрогенії, нормального рівня ПРЛ, інсуліну і нормальні показники КА не мали вірогідних відмінностей від дівчат ГП.

Отримані дані свідчать про високу ефективність лікування лише у тому випадку, коли воно було розпочато у максимально ранні строки від моменту виникнення захворювання. Зниження ефективності лікування у дівчат ГП із тривалістю І ОМ 2 роки і більше, на наш погляд, може бути обумовлено тим фактом, що у деяких з них із збільшенням тривОМ починає формуватися СПКЯ, про

що свідчать підвищення частоти гірсутизму II ст. (28,0 % і 16,8 %, $P_f < 0,05$), збільшення площі яєчників більше 5,0 см² (8,3 % і 2,3 %, $P_f < 0,05$) на тлі підвищеного рівня тестостерону у хворих цієї групи.

Результати дослідження показали, що покращення розмірів матки відбувалось поступово і, незважаючи на більш позитивну динаміку у дівчат основної групи з тривалістю існування I OM до 2 років, середні показники об'єму тіла матки навіть в цій групі через рік від початку лікування були меншими, ніж у дівчат із регулярним МЦ (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка розмірів матки у дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю при застосуванні різних комплексів лікування, $M \pm m$

Ознаки		Основна група		Група порівняння		ГК з МВ до 2 років
		З тривалістю I OM до 2 років				
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Матка	Довжина, мм	41,2±0,98	43,6±0,9	41,0±1,0	43,2±0,8	43,9±1,0
	Товщина, мм	27,97±0,8	29,0±0,5	27,3±0,63	28,4±0,6	28,9±0,7
	Ширина, мм	39,9±0,94	40,3±0,7	39,9±0,9	40,2±0,6	40,7±0,9
	Об'єм, см ³	24,3±1,7	27,1±1,5	23,1±1,6 ¹⁾	26,3±1,5	27,8±1,6
		З тривалістю I OM 2 роки і більше				ГК з МВ 2 роки і більше
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Матка	Довжина, мм	43,0±0,8	44,7±0,7	42,4±1,0	44,2±0,6	47,6±0,7
	Товщина, мм	29,8±0,7 ²⁾	30,6±0,5 ²⁾	30,3±0,8 ²⁾	30,8±0,5 ²⁾	32,0±0,3
	Ширина, мм	40,4±0,7 ²⁾	41,9±0,6 ²⁾	41,6±0,9 ²⁾	41,7±0,6 ²⁾	45,7±0,6
	Об'єм, см ³	26,9±1,6 ²⁾	30,4±1,1 ²⁾	28,5±1,7 ²⁾	30,1±1,1 ²⁾	37,1±0,1

Примітка: 1) $P < 0,05$ у порівнянні з дівчатами із регулярним МЦ і МВ до 2 років;

2) $P < 0,05$ у порівнянні з дівчатами із регулярним МЦ і МВ 2 роки і більше.

Встановлено, що через рік після початку лікування частота гіпоплазії матки у пацієнок із тривОМ до 2 років як в основній групі, так у групі порівняння, зменшилась у 2 рази (37,9 % проти 17,2 %, $P_f < 0,05$). У дівчат же із більшою тривОМ частота гіпоплазії матки в основній групі знизилась у 2 рази (53,3 % проти 26,7 %, $P_f < 0,05$), а у пацієнок, які отримували традиційну терапію спостерігалась лише тенденція до її зменшення.

ВИСНОВКИ

1. Первинна олігоменорея займає одне з провідних місць серед порушень менструальної функції у дівчат-підлітків та складає 7,6 % серед гінекологічної захворюваності, що свідчить про необхідність удосконалення лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на своєчасну корекцію у них порушень репродуктивного та соматичного здоров'я.

2. Прогностично значущими факторами ризику виникнення стійкої олігоменореї є інвертований пубертат (прогностичний коефіцієнт - ПК=7,2), пізні менархе (ПК=6,8), гірсутизм II-III ступеня (ПК=5,8), народження матерями віком до 20 років (ПК=6,02), обтяжений перинатальний анамнез – загроза переривання вагітності (ПК=5,1), порушення у матерів менструальної (ПК=4,12) і репродуктивної функцій (ПК= 6,8), що повинно враховуватись при перших епізодах захворювання та необхідності раннього лікування з метою корекції соматичного здоров'я та гормональних порушень.

3. В етіопатогенезі первинної олігоменореї відіграє значну роль супутня хронічна екстрагенітальна патологія, на яку страждала абсолютна більшість (89,9 %) дівчат-підлітків: неврологічні порушення (84,3 %), захворювання внутрішніх органів (76,7 %), дифузний нетоксичний зоб I (29,5 %) та II ступеня (14,8 %) та патологія ЛОР-органів (59,4 %).

Обтяжений соматичний анамнез негативно впливає на формування органів репродуктивної системи, що проявлялось у порушенні послідовності появи вторинних статевих ознак у порівнянні зі здоровими дівчатами (29,1 % і 4,0 % відповідно; $P < 0,05$) та наявності у більш ніж половини із них гіпоплазії матки (56,2 %).

4. Аналіз родоводів, проведений у сім'ях підлітків з первинною олігоменореєю, показав значущу роль спадкових факторів у формуванні даного захворювання, про що свідчить наявність патологічних ознак у 30,0 % пацієнток. Успадкування патологічних ознак відбувається у більшості випадків по материнській лінії (72,7 %), значно рідше по батьківській лінії (9,1 %), а також по обом лініям (18,2 %).

5. В основі первинної олігоменореї лежать ендокринні порушення, характерною рисою яких є дисгонадотропіємія, що проявляється як високими концентраціями ЛГ (78,3 %), так і низьким його вмістом у кожній п'ятої пацієнтки у поєднанні з нормальним або зниженим рівнем ФСГ, що свідчить про різні механізми розвитку захворювання та може бути наслідком недостатності дії яєчникової або гіпоталамо-гіпофізарної системи. При цьому, у кожній четвертій хворій при наявності клінічних ознак гіпоестрогенії виявлявся підвищений рівень естрадіолу в крові, що може бути проявом первинної недостатності яєчників із втратою їх чутливості до дії гонадотропних гормонів.

У дівчат-підлітків при первинній олігоменореї на тлі порушень взаємозв'язку гонадотропних та статевих гормонів у 13,9 % ($P < 0,02$) пацієнток встановлено підвищення вмісту в крові тестостерону і дегідроепіандростерона сульфату, що свідчить про ризик формування у них в подальшому синдрому полікістозних яєчників.

6. Вивчення вуглеводного та ліпідного спектру крові у дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю показало, що вміст глюкози в крові обстежених не виходив за межі нормативних показників, але середні значення інсулінорезистентності у них були достовірно вищими ($4,10 \pm 0,3$), ніж у здорових дівчат ($2,65 \pm 0,16$) та залежали від показників індексу маси тіла, а саме: підвищення інсулінорезистентності реєструвалося у 2 рази частіше при ожирінні, ніж при надлишкової масі тіла (85,7 % і 40,0 % відповідно, $P < 0,03$). Наявність позитивного

кореляційного зв'язку між рівнем інсуліну та показником індексу маси тіла ($r=0,45$, $p<0,0001$), величиною інсулінорезистентності та індексом маси тіла ($r=0,46$, $p<0,0001$) свідчить, що інсулінорезистентність у хворих із тривалістю первинної олігоменореї 2 роки і більше може набувати патологічного характеру.

7. Індивідуальний аналіз рівнів ліпідного спектру крові у дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю показав, що загальна частота порушень його показників склала 52,7 %, при цьому зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності у 35,3 % випадків співпадало з підвищенням вмісту тригліцеридів, а підйом загального холестерину у 19,0 % обстежених поєднувався зі збільшенням рівня коефіцієнту атерогенності.

Підвищений рівень коефіцієнту атерогенності реєструвався у кожній третій хворій з надлишковою масою тіла і у 40,0 % пацієток із ожирінням (позитивний зв'язок середньої щільності між рівнем інсуліну і коефіцієнтом атерогенності – $r=0,30$, $p<0,001$), що вказує на необхідність проведення корекції атерогенної спрямованості ліпідного спектру крові у всіх хворих з даною патологією вже в період пубертату.

8. Застосування запропонованого удосконаленого комплексу негормонального лікування у порівнянні з використанням традиційної терапії при тривалості первинної олігоменореї до 2 років забезпечує підвищення частоти нормалізації менструальної функції через 3 місяці у 90,3 % хворих проти 78,0 %, а через 1 рік – у 80,0 % проти 73,1 %. При збільшенні тривалості первинної олігоменореї підвищення частоти відмінних результатів лікування відмічено через 3 місяці у 79,3 % пацієток проти 58,9 %, а через рік – до 69,8 % проти 51,4 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення виникнення первинної олігоменореї у дівчат-підлітків розроблено прогностичні таблиці. Найбільш несприятливими факторами є: інвертований пубертат (порушення послідовності появи вторинних статевих ознак), пізні менархе (після 15 років), гірсутизм II-III ступеня за шкалою Феррімана-Голвея (більше 15 балів), порушення у матері менструальної і репродуктивної функцій, вік матері до 20 років на момент народження дівчинки. Поєднання зазначених факторів ризику свідчить про високий ризик формування даного порушення менструальної функції.
2. Дівчата-підлітки з первинною олігоменореєю, які мають в анамнезі супутні екстрагенітальні захворювання, такі як патологія нервової системи, внутрішніх органів, а саме функціональні розлади біліарного тракту, дифузний нетоксичний зоб I і II ступеня, захворювання ЛОР-органів, а саме хронічний тонзиліт, повинні бути віднесені до групи ризику розвитку даного порушення менструальної функції та потребують диспансерного нагляду не лише дитячого гінеколога, а й суміжних спеціалістів.
3. З метою профілактики порушень вуглеводного та ліпідного обмінів пацієнтки з первинною олігоменореєю потребують визначення у них в крові рівнів глюкози, інсуліну, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої щільності і коефіцієнту атерогенності з метою виявлення атерогенної спрямованості вже у підлітковому віці.

4. Для встановлення патогенетичних ланок ураження системи гіпофіз-яєчника у дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю рекомендовано визначення рівнів гонадотропних (ЛГ, ФСГ), статевих гормонів (естрадіол, прогестерон), а також андрогенів (тестостерону, дегідроепіандростерона сульфату) для своєчасного виявлення перших ознак початку формування синдрому полікістозних яєчників.

5. Для підвищення ефективності лікування первинної олігоменореї у підлітків рекомендується розроблений удосконалений комплекс негормонального лікування, який включає: вітамін Є (альфатокоферола ацетат) у дозі 200 мг, що вводиться шляхом фонофорезу на низ живота № 10; фолієву кислоту в дозі 1 мг 3 рази на добу протягом 1 місяця; глутамінову кислоту в дозі 25 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця; гомеопатичний препарат, що містить *Agnus castus*, *Pulsatilla D3*, *Rosmarini officianlis D2*, *Apis mellifica D3*, по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 3 місяців; спіронолактон у дозі 25 мг 2 рази на добу (у 16.00 та 20.00) протягом 10 днів 3 курси, починаючи з 16-го дня менструального циклу; метформін у дозі 500 мг 2 рази на добу, переважно після обіду та ввечері, протягом 2 місяців з наступним проведенням контрольного клініко-лабораторного обстеження.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Левенец С.А. Гормонально-метаболический статус у девочек-подростков с первичной олигоменореей на фоне оптимальной массы тела и ее дефицита [Текст] / С.А. Левенец, Н.А. Удовикова // Укр. журн. дитячої ендокринології. – 2013. – №2. – С. 5-8. *Автор систематизувала отримані результати, провела обробку і забезпечила оформлення статті*

2. Удовикова Н.А. Перинатальный анамнез девочек-подростков с первичной олигоменореей и особенности функции репродуктивной системы у их матерей [Текст] / Н.А. Удовикова // Перинатология та педіатрія. – 2014. – № 2. – С. 101-104. *Автор самостійно провела клінічне обстеження хворих, збирання катамнестичних даних, систематизувала отримані результати, провела обробку і аналіз одержаних даних, написала розділи статті і висновки.*

3. Деменкова І.Г. Роль спадковості у виникненні первинної олігоменореї [Текст] / І.Г. Деменкова, Н.О. Удовікова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 2 (16). – С. 97-99. *Автор систематизувала отримані результати, провела обробку і аналіз одержаних даних, написала основні розділи статті і висновки.*

4. Удовикова Н.А. Частота и характер экстрагенитальной патологии у девочек-подростков с первичной олигоменореей [Текст] / Н.А. Удовикова // Перинатология та педіатрія. – 2015. – № 4 (64). – С. 111-113. *Автор самостійно провела клінічне обстеження хворих, систематизувала отримані результати, провела обробку і аналіз одержаних даних, написала основні розділи статті і висновки.*

5. Удовікова Н.О. Особливості рівнів статевих гормонів у дівчаток-підлітків із первинною олігоменореєю [Текст] / Н.О. Удовікова // Здоров'я жінки. – 2016. – № 3 (109). – С. 138-140. *Автор провела клінічне обстеження хворих, систематизувала отримані результати, провела обробку і аналіз одержаних даних, написала розділи статті і висновки.*

6. Удовікова Н.О. Гонадотропна функція гіпофіза при первинній олігоменореї в дівчаток-підлітків [Текст] / Н.О. Удовікова // Український журнал дитячої ендокринології. – 2016. – № 1 (17). – С. 31-35. *Автор систематизувала отримані результати, провела обробку і аналіз одержаних даних, надала їм інтерпретацію, написала основні розділи статті і висновки.*

7. Удовікова Н.О. Ефективність лікування дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю [Текст] / Н.О. Удовікова // Укр. журн. дитячої ендокринології. – 2016. – №4. – С. 28-32. *Автор провела клінічне обстеження хворих, систематизувала отримані результати, провела обробку і забезпечила оформлення статті, написала основні розділи і висновки.*

8. Левенець С.О. Спосіб прогнозування виникнення первинної олігоменореї у дівчат-підлітків [Текст] / С.О. Левенець, Н.О. Удовікова // Інформ. бюл. : дод. до «Журн. НАМНУ». – 2015. – Вип. 39. – С. 115-116.

9. А.с. № 65781, UA. Схеми асоціації між об'ємом матки, станом її кровозабезпечення та гормонально-метаболічними показниками у дівчат-підлітків із гіпоменструальним синдромом [Текст] / Т.А. Начьотова, Н.О. Удовікова, С.В. Новохатська (UA). – заяв.29.03.16; опубл. 31.05.16.

АНОТАЦІЯ

Удовікова Н.О. Оптимізація діагностики та тактики лікування первинної олігоменореї у дівчат-підлітків. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». – Київ, 2017.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної наукової задачі - підвищенню ефективності лікування дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю на основі визначення факторів ризику, клінічних, гормональних і метаболічних особливостей шляхом розробки науково обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів.

В роботі на основі комплексного обстеження дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю встановлено, що основними патогенетичними ланками розвитку первинної олігоменореї є порушення взаємовідносин гонадотропних та статевих гормонів із переважанням дисгонадотропіємії, що проявляється високими рівнями лютеїнізуючого гормону на тлі нормальних або знижених концентрацій фолікулостимулюючого гормону, низькою естрогенною насиченістю та підвищеними рівнями тестостерону. Доведено, що у більшості дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю розвивається інсулінорезистентність вже з початку захворювання, а із збільшенням тривалості даної патології зростає частота атерогенної спрямованості ліпідного спектру крові. Встановлено, що при тривалості первинної олігоменореї протягом 2 років і більше збільшується частота клініко-гормональних ознак, характерних для синдрому полікістозних яєчників, що формується, та обґрунтована необхідність проведення лікувальних заходів.

Відзначено значущу роль спадкових факторів у формуванні даного захворювання та встановлено, що в етіопатогенезі первинної олігоменореї відіграє

значну роль супутня хронічна екстрагенітальна патологія, на яку страждала абсолютна більшість дівчат-підлітків.

Визначено найбільш інформативні прогностичні критерії щодо виникнення первинної олігоменореї у дівчат-підлітків (інвертований пубертат, пізнє менархе, гірсутизм II-III ступеня, обтяжений перинатальний анамнез, вік матері до 20 років на момент народження дівчинки, порушення у матерів менструальної і репродуктивної функцій) і формування груп ризику для проведення первинної профілактики.

Для підвищення ефективності лікування первинної олігоменореї у дівчат-підлітків рекомендується застосовувати розроблений удосконалений комплекс негормонального лікування, який включає вітамін Є, фолієву кислоту, глутамінову кислоту, гомеопатичні препарати, спіронолактон, а при наявності метаболічних порушень метформін. Показана його ефективність у порівнянні з використанням традиційної терапії, особливо при тривалості первинної олігоменореї до 2 років, що забезпечує підвищення частоти нормалізації менструальної функції через 1 рік у 80,0 % проти 73,1 %.

Ключові слова: дівчата-підлітки, первинна олігоменорея, фактори ризику, гормональний статус, вуглеводний обмін, ліпідний спектр, лікування, профілактика.

АННОТАЦІЯ

Удовикова Н.А. Оптимизация диагностики и тактики лечения первичной олигоменореи у девушек-подростков. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». - Киев, 2017.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной научной задачи – повышению эффективности лечения девочек-подростков с первичной олигоменореей на основании определения факторов риска, клинических, гормональных и метаболических особенностей путем разработки научно обоснованных лечебно-профилактических мероприятий.

В диссертации на фоне комплексного обследования девушек-подростков с первичной олигоменореей установлено, что основными патогенетическими звеньями развития данного заболевания являются нарушения взаимоотношений гонадотропных и половых гормонов с преобладанием дисгонадотропинемии, что выражается повышением уровня лютеинизирующего гормона на фоне нормальной или сниженной концентрации фолликулостимулирующего гормона, низкой эстрогенной насыщенностью и повышением уровня тестостерона. Доказано, что у большинства пациенток с первичной олигоменореей уже с самого начала заболевания развивается инсулинорезистентность, а при более длительном течении данной патологии возрастает частота атерогенной направленности липидного спектра крови. Установлено, что при длительности первичной олигоменореи в течение 2 лет и более увеличивается частота клинико-гормональных признаков, характерных для формирующегося синдрома поликистозных яичников, и обоснована необходимость проведения лечебных мероприятий.

Для повышения эффективности лечения первичной олигоменореи у девушек-подростков рекомендовано применение разработанного усовершенствованного

комплекса негормональной терапии, который включает витамин Е, фолиевую кислоту, глутаминовую кислоту, гомеопатические препараты, спиронолактон, а при наличии метаболических нарушений – метформин. Показана его эффективность по сравнению с использованием традиционного комплекса лечения, особенно при длительности первичной олигоменореи до 2 лет, что обеспечивает повышение частоты нормализации менструальной функции через 1 год до 80,0% против 73,1%.

Расширены современные представления об участии наследственных факторов в формировании данного заболевания и установлено, что в этиопатогенезе первичной олигоменореи значительную роль играет сопутствующая экстрагенитальная патология, которая регистрировалась у абсолютного большинства девушек-подростков. Отмечено негативное влияние отягощенного соматического анамнеза на формирование органов репродуктивной системы, что проявлялось в нарушении последовательности появления вторичных половых признаков, по сравнению со здоровыми девушками, и наличии гипоплазии матки у большей половины из них.

Определены наиболее информативные прогностические критерии относительно возникновения первичной олигоменореи у девушек-подростков (инвертированный пубертат, позднее менархе, гирсутизм II-III степени, отягощенный перинатальный анамнез, возраст матери до 20 лет на момент рождения девочки, нарушения у матерей менструальной и репродуктивной функций) и формирование групп риска, которым необходимо проведение первичной профилактики. Отмечено, что пациентки с первичной олигоменореей, имеющие в анамнезе такие сопутствующие экстрагенитальные заболевания, как патология нервной системы, внутренних органов (чаще функциональные расстройства билиарного тракта), эндокринной системы (диффузный нетоксичный зоб I и II степени), заболевания ЛОР-органов, а именно хронический тонзиллит, должны относиться к группе риска по развитию данного нарушения менструальной функции и находиться под диспансерным наблюдением не только детского гинеколога, но и смежных специалистов.

Показано, что с целью профилактики нарушений углеводного и липидного обменов девушки-подростки с первичной олигоменореей требуют определения у них в крови уровня глюкозы, инсулина, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности и коэффициента атерогенности с целью выявления атерогенной направленности уже в подростковом возрасте.

Ключевые слова: девушки-подростки, первичная олигоменорея, факторы риска, гормональный статус, углеводный обмен, липидный спектр, лечение, профилактика.

ANNOTATION

Udovikova N.A. Optimization of Primary Oligomenorrhea of Adolescent Girls Diagnostics and Treatment Tactics. - Manuscript.

Dissertation in support of a degree of Candidate of Medicine in the speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynaecology. SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine”. – Kyiv, 2017.

The Dissertation Research is dedicated to the solution of the actual scientific problem – to increase the efficiency of treatment of adolescent girls with primary oligomenorrhea on the ground of specification of risk factors, clinical, hormonal and metabolic peculiarities by the way of developing the evidence-based curative and preventive activities.

In the Dissertation, against the complete physical examination of adolescent girls with primary oligomenorrhea, it is determined that it is the failure of intercourses of gonadotropic and sex hormones with disgonadotropinemia domination that appears to be the major pathogenetic links of the development of the disease and is shown by the high level of luteinizing hormone, low estrogenic concentration and increase in testosterone. It is proved that most patients with primary oligomenorrhea has insulin resistance right from the disease onset, and the atherogenic tendency of blood lipids increases when this pathology has a longer clinical course. It is determined that when the primary oligomenorrhea protracts for 2 years or longer the frequency of clinical and hormonal evidences increases what is definitive to the polycystic ovary syndrome in formation and, thus, the necessity of curative measures is substantiated.

To increase the efficiency of treatment of primary oligomenorrhea of adolescent girls it is recommended to administer the improved complex of non-hormonal therapy that includes vitamin E, folic acid, glutamine acid, homeopathic medicines, spironolactone, and metformin, if metabolic disorders are indicated. Its efficiency is shown in comparison with the administration of the conventional complex, especially if the primary oligomenorrhea protracts less than 2 years, and that provides the increase of frequency of menstrual function normalization up to 80.0% vs 73.1% after a year.

Current insights on the participation of hereditary factors in this disease formation are broadened and it is determined that the concomitant extragenital pathology registered at the majority of adolescent girls plays the critical role in the aetiopathogenesis of primary oligomenorrhea.

It is determined that somatic anamnesis record negatively influences the formation of reproductive system organs that was evident in the missequencing of secondary sex characters, in comparison with healthy girls, and in the fact that more than half of them had uterus hypoplasia.

The most informative-bearing prognostic indices relative to the primary oligomenorrhea of adolescent girls genesis are determined (reverse puberty, late menarche, II-III degree hirsuties, mother's age up to 20 by the moment of a girl's birth, burdened perinatal anamnesis, mothers' menstrual and reproductive functions disorders) and to the formation of risk groups that needs primary preventive measures. It is marked that patients with primary oligomenorrhea who has in their anamnesis such concomitant extragenital diseases as pathologies of nervous system, internals (more often functional disorders of billiard tract), endocrine system (I and II degree diffusive nontoxic goiter), diseases of ENT-organs, viz chronic tonsillitis, must be referred to the risk group of the development of this disorder of menstrual function and be under the dispensary observation of not only pediatric gynecologist but allied specialists as well.

It is demonstrated that, for the purpose of preventive care of carbohydrate and lipid metabolism disorders, the following should be determined in blood of adolescent girls with primary oligomenorrhea to elicit the atherogenic trend as early as in teenage years:

levels of glucose, insulin, total cholesterol, triglycerids, cholesterol of lipoproteids of high density and atherogenicity coefficient.

Key words: adolescent girls, primary oligomenorrhea, risk factors, hormonal status, carbohydrate metabolism, lipid profile, treatment, preventive measures.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСО	-	вторинні статеві ознаки
ВШ	-	відношення шансів
Гл	-	глюкоза
ГК	-	група контролю
ГП	-	група порівняння
ДГЕА-с	-	дегідроепіандростерона сульфат
ДисГНТ	-	дисгонадотропіємія
ЗХС	-	загальний холестерин
І	-	інформаційна міра Кульбака
ІМТ	-	індекс маси тіла
Ін	-	інсулін
ІР	-	інсулінорезистентність
І ОМ	-	первинна олігоменорея
КА	-	коефіцієнт атерогенності
КВ	-	кістковий вік
ЛГ	-	лютеїнізуючий гормон
МВ	-	менструальний вік
МЦ	-	менструальний цикл
НОМА	-	індекс інсулінорезистентності
ОГ	-	основна група
ОС	-	обвід стегон
ОТ	-	обвід талії
ПК	-	прогностичний коефіцієнт
ПМФ	-	порушення менструальної функції
Пр	-	прогестерон
ПРЛ	-	пролактин
ПРФ	-	порушення репродуктивної функції
СПКЯ	-	синдром полікістозних яєчників
Т	-	тестостерон
ТГ	-	тригліцериди
тривОМ	-	тривалість первинної олігоменореї
УЗД ОМТ	-	ультразвукове дослідження органів малого таза
ХСЛПВЩ	-	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХСЛПНЩ	-	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
Е ₂	-	естрадіол