

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ»**

На правах рукопису

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

Дисертація

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

**Науковий керівник
Левенець Софія Олександрівна,
доктор мед. наук, професор**

Харків – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ I. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ (Огляд літератури).....	13
1.1. Етіологія і патогенез олігоменореї у дівчат-підлітків.....	13
1.2 Сучасні методи лікування дівчат із олігоменореєю.....	26
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	33
РОЗДІЛ III КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ПЕРВИННОЮ ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ	40
3.1. Клінічна характеристика обстежених дівчат із первинною олігоменореєю.....	40
3.2. Особливості перинатального та генеалогічного анамнезу хворих із первинною олігоменореєю.....	51
3.3. Фактори ризику виникнення первинної олігоменореї.....	57
РОЗДІЛ IV. СТАН ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ПЕРВИННОЮ ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ.....	64
4.1. Стан гонадотропної та пролактинсинтезуючої функції гіпофіза у хворих із первинною олігоменореєю.....	64
4.2 Особливості вмісту статевих гормонів та дегідроепіандростерона сульфату у дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю.....	69
РОЗДІЛ V. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ФОРМУВАННІ ПЕРВИННОЇ ОЛІГОМЕНОРЕЇУ ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ.....	78
РОЗДІЛ VI. ОБРУНТУВАННЯ, РОЗРОБКА ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ УДОСКОНАЛЕНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ПЕРВИННОЮ ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ.....	91
АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	104

ВИСНОВКИ.....	122
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	127

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

БРВСО	-	бал розвитку вторинних статевих ознак
ВА	-	вторинна аменорея
ГА	-	гіперандрогенія
ГіперГнТ	-	гіпергонадотропінемія
ГіпоГнТ	-	гіпогонадотропінемія
ГнРГ	-	гонадотропін-релізінг-гормон
ГМС	-	гіпоменструальний синдром
ГК	-	група контролю
ГіперПРЛ	-	гіперпролактинемія
ДГЕА-с	-	дегідроепіандростерона сульфат
ДисГн	-	дисгонадотропінемія
ДНК	-	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕЕГ	-	електроенцефалографія
ER	-	рецептори естрогенів
ЕКГ	-	електрокардіограма
E ₂	-	естрадіол
ЗХС	-	загальний холестерин
ІМТ	-	індекс маси тіла
Ін	-	інсулін
ІР	-	інсулінорезистентність
КА	-	коефіцієнт атерогенності
КВ	-	кістковий вік
ЛГ	-	лютеїнізуючий гормон
МВ	-	менструальний вік
НормоГнТ	-	нормогонадотропінемія
ОМ	-	олігоменорея
І ОМ	-	первинна олігоменорея

ОМТ	-	органи малого таза
ОТ/ОБ	-	обвід талії/обвід стегон
Пр	-	прогестерон
ПВ	-	паспортний вік
ПК	-	прогностичний коефіцієнт
ПМФ	-	порушення менструальної функції
ПНЯ	-	первинна недостатність яєчників
ПРЛ	-	пролактин
РегМЦ	-	регулярний менструальний цикл
СПКЯ	-	синдром полікістозних яєчників
СФПКЯ	-	синдром полікістозних яєчників, що формується
Т	-	тестостерон
ТГ	-	тригліцериди
ТТГ	-	тіреотропний гормон
УЗД	-	ультразвукове дослідження
ФСГ	-	фолікулостимулюючий гормон
ФН	-	факторне навантаження
ХСЛПВЩ	-	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХСЛПНЩ	-	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦНС	-	центральна нервова система
НОМА	-	індекс інсулінорезистентності
І	-	інформаційна міра Кульбака
ЦД	-	цукровий діабет

ВСТУП

Актуальність теми. Збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків є одним з найбільш важливих та соціально значущих завдань медичної науки та сучасного суспільства в цілому, оскільки саме від них 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 в фертильному віці (безпліддя, загроза переривання вагітності, передчасні пологи, гіпоксія плоду і дистрес-синдром новонароджених та ін.) дуже 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). Переважно саме у період пубертату йде інтенсивне статеве диференціювання, яке обумовлене впливом залоз внутрішньої секреції, підвищенням активності гіпофізарно-гонадних і гіпофізарно-наднирникових взаємовідносин, зростом, розвитком і становленням статевої системи.

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).

Згідно з останніми даними, у більшості здорових дівчат перші менструації з'являються між 12 – 14 роками і майже у 50-70 % з них відразу слідом за менархе встановлюється регулярний менструальний цикл і до кінця першого року після менархе абсолютна більшість вже повинна мати

регулярний менструальний цикл. Збій у становленні ритмічності менструацій провокують різноманітні екзо- і 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.

За результатами багаторічних досліджень, що проводились у відділенні гінекології ДУ “Інститут охорони здоров’я дітей та підлітків НАМН України”, розлади менструальної функції у дівчат найчастіше виникають у перший рік після менархе. 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). В МКБ X-го перегляду первинну олігоменорею виділено як окрему нозологічну одиницю (N 91.3) – мізерні або рідкісні менструації з початку їх появи.

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 данні 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 – внаслідок гіперандрогенії яєчникового чи надниркового походження. В останній час все частіше з’являються роботи, присвячені визначенню ролі мутації генів-рецепторів гонадотропін-рилізінг-гормонів і лептину як причини порушень менструальної функції (Bry – Gauillard H., 2010, Israel D., 2010).

Слід відзначити, що питанням динамічного спостереження за дівчатами-підлітками з первинною олігоменореєю присвячені лише поодинокі роботи (Ю.С. Паращук, 2009; І.О. Тучкіна, 2010; 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.

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.

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 статевої системи» (номер державної реєстрації 0113U001066) та «Вдосконалити методи лікування дівчаток-підлітків із гіпоменструальним синдромом» (номер державної реєстрації 0116U003035).

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'ятнадцяті 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), II научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков» (Москва, 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.

РОЗДІЛ І

ЕТИОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ І ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Етіологія і патогенез олігоменореї у підлітків

Становлення функції жіночої статеві системи – складний, багатоступінчастий, генетично детермінований процес, у результаті якого організм досягає біологічної зрілості, здатності до репродукції [1, 2]. Репродуктивна система організму жінки контролюється організаційно складною нейроендокринною системою, надійність функціонування якої забезпечується суворо запрограмованою взаємодією позарепродуктивних органів – гіпоталамус, гіпофіз і репродуктивних – яєчники, органи-мішені (матка, маткові труби, піхва) [3]. Кора головного мозку та екстрагіпоталамічні структури за допомогою синтезу та метаболізму нейротрансмітерів та нейропептидів впливають на гіпофізотропну зону гіпоталамуса. Нейротрансмітери (норадреналін, ацетилхолін, ГАМК) мають стимулюючий ефект на гіпоталамус, а дофамін, серотонін, так само як і підвищення рівня опіоїдних пептидів, пригнічують його.

В даний час виділені гіпоталамічні рилізінг-стимулюючі фактори (ліберіни) та інгібуючі фактори (статіни), що контролюють функцію гіпофіза. В регуляції репродуктивної системи жінки важливу роль відіграють такі фактори, як: тіроліберін, гонадоліберін, кортіколіберін, соматоліберін та соматостатин, але безпосереднє відношення до регуляції менструальної і репродуктивної функції мають лише гонадоліберіни (люліберіни) [4, 5].

У регуляції функції гіпоталамо-гіпофізарного комплексу бере участь багато різноманітних за структурою сполук. В даний час відомо більше 25 біологічно активних речовин, які прямо або опосередковано впливають на секрецію ЛГ– рилізінг-гормонів і гонадотропінів. До них відносяться

норадреналін, дофамін [6], ацетилхолін, серотонін, гістамін, ГАМК [7], глютамінова кислота, опіоїди [8, 9].

Для визначення патогенетичних варіантів різних проявів порушень менструальної функції (ПМФ) в підлітковому віці традиційним є вивчення гормонального статусу. Незважаючи на вельми схожу клінічну картину первинної олігоменореї (ІОМ) з іншими ПМФ при впливі різноманітних етіологічних факторів, патогенетичні механізми формування цієї патології дуже складні і до кінця не з'ясовані. На сьогоднішній день докладно вивчені механізми ПМФ при гіперпролактинемії, синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ), дифузному нетоксичному зобі, адрено-генітальному синдромі (АГС) [10, 11, 12, 13, 14].

За даними більшості сучасних дослідників, ПМФ у вигляді ОМ в 75%-90% випадків мають центральний генез і виникають внаслідок зниження гонадотропінпродукуючої активності гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, переважно при патології діенцефальної області мозку [15]. При цьому слабшає реактивність гіпоталамуса і гіпофіза до гальмівного впливу статевих гормонів і блокується стероїдогенез в яєчниках [16].

ПМФ у дівчат-підлітків дуже часто поєднуються з іншими проявами гіпоталамічної дисфункції [17, 18]. Вважається, що при наявності гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду (ГСПП) відбувається гіперактивація гіпоталамо-гіпофізарної системи, зменшення рівня гонадотропін-інгібуючих речовин. Це тягне за собою підвищення секреції рилізінг-гормонів гіпоталамусом і тропних гормонів гіпофізом, збільшується функціональна активність більшості периферичних залоз внутрішньої секреції і чутливість гіпоталамо-гіпофізарного комплексу до впливу гормонів яєчників, наднирників, щитовидної залози. Висловлюється припущення про провідну роль у виникненні ГСПП β -ендорфінів або порушень фізіологічної взаємодії гонадотропних і статевих гормонів [19]. Показано, що дисфункція гіпоталамічних структур мозку обумовлена придбаною медіаторною неповноцінністю. Відбувається порушення синтезу і метаболізму біогенних

амінів в мозку – серотоніну і дофаміну [20]. Це закономірно призводить до посилення секреції пролактину (ПРЛ) – гормону, який синтезується передньою долею гіпофіза та самостійно здатен в організмі регулювати свою секрецію шляхом прямого впливу на клітини гіпоталамусу. ПРЛ спонтанно секретується у великій кількості не тільки лактотрофами, але й іншими тканинами, виконуючи функцію нейропептида і гормона-регулятора нервової, ендокринної та імунної систем організму [21, 22].

В останній час особлива увага приділяється вивченню патології статевої системи, яка обумовлена гіперпролактинемією. Значне підвищення концентрації ПРЛ у крові як дорослих жінок, так і у підлітків, може бути наслідком пухлини гіпофіза (пролактиноми) або мати функціональний характер [23, 24]. Доведено, що продукція і вивільнення ПРЛ забезпечується різноспрямованою дією моноамінів гіпоталамуса: стимулюючим – серотоніну і пригнічуючим – дофаміну. Функціональна гіперпролактинемія найчастіше є наслідком зниження синтезу дофаміну або зменшення чутливості до нього рецепторів гіпофіза. Обмін дофаміну в гіпоталамусі пригнічується при високому вмісті серотоніну, одночасно знижується чутливість дофамінергічних нейронів до дії ПРЛ, зростає його рівень і реципрокно зменшується секреція ЛГ і ФСГ, що викликає гіпоестрогенію, ановуляцію, затримує розвиток яєчників [25, 26, 27]. Помірна гіперпролактинемія може бути наслідком недостатньої функції щитовидної залози [28]. Тіреотропний гормон (ТТГ) і низькі рівні трийодтіроніну і тироксину стимулюють секрецію ПРЛ [29]. Деякі вчені, виділивши у сітчастій зоні наднирників рецептори до ПРЛ, вважають, що він приймає участь в регуляції секреції наднирникових андрогенів та в їх метаболізмі [30, 31]. Відомо, що ПРЛ пригнічує інсулярний апарат, збільшує швидкість ліполізу тріацилгліцерінового депо і активує синтез жиру з вуглеводів, знижуючи толерантність до глюкози і збільшуючи інсуліновий індекс. Крім того, ПРЛ уповільнює вивільнення ЛГ-РГ, гальмує секрецію ФСГ і блокує спонтанний пік секреції ЛГ, порушує співвідношення

ЛГ/ФСГ, блокує позитивний зворотний зв'язок E2 на секрецію ЛГ та підсилює негативний вплив E2 на секрецію ФСГ [12, 32- 34].

Відомо, що у дівчат-підлітків естрадіол (E₂) забезпечує формування сомато-морфологічних ознак за жіночим типом в пубертатному періоді, становлення і регуляцію менструальної функції, розвиток яйцеклітин, розвиток матки, відповідає за психофізіологічні особливості статевої поведінки [35]. Впливаючи на судини, естрогени поліпшують кровоток. Антиестрогенний ефект андрогенів проявляється порушеннями кровозабезпечення матки, склеротичними змінами судин ендометрію [11, 36].

Головними андрогенами у жінок з нормальним менструальним циклом є тестостерон (Т) і дегідротестостерон. Дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-с), дегідроепіандростерон і андростендіон вважаються прогормонами, оскільки лише конверсія в тестостерон повністю проявляє їх андрогенні властивості [37]. Встановлено, що 25% тестостерону синтезується в яєчниках, 25% у наднирниках, решта 50% є результатом периферичної конверсії попередників андрогенів, які продукуються обома залозами, переважно в жировій тканині [38, 39]. На прикладі СПКЯ показано, що підвищений рівень андрогенів корелює з ановуляцією, безпліддям, а також порушеннями жирового та вуглеводного обмінів і доволі часто зустрічається при такому ПМФ, як ОМ [11, 13, 40-42].

На генетичні причини надниркової і яєчникової гіперандрогенії у пацієнток з нормальною масою тіла вказують дані анамнезу та клінічної картини. Доведено, що приблизно у 30% з них має місце генетично обумовлені ферментопатії, які призводять до збільшеної продукції адренальних і оваріальних андрогенів за єдиним механізмом [43, 44]. Вважають, що активація андрогенної функції наднирникових залоз обумовлена у таких хворих надмірною продукцією кортиколіберину і, відповідно, АКТГ, тому збільшується синтез не тільки ДГЕА-с, а й кортизолу [45].

Пубертат є критичним періодом онтогенезу, коли може бути маніфестація будь-якої генетично обумовленої патології, особливо під впливом різних середовищних факторів [5, 46, 47]. Інсулін (Інс) – важливий мітогенний гормон, необхідний у пубертатному періоді у високих концентраціях для нормального фізичного розвитку та дозрівання органів і тканин репродуктивної системи [48]. Він діє на репродуктивну систему як на рівні гіпоталамуса, так і на рівні яєчників. Гіперінсулінемія провокує викид рилізінг-гормонів, запускаючи низку патологічних реакцій [49, 50]. В умовах інсулінорезистентності (ІР) порушується чутливість яєчників до гонадотропінів, що веде до передчасної лютеанізації, неповноцінного функціонування фолікула, порушення синтезу естрогенів, прогестерону і гіперандрогенії [51-53]. У печінці при ІР відбувається зниження синтезу глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ССГ), в крові підвищується рівень активних фракцій стероїдів [49, 54]. Отже, імунні і метаболічні порушення є патогенетичними ланками розладів функції репродуктивної системи. Провідним вважають розвиток запалення в жировій тканині і подальше формування гіперінсулінемії і ІР, які впливають на гіпоталамо-гіпопофізарно-яєчникову систему і клінічно проявляються ПМФ.

Олігоменорея розглядається як ПМФ, при якому менструації мізерні або рідкі, тобто приходять із затримками більш, ніж на 45 днів [55, 56]. Дуже часто ОМ є наслідком затримки статевого розвитку або СПКЯ і часто їй передуює інвертований пубертат (ІнвП): статевий розвиток починається у фізіологічні терміни, але із порушенням послідовності появи вторинних статевих ознак – спершу з'являється лобкове оволосіння, а молочні залози розвиваються пізніше [47, 57]. Терміни появи телархе, пубархе і менархе у хворих з ОМ вивчались переважно при СПКЯ або при нервовій анорексії та їх результати носять суперечливий характер. Так, за даними Річа Саксена (2012), у дівчат із СПКЯ вік телархе і менархе збігалися з відповідними показниками у підлітків із регулярним менструальним циклом (регМЦ), а вік пубархе був меншим, ніж у дівчат із регМЦ [58]. Ю.Ю. Чеботарьова (2009) відмічає у

хворих із СПКЯ, що формується (СФПКЯ), помірно відставання статевого розвитку у вигляді пізнього телархе (10,5 % випадків) і пізнього менархе (16,4 %). Ознаки помірного випередження статевого розвитку зустрічалися у вигляді передчасного (4,1 %), раннього телархе (25,3 %) і раннього менархе - (7,4 %). У 14 % пацієток із СФПКЯ відзначався дизгармонійний статевий розвиток, при цьому на тлі раннього пубархе виявляли пізні телархе і менархе [11]. Дані літератури вказують на те, що у хворих при ОМ внаслідок нервової анорексії, вік менархе відповідав віку дівчат із регМЦ [59], а результати Н.А. Карпущенко – що у пацієток з нервовою анорексією та ПМФ на тлі дефіциту маси тіла вік менархе був підвищеним у порівнянні з дівчатами без ПМФ [15].

Однією з найбільш частих причин ІОМ у підлітковому віці, за даними літератури, є гіперандрогенія (ГА), головною клінічною ознакою якої є гірсутизм [45, 60, 61]. Він реєструється у 70 % жінок із СПКЯ, в той час як інша клінічна ознака ГА - акне - зустрічається тільки у 15-30 % таких хворих. Сучасні дослідники не рекомендують акне, на відміну від гірсутизму, вважати маркером гіперандрогенії. У дівчат із СФПКЯ гірсутизм, за даними Ю.Ю.Чеботарьової (2009), був у 20 % обстежених, а акне в два рази частіше. Різниця у поширеності гірсутизму і акне може бути пов'язана з відмінностями в активності 5α - редуктази в сальній залозі і волосяного фолікулу [62].

Дані про частоту різних показників ІМТ у дівчат із ОМ суперечливі. F.A. Souza підкреслює важливе значення ожиріння у формуванні ПМФ у жінок [63]. За даними дослідження Сарабес Бродер Фингерт (2009) ожиріння було у 30 % дівчат із СФПКЯ і поєднанні з ОМ, і більш ніж у 50 % - з СПКЯ, що вже сформований [64]. Ю.Ю. Чеботарьова (2009) у своїй роботі показала, що при СФПКЯ, який також супроводжується ОМ, у 67,9 % пацієток відзначалася нормальна маса тіла, у 29,4 % - надлишок маси тіла і лише у 2,7 % - ожиріння першого ступеня [11]. У дорослих жінок із СПКЯ ожиріння реєструється не менше ніж у половини хворих [65]. За даними О.С. Щербинської (2003) у хворих на ОМ на тлі ГСПП ожиріння було у 85%

дівчат [19]. Не менш надійним показником гармонійності розвитку є індекс маси тіла (ІМТ). Маса тіла впливає на вік появи вторинних статевих ознак, рівень естрогенів і андрогенів у крові та на їх співвідношення [66-68]. Ще в кінці минулого століття була сформульована гіпотеза, що поява менархе пов'язана з досягненням критичної маси тіла, висунута на основі факту, що, не дивлячись на зниження за останні 120 років віку менархе з 16,5 до 12,5 років, маса тіла, при якій з'являється перша менструація, залишається незмінною – $47,5 \pm 0,5$ кг [47]. У 1994 році Frisch R. E. доводила, якщо на початку періоду статевого дозрівання відношення безжирової маси тіла до жирової складає 5:1, то перед менархе воно складає 3:1. У дівчат, які не набрали 17 % жирової тканини, менструації не настають, а у 18-річних дівчат для нормальної менструальної функції повинно бути не менше 22 % жирової тканини [69]. У підлітків із дефіцитом маси тіла ОМ виникає на тлі інфантильного типу функціонування статевої системи [70].

У дівчат із ПМФ встановлено залежність клінічних проявів, більшості гормонально-метаболічних показників і характеру кровозабезпечення матки та яєчників від ІМТ. Більш ніж у половини дівчат із ОМ на тлі надлишкової маси тіла та в усіх із відповідним віку ІМТ виявлено зниження пульсового кровонаповнення матки, при дефіциті маси тіла в 23,5 % спостерігається спазм яєчникових артерій та порушення венозного відтоку з їх басейну [71].

Відомо, що ожиріння часто супроводжується ІР, для раннього виявлення якої при гіперандрогенії у підлітків можуть бути використані такі показники, як збільшення ІМТ та обвід талії. Однак, обвід талії (ОТ) > 88 см, що є стандартним діагностичним критерієм метаболічного синдрому у дорослих жінок, не підходить для підлітків, для яких це значення є $< 75,25$ см [68].

Багато літературних джерел вказує на екстрагенітальну патологію як на фактор ризику виникнення ОМ [72-76]. Серед хронічної супутньої патології у підлітків із ПМФ найбільш часто діагностуються хвороби ЛОР-органів, травної, центральної нервової, сечовидільної систем. А у дорослих жінок із ОМ і СПКЯ серед екстрагенітальної патології частіше відзначають

гіпертонічну хворобу і атеросклероз [77, 78]. За даними Н.М. Антипіної (2004), 44,5 % дівчат із ПМФ страждають на хронічний тонзиліт [79], за даними Ю.О. Казакової (2009) важливу роль у виникненні ПМФ грає системна дисплазія сполучної тканини [80]. Багато авторів вказують на вплив патології центральної нервової системи (ЦНС) на ритмічність менструацій [3, 5, 81, 82]. При цьому слід враховувати той факт, що на менструальний цикл може впливати і протиепілептична терапія [83-85]. На виникнення затримок менструацій можуть впливати бронхіальна астма [86], залізодефіцитна анемія [87], целиакія [88, 89]. До ОМ призводять і такі тяжкі ендокринологічні захворювання як цукровий діабет [90, 91], аутоімунний тиреоїдит [92, 93], дифузний нетоксичний зоб [94-96].

Хвороби щитовидної залози виявляються більш ніж у половини дівчат і жінок із ПМФ, а ГСПП реєструється у третини дівчат із ОМ [97-99].

Хронічний тонзиліт (ХТ) діагностується у 38-79 % дівчат із ПМФ, у тому числі і з І ОМ. Стійке ПМФ у хворих із ХТ формується на тлі зниження функції гіпоталамуса і клітинної ланки імунітету і дозволяє вважати даний симптомокомплекс гіпоталамо-тонзілярним синдромом (ГТС) [3-5, 43]. Групу ризику за розвитком ГТС становлять дівчата з декомпенсованою формою ХТ (ДФХТ) і діти з компенсованою формою ХТ (КФХТ) із зазначенням на ХТ у батьків, ПМФ у матерів і дісморфізма при тривалості ХТ у дівчаток більше 3-х років з тонзілектомією в анамнезі [79]. Загострення і перехід у декомпенсовану форму частіше збігаються з початком статевого дозрівання. ХТ призводить до запізнення менархе, гіпоплазії статевих органів, зниження функції гіпофіза і яєчників. Поширеність бронхолегеневих та асоційованих із ними захворювань (вогнищеві інфекції, алергічні стани, пневмонії, чітко виражені функціональні бронхообструктивні порушення) у дівчат із ПМФ у 2-4 рази вища, ніж у популяції підлітків у цілому [100].

Питома вага патології органів травлення на тлі ПМФ, за даними різних авторів, коливається від 28,8 % до 86,0 %. Їх структуру формують: хронічний гастродуоденіт – 16,1 %, апендектомія в анамнезі – 15,6 %, дискінезія

кишечника – 11,5 %, гострий гепатит в анамнезі – 8,4 %, гіпербілірубінемія за типом синдрому Жильбера – 11,2 % [101].

У 70-92 % дівчат із ПМФ спостерігаються захворювання нервової системи (гіпертензійно-гідроцефальний синдром, мінімальна церебральна дисфункція, вегетативні розлади) [81, 102]. Високу частоту епілепсії, біполярних порушень, мігрень при ПМФ відзначають у своїх дослідженнях Nadine Joffe, Frances Hayes (2008) та Bilo L (2001) [103, 104].

Ряд авторів до факторів ризику розвитку ПМФ відносить високий інфекційний індекс [105, 106]. За даними С.О. Левенець (2012) дитячі інфекції переносила половина обстежених дівчат із ОМ, а соматичні захворювання ще частіше – 63,5 % пацієнток. Інфекційний індекс склав 4,6 % і був вищим, ніж у дівчат з регМЦ [47]. Часті різноманітні дитячі інфекції і простудні захворювання свідчать не тільки про зниження неспецифічного імунітету, але і про розлади адаптаційно-компенсаторних реакцій .

До порушень функції статевої системи, починаючи з дитячого віку, можуть призводити й оперативні втручання на органах черевної області, у тому числі й апендектомія при гострому апендициті, що є стресом для зростаючого організму, наслідком якого може стати дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної системи, що у майбутньому може сприяти появі ПМФ [107]. Вивчаючи частоту цих порушень у дівчат 12-17 років, що перенесли апендектомію у різному віці, було показано, що у підлітків, які перенесли оперативне втручання з приводу гострого апендициту у віці до появи менархе, патологічні варіанти перебігу пубертату та порушення ритму і тривалості менструацій спостерігаються у 2 рази частіше, ніж у дівчат, яким апендектомія проводилася при наявності регулярного менструального циклу, головним чином за рахунок збільшення частоти порушення послідовності появи вторинних статевих ознак і І ОМ [108].

Згідно даних ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого таза, отриманих Чеботарьовою Ю.Ю. (2009 р.), у дівчат-підлітків із регМЦ нормальна ехоструктура яєчників відзначалася в 84,3 % випадків,

мультифолікулярні яєчники (МФЯ) – у 12,4 %, а у 3,3 % обстежуваних, незважаючи на регМЦ, виявлялися ультразвукові ознаки СПКЯ [11]. У підлітків, які мали менструальну дисфункцію, клінічні ознаки ГА, ультразвукові ознаки ПКЯ, об'єм яєчників був достовірно більшим, ніж у їх однолітків із регМЦ. При цьому, дифузний тип розподілу кіст відносно строми (80,8 %) зустрічався достовірно частіше, ніж периферичний (19,2 %).

За даними С.П. Погорілої (2005), при УЗД органів малого таза ехоструктура яєчників у дівчат-підлітків залежить від ІМТ. Так, ехоструктура яєчників, що характерна для пацієток із ризиком формування полікістозних яєчників, була у чверті обстежених при ІМТ > 30 і дещо рідше – у кожної п'ятої хворої – при ІМТ=30. При відповідному віку ІМТ у кожної десятої дівчини виявлялась дрібнокістозна трансформація і персистуючі ретенційні утворення яєчників [109].

Виявивши збільшення числа дрібнокістозних утворень в яєчниках дівчат з СПКЯ, Ю.Ю. Чеботарьова (2009) запропонувала розділити їх на наступні підгрупи: - з менструальною дисфункцією, ультразвуковими ознаками ПКЯ, відсутністю клінічних ознак ГА; - з відсутністю менструальної дисфункції, наявністю клінічних ознак ГА та ультразвукових ознак ПКЯ; - з менструальною дисфункцією, клінічними ознаками ГА і ультразвуковими ознаками ПКЯ. Збільшення об'єму яєчників і числа дрібних кістозних утворень в яєчниках у деяких підгрупах достовірно корелювало з клінічними ознаками ГА. Були отримані дані про те, що у групі з менструальною дисфункцією, клінічними ознаками ГА і ультразвуковими ознаками ПКЯ затримка росту фолікула відбувається вже на ранніх стадіях його розвитку і виявляється сильна негативна кореляція між рівнем тестостерону та діаметром кіст в яєчниках. У той час, як в інших групах частіше мала місце атрезія селективних фолікулів і визначався позитивний взаємозв'язок величини діаметра фолікула з рівнем естрадіолу (E_2) і пролактину (ПРЛ) [11].

На думку С.М. Burt Solorzano і С.Р. McCartney (2010), існує певний взаємозв'язок дрібнокістозної дегенерації яєчників, пубертатної тучності і ГА [110].

За даними літератури, зменшення розмірів матки може бути діагностовано при будь-якій формі вторинної аменореї. Виявлено, що в групі жінок із вторинною нормогонадотропною аменореєю і ОМ середнє значення довжини і діаметру матки відповідало діапазону норми (від 36 до 59 мм та від 28 до 42 мм відповідно), середнє значення ширини – зменшено (норма - від 46 до 62 мм), а товщина ендометрію, середні розміри правого і лівого яєчників не розрізнялися між групами, за винятком поперечника правого яєчника, розміри якого були достовірно більшими в групі жінок із вторинною нормогонадотропною аменореєю і ОМ [6, 111, 112, 113].

Жіноча статева системи в період становлення менструальної функції особливо чутлива до дії різних відхиляючих чинників і відповідає на них порушенням ритмічності або тривалості менструацій. Збій у становленні ритмічності менструацій провокують різноманітні екзо- і ендогенні чинники, поширеність яких в сучасних умовах постійно зростає [114, 115].

Дані останніх років підтверджують мультифакторіальний тип успадкування ОМ. Показано, що для цієї патології найбільше значення має середовищна складова (загальної дисперсії 0,83) і менше - генотипова складова – 0,17 [116].

Негативні середовищні фактори, до яких відносяться складні соціально-економічні умови і неповноцінне харчування, токсичні речовини і хвороботворні мікроби, психогенні та інші фізичні і хімічні впливи можуть бути факторами ризику, які сприяють прояву спадкової схильності до різної патології [117-119].

Слід зазначити, що під впливом комплексу факторів навколишнього середовища відбуваються порушення у різних органах і системах, функціональні, морфологічні і генетичні зміни в організмі. Насамперед, виділяють пестициди, харчові добавки, деякі лікарські засоби та ряд інших

факторів. Серед особливо несприятливих чинників у антенатальному періоді виділяють вплив пестицидів або інших дізрупторів на організм матері [119].

За даними Наделяєвої Я.Г. (2011) у групі дочок працівниць хімічного підприємства виявлене помірне збільшення значень ПРЛ у порівнянні з групою дівчат, матері яких не піддавалися впливу професійних шкідливостей у передгравідарний період, при відсутності істотних відмінностей рівнів гонадотропінів, тестостерону, кортизолу, тиреоїдних і тиреотропного гормонів [120]. Несприятливо на менструальну функцію в період пубертату впливає і проживання в «брудних» районах великого промислового міста [121, 122].

До порушень менструації може приводити адиктивна поведінка дівчат (зловживання одним або декількома хімічними речовинами), особливо серед підлітків з неблагополучних сімей. За даними Лобжанідзе Е.К. (2006), ПМФ має половина дівчат-наркоманок і третина тих, хто споживає алкоголь [123, 124].

Становлення менструального циклу у дівчат-підлітків, які зазнали дії психоемоційного стресу в цьому періоді, супроводжується високою частотою затримки строків настання менархе (32,8 %), ПМФ на завершальних стадіях статевого розвитку (43,5 %), при цьому частота проявів гіперандрогенії на стадії P5 за Танером складають 13,2 - 20,6 % [125]. У хворих із порушеннями ритмічності і тривалості менструацій виявлено широкий спектр психогенних факторів, значущих для порушення репродуктивної функції. До гострих психогеній відносять сімейні конфлікти, насильство, нещасні випадки. Серед хронічних психогеній відзначають порушення гармонії сімейних відносин та умов виховання, конфлікти з однолітками та вчителями. Акцентуації характеру встановлені у 80 % дівчат із гінекологічними проблемами, що істотно частіше, ніж у загальній популяції підлітків. Емоційний стрес у дівчат також може служити істотним чинником формування альгоменореї та синдрому передменструального напруження, первинної або вторинної аменореї, олігоменореї, ГА [126, 127].

До провідних чинників ризику соціальної дезадаптації дівчат-підлітків відносяться виховання в неповних і негармонійних сім'ях, низький рівень матеріальної забезпеченості, жорстоке поводження та емоційне навантаження з боку батьків, зловживання ними алкоголю і наявність судимостей, низький рівень освіти підлітків. Одним із найбільш несприятливих факторів є знаходження дівчат в умовах виховної колонії [128].

Несприятливий вплив на репродуктивну систему можуть чинити і професійні заняття спортом [129].

Часто причинами різних порушень функції статевої системи у дівчат є ускладнений перебіг вагітності і пологів у матері, низька маса тіла дитини при народженні [130-132].

Дані досліджень М.Г. Салій (2015) свідчать, що у 84,7 % підлітків із різними ПМФ на тлі ГСПП у поєднанні із родовою травмою новонародженої або недоношеністю могли виявитися первинним фактором, який пошкоджує гіпоталамо-гіпофізарну систему [133].

У літературі зустрічаються повідомлення про негативний вплив внутрішньоутробної гіпоксії на стан оваріального резерву у дівчат, на подальше їх репродуктивне здоров'я [134, 135].

За даними ряда авторів, на стан менструальної функції підлітків не менш несприятливо впливає оперативне розродження матері в анамнезі [136, 137].

Вивчаючи репродуктивний потенціал дівчат, народжених від юних матерів, О.В Чечуліна (2013) відмітила, що у таких підлітків відсоток екстрагенітальної і гінекологічної захворюваності вище, що негативно позначається при реалізації репродуктивної функції [138]. Ці дівчата відносяться до групи ризику за виникненням порушень репродуктивної системи і потребують ранньої профілактики і корекції можливих ускладнень вже існуючих захворювань [47, 74, 79, 81, 139, 140].

У дівчат з інвертованим пубертатом (ІнП) на 1 рік 5 міс пролонгується рання фаза пубертату, а поява першої менструації затримується на 9 місяців. У них же менструальний цикл протягом першого року після менархе

нерегулярний і в подальшому в два рази частіше виникають ПМФ, головним чином, за типом гіпоменструального синдрому, до якого відносять і І ОМ [57].

У дослідженні Д.Р. Халімової (2011) виділено клініко-соматометричні варіанти ОМ у дівчат-підлітків, що було використано для подальшого диференційованого підходу їх корекції, та стани, які супроводжуються клінічними ознаками гіпоестрогенії, гіперандрогенії і нормоестрогенії [141].

Значна поширеність і постійне зростання в популяції ОМ диктують необхідність її прицільного вивчення в підлітковому періоді, пошуку оптимальних шляхів корекції різних її форм [47, 141, 142].

В літературних джерелах відсутні данні про провідні етіологічні чинники та найбільш типові патогенетичні механізми І ОМ. Досі не проводились дослідження стосовно визначення частоти порушень менструальної функції у вигляді І ОМ залежно від вже добре відомих чинників ризику (гестаційний вік та маса тіла при народженні, патологічний перебіг постнатального і раннього пубертатного періодів, наявність ожиріння чи дефіциту маси тіла на момент обстеження, супутня екстрагенітальна патологія, обтяжена спадковість).

Вивчення чинників ризику розвитку ПМФ широко висвітлено в сучасних літературних джерелах [5, 6, 121, 122, 143-146], але аналізу, які з них відіграють провідну роль у виникненні ОМ, а також І ОМ і досі не проведено.

1.2. Сучасні методи лікування дівчат із олігоменореєю

Відомо, що ендокринна система у період статевого дозрівання знаходиться у фазі підвищеної функціональної активності. Протягом пубертату настає морфологічна зрілість структур гіпоталамуса, формується та закріплюється циклічність секреції гормонів. Саме тому, основна перевага лікування ПМФ, у тому числі й ОМ, у дівчат-підлітків надається негормональним методам [147-149], оскільки при застосуванні гормональних

засобів можливе «гальмування» системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники [3, 147] та інші ускладнення [6, 149]. При цьому для попередження виникнення порушень репродуктивної функції вважають необхідним починати лікування вже з моменту виникнення патології [147-149].

Протягом багатьох років розроблялись комплекси негормональної терапії дівчат із ОМ та ВА [47, 147-150]. Застосування вітамінних препаратів має сприятливий вплив на діяльність органів і систем, підвищує реактивність організму [147-151]. В останній час з'являються дані про високу ефективність використання препаратів, які за допомогою вітамінів та мікроелементів потенціюють спочатку естрогенову фазу менструального циклу, а потім – прогестеронову [152-154]. У літературних джерелах багато дослідників підкреслюють необхідність призначення жінкам і підліткам мікроелементів: цинку, селену, міді, марганцю, магнію, хрому, які сприяють покращенню функціонального стану статевих залоз. Так, магній має м'яку стимулюючу дію по відношенню до всіх репродуктивних гормонів, покращує їх зв'язування з рецепторами. Кальцій, мідь і марганець при застосуванні в першу фазу циклу стимулюють продукцію ГнРГ. Цинк є інтегральним компонентом прогестеронових та естрогенових рецепторів. Йод і селен активують роботу щитовидної залози, продукцію катехоламінів, що сприяє зниженню підвищеної активності естрогенів – жіночих статевих гормонів [155-159].

Ще в 2000 роках почали активно використовувати лікарські трави для стимулювання гормональної активності гіпофізарно-яєчникового комплексу у дівчат-підлітків [151, 160, 161]. У літературних джерелах багато авторів використовують при лікуванні гіпоменструального синдрому гомеопатичні препарати [162-164], активні компоненти яких отримують з *Agnus castus* (прутняка), *Caulophyllum thalictroides* (стеблеліста васілістніковідного), *Syclamen* (фіалки альпійської), *Ignatia* (грудошніка гіркокого), *Iris* (касатика різнобарвного), *Lilium tigrinum* (лілії тигровій). Саме вони мають допамінергічну дію, результатом якої є зниження продукції ПРЛ, що

здійснюється, в основному, за рахунок вмісту в препараті *Agnus castus* (прутняка).

Є дані, що низка фітопрепаратів для лікування гіпоменструального синдрому на тлі гіперандрогенії, до складу яких включено Вітекс священний, *Cimicifuga Racemosa* і *Tribulus Terrestris*, впливають на функцію гіпофіза, знижуючи рівень пролактину і ЛГ і підвищуючи вміст ФСТГ у сироватці крові [151, 161]. Відзначено, що при використанні гомеопатичних препаратів із *Tribulus Terrestris*, солодкою SPP (самостійно або у поєднанні з півонією молочноквітковою), півонією молочноквітковою (у поєднанні з *Cinnamomum*) і *Cinnamomum* відбувається нормалізація стероїдогенезу і позитивні морфологічні зміни в полікістозних яєчниках (зниження рівня андрогенів, збільшення естрадіолу, поліпшення чутливості до інсуліну, зменшення об'єму яєчників) [151]. У жінок з СПКЯ та олігоменореєю відновлення регулярних менструацій і нормалізація рівня прогестерону було відмічено при застосуванні у них фітопрепарату з корицею при [165] і зменшення об'єму яєчників при застосуванні екстракту з насіння пажитнику [166].

Багато років у дівчат із гіпоменструальним синдромом застосовують спіронолактон як засіб, що має як антиандрогенну, так і естрогеноподібну дію [167, 168].

При ПМФ, у тому числі й при ОМ, які пов'язані з патологією центральних механізмів регуляції функції яєчників і надниркових залоз, для регуляції гіпоталамо-гіпофізарних взаємовідносин пропонується використання нейромедіаторів (антисеротонінова дія), (антиглутаматна дія) та антагоніста центральних дофамінергічних і серотонінергічних рецепторів [3, 43, 169], а за наявності дієнцефального синдрому – включення до комплексної негормональної терапії ноотропних, ангіотропних препаратів і антиконвульсантів у мінімальних терапевтичних дозах [4, 5, 15, 170].

Деякими авторами показана ефективність лікування олігоменореї і СПКЯ у дівчат-підлітків при застосуванні у них кломіфен цитрату [171, 172].

Для відновлення менструальної функції у пацієнок із ПМФ і надлишковою масою тіла широко застосовують препарати, які містять омега-3 ненасичені жирні кислоти, α -ліпоєву кислоту, а також засоби, що пригнічують секрецію шлунково-кишкових ліпаз [173-175]. Використання α -ліпоєвої кислоти веде до нормалізації ліпідного, енергетичного, вуглеводного обмінів, сприяє зниженню помірної інсулінорезистентності, а також позитивно впливає на імунітет [176].

При гіпоменструальному синдромі у дівчат дуже часто реєструється інсулінорезистентність, для корекції якої застосовується метформін. Велика кількість досліджень присвячена використанню його, як патогенетичного засобу для лікування ожиріння у дітей та для покращення показників вуглеводного та ліпідного обмінів [177-179]. Все частіше зустрічаються роботи, присвячені лікуванню метаболічного синдрому і ПМФ із використанням препаратів магнію, калію оротату [180, 181], а у деяких випадках і сорбенти [182]. Велика увага приділяється вітаміну Е (токоферол), який вже багато років широко застосовується у практиці дитячого гінеколога. Доведено, що поряд зі зменшенням інтенсивності перекисного окислення ненасичених жирних кислот, з яких утворюються простагландини, вітаміну Е бере участь в процесі мобілізації ендорфінів з гіпоталамо-гіпофізарних структур і стінок кишечника, покращує мікроциркуляцію, сприяє нормалізації дії інсуліну [3, 5, 8, 47, 183, 184].

У літературних джерелах недостатньо уваги приділяється питанням щодо лікування дівчат-підлітків із гіпоменструальним синдромом на тлі дефіциту маси тіла. Зокрема висвітлено в основному терапію у пацієнок із нервовою анорексією, вторинною аменореєю [59, 185].

Слід відзначити, що існує велика кількість робіт, присвячених застосуванню для лікування підлітків із ПМФ, у тому числі й з ОМ, фізіотерапевтичних методів та акупунктури, беручи до уваги покращення і нормалізацію матково-яєчникового кровотоку [186, 187]. Є дані про використання акупунктурної терапії у хворих із первинною яєчникомовою

недостатністю з включенням спеціальних точок; показано, що цей метод лікування сприяє зниженню рівнів ЛГ, ФСГ, підвищенню рівня естрадіолу і відновленню менструацій у 19 % хворих [188]. Доведено, що нормалізація менструального циклу у дівчат із гіпоменструальним синдромом при застосуванні акупунктурного методу лікування підвищується при додатковому використанні точок, що приводить до седативного ефекту [189]. Для хворих із гіперандрогенією розроблено акупунктурний комплекс з метою нормалізації співвідношення ЛГ/ФСГ [190], а для регуляції рівнів статевих гормонів та їх співвідношення, відновлення порушень ліпідного обміну, зниженню маси тіла показано використання такого сучасного методу лікування, як електроакупунктура, яка за ефективністю не поступається терапії із застосуванням гормональних препаратів [187].

Показано, що застосування у дівчат-підлітків із ПМФ у поєднанні з ожирінням транскраніальної магнітотерапії та електростимуляції, в поєднанні з електростимуляцією передньої черевної стінки, веде до зниження ІМТ у 92,5 % дівчат, відновлення гормонального профілю і нормалізації менструальної функції – у 90 %, поліпшення стану центральної і вегетативної нервової системи – у 92,5 %, нормалізації артеріального тиску – у 97,5 % і до покращення ліпідного спектру – у 90 % [191]. 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 [192].

Показано вплив програми йоги на рівень глюкози та метаболізм ліпідів у крові дівчат-підлітків із СПКЯ. Для їх реабілітації було розроблено 2 комплекси йоги та лікувальної фізкультури, спрямованих на відновлення менструального циклу, зниження рівнів антимюллерового гормону, ЛГ і тестостерону, а також на корекцію вуглеводного та ліпідного обмінів [193, 194].

Відсутність ефективності лікування при застосуванні негормональної терапії є підставою для початку гормональної корекції порушень менструальної функції. Лише деякі автори у своїх дослідженнях займалися вивченням чинників, які можуть негативно впливати на ефективність негормонального лікування або погіршувати прогноз перебігу захворювання [8, 195]. Питанням, що стосуються використання гормональних препаратів у дитячій та підлітковій гінекології при лікуванні пацієток із ПМФ, приділяється багато уваги.

Показано, що у хворих із олігоменореєю і/або аменореєю незавжди можна досягти позитивного результату при застосуванні коротких курсів замісної гормональної терапії [196], а підвищити ефективність лікування вдалося лише при комбінації естрогенів із гестагенами [195]. Висока ефективність призначення синтетичних прогестинів при лікуванні ПМФ.

За даними І.Б. Вовк сучасні комбіновані гормональні контрацептиви є препаратами вибору при лікуванні дівчат-підлітків із явищами ГА [197]. Стосовно пацієток із первинною яєчниковою недостатністю призначення гормональних засобів є необхідним [198].

Аналізуючи літературні дані щодо лікування І ОМ слід відзначити, що практично всі дослідження, за рідким винятком [199], 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.

Детальний аналіз літературних даних свідчить про великий інтерес до ПМФ у пубертатному періоді, але більшість робіт, присвячених різним аспектам ІОМ, проводилась переважно у дорослих жінок. Частота ІОМ зросла за останні роки майже вдвічі та займає перше місце серед усіх ПМФ.

В багатьох наукових публікаціях розглядаються питання патогенезу ОМ, які відносяться до виникнення цієї патології у жінок фертильного віку на тлі вже сформованих, стійких зв'язків у системі гіпоталамус-гіпофіз-статеві залози. Досліджень тих же процесів в період становлення функції репродуктивної системи значно менше. У той же час необхідно мати на увазі, що в умовах незрілості регулюючих структур і лабільності функціональних зв'язків між центральними ланками регуляції статевої системи і яєчниками, акценти в багатоланковому патогенезі менструальної дисфункції можуть зміщуватися і в ролі ведучих можуть виступати інші ланки патогенезу, у порівнянні з дорослими жінками.

Результати дослідження гормонально-метаболічного статусу у дівчат-підлітків з ІОМ проводилися переважно у хворих з гіпоменструальним синдромом взагалі або при СПКЯ, іноді зустрічаються дані при вторинній аменореї, але в основному ці дослідження стосуються жінок фертильного віку. Не розкриті гормонально-метаболічні особливості при ІОМ у підлітків, вплив ендогенних та екзогенних факторів на формування стійкої ОМ в подальшому. Майже немає даних про первинну профілактику ІОМ для кожної окремої пацієнтки.

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана у відділенні дитячої та підліткової гінекології (керівник – д-р мед.наук, проф. С.О. Левенець) ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків Національної академії медичних наук України».

Для досягнення поставленої мети і реалізації визначених завдань проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 158 пацієнток із первинною олігоменореєю (І ОМ) віком 12–18 років зі скаргами на затримку менструації терміном до 5 місяців і 102 дівчини того ж віку із регулярним менструальним циклом (регМЦ), які склали групу порівняння. Із дослідження було виключено хворих, у яких під час обстеження встановлена наявність вродженої або постнатальної форм адрено-генітального синдрому і дисгенезії гонад, пацієнтки з важкими екстрагенітальними захворюваннями, що призводять до інвалідизації (цукровий діабет, ревматизм, і т.п.). У катамнезі упродовж 2 років за пацієнтками було проведено спостереження.

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.

Усім хворим проводилося стандартне загальноклінічне і спеціальне гінекологічне дослідження.

Генеалогічне обстеження було проведено в сім'ях 52 дівчат-підлітків віком від 12 до 18 років, які звернулися зі скаргами на затримку менструацій

до 5 місяців. Збирання генеалогічного матеріалу здійснювалось за П. Харпером [200]. Групу порівняння склали 27 сімей здорових дівчат-підлітків. Аналізували три ступеня спорідненості з пробандом: I ступень – батьки, матері, рідні брати та сестри; II ступінь – бабусі, дідусі, дядьки, тітки; III ступінь – двоюрідні брати, сестри, прадіди.

Антропометричне дослідження проводили за стандартною схемою з точністю вимірювання для росту 0,1 см, для маси тіла 0,1 кг. Величини обводу талії (ОТ) та стегон (ОС), визначались за даними Новохатської С.В. [201], їх відповідність критеріям метаболічного синдрому у дівчат оцінювали за допомогою даних Білоцерковцевої А.В. (2010) [202]. Розраховувались індекс ОТ/ОС, який характеризує тип ожиріння і ризик виникнення метаболічних порушень, та співвідношення ОТ/зріст, величину якого оцінювали відповідно центильних таблиць, наведеним у роботі Kuhle S. [203].

Ступінь статевої зрілості хворих оцінювали за методикою Л. Г. Тумилович із співавт. [204]. Визначали ступінь розвитку вторинних статевих ознак (ВСО) і час їх появи, проводили розрахунок суми балів розвитку ВСО, характер ПМФ, стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів.

Для характеристики морфо-функціонального стану органів малого тазу проводили ультрасонографію на апараті "Logic 100" фірми "Siemens" на тлі наповненого сечового міхура, розміри матки і яєчників оцінювали за загальноприйнятою методикою [205].

Для розрахунку об'єму матки (V_{ut}) використовували формулу [206]:

$$V_{ut} = 0,5 * L * T * AP \quad \text{мм}^3,$$

де L – довжина матки, T – ширина, AP – товщина матки.

Для розрахунку площі яєчників (S_{od}) використовували формулу [207]:

$$S_{ov} = 0,8 * (L_{ovd} + T_{ovd}) * (L_{ovs} + T_{ovs}) \text{ мм}^2,$$

де L – довжина яєчників, T – ширина яєчників.

Контролем були дані отримані при проведенні УЗД органів малого таза у 102 дівчат-підлітків із регМЦ: з менструальним віком (МВ) до 2 років – 27 дівчат (ГК 1), і МВ 2 роки і більше – 75 підлітків (ГК 2).

З метою адекватної оцінки маси тіла застосовували ІМТ, що тісно корелює з загальним вмістом жиру в організмі за формулою 2.1:

$$\text{ІМТ} = m / h^2, \quad (2.1)$$

де m – маса тіла, кг;

h – зріст, м.

Оцінка ІМТ проводилась за “Протоколами надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією” [208].

Ступінь гірсутизму оцінювали за шкалою Феррімана-Голлвея [209].

У зв'язку з тим, що ступінь осифікації кістяка в підлітковому віці в певній мірі відображає баланс естрогенів і андрогенів, у пацієток 13-15 років проводили визначення "кісткового віку" (КВ) за рентгенограмами кисті і променезап'ясткових суглобів [210].

Визначення гормональних показників виконували в лабораторії вікової ендокринології та обміну речовин, а метаболічних – у біохімічній лабораторії.

Комплекс гормонального обстеження дівчат-підлітків включав визначення вмісту в сироватці крові:

- гонадотропних гормонів (лютеїнізуючий гормон (ЛГ) та фолікулостимулюючий гормон (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 гама-лічильнику “Наркотест” (реактиви “IMMUNOTECH”, Чехія).

Також у 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 щитовидної залози діагностували при оптимальному рівні ТТГ (1,2-2,5 мМО/л) та співвідношення ТТГ/віл.Т₄ до 0,19 ум.од., мінімальну тиреоїдну недостатність (МТН) – при ТТГ від 2,5 до 4,0 мМО/л та ТТГ/віл.Т₄ - від 0,19 до 0,29 ум.од., субклінічний гіпотиреоз (СГ) – при ТТГ від 4,0 до 10,0 мМО/л та ТТГ/віл.Т₄ – більше, ніж 0,29 ум.од., маніфестний гіпотиреоз – при підвищенні ТТГ вище за 10 мМО/л і зниження віл.Т₄.

Індекс інсулінорезистентності НОМА розраховувався за формулою 2.2:

$$\text{НОМА} = (G_0 \times \text{Ins}_0) / 22,5, \quad (2.2)$$

де G_0 – рівень глюкози плазми крові натще, ммоль/л;

Ins_0 – вміст інсуліну в сироватці крові натще, мкОД/мл.

Наявність ІР у хворих діагностували за умови рівня НОМА, вищого за 3,5 ум. од. [211].

Різні показники статевих гормонів у дівчат-підлітків оцінювались з інтервалом 6 місяців. Такий підхід дозволив з'ясувати, що достовірні розбіжності гормональних показників знаходились на межі тривалості ПМФ між 1,5 та 2 роки. У зв'язку з цим хворі з І ОМ були розділені на 2 групи залежно від тривалості І ОМ (тривОМ): 1 група – із тривалістю ОМ до 2 років, 2 група – 2 роки і більше. Нормативні показники гормонів і біологічно активних речовин були отримані в лабораторіях ДУ “Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України” при обстеженні 44 однолітків (ГК) з регМЦ та з ІМТ, який не виходив за межі вікових норм, та балом розвитку вторинних статевих ознак, що відповідають віковим нормам: із МВ до 2 років – 24 дівчини (ГК 1), із МВ 2 роки і більше – 20 дівчат (ГК 2). Забір крові для дослідження гормонів у ГК проводили на 5-7 день менструального циклу. Напередодні 3-х днів перед забором крові для дослідження усі підлітки не одержували ніяких фармакологічних препаратів і

знадились на звичайному режимі харчування. Забір крові проводився в ранковий час (у 8.00) натще, з вени ліктювого згину.

Дослідження ліпідного спектру крові: загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), а також глюкози крові (Гл) проводили ферментативними методами [212].

Розрахунок показника холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) проводився за формулою (2.3):

$$\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 * \text{ТГ}) \quad (2.3)$$

Розрахунок коефіцієнту атерогенності (КА) проводився за формулою (2.4):

$$\text{КА} = \frac{\text{ЗХ} - \text{ХЛПВЩ}}{\text{ХЛПВЩ}} \quad (2.4)$$

Патологічні зміни рівня ліпідів діагностувалися згідно з рекомендаціями Міжнародної Діабетичної асоціації.

Всі хворі, які перебували під наглядом, консультовані педіатром, ендокринологом, психоневрологом, отоларингологом, за показаннями – ортопедом і офтальмологом. При необхідності для верифікації супутньої патології проводилися додаткові дослідження: електрокардіографія (ЕКГ), реоенцефалографія (РЕГ), рентгенографія черепа в двох проекціях, УЗД печінки і жовчного міхура, УЗД щитоподібної залози, визначення ТТГ, Т3 і Т4 в крові і інші необхідні дослідження.

ЕКГ проводилася на 6-канальному електрокардіографі 6-NEC-4STD8 у 12 загальноприйнятих відведеннях. УЗД серця (Ехо-КГ) було проведено в «М» і «U» режимах з використанням датчика 3,5 МГц на апараті SA-8000 Live, фірми Medison, LTD, Корея. При проведенні УЗД щитоподібної залози оцінювали її структуру та розмір за допомогою ультразвукового сканера «SLE-101 PC», лінійним датчиком 51 мм з частотою 7,5 МГц. Об'єм

щитоподібної залози оцінювали згідно з нормативами, що запропоновані ВООЗ (2001) відповідно площі поверхні тіла дитини, яка обстежується.

Усі дослідження проводились через 2–3 дні після перебування у стаціонарі, в умовах вільного режиму. Комісією з біоетики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН» (Протокол № 3, від 11.02.2013 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.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням персонального комп'ютера IBM РТ/АТ та пакетів прикладних програм “Microsoft Excel“, “Microsoft Office“, “Statgraphics Plus 3.0“, “SPSS Statistiks 17.0“ із визначенням основних статистичних показників ряду (M, m, Me, SD). Рівень вірогідності усіх цифрових показників (P) визначався за допомогою параметричного критерію t Стьюдента. Для оцінки різниць відносин величин застосовували непараметричний критерій кутового перетворення Фішера (ϕ) й Уїлкоксона-Манна-Уїтні (u) [213].

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

Для визначення оцінки вірогідності настання події застосовували відношення шансів (ВШ) з визначенням 95 % довірчого інтервалу [214].

Оцінку прогностичної значущості ознак для оцінки ймовірності формування ІОМ та ознак для оцінки ефективності негормонального лікування проводили згідно з системно-інформаційним аналізом Вальда [213].

Конкретну величину інформативності ознаки визначали за допомогою інформативної міри Кульбака [213].

Враховувались лише ті показники, інформативність яких перевищувала 0,30. Для оцінки прогнозу виконувалось послідовне складання прогностичних коефіцієнтів. Сума балів більш (+13) балів свідчила про дуже високу вірогідність виникнення стану, сума балів в межах 6,5-13 розцінювалась як вірогідність виникнення стану, при сумі прогностичних коефіцієнтів меншій за 6,5 вірогідність стану є низькою.

Такий різнобічний підхід до статистичної обробки отриманих результатів давав можливість науково обґрунтувати критерії функціонального стану органів та систем, взаємозв'язок і можливу роль в патогенезі І ОМ у дівчаток-підлітків.

Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05 [213].

РОЗДІЛ III

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІВЧАТ ПІДЛІТКІВ ІЗ ПЕРВИННОЮ ОЛІГОМНОРЕЄЮ

3.1. Клінічна характеристика обстежених дівчат із первинною олігоменореєю

Первинна олігоменорея (I OM) є одним із найпоширеніших варіантів порушень менструальної функції (ПМФ).

Перший епізод I OM найчастіше реєструється відразу після менархе або через 2-3 місяці після нього (80,9 %), через 4-5 місяців після менархе – лише 9,1 %. Встановлено, що при існуванні I OM протягом 6 - 11 місяців до лікаря зверталася кожна четверта дівчина (28,0 %), третина (32,2 %) зверталася за допомогою через 1-1,5 роки після першого епізоду I OM, 39,8 % пацієнок вважали себе хворими тільки через 1-1,5 роки і більше існування нерегулярних менструацій. Виходячи з чисто клінічного підходу, ми спробували розподілити хворих із I OM на групи в залежності від тривалості існування захворювання (тривОМ): 1 група – з тривалістю OM до 2 років, 2 група – 2 роки і більше. Середній вік хворих 1 групи складав 14 років \pm 1 рік 4 місяці, а 2 групи – 16 років 2 місяці \pm 1 рік 1 місяць.

Встановлено, що у більшості обстежених хворих (64,8 %) зріст знаходився в оптимальних межах, що відповідали віку (рис. 3.1.1).

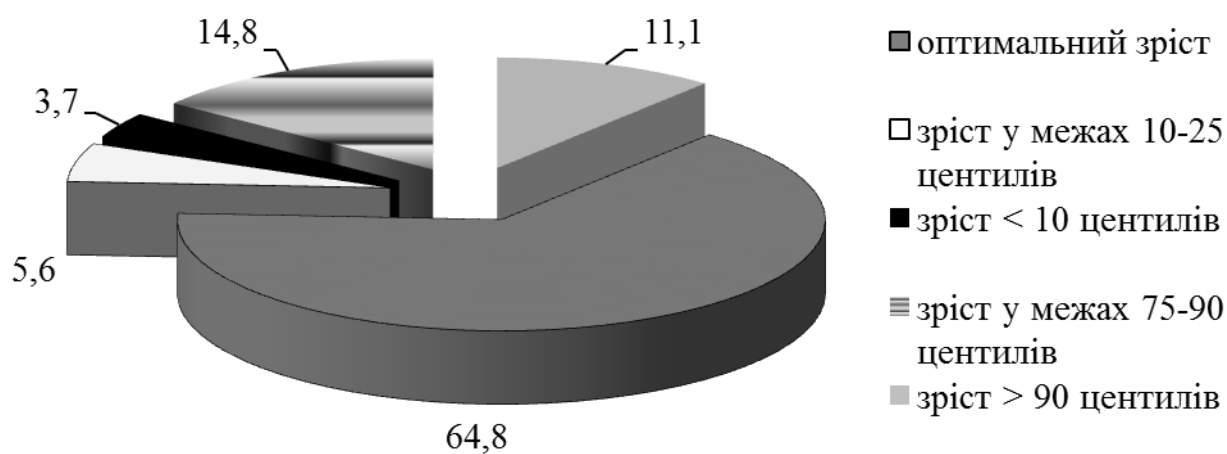


Рисунок 3.1.1 Частота різних ростових показників у хворих на первинну олігоменорею, %

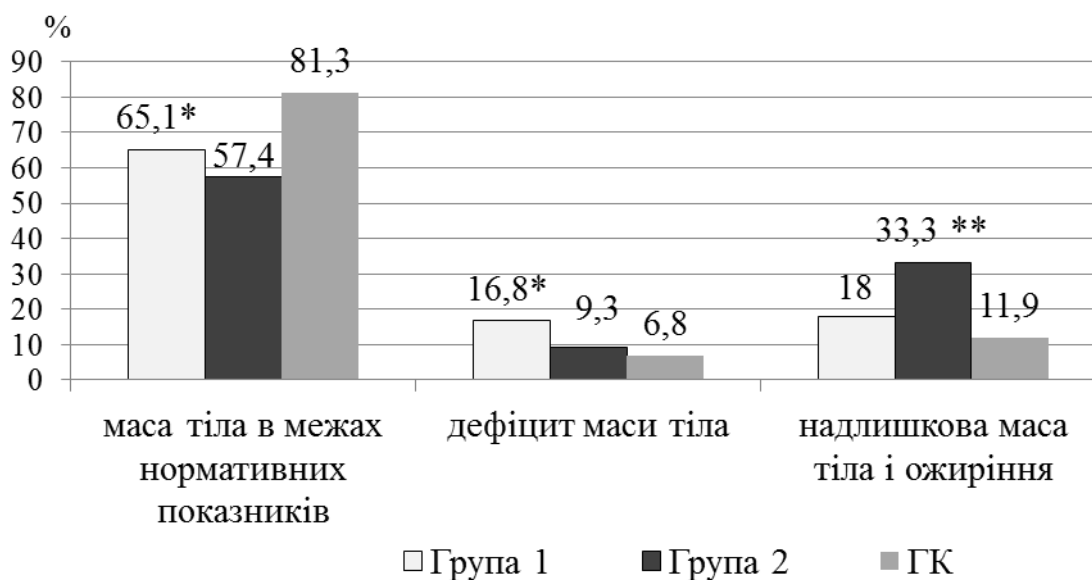
При цьому достовірних відмінностей у порівнюваних групах не було виявлено (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

Особливості зросту хворих на первинну олігоменорею, %

Зріст	Група 1	Група 2	Рф
	n=89	n=73	
Зріст < 10 центилів	2,2	5,5	>0,05
Зріст у межах 10-25 центилів	5,6	5,5	>0,05
Оптимальний зріст	65,2	64,4	>0,05
Зріст у межах 75-90 центилів	13,5	16,4	>0,05
Зріст > 90 центилів	13,5	8,2	>0,05

Проаналізувавши показники індексу маси тіла (ІМТ), встановлено, що нормальні його значення мали тільки 61,1 % пацієток, що вірогідно рідше, ніж у дівчат із ГП (рис. 3.1.2).



*-Рф < 0,01 у порівнянні з ГК

** - Рф < 0,01 у порівнянні з групою 1

Рисунок 3.1.2. Частота різних показників маси тіла у дівчат із первинною олігоменореєю, %

Надлишкова маса тіла і ожиріння спостерігалися з однаковою частотою, але наявність останнього діагностувалося у кожної десятої хворої, що в 4 рази перевищує його поширеність серед їх однолітків із ГК.

Слід зазначити, що надлишкова маса тіла у пацієток 2 групи реєструвалася частіше, ніж у 1 групі (табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Особливості маси тіла у хворих різних груп на первинну олігоменорею, %

Показник	Група 1	Група 2	Рф
	n=88	n=75	
Дефіцит маси тіла	16,8	9,3	> 0,05
Маса тіла в межах нормативних показників	65,9	57,4	> 0,05
Надлишкова маса тіла і ожиріння	9,1	16,6	< 0,05

Примітка: Рф < 0,05 - між аналогічними показниками в групах 1 і 2

При вивченні величини обвіду талії (ОТ), обвіду стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС та ОТ/зріст відмічено, що у хворих на ІОМ такі показники, як ОТ, ОС та ОТ/зріст мали більші значення дівчата 2 групи, ніж пацієтки 1 групи (табл. 3.1.3).

Таблиця 3.1.3.

Величина обвіду талії, обвіду стегон, їх співвідношення, співвідношення обвід талії/зріст у хворих різних груп із первинною олігоменореєю, $M \pm m$

Показник	Група 1	Група 2
	n = 49	n = 38
ОТ, см	69,3±1,2 *	74,9±2,0
ОС, см	93,2±1,5 *	100,0±1,9
ОТ/ОС	0,74±0,01	0,74±0,001
ОТ/Зріст	0,43±0,08 *	0,46±0,01

Примітка: *- Р < 0,05 у порівнянні із аналогічним показником у групі 2

Індивідуальна оцінка ступеня розвитку вторинних статевих ознак (ВСО) і послідовності їх появи показала, що у більшості дівчат із І ОМ (85,3 %) ступінь їх розвитку відповідав віковим нормативам [204], а у 12,2 % був знижений (в основному за рахунок слабого розвитку молочних залоз). Так, відставання статевого розвитку спостерігалось у 14,1 % дівчат 1 групи та у 9,9 % хворих 2 групи. Слід відмітити, що тільки у 3 підлітків 1 групи (2,5 %) ступінь розвитку ВСО випереджав вікові нормативи (рис.3.1.3).

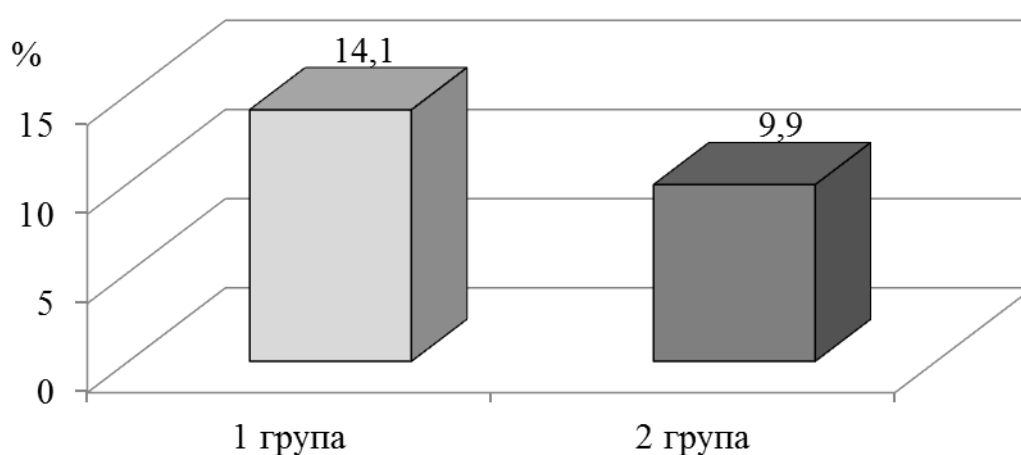


Рисунок 3.1.3. Частота зниженого балу розвитку вторинних статевих ознак у хворих із первинною олігоменореєю, %

Встановлено, що порушення послідовності появи ВСО – інвертований пубертат (ІнВП) у хворих із І ОМ реєструвався майже у 4 рази частіше, ніж у ГП (28,5 % і 7,6 % відповідно; $P_f < 0,001$). У дівчат 1 групи ІнВП відмічався майже у 2 рази частіше, ніж у 2 групі (43,7 % і 23,0 %; відповідно $P_f < 0,05$).

Однією з найбільш частих причин ОМ в підлітковому віці, за даними літератури, є гіперандрогенія (ГА), клінічною ознакою якої є гірсутизм [45]. Ступінь його вираженості оцінювали за шкалою Феррімена-Голвея. Встановлено, що майже у половини хворих (у 49,4 %) гірсутизм практично був відсутній (менше 4 балів за шкалою), його незначні прояви (від 4 до 14 балів) спостерігались у 24 (у 14,6 %) обстежених, а виражені (більше 15

балів) – у 59 (у 36,0 %) пацієток. Відмічено, що прояви гірсутизму у дівчат-підлітків із І ОМ реєструвались частіше, ніж у популяції [204, 209]. Звертає увагу, що гірсутизм II-III ступеня (більше 15 балів) у хворих із тривОМ до 2 років спостерігався у 31,5 % хворих, а з тривОМ більше 2 років його частота підвищувалася до 41,3 %.

Акне спостерігались у 24,8 % хворих із І ОМ і майже з однаковою частотою у порівнюваних групах у 1 групі у 17 (19,7 %) обстежених, у 2 групі – у 22 (28,8 %) . Перламутрові дистрофічні смуги розтягнення на шкірі молочних залоз, сідниць, передньої черевної стінки спостерігалися у 47,9 % пацієток із І ОМ не тільки при ожирінні або надлишковій масі тіла, але і при відповідному віку ІМТ. Слід зазначити, що дистрофічні смуги розтягнення відмічались у два рази частіше при більш тривалому існуванні І ОМ у 28 (31,7 %) хворих 1 групи і у 45 (60,0 %) обстежених 2 групи, $P < 0,01$).

Можна припустити, що у частини дівчаток з І ОМ із прогресуванням захворювання є доволі високий ризик формування у них СПКЯ.

Аналіз показників кісткового віку (КВ) у хворих віком до 16 років дозволив встановити, що у більшості дівчаток з І ОМ (88,0 %) він відповідав «паспортному» віку, у 11,3 % хворих випереджав його на 2 роки і більше, у 12,5 % відставав на 2 роки і більше. У 3,7 % пацієток з І ОМ були виявлені рентгенологічні ознаки остеопорозу. Випередження і відставання КВ не було пов'язано зі ступенем розвитку ВСО. У той же час КВ відставав від «паспортного» при пізньому менархе, а при наявності в них гірсутизму і ІнвП випереджав його.

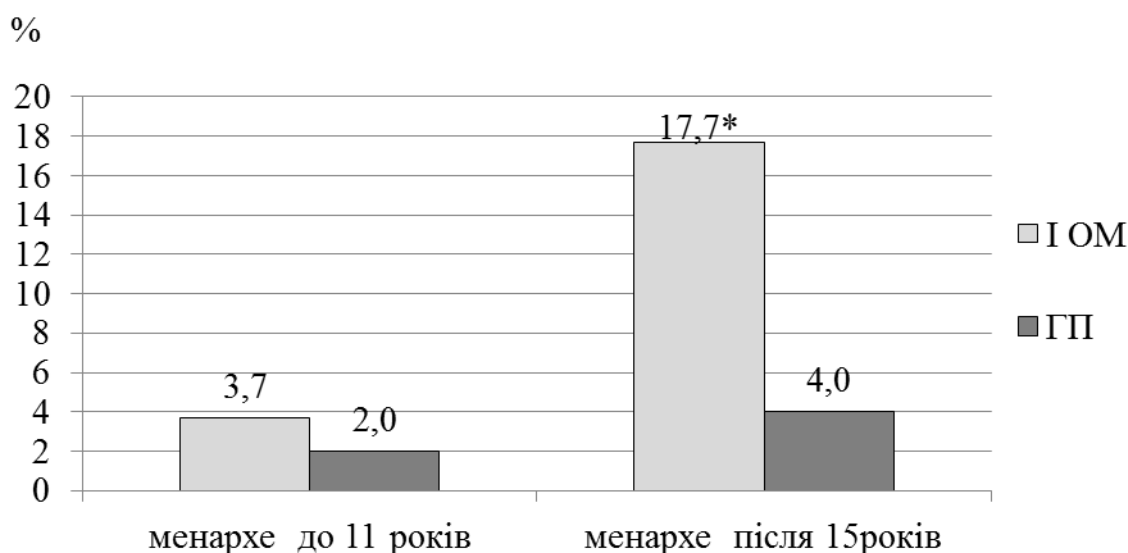
Встановлено, що середній вік менархе у хворих на І ОМ склав 13 років 4 місяці \pm 1 місяць, що достовірно перевищує такий у дівчат із ГК (12 років 6 місяців \pm 3 місяці, $P < 0,05$) [201]. При цьому у підлітків із тривОМ до 2 років він був достовірно вищим (13 років 10 місяців \pm 2 місяці), ніж у пацієток із тривОМ 2 роки і більше (12 років 10 місяців \pm 1 місяць) ($P < 0,05$). У таблиці 3.2.4 наведені дані про особливості віку менархе хворих із І ОМ.

Таблиця 3.1.4

Особливості віку менархе хворих із первинною олігоменореєю, %

Ознака		Група 1	Група 2	Pφ
		n=89	n=75	
Вік менархе	Від 11 до 15 років	73,1	85,3	<0,05
	≥ 15 років	25,8	8,0	<0,05
	До 11 років	1,1	6,7	<0,05

Менархе настало своєчасно (з 11 до 15 років) у 78,6 % пацієток із ІОМ. Частота раннього менархе (до 11 років) у 1,7 рази була вищою, ніж у дівчат із регМЦ, в той час як частота пізнього менархе (після 15 років) перевищувала в 4 рази даний показник у ГП (рис. 3.1.4) [204].



*- Pφ < 0,05 у порівнянні з ГП

Рисунок 3.1.4. Частота раннього і пізнього менархе у дівчат із первинною олігоменореєю, %

На момент звернення до лікаря найбільш часто у хворих із ІОМ реєструвалася затримка менструації до 3 місяців (у 76,7 %), в той час як затримка менструації на 4-5 місяців спостерігалась у кожній четвертій дівчині (табл.3.1.5).

Таблиця 3.1.5

Тривалість затримки менструацій у хворих з первинною олігоменореєю, %

Ознака		Група 1	Група 2	Рф
		n=89	n=75	
Тривалість затримки менструації	1-2 місяці	50,5	53,3	>0,05
	3 місяці	27,0	22,7	>0,05
	4 місяці	18,0	20,0	>0,05
	5 місяців	4,5	4,0	>0,05

УЗД органів малого таза (ОМТ), зокрема визначення розмірів матки та яєчників, в дитячій гінекології вважається «золотим стандартом», що дає можливість своєчасної діагностики різної гінекологічної патології і відповідної корекції у схемі лікування. Дані про розміри матки у хворих з І ОМ і дівчат ГК представлені в таблиці 3.1.6.

Таблиця 3.1.6

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

Ознаки	Група 1	Група 2	ГК 1 (із МВ до 2 років)	ГК 2 (із МВ 2 роки і більше)
	n = 86	n = 78	n = 27	n = 75
Довжина, мм	40,7±0,6 ¹⁾	42,8±0,7 ²⁾	43,9±1,0	47,6±0,7
Товщина, мм	27,8±0,5 ³⁾	30,1±0,6 ²⁾	28,9±0,7	32,0±0,3
Ширина, мм	39,7±0,7	41,3±0,7 ²⁾	40,7±0,9	45,7±0,6
Об'єм, см ³	24,7±1,1	27,9±1,7 ²⁾	27,8±1,6	37,1±0,1

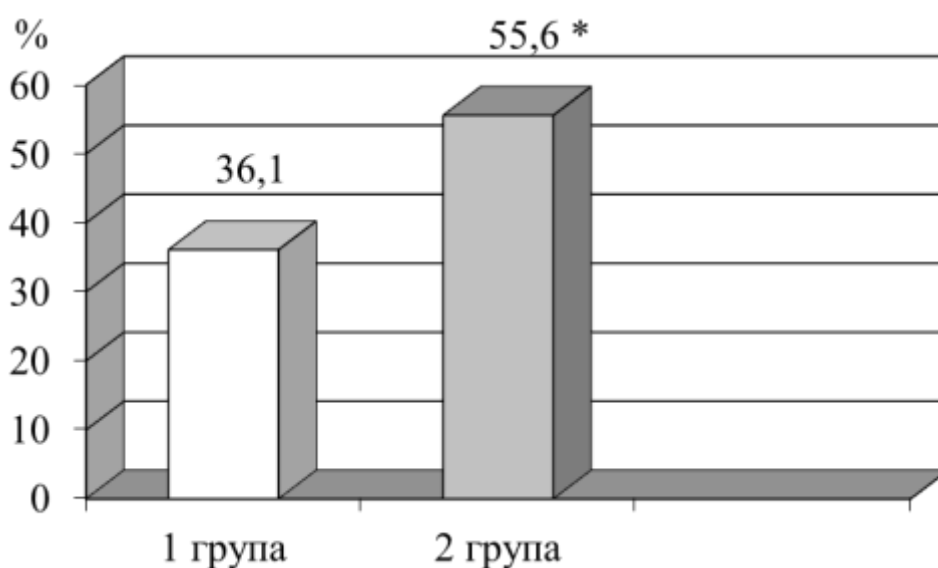
Примітка: 1) $P < 0,05$ поміж аналогічними показниками з ГК 1

2) $P < 0,05$ поміж аналогічними показниками з ГК 2

3) $P < 0,05$ поміж аналогічними показниками в 1 і 2 групах хворих

Встановлено, що середні значення розмірів матки у хворих 2 групи, виявилися нижчими, ніж у дівчат із ГК 2. При цьому, у пацієток 2 групи відрізнялись усі розміри матки, в той час як дівчатка 1 групи характеризувались лише зменшенням довжини матки у порівнянні із підлітками ГК 1. Також у пацієток 1 групи було відмічено зменшення товщини матки у порівнянні з дівчатами 2 групи.

Гіпоплазія матки спостерігалась майже у кожній другій хворій з ІОМ (45,8 %), при цьому частіше вона реєструвалась у дівчат 2 групи (рис. 3.1.5).



* - $P < 0,05$ у порівнянні із групою 1

Рисунок 3.1.5. Частота гіпоплазії матки за даними ультразвукового дослідження органів малого таза у хворих із первинною олігоменореєю, %

Величини М-ехо 5-12 мм реєструвались в обох групах обстежених з однаковою частотою – у 70,0 % пацієток.

Дані про розміри яєчників у хворих із ІОМ і дівчат із груп порівняння представлені в таблиці 3.1.7. Встановлено, що у хворих обох груп має місце суттєве збільшення розмірів яєчників у порівнянні із дівчатами з регМЦ і відповідним менструальним віком.

Таблиця 3.1.7

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

Ознаки		Група 1	Група 2	ГК 1 (із МВ до 2 років)	ГК 2 (із МВ 2 роки і більше)
		n = 86	n = 78	n = 27	n = 75
Правий яєчник	Довжина, мм	34,2±0,8 ¹⁾	35,3±0,8 ²⁾	28,8±0,6	31,2±0,4
	Товщина, мм	24,6±0,7 ¹⁾	25,9±0,8 ²⁾	21,8±0,4	23,4±0,3
Лівий яєчник	Довжина, мм	33,2±0,5 ¹⁾	34,5±0,6 ²⁾	28,6±0,4	30,9±0,4
	Товщина, мм	24,0±0,5 ¹⁾	24,5±0,6 ²⁾	21,4±0,4	22,6±0,3
Площа яєчників, см ²		2,6±1,0 ¹⁾	2,9±1,1 ²⁾	2,0±0,6	2,3±0,4

Примітка: 1) - $P < 0,05$ поміж аналогічними показниками з ГК 1

2) - $P < 0,05$ поміж аналогічними показниками з ГК 2

При аналізі структури яєчників за даними УЗД ОМТ встановлено, що у переважної більшості хворих (95,1%) реєструвалася нормальна структура яєчників, в той час як персистенція фолікулів спостерігалася лише в поодиноких випадках (4,9 %). Слід відмітити, що 42,5 % хворих з І ОМ в обох групах мали мультифолікулярну структуру яєчників, яка в підлітковому віці є варіантом норми.

Відомо, що темпи та строки статевого дозрівання, стан менструальної функції у дівчат тісно пов'язані з наявністю високого інфекційного індексу в анамнезі, наявністю хронічної супутньої соматичної патології [3, 47, 101, 106, 115].

Тільки 35,2 % пацієток не вказували на перенесені дитячі інфекції. Слід відзначити, що в обох порівнюваних групах відсоток таких хворих у середньому був однаковим (рис. 3.1.6).

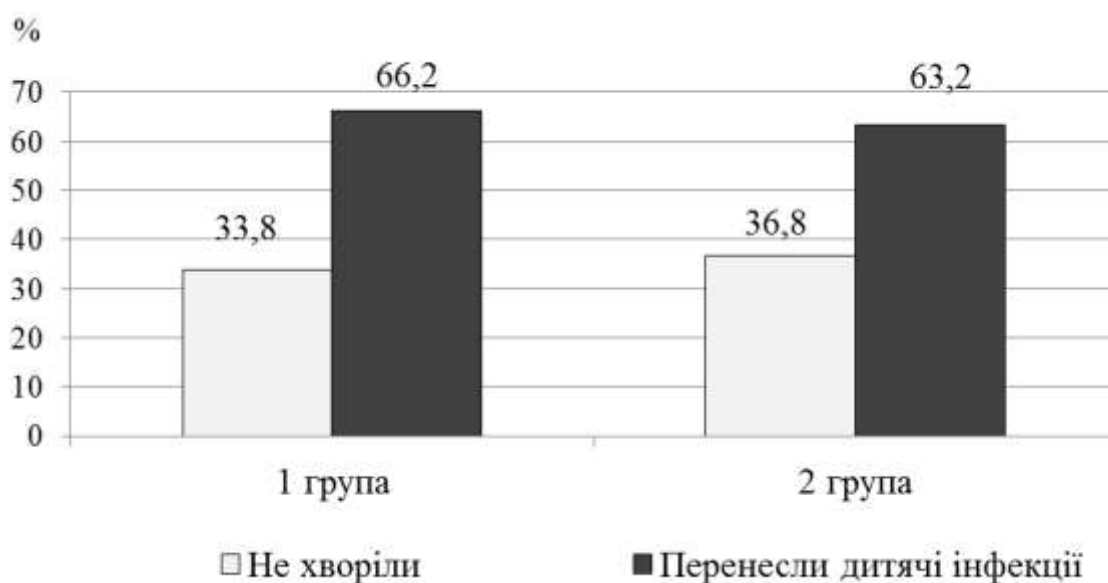


Рисунок 3.1.6. Питома вага хворих із первинною олігоменореєю, які перенесли різні дитячі інфекції, %

Серед перенесених дитячих інфекцій провідне місце займали такі вірусні інфекції, як вітряна віспа – 60,4 % і червона висипка – 15,1 %. Звернуло на себе увагу доволі часто (13,0 %) поєднання цих двох інфекцій. Одна дитяча інфекція реєструвалася в середньому у 48,2 % дівчат із ІОМ, на дві дитячі інфекції перехворіли в середньому 14,4 % хворих, на три – 2,2 % пацієток.

Усі хворі з ІОМ були оглянуті невропатологом, ендокринологом, отоларінгологом, педіатром. В абсолютній більшості пацієток (89,9 %) на момент обстеження була виявлена супутня екстрагенітальна патологія. Слід зазначити, що незважаючи на значну частоту супутньої патології, хронічні захворювання не носили тяжкого характеру. Встановлено, що в обох порівнюваних групах не було виявлено достовірних відмінностей за наявністю екстрагенітальної патології.

Найбільш часто діагностували порушення нервової системи (84,3 %). У структурі неврологічних захворювань перше місце займала церебральна ангіодистонія (48,7 %), майже з такою же частотою виявлялася вегетативна дисфункція (41,0 %), у два рази рідше спостерігалася внутрішньочерепна гіпертензія (23,1 %) і ще рідше (7,7 %) цефалгія напруги. При цьому вказані захворювання у пацієток із І ОМ діагностувалися достовірно частіше, ніж у популяції [81, 100]. Висока частота неврологічної патології у дівчат із І ОМ може бути обумовлена тим, що у період пубертату формування основних регуляторних механізмів тісно зв'язане із розвитком різних ланок нервової системи, особливо вегетативної [215].

Друге місце у структурі супутньої екстрагенітальної патології займали захворювання внутрішніх органів (76,7 %), серед яких у третини (34,2 %) діагностувалася патологія травної системи в стадії стійкої ремісії, найбільш часто – функціональні розлади жовчовивідних шляхів. Доволі часто, але практично з такою ж частотою, як і в популяції, виявлялись ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини (23,8 %), в тому числі і диспластична кардіопатія [216].

Відхилення в стані ендокринної системи зафіксовані у 73,8 % пацієток. Дифузний нетоксичний зоб І ступеня виявлено у 29,5 % обстежених, наявність зоба ІІ ступеня реєструвалася в 2 рази рідше (14,8 %). У хворих з І ОМ дифузний нетоксичний зоб ІІ ступеня діагностовано в 7 разів частіше, ніж в популяції (8,1 %) [96]. Це вказує на те, що його наявність може бути чинником ризику появи І ОМ. Звернула на себе увагу частота аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), який було діагностовано при обстеженні в нашому відділенні. Найбільш часто його мали дівчата з тривалістю І ОМ 2 роки і більше (13,2 %). Однак ці хворі були виключені із подальшого обстеження та спостереження.

Патологію ЛОР-органів було виявлено більше ніж у половини пацієток (59,4 %), а саме – хронічний тонзиліт, хронічний фарингіт, вазомоторний риніт, гіпертрофія піднебінних мигдаликів, викривлення носової перетинки. У

структурі ЛОР-патології перше місце займав хронічний тонзиліт (36,6 % з усіх обстежених).

Серед обстежених 50,3 % мали поєднання двох і більше екстрагенітальних захворювань. Найбільш часто одночасно діагностувалася неврологічна, ендокринна і патологія ЛОР-органів. Хворі з супутньою екстрагенітальною патологією отримували відповідне лікування в умовах стаціонару.

Встановлено, що кожна четверта дівчина з І ОМ (24,6 %) в анамнезі мала оперативні втручання, серед яких частіше реєструвалася апендектомія (у 11,4 % хворих), видалення аденоїдів – у 8,7 % пацієток, тонзилектомія – у 4,5 %.

Таким чином, отримані дані свідчать про клінічний поліморфізм І ОМ у дівчат-підлітків. У хворих з різною тривалістю І ОМ відрізняється частота таких ознак, як ІМТ, вік появи менархе, розвиток вторинних статевих ознак, тривалість затримки менструації та вираженість гірсутнього синдрому.

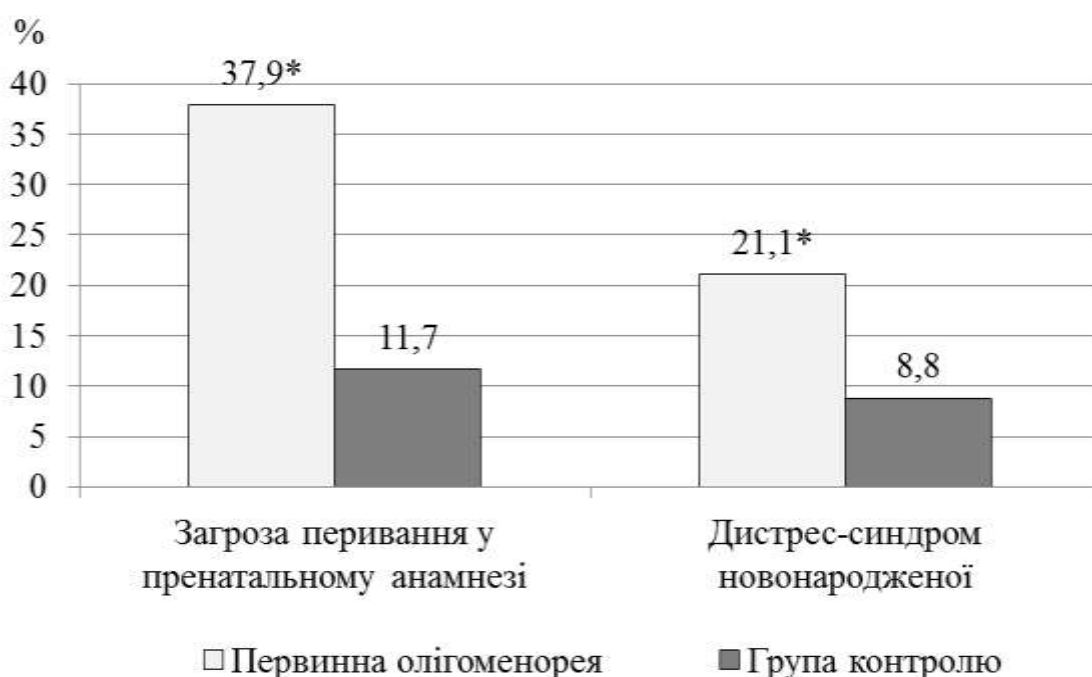
3.2. Особливості перинатального і генеалогічного анамнезу у дівчат-підлітків із первинною олігоменоресю

Період статевого дозрівання – один із найважливіших в житті майбутньої жінки. Саме в цей час завершується формування нейрогормональних взаємовідносин, від яких залежить характер як статевого дозрівання, так і менструальної функції [47, 217-219].

На формування і становлення менструального циклу може впливати багато чинників: перебіг вагітності і пологів у матері, наявність у неї ендокринзалежних гінекологічних захворювань, перенесені дитячі інфекції, тривалий вплив психічних і фізичних навантажень, вогнищ хронічної інфекції, хронічних соматичних захворювань та інше [75, 79, 108, 115].

При аналізі перебігу пренатального періоду обстежених дівчат із різною тривалістю І ОМ достовірних відмінностей не було. Але встановлено, що у

половини матерів цих підлітків (52,2 %) реєструвалося ускладнення вагітності, що майже в 2 рази перевищує цей показник у жінок ГК. Також у 2 рази частіше, ніж у матерів ГК, діагностувався дистрес-синдром новонароджених. З ускладнень у пренатальному періоді найбільш часто відмічалась загроза переривання вагітності. Її частота в 3 рази перевищувала таку у жінок із ГК (рис. 3.2.1). Інші ускладнення вагітності та пологів, у тому числі оперативне розродження, відзначалися у обстежуваних груп порівняння з однаковою частотою.



* – $P < 0,05$ у порівнянні з дівчатами з первинною олігоменореєю

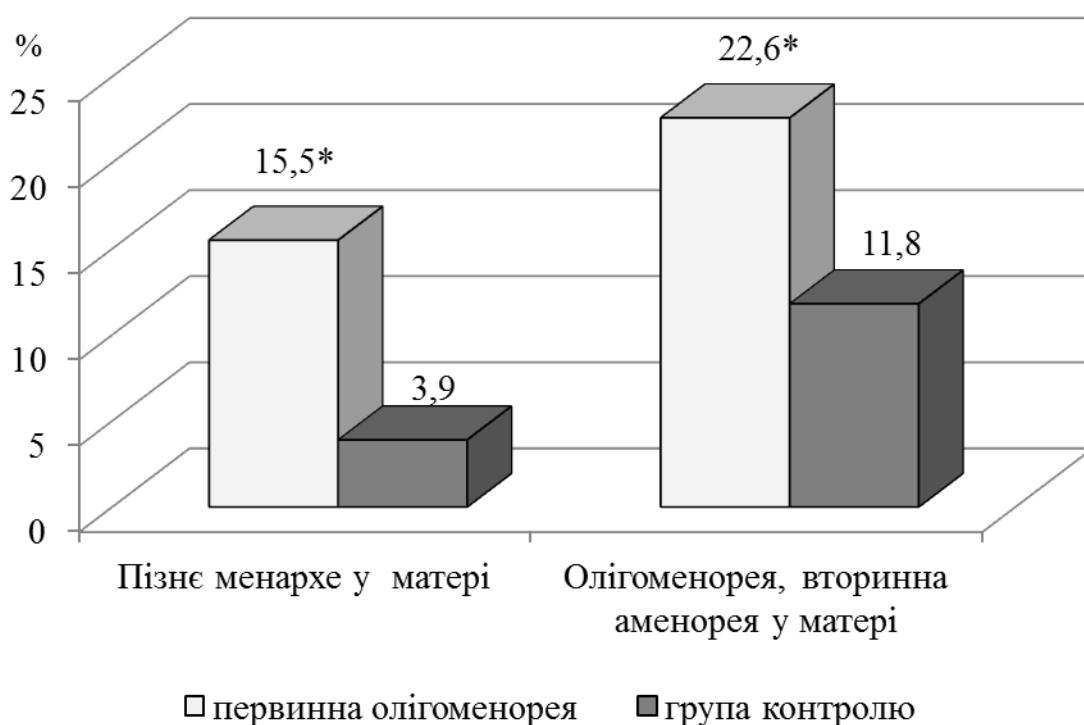
Рисунок 3.2.1. Частота пренатального анамнезу у дівчат із первинною олігоменореєю, %

Зазначено, що середня маса тіла при народженні у дівчат із ІОМ складала $3 \text{ кг } 252 \text{ г} \pm 416 \text{ г}$ та не перевищувала популяційні дані. Встановлено, що в обох порівнювальних групах хворих із даним ПМФ вірогідних розбіжностей не було. Нормальні показники маси тіла при народженні (2,5 – 4,0 кг) мали 87,7 % обстежених, з масою тіла менш 2,5 кг зареєстровано

6,5 % пацієток і лише у 5,8 % дівчат маса тіла при народженні була вище 4,0 кг.

Звернула на себе увагу висока частота (25,2 %) раннього репродуктивного віку матерів (до 20 років) на момент народження дитини, що в 4 рази перевищує дані у жінок ГК (проти 6,3 % з ГК; $P_f < 0,05$).

При аналізі менструальної функції у матерів дівчат-підлітків із І ОМ виявлено, що її порушення відзначалися у 2 рази частіше, ніж у жінок ГК. При цьому в 3 рази частіше по відношенню до ГК реєструвалося пізнє менархе (в 15 років і більше) і в 2 рази частіше гіпоменструальний синдром (олігоменорея та/або вторинна аменорея) (рис. 3.2.2).

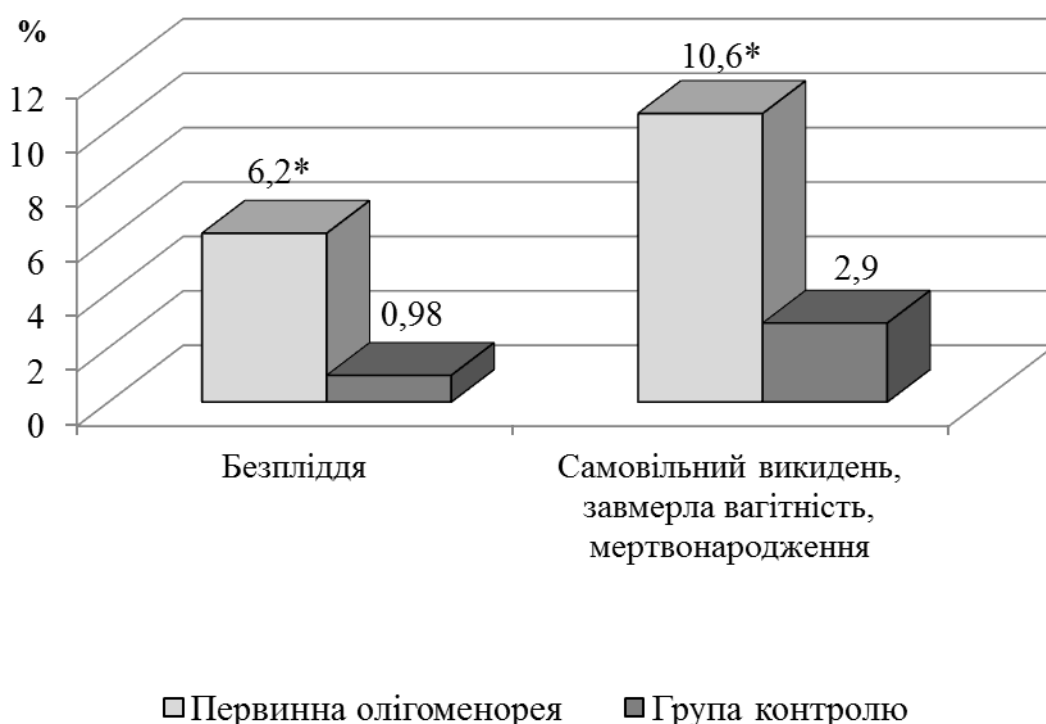


* – $P_f < 0,05$ у порівнянні з групою порівняння

Рисунок 3.2.2. Частота пізнього менархе і порушень менструальної функції у матерів дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю, %

Порушення репродуктивної функції (ПРФ) у матерів дівчат із І ОМ зустрічались у 3,5 рази частіше, ніж у ГК. При цьому в 5 разів частіше, ніж у матерів дівчат із ГК до народження дитини, відмічалось первинне безпліддя і

в 2,5 рази частіше реєструвалися самовільні викидні, завмерла вагітність і/або мертвонародження (рис. 3.2.3).



* – $P < 0,05$ у порівнянні з дівчатами з регулярним менструальним циклом

Рисунок 3.2.3. Частота і характер розладів репродуктивної функції у матерів дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю, %

При вивченні клініко-генеалогічних аспектів І ОМ було встановлено, що у дівчат із І ОМ достовірно частіше, ніж у таких із ГК, виявлялись родичі із наявністю спадкової обтяженості за ПРФ, гінекологічній ендокринозалежній патології, в тому числі і за ПМФ. Так, наявність спадкової обтяженості за ПМФ у 52,8 % родоводів, за іншою гінекологічною ендокринозалежною патологією – у 75,9 %, за ПРФ – у 36,3 %. Вивчення сімейної агрегації ПРФ показало, що успадкування патологічних ознак серед поколінь здійснювалося вірогідно частіше ізольовано по материнській лінії (72,7 %), ніж ізольовано по батьківській (9,1 %), або одночасно по материнській та батьківській лініях (18,2 %) (рис. 3.2.4).

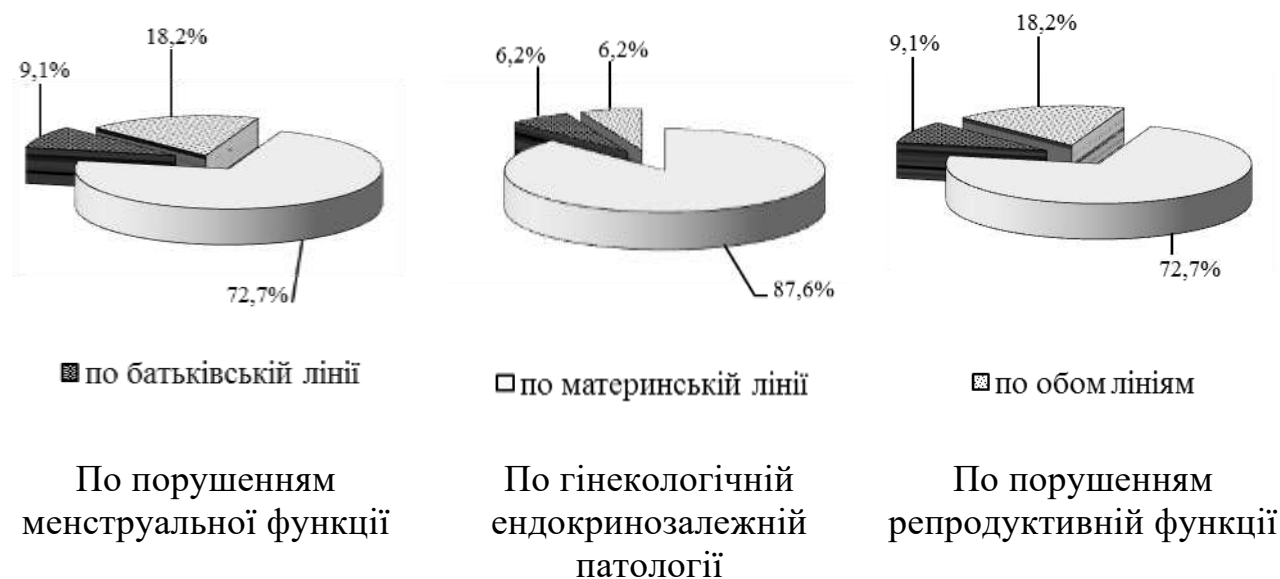


Рисунок 3.2.4. Частота передачі патологічних ознак по лініях спорідненості у дівчат із первинною олігоменореєю, %

Виявлено, що відмінності при ПМФ у родичів другого та третього ступенів спорідненості у хворих були у 30 % родоводів, а у дівчат із ГК – тільки в 7,4 %. Згідно ВШ, величина якого при розрахунку склала 5,4 умовних одиниць, тобто, вірогідність розвитку ІОМ у пацієток збільшується більш ніж у 5 разів при наявності у родовах даних про ПМФ у родичів другого і третього ступенів спорідненості.

У сім'ях дівчат-підлітків із ІОМ гінекологічні ендокринозалежні хвороби, серцево-судинні, ендокринні, захворювання травної системи та онкопатологія переважали у родичів другого ступеня спорідненості порівняно з родичами першого ступеня спорідненості (табл. 3.2.1).

ПРФ та онкопатологія визначалися частіше у родичів третього ступеня спорідненості у порівнянні з родичами першого ступеня спорідненості в сім'ях обстежених хворих.

Таблиця 3.2.1

Частота неінфекційних захворювань серед родичів першого, другого і третього ступенів спорідненості з пробандом при І ОМ, $M \pm m$

Патологія, що зустрічалась в родоводах родичів дівчат, хворих на І ОМ	Ступінь спорідненості з пробандом			P ₁	P ₂
	перший n = 72	другий n = 125	третій n = 159		
Порушення репродуктивної функції	6,7±2,2	5,0±2,1	0,0±0,0	> 0,05	< 0,05
Гінекологічні ендокринологічні захворювання	15,5±4,2	28,3±4,4	8,3±3,2	< 0,05	> 0,05
Серцево-судинні захворювання	14,2±3,9	39,2±4,9	24,2±4,2	<0,05	>0,05
Ендокринні захворювання	8,3±3,3	21,7±4,1	3,3±2,2	<0,05	>0,05
Захворювання травної системи	12,5±3,6	29,2±4,5	5,0±2,6	<0,05	>0,05
Онкопатологія	0,8±0,8	11,7±3,2	12,5±3,2	<0,05	<0,05
Хвороби сечовивідної системи	2,5±1,1	5,0±2,1	1,7±1,7	>0,05	>0,05
Захворювання нервової системи	2,5±1,1	0,8±0,8	1,7±1,7	>0,05	>0,05
Примітка:					
1. P ₁ – між родичами першого та другого ступенів спорідненості;					
2. P ₂ – між родичами першого та третього ступенів спорідненості					

При порівнянні частоти мультифакторних хвороб у пробандів з І ОМ і з ГК було виявлено статистично значущі відмінності щодо захворювань ендокринної системи (захворювання щитоподібної залози, ожиріння, цукровий діабет (ЦД) II типу) у матерів пробандів (31,0 % і 3,7 % відповідно; $p < 0,001$). Деякі автори підкреслюють важливість вивчення родоводів жінок із СПКЯ для оцінки вірогідності розвитку ІР та ЦД II типу [220, 221]. У нашому дослідженні свідчення про ЦД II типу у родовах дівчат-підлітків з І ОМ були у три рази частішими, ніж у обстежених із ГК. Нами були одержані дані про те, що матері хворих на І ОМ у три рази частіше мають серцево-судинні захворювання у порівнянні з матерями дівчат-підлітків із ГК (36,7 % проти 14,8 % відповідно; $p < 0,05$), що узгоджується з даними інших авторів [222]. Отримані нами дані про підвищену частоту серцево-судинних захворювань у матерів пацієток з І ОМ збігаються з результатами, які наводять К.І. Cheang та М. Yilmaz [223] для хворих із СПКЯ.

Дівчата з постійними затримками менструацій на 2-5 місяців з першого року після менархе потребують ретельного обстеження з визначенням особливостей функції статевої системи у родичок, особливо у матерів.

3.3. Фактори ризику виникнення первинної олігоменореї у підлітків

У зв'язку із зростанням за останні роки поширеності І ОМ в період пубертату залишається актуальною проблема вдосконалення медико-профілактичних заходів по збереженню репродуктивного потенціалу дівчат з цією патологією. У літературних джерелах широко представлені дані про фактори ризику виникнення різних ПМФ у підлітків [47, 139, 224, 225], проте розрізнені дані про них не перетворено на комплекс ефективних профілактичних заходів щодо попередження виникнення І ОМ, які повинні проводитися, в першу чергу, в групах ризику. На підставі отриманих нами даних встановлено, що факторами ризику формування І ОМ в період пубертату є особливості менструального і репродуктивного анамнезу у матері

дівчини (пізні менархе, наявність гіпоменструального синдрому, а саме олігоменореї і/або вторинної аменореї, ПРФ (завмерла вагітність, мертвонародження, самовільний викидень і безпліддя), пологи у віці до 20 років). Крім того, ризик формування ІОМ підвищують наявність у дівчини дистрес-синдрому при народженні, пізнього менархе, інвертованого пубертату, гірсутизму, вказівок на загрозу переривання вагітності в пренатальному анамнезі.

Недооцінка тяжкості стану призводить до пізнього звернення за медичною допомогою.

Як було показано в розділі 3.2, ІОМ дуже часто виникає на тлі хронічної екстрагенітальної патології (психоневрологічні порушення, патологія травної системи, недиференційовані дисплазії сполучної тканини, дифузний нетоксичний зоб II ступеня, хронічний тонзиліт) і може розглядатися як імовірний додатковий фактор ризику у виникненні даного ПМФ. Під наглядом у лікарів відповідного профілю знаходилося менше третини дівчат, що мали хронічні супутні захворювання, які у більшості випадків виявлялись тільки при поглибленому обстеженні у дитячого гінеколога. Це обумовлює участь у профілактичних оглядах лікарів різних спеціальностей ще з дитячого та раннього пубертатного віку (до появи менструацій) і підтверджує необхідність своєчасного лікування екстрагенітальної патології для попередження формування ІОМ.

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).

Особлива роль в профілактичних заходах щодо попередження виникнення ІОМ відводиться роботі з батьками, особливо з матерями, шляхом роз'яснювання на доступному для них рівні основних етапів становлення і регуляції менструальної функції, тому що саме із знання цих моментів впливають конкретні терміни контрольних оглядів у дитячого

гінеколога. Лікар також зобов'язаний роз'яснювати можливі наслідки захворювання. Також, під час збору анамнезу, слід звертати увагу на наявність у найближчих родичок гіпоплазії матки, первинного або вторинного безпліддя, невиношування вагітності, мертвонародження.

Групи дівчат, які потребують особливої уваги лікарів різних профілів:

- педіатр - дівчата із загрозою переривання вагітності в пренатальному періоді, народжені передчасно, такі, що погано набирали масу тіла в дитинстві, дівчатка із хронічною екстрагенітальною патологією;
- сімейний лікар - дівчата з пізнім (після 15 років) і раннім (до 11 років) менархе; дівчата з хронічною екстрагенітальною патологією; дівчата, які народжені матерями раннього репродуктивного віку (до 20 років), дівчата із обтяженою спадковістю за розладами функції статевої системи;
- дитячий ендокринолог - дівчата з порушеннями структури та розмірів щитоподібної залози, навіть при еутеріоїдному стані, з ожирінням та гірсутизмом II-III ступеня;
- гастроентеролог - дівчата з дефіцитом маси тіла, функціональними розладами біліарного тракту, хронічним гастритом та іншими хронічними захворюваннями травної системи;
- невролог - дівчата з вираженою вегето-судинною дистонією та іншими захворюваннями ЦНС та вегетативними розладами;
- отоларинголог - дівчата з хронічним тонзилітом, частими загостреннями інших захворювань ЛОР-органів.

Слід особливо підкреслити, що найважливіша роль в проведенні профілактичних заходів належить сімейним лікарям, які добре обізнані із станом функції статевої системи як по материнській, так і по батьківській лініях, станом здоров'я дівчини ще з препубертатного віку, особливостями стилю життя родини та характером харчування.

При наявності ПМФ дівчинки з переліченими вище станами направляються до дитячого гінеколога. Також під його постійним наглядом

повинні перебувати підлітки з інвертованим пубертатом, пізнім і раннім менархе, гірсутизмом II–III ступеня за шкалою Феррімана-Голвея.

У таблиці 3.3.1 наведено інформативність і прогностичну значущість показників, які були описані вище.

Таблиця 3.3.1

Прогностична значущість та інформативність виникнення первинної олігоменореї у дівчат-підлітків

Клініко-анамнестичні ознаки щодо виникнення захворювання	Наявність ознаки	Прогностичні коефіцієнти (бали)	Інформативність ознаки (від 0 до 1)
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

З наведених таблиці 3.3.1 даних видно, що найбільшу прогностичну значущість відносно виникнення I ОМ мають ІнП, гірсутизм II-III ступеня і пізнє менархе у дівчини, загроза переривання вагітності в пренатальному анамнезі, ПМФ і ПРФ у матері та її ранній репродуктивний вік (до 20 років).

Крім цього, нами були розраховані відношення шансів (ВШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Величина ВШ показує, у скільки разів збільшується ризик виникнення ІОМ при наявності ряду ознак у клінічній картині, у перинатальному та сімейному анамнезах, ніж при їх відсутності (табл.3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Величина відношення шансів для оцінки вірогідності виникнення первинної олігоменореї у дівчат-підлітків

Клініко-анамнестичні ознаки щодо виникнення захворювання	ВШ	Нижня межа ДІ	Верхня межа ДІ
Порушення репродуктивної функції у матері	3,50	0,75	16,30
Порушення менструальної функції у матері	2,55	1,32	4,94
Пізнє менархе у матері	4,56	1,53	13,56
Вік матері на момент народження дівчини до 20 років	4,48	1,91	10,50
Загроза переривання вагітності в пренатальному анамнезі	5,05	2,49	10,23
Дистрес-синдром новонародженої	2,73	1,24	6,01
Пізнє менархе у дівчини	5,25	1,78	15,50
Інвертований пубертат	4,74	2,13	10,58
Гірсутизм II – III ступеня	5,21	2,51	10,84

Розрахунок ВШ показав, що ПРФ у матері збільшує вірогідність виникнення у дівчини ІОМ у 6 разів, вік матері до 20 років при народженні дівчини, пізнє менархе у матері, пізнє менархе та інвертований пубертат у дівчини, а також загроза переривання вагітності у пренатальному

анамнезі дівчини збільшує таку вірогідність у 5 разів, у 2 рази частіше – при наявності у дівчини дистрес-синдрому при народженні та ПМФ у матері.

Таким чином, до групи ризику формування І ОМ в період пубертату слід відносити дівчат із обтяженим перинатальним анамнезом, інвертованим пубертатом, пізнім менархе і гірсутизмом II – III ступеню, народжених матерями з порушеннями менструальної і репродуктивної функцій, а також віком до 20 років на момент пологів.

Профілактичні заходи повинні включати своєчасний огляд дівчат-підлітків із метою виявлення І ОМ, надання рекомендацій щодо режимів навчання, додаткових занять (іноземна мова, математика та інші факультативи) і секцій (спортивні танці, гімнастика, теніс та інше), відпочинку, харчування (з урахуванням ІМТ), адекватну рухову активність, контроль за регулярністю менструального циклу і за своєчасним лікуванням супутньої екстрагенітальної патології.

У більшості дівчат із І ОМ зберігається задовільне самопочуття, що призводить до недооцінювання тяжкості свого стану та відповідно низького звернення за спеціалізованою медичною допомогою, а в майбутньому до порушень репродуктивного здоров'я. Для виявлення дівчат із груп ризику або хворих із І ОМ при проведенні профілактичних заходів або при самостійному зверненні підлітків або їх родичів за медичною допомогою з того чи іншого приводу необхідні спільні зусилля дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних і підліткових лікарів, дорослих акушер-гінекологів, ендокринологів та лікарів інших спеціальностей.

Результати проведених досліджень дозволяють дати характеристику І ОМ. На формування даного захворювання у дівчат-підлітків особливий вплив роблять ПМФ і ПРФ у матері, ранній репродуктивний вік матері (до 20 років) на момент народження дівчинки, а також загроза переривання вагітності в пренатальному періоді, дистрес-синдром при народженні. Суттєву роль у виникненні І ОМ у дівчат-підлітків відіграє спадкова обтяженість,

зокрема щодо ендокринозалежних захворювань статеві системи та іншої ендокринної патології.

Більш ніж у половини підлітків важливу роль у становленні менструальної функції і виникненні захворювання відіграє спадковість. Успадкування патологічних ознак здійснювалося частіше по материнській, ніж по батьківській та одночасно по обох лініях.

I OM характеризується клінічним поліморфізмом. На першому році після менархе частіше має місце відставання розвитку ВСО і порушення послідовності їх появи, дефіцит маси тіла, але рідше реєструється гірсутизм, ніж у дівчат-підлітків з більшою тривалістю захворювання. Підвищення у них частоти гірсутизму зі збільшенням тривалості I OM можна розцінити як імовірний ризик формування СПКЯ.

Інвертований пубертат, пізні менархе, гірсутизм II-III ступеня можуть розглядатися як фактори ризику появи стійкою OM вже з першого року після менархе.

У хворих із I OM спостерігається висока поширеність екстрагенітальної патології (89,9 %), у зв'язку з цим все підлітки з даним захворюванням потребують консультації суміжних фахівців і проведенні відповідного лікування.

РОЗДІЛ IV
СТАН ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ
ПЕРВИННОЮ ОЛІГОМЕНОРЕЄЮ

4.1. Стан гонадотропної та пролактинсинтезуючої функції гіпофіза у
хворих із первинною олігоменореєю

Відомо, що характер менструальної функції залежить від стану гонадотропної функції гіпофіза (ГтФГ). Ще на початку 2000-х років почалося вивчення впливу дисгонадотропіємії (різноспрямованих змін рівнів лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів (ЛГ і ФСГ)) на формування ПМФ у підлітків [226], а в останні роки встановлена її роль у розвитку ендокринного безпліддя у жінок [33, 227].

Рівень гонадотропних гормонів (ЛГ і ФСГ) у крові вивчено у 129 дівчат із І ОМ 1 і 2 груп та у 44 їх одноліток із регМЦ. Отримані результати наведені в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

Показники рівнів гонадотропних гормонів у крові хворих із первинною олігоменореєю

Показник	Група 1		Група 2		ГК 1		ГК 2	
	n	M±m Me	n	M±m Me	n	M±m Me	n	M±m Me
ЛГ, мМО/мл	85	9,37 ± 0,76 7,95 *	44	11,47 ± 1,55 8,85 **	24	4,85 ± 0,40 4,72	20	5,71 ± 0,53 5,1
ФСГ, мМО/мл	85	6,14 ± 0,55 5,68	44	6,92 ± 0,44 6,86	24	7,98 ± 0,62 7,36	20	6,14 ± 0,6 5,34
ЛГ/ФСГ	85	1,93 ± 0,17 1,83 *	44	1,55 ± 0,14 1,2	24	0,65 ± 0,05 0,61	20	1,07 ± 0,13 1,06
* $P_u < 0,05$ у порівнянні з ГК1;								
** $P_u < 0,05$ у порівнянні з ГК2								

З представлених результатів дослідження випливає, що в обох групах хворих середні значення вмісту в крові ЛГ достовірно перевищували такі в ГК, середні значення ФСГ у порівнювальних групах не мають вірогідних відмінностей. Коефіцієнт ЛГ/ФСГ у групі 1 був майже у 3 рази більший, ніж у ГК, в той же час у групі 2 такі розбіжності були відсутні.

Встановлено, що для пацієток з ІОМ характерними є дисгонадотропіємія (дисГНТ) – 54,3 %, частота нормогонадотропіємії (нормоГНТ) складала лише чверть серед усіх показників (23,7 %), в два рази рідше (12,1 %) реєструється гіпергонадотропіємія (гіперГНТ) і лише у 9,4 % дівчат-підлітків ІОМ виникає та тлі гіпогонадотропіємії (гіпоГНТ). У залежності від тривалості ІОМ (тривОМ) відмічено, що дисГНТ реєструється з однаковою частотою в обох групах хворих, а нормоГНТ у пацієток 1 групи відмічається вірогідно частіше, ніж гіпоГНТ та гіперГНТ (27,1 % та 10,5 % у середньому відповідно; $P < 0,01$) (рис. 4.1.1).

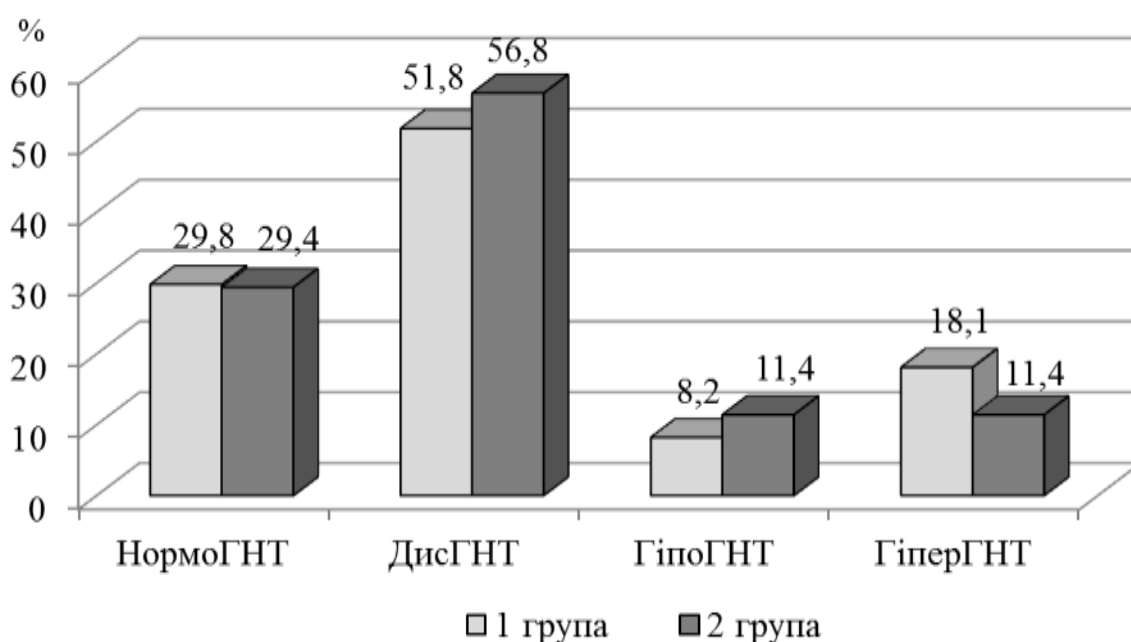
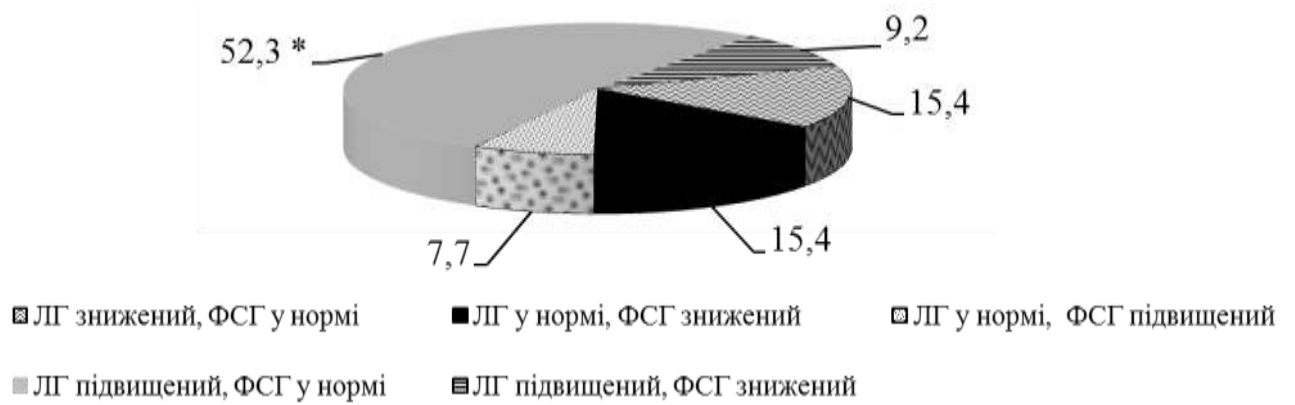


Рисунок 4.1.1. Частота різних варіантів гонадотропіємії у хворих з різною тривалістю існування первинної олігоменореї, %

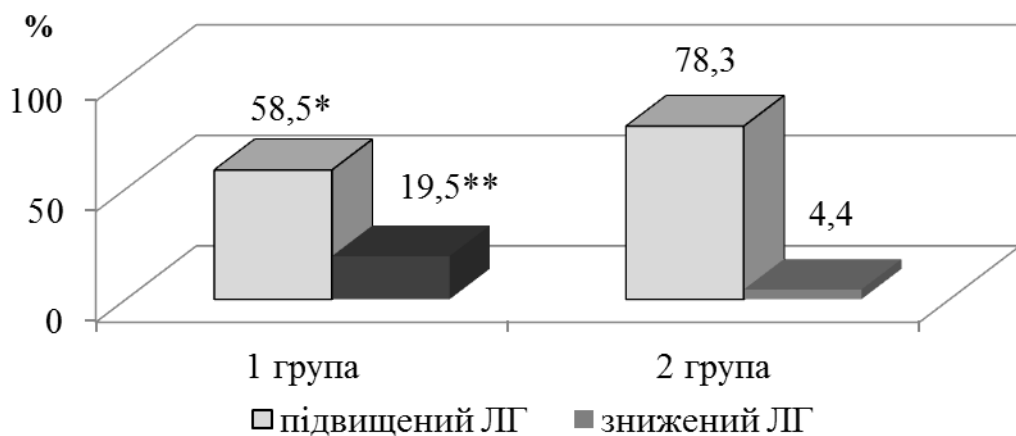
Проаналізовано частоту різних типів дисГНТ у дівчат-підлітків із ІОМ (рис. 4.1.2).



* - $P < 0,05$ у порівнянні з іншими типами дисГНТ

Рисунок 4.1.2 Частота варіантів дисгонадотропіємії у хворих із первинною олігоменореєю, %

Представлені на рисунку 4.1.2 дані свідчать, що в структурі дисГНТ більш, ніж у половини хворих виявлялось підвищення рівнів ЛГ при нормальних значеннях ФСГ, а підвищений рівень ФСГ реєструвався у 3 рази рідше, ніж знижений. Серед дівчат із дисГНТ виявлено залежність частоти підвищеного і зниженого рівня ЛГ від тривалості І ОМ (рис. 4.1.3).



* $P < 0,05$ }
 ** $P < 0,01$ } у порівнянні з хворими 2 групи

Рисунок 4.1.3 Частота підвищеного і зниженого рівнів ЛГ у структурі дисгонадотропіємії у хворих при різній тривалості первинної олігоменореї, %

Проведений кореляційний аналіз виявив наявність позитивного кореляційного зв'язку високої щільності між вмістом у сироватці крові ЛГ і ФСГ у дівчат ГК ($r = +0,65$; $p < 0,003$) і позитивної кореляційної залежності низького ступеня щільності у пацієток 1 групи ($r = +0,30$; $p < 0,05$), для хворих 2 групи характерна відсутність значущих кореляційних зв'язків між рівнями гонадотропінів.

Одним із показників стану гонадотропної функції є співвідношення вмісту ЛГ/ФСГ (коефіцієнт ЛГ/ФСГ). У здорових дівчат із МВ до 2 років рівень ФСГ перевищував рівень ЛГ, із збільшенням МВ це відношення у підлітків дорівнював одиниці. На рисунку 4.1.4 представлено дані про частоту різних показників співвідношення вмісту ЛГ/ФСГ в залежності від тривОМ.

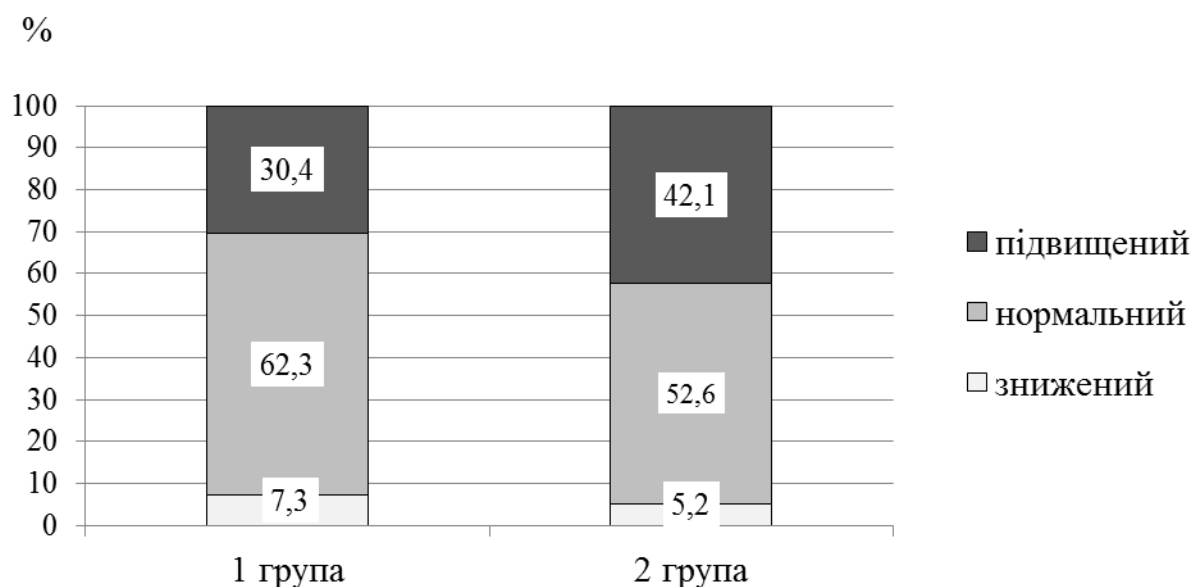


Рисунок 4.1.4. Частота різних показників співвідношення вмісту ЛГ/ФСГ у хворих із первинною олігоменореєю, %

Встановлено, що коефіцієнт ЛГ/ФСГ був підвищений майже у кожній третій хворій з 1 групи (30,4 %) і у 42,1 % дівчаток 2 групи, та достовірно не різнився між обома групами.

Таким чином, у дівчат із ІОМ найчастіше реєструється дисГНТ із ізольованим підвищенням рівню ЛГ. Із збільшенням строків захворювання зростає частота високих значень ЛГ та дуже рідко має місце його зниження.

Результати дослідження свідчать, що хворі 2 групи значно частіше, ніж 1 групи, мають високу концентрацію ЛГ в крові і в 4,4 рази рідше знижену, тобто із збільшенням терміну захворювання до моменту обстеження збільшується частота високих значень ЛГ. Поєднання підвищення ЛГ при нормальних значеннях ФСГ, а також підвищення індексу ЛГ/ФСГ може сприяти формуванню у них СПКЯ в подальшому.

Визначення рівню ПРЛ у крові також є дуже важливим для оцінки стану функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи. Рівень ПРЛ вивчено у 142 хворих та у 41 дівчини ГК (табл. 4.1.2).

Таблиця 4.1.2

Показники рівнів ПРЛ у крові хворих із первинною олігоменореєю

Показник	Група 1		Група 2		ГК 1		ГК 2	
	n	M±m Me	n	M±m Me	n	M±m Me	n	M±m Me
ПРЛ, мМО/л	80	270,2 ± 17,5 209,5	62	257,2 ± 21,5 203,7	23	319,75±25,1 301,30	18	291,47±31,92 275,25

За результатами дослідження встановлено, що середні значення рівня ПРЛ у пацієток із ІОМ у порівнянні із даними дівчат із ГК вірогідно не різнилися.

Середні значення вмісту ПРЛ в сироватці крові хворих не залежали від тривОМ і не різнилися від ГК1 та ГК2 відповідно. Майже з однаковою частотою в обох групах (85,3 %) реєструвався рівень ПРЛ у межах вікових показників. Помірно підвищений рівень ПРЛ (до 800 мМЕ/л) було виявлено у 9,0 % пацієток. Помірне зниження рівню ПРЛ (до 50 мМЕ/л) спостерігалось у 2 рази частіше у хворих 2 групи (7,3 % і 3,6 % відповідно).

За літературними даними гіпопролактинемія зустрічається рідко і є ознакою прихованих гіпоталамо-гіпофізарних розладів і більш характерна для ізольованого дефіциту гонадотропних гормонів [43, 228].

4.2. Особливості рівнів статевих гормонів та андрогенів у дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю

Вміст у сироватці крові естрадіолу (E_2), визначено у 131 хворої та у 43 дівчат із ГК, рівень тестостерону (Т) – у 122 підлітків з І ОМ й у 39 дівчат з регМЦ, дегідроепіандростерона сульфату (ДГЕАс) – у 21 пацієнтки й у 27 одноліток із ГК, прогестерону (Пр) – у 47 хворих і у 23 здорових дівчат. Отримані дані представлені в таблиці 4.2.1

Таблиця 4.2.1

Концентрація статевих гормонів і андрогенів у крові хворих із первинною олігоменореєю

Групи обстежених	Група 1		Група 2		ГК 1		ГК 2	
	n	$M \pm m$ Me	n	$M \pm m$ Me	n	$M \pm m$ Me	n	$M \pm m$ Me
E_2 , нмоль/л	86	$0,34 \pm 0,03$ 0,25	45	$0,38 \pm 0,04$ 0,38	23	$0,31 \pm 0,02$ 0,25	20	$0,36 \pm 0,06$ 0,31
Т, нмоль/л	80	$2,87 \pm 0,15$ 2,8 *	42	$2,94 \pm 0,16$ 2,8 **	19	$0,80 \pm 0,1$ 0,81	20	$1,96 \pm 0,27$ 1,7
Пр, нмоль/л	32	$3,2 \pm 1,0$ 2,9	15	$2,1 \pm 0,5$ 1,9	10	$2,74 \pm 0,52$ 2,7	13	$2,35 \pm 0,65$ 2,7
ДГЕА-с, мкг/мл	15	$7,28 \pm 1,55$ 6,52*	6	$9,18 \pm 0,67$ 9,55**	14	$3,15 \pm 0,43$ 2,78**	13	$5,54 \pm 0,54$ 5,23

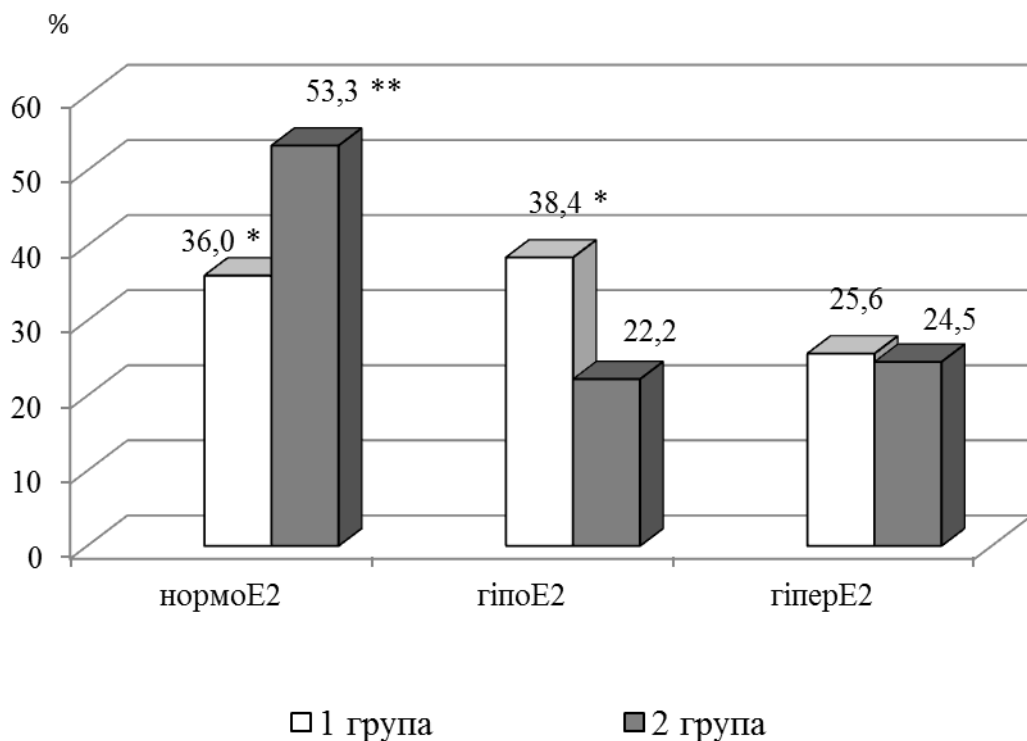
* $P_u < 0,05$ у порівнянні з ГК 1

** $P_u < 0,05$ у порівнянні з ГК 2

Із результатів дослідження, представлених у таблиці, впливає, що середні значення вмісту в крові E_2 в усіх групах обстежених дівчат не відрізняються між собою. Рівні Пр у пацієток 1 та 2 груп достовірно не

різнилися між собою, проте у хворих 2 групи були у 1,4 рази нижчими, ніж у дівчат ГК 2. Рівні Т у хворих 1 та 2 груп також не мали достовірної різниці, але вірогідно перевищували такі у дівчат із ГК. Середні значення вмісту в крові ДГЕА-с в обох групах обстежених дівчат не різнилися між собою, але достовірно відрізнялися порівняно із дівчатами ГК. Крім того, рівень ДГЕА-с у пацієток 2 групи був достовірно вищим у порівнянні з підлітками ГК 2.

Подальший аналіз отриманих результатів показав, що частота відхилень рівнів статевих гормонів у крові обстежених хворих залежав від тривалості ІОМ до моменту обстеження (рис. 4.2.1).



* – $P < 0,02$ у порівнянні з дівчатами 2 групи

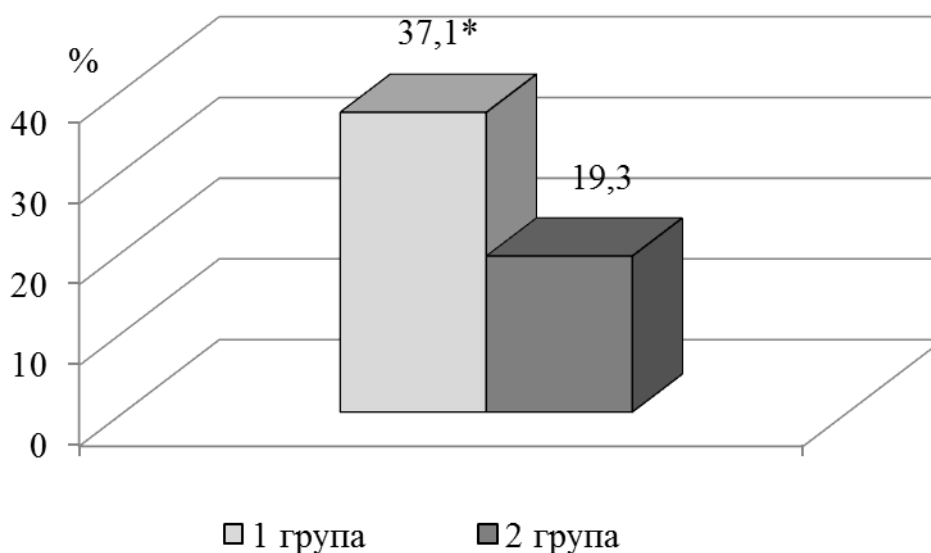
** – $P < 0,05$ у порівнянні з гіпо- та гіперестрогенією у дівчат із 2 групи

Рисунок 4.2.1 Частота різних рівнів естрадіолу у хворих із первинною олігоменореєю при різній її тривалості, %

Встановлено, що нормоестрогенія (нормоE₂) достовірно частіше зустрічалась у дівчат 2 групи, гіпоестрогенія (гіпоE₂) була більш характерною

для пацієнок 1 групи, а частота гіперестрогенії достовірно не відрізнялась у групах із різною тривалістю ОМ. Таким чином, зі збільшенням існування ОМ підвищується частота нормоЕ₂ та у 1,5 рази зменшується частота гіпоЕ₂. Гіперестрогенія на тлі клінічних проявів гіпоестрогенії може бути результатом метрозу рецептивності до Е₂. Для дівчат 1 групи більш притаманним є порушення продукції Е₂ (63,0 %), ніж у 2 гр. (46,7 %) (Р_ф < 0,02).

Показано, що при зниженому та нормальному ІМТ гіпоЕ₂ у дівчат 1 групи реєструється в 2 рази частіше, ніж у пацієнок 2 групи (рис. 4.2.2).



* – Р_ф < 0,03

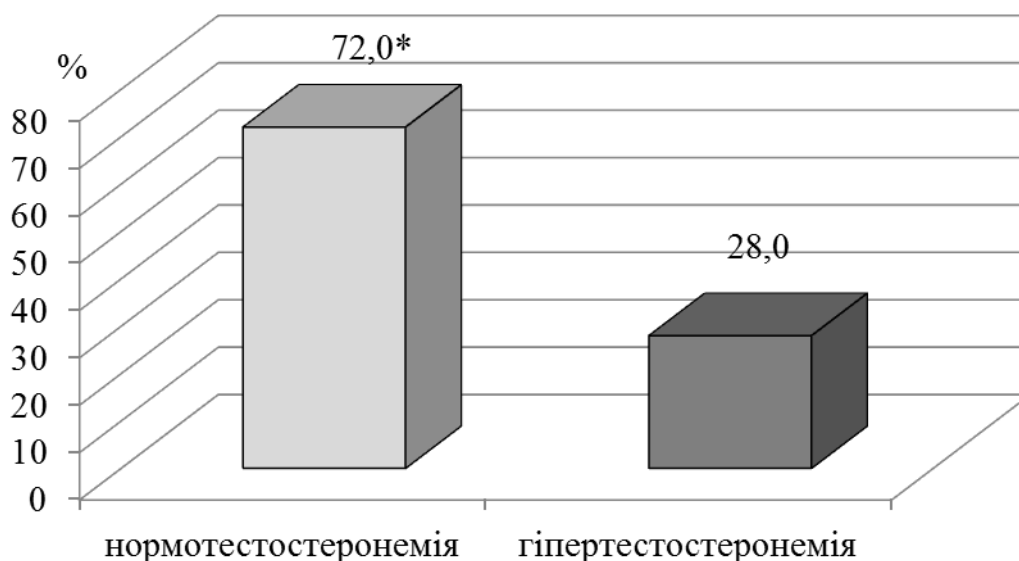
Рисунок 4.2.2. Частота гіпоестрогенії при зниженому та нормальному індексі маси тіла у хворих із різною тривалістю існування первинної олігоменореї, %

При надлишковій масі тіла та ожирінні частота гіпоЕ₂ достовірно не відрізнялась в обох групах, та, на відміну від дорослих жінок, реєструвалась більш ніж у третини обстежених (37,4 %).

Таким чином, із збільшенням тривалості І ОМ підвищується частота нормоестрогенії та у 1,5 рази зменшується частота гіпоестрогенії. Рівень Е₂

залежить від ІМТ. Із збільшенням існування ОМ при зниженому та нормальному значеннях ІМТ частота гіпоестрогенії зменшується. При надлишковій масі тіла і ожирінні вміст у крові E_2 не відрізняється від контролю.

Рівень Т знаходився в межах нормативних показників майже у двох третин усіх хворих (рис. 4.2.3).



* – $P < 0,05$

Рисунок 4.2.3. Частота різних рівнів тестостерону у хворих з первинною олігоменореєю, %

Частота нормальних показників рівнів Т і його підвищення в сироватці крові не залежала від тривОМ на момент обстеження. Значна частота підвищення рівня Т (у кожної 3-4-ої хворої) може бути однією з причин виникнення стійкої ОМ вже на першому році після менархе. На відміну від дорослих жінок, у дівчат-підлітків з І ОМ не знайдено залежності рівня Т (як за абсолютними значеннями, так і за частотою різних рівнів) не тільки від тривалості захворювання, але й від ІМТ.

Про найбільш ймовірні розлади в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковому комплексі лікар може скласти уявлення під час первинного звернення дівчини

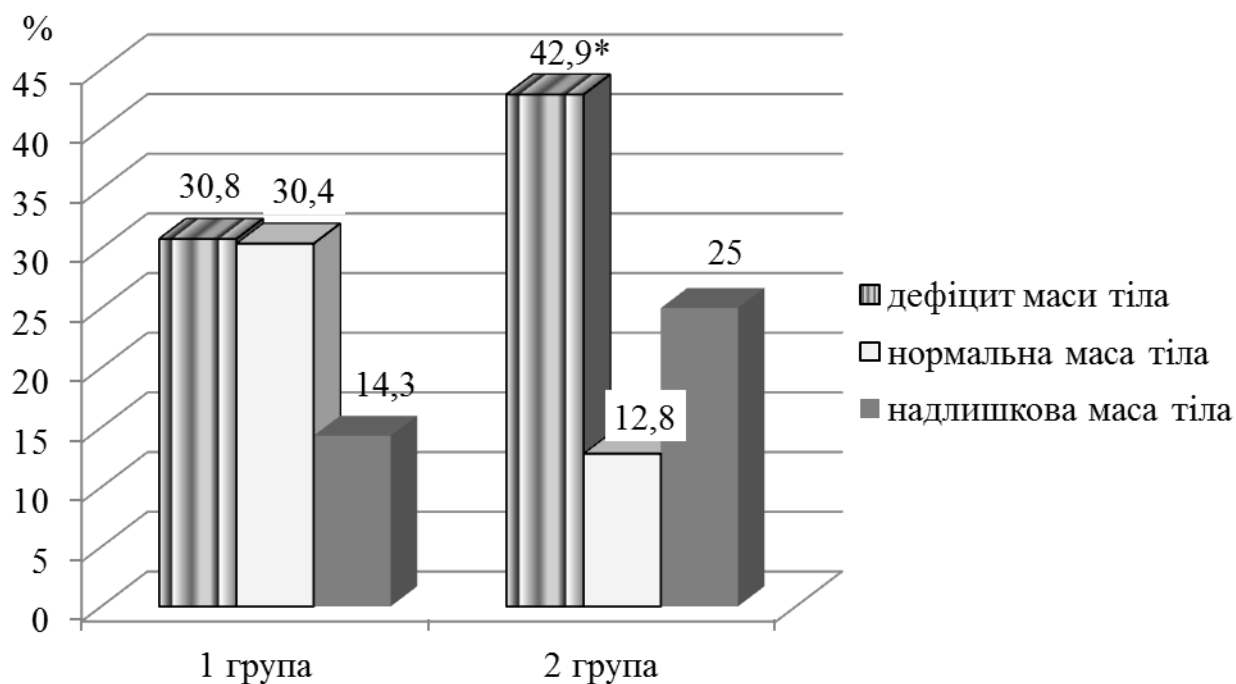
з ПМФ за медичною допомогою вже на підставі клініко-анамнестичних даних та з'ясувати можливий патогенез захворювання.

Відомо, що у дівчат E_2 забезпечує формування статевої системи за жіночим типом, розвиток ВСО в пубертаті, розвиток матки [35]. Андрогени стимулюють розвиток лобкового і пахвового оволосіння, ріст кісток у довжину, функції сальних залоз і волосяних фолікулів, беруть участь у регуляції розвитку і регресії фолікулів в яєчнику [42, 229]. Тому вже при первинному огляді хворої можна припустити наявність тих чи інших відхилень у гормональному статусі дівчинки. 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 [37, 45]. Однією з функцій жирової тканини, як ендокринного органа, є внегонадний синтез естрогенів [230], однак багато дослідників відзначають зниження рівня E_2 у дорослих жінок при СПКЯ та ожирінні [8, 46, 231].

Лишаються недослідженими взаємозв'язок рівня гормонів із тривалістю затримок менструації, терміном виникнення ПМФ відносно менархе.

Встановлено, що у хворих 1 групи при зниженому та нормальних значеннях ІМТ частота гіпоестрогенії спостерігалась частіше, ніж у пацієток 2 групи. У дівчат 2 групи майже у 4 рази частіше реєструвалася гіперестрогенія з дефіцитом маси тіла у порівнянні з хворими з нормальним ІМТ (42,9 % проти 12,8 %, $P < 0,05$) (рис.4.2.4).

Частота пізнього менархе, випередження або відставання кісткового віку, гіпоплазія матки та площа яєчників реєструвалися з однаковою частотою при різних рівнях E_2 і не залежали від тривалості І ОМ.



* - $P_f < 0,05$ – у порівнянні з нормальною масою тіла у хворих 2 групи

Рисунок 4.2.4. Частота гіперестрогенії у хворих із різною тривалістю первинної олігоменореї при різних показниках маси тіла, %

Було виявлено залежність тривалості затримки менструації від рівня E_2 в обох групах пацієнок. Так, у хворих 1 групи гіпоестрогенія в 2,5 рази частіше виявлялась при затримці менструацій на 4-5 місяців, ніж при затримці менструацій 1-3 місяці (60,0 % проти 22,2 %, $P_f < 0,01$). В той же час у дівчат 2 групи при затримках менструації на 4-5 місяців у 2,5 рази частіше реєструвалась гіперестрогенія, ніж при затримці 1-3 місяці (38,9 % проти 15,4 %, $P_f < 0,05$).

Зниження балу розвитку ВСО у пацієнок 1 групи відмічалось у 5 разів частіше при гіпоестрогенії, ніж при гіперестрогенії (26,9 % та 4,5 % дповідно, $P_f < 0,01$). При більшій тривОМ бал розвитку ВСО не залежав від рівнів E_2 .

Під час дослідження було з'ясовано, що у хворих 2 групи пізні менархе у 10 разів частіше було при підвищенні рівня тестостерону, ніж при його

нормальних значеннях (22,2 % та 2,1 % відповідно, $P_f < 0,01$). А також у цій же групі при гірсутизмі II-III ступеня за шкалою Феррімена-Голвея гіпертестостеронемія мала місце у кожної 4 дівчини, що у два рази перевищувало цей показник при нормотестостеронемії (22,2 % і 10,4 % відповідно, $P_f < 0,05$). Це пояснює високу поширеність виражених проявів гірсутизму у хворих з підвищенням Т і узгоджується з виявленим Hertweck S.P. зі співавторами [209] позитивним кореляційним зв'язком між числом балів гірсутизму за шкалою Феррімена-Голвея й індексом вільного тестостерону.

Підсумовуючи отримані дані слід зазначити, що гормональний статус у дівчат-підлітків із різною тривОМ має суттєві відмінності і взаємозв'язки між рівнем статевих гормонів і такими клінічними показниками, як величина ІМТ, бал розвитку ВСО, тривалість затримки менструації, гірсутний синдром.

Розраховано відношення шансів (ВШ) у пацієток 1 і 2 групи із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ), що і наведено у таблиці 4.2.2.

Таблиця 4.2.2

Величина відношення шансів для оцінки ймовірності формування первинної олігоменореї

Ознака	ВШ	Нижня межа ДІ	Верхня межа ДІ
Підвищення рівня ЛГ	8,51	3,65	17,92
Підвищення рівня Т	5,88	2,04	14,30
Інсулінорезистентність при нормальному ІМТ	2,4	1,04	5,58
Гіпоестрогенія	4,53	1,92	9,80
Гіперестрогенія	2,54	1,20	5,15

Встановлено, що при підвищенні рівня ЛГ у крові дівчини з ІОМ у 8,5 разів зростає ризик формування стійкої олігоменореї в подальшому, а при підвищенні рівня Т цей ризик збільшується майже у 6 разів, при наявності гіпоестрогенії – у 4,5 раз, а при підвищеному рівні естрогенів – у 2,5 рази.

Ризик виникнення ІОМ у перші 1-1,5 роки при наявності інсулінорезистентності при відповідному віку нормальним показникам ІМТ, при якій яєчники залишаються чутливими до інсуліну, зростає у 2,5 рази. Можна припустити, що значне (у 3 рази) підвищення вірогідності виникнення ІОМ при гіперестрогенії, вірогідно, може бути наслідком більшої поширеності метрозу рецептивності до естрогенів.

Підсумовуючи отримані дані слід зазначити, що гормональний статус у дівчат-підлітків із різною тривалістю ІОМ має суттєві відмінності і взаємозв'язки у пацієток між рівнем статевих гормонів і такими клінічними показниками, як величина ІМТ, бал розвитку ВСО, гірсутний синдром, кістковий вік, тривалість затримки менструації, характер менструальної функції до настання первинної олігоменореї, гіпоплазія матки. Так, частота пізнього менархе, випередження або відставання кісткового віку, гіпоплазія матки та площа яєчників реєструвалися з однаковою частотою при різних рівнях E_2 і не залежали від тривОМ.

Для дівчат 1 групи найбільш характерним є гіпоестрогенемія (38,4 %), яка частіше спостерігалась при дефіциті маси тіла (38,5 %). Гіпо E_2 при надлишковій масі тіла та ожирінні в обох групах реєструвалася у третини хворих (37,1 %).

У пацієток 2 групи частіше реєструвалася нормоестрогенія (53,3 %). Гіперестрогенія спостерігалась з однаковою частотою у хворих обох груп (25,6 % і 24,5 %), але у дівчат 2 групи вірогідно частіше мала місце при дефіциті маси тіла, ніж при її нормальному показнику (42,8 % проти 12,8 %, $P_f < 0,05$).

У хворих 1 групи зниження балу розвитку ВСО при гіпоестрогенії відмічалось вірогідно частіше, ніж при гіперестрогенії (26,9 % та 4,5 % відповідно, $P_f < 0,01$). У пацієток 2 групи бал розвитку ВСО не залежав від рівнів E_2 .

На відміну від дорослих жінок, у дівчат-підлітків із І ОМ не знайдено залежності рівня Т (як за абсолютними значеннями, так і за частотою різних рівнів) не тільки від тривалості захворювання, але й від ІМТ.

У пацієнок 2 групи пізні менархе виявлялось частіше при гіпертестостеронемії, ніж при нормотестостеронемії (22,2 % та 2,1 % відповідно, $P_f < 0,01$). Також у цій же групі обстежених при гірсутизмі II-III ступеня за шкалою Ферімана-Голвея гіпертестостеронемія мала місце у кожної 4 дівчини у порівнянні з нормотестостеронемією (22,2 % і 10,4 % відповідно, $P_f < 0,05$).

Підвищення рівня ДГЕА-с у дівчат 1 і 2 групи реєструвалось практично з однаковою частотою (52,4 % і 66,7 %). Нормальні показники ДГЕА-с при нормотестостеронемії реєструвались у 47,8 % хворих, при гіпертестостеронемії – у 33,3 % дівчат, а при гіпоестрогенемії достовірно частіше, ніж при нормо- і гіперестрогенемії (66,7 % і 25,0 % відповідно, $P_f < 0,05$).

При збереженні І ОМ протягом 2 років і більше у хворих у 3 рази підвищується ризик формування СПКЯ.

РОЗДІЛ V

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ФОРМУВАННІ ПЕРВИННОЇ ОЛІГОМЕНОРЕЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

Все частіше у сучасних літературних джерелах зустрічаються дані про те, що ПМФ у дівчат-підлітків можна розглядати як складову частину метаболічного синдрому [17, 18, 19], який в подальшому може привести до формування серцево-судинних захворювань. Багато дослідників підкреслюють високу частоту порушень ліпідного обміну у жінок репродуктивного віку із ПМФ [52, 78, 98].

Встановлено, що показники ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ і КА) при І ОМ із різною тривалістю існування суттєво не відрізнялися між собою та відповідних показників ГК (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Показники ліпідного спектру і коефіцієнту атерогенності у хворих із
первинною олігоменореєю

Показник		група 1	група 2	ГК
		n = 77	n = 64	n = 74
ЗХС, ммоль/л	M±m	4,18±0,08	4,21±0,09	4,61±0,37
	Me	4,2	4,25	4,2
ХСЛПВЩ, ммоль/л	M±m	1,46±0,04	1,43±0,04	1,38±0,03
	Me	1,37	1,42	1,36
ТГ, ммоль/л	M±m	0,86±0,05	0,92±0,11	0,78±0,04
	Me	0,76	0,70	0,71
КА, у.о.	M±m	1,95±0,08	2,06±0,10	2,09±0,08
	Me	1,79	1,92	1,97

Під час проведення індивідуального аналізу рівнів ліпідного спектру було встановлено, що загальна частота порушень його показників складала 52,7 %, у пацієток обох груп ці відхилення реєструвалися з однаковою частотою (у 1 групі – 53,7 %, у 2 групі – 51,6 %). Комбіновані порушення

ліпідного спектру відмічалися у 15,8 % хворих. Причому зниження ХС ЛПВЩ у 35,3 % випадків співпадало з підвищенням вмісту ТГ, підйом ЗХС у 19,0 % випадків поєднувався зі збільшення рівня КА. Структура порушень ліпідного спектру у пацієток обох груп була практично однаковою. Підвищення рівня ЗХС було у 16,4 % дівчат-підлітків із ІОМ і при порівнянні показників у хворих обох груп суттєвих відмінностей не було відмічено (15,9 % і 17,2 %).

Були проаналізовані показники ліпідного спектру крові при різній масі тіла. Для виявлення можливої залежності показників ліпідного спектру від величини ІМТ додатково пацієток із регМЦ було розподілено на 3 підгрупи (1а – із ІМТ зниженим, 1б – із ІМТ у нормі, 1в – із ІМТ підвищеним) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники ліпідного спектру крові у дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю в залежності від величини ІМТ, $M \pm m, Me$

Показники	Підгрупа 1а	Підгрупа 1б	Підгрупа 1в	ІОМ ІМТ знижений	ІОМ ІМТ у нормі	ІОМ ІМТ підвищений	ІОМ ожиріння
	n =6	n =68	n =27	n = 21	n= 87	n= 23	n= 16
ЗХС, ммоль/л	4,06± 0,51	4,35± 0,10	4,21± 0,14	3,76± 0,15	4,22± 0,08	4,28± 0,17	4,55± 0,13
	3,80	4,30	4,2	3,90	4,20	4,40	4,5
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,55± 0,13	1,38± 0,04	1,32± 0,06	1,57± 0,08	3,56± 2,06	1,29± 0,07	1,20± 0,07
	1,55	1,34	1,29	1,57	1,51	1,30	1,19
ТГ, ммоль/л	0,87± 0,22	0,87± 0,05	1,04± 0,08	0,65± 0,06	1,61± 0,83	0,87± 0,06	1,38± 0,14
	0,66	0,81	0,92	0,59	0,71	0,84	1,29
КА, у.о.	1,78± 0,22	2,24± 0,09	2,27± 0,13	1,50± 0,12	1,87± 0,07	2,38± 0,15	2,95± 0,25
	1,69	2,22	2,3	1,36	1,72	2,32	2,69

Представлені в таблиці дані демонструють відсутність залежності показників ліпідного спектру крові від різних показників маси тіла в усіх порівнювальних групах.

Дослідження показали, що зниження значень ХС ЛПВЩ співпадало з підвищенням вмісту ТГ у 30,0 % дівчат 1 групи і значно частіше - у пацієток 2 групи – 50,0 %.

Для характеристики атерогенної спрямованості ліпідного спектру аналізувався також коефіцієнт атерогенності (КА).

Проаналізовано частоту підвищення КА у дівчат із різною тривалістю ІОМ (рис. 5.1).

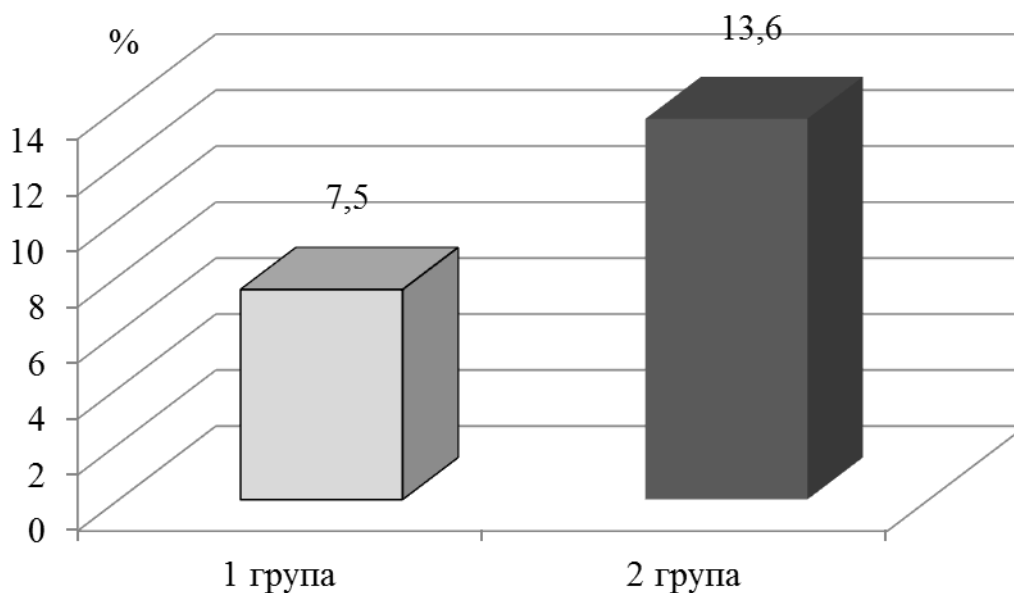
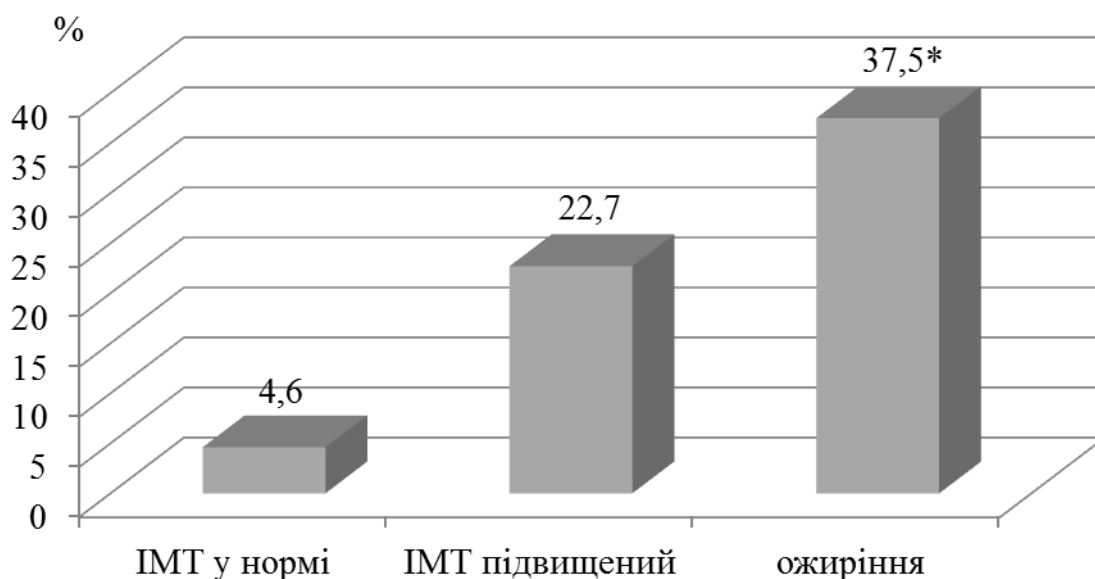


Рисунок 5.1. Частота підвищеного коефіцієнту атерогенності у різних групах хворих із первинною олігоменореєю, %

Встановлено, що підвищений КА реєструється у кожній четвертій хворій з надлишковою масою тіла і у 37,5 % пацієток з ожирінням, що вірогідно частіше, ніж при нормальній масі тіла (рис. 5.2).



* - $P < 0,01$ – у порівнянні з ІМТ у нормі

Рисунок 5.2. Частота підвищеного коефіцієнту атерогенності при різних показниках ІМТ у дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю, %

Таким чином, хворі з даною патологією вже у період пубертату потребують корекції атерогенної спрямованості ліпідного спектру крові.

При проведенні кореляційного аналізу у дівчат із І ОМ було встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку середньої щільності між ІМТ і рівнем ТГ ($r = 0,40$; $p < 0,0001$), ІМТ і КА ($r = 0,35$; $p < 0,0001$), а також позитивного кореляційного зв'язку низької щільності між ІМТ і рівнем ЗХС ($r = 0,23$; $p < 0,007$) і негативного зв'язку між ІМТ і ХС ЛПВЩ ($r = - 0,32$; $p < 0,001$) (рис. 5.3).

Як і у дівчат із регМЦ, у пацієток зі збільшенням ІМТ відмічалось підвищення атерогенної спрямованості ліпідного спектру крові, що підтверджується проведеним кореляційним аналізом.

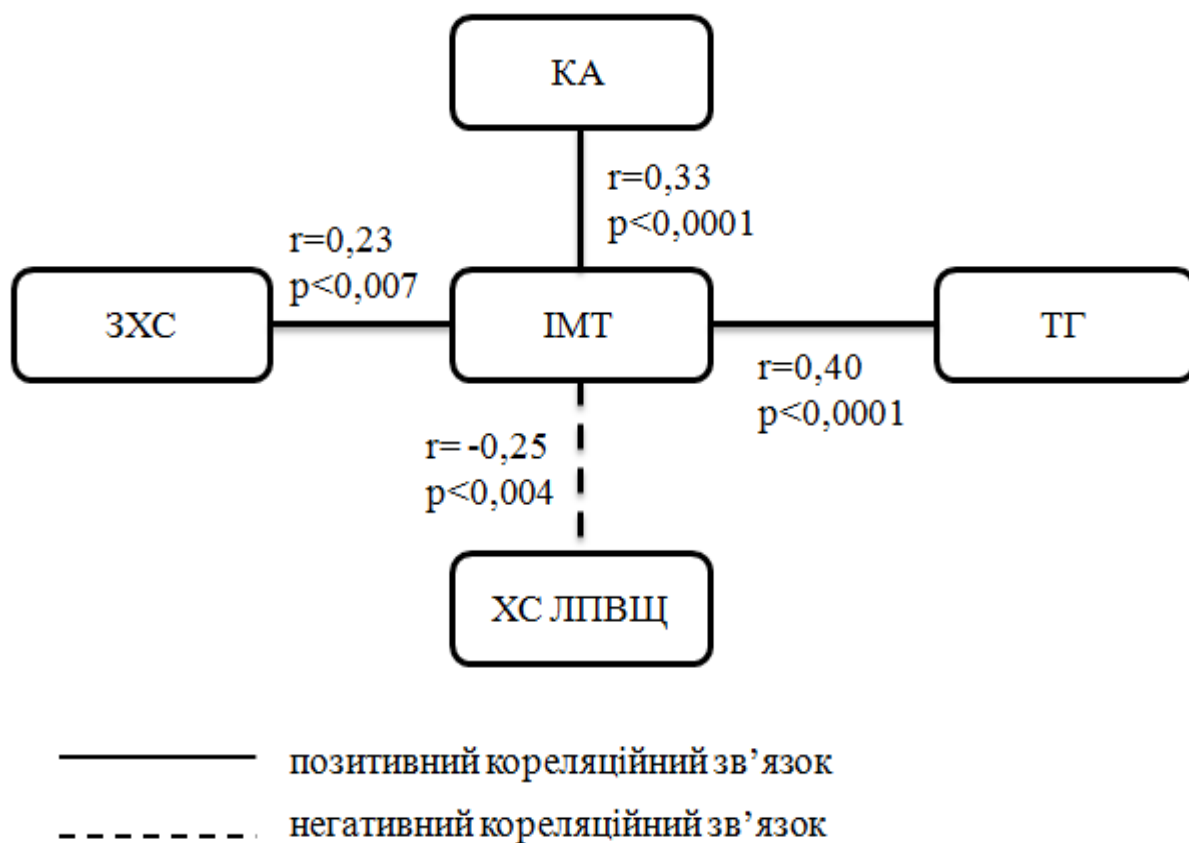


Рисунок 5.3. Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного спектру та ІМТ у дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю

Відомо, що функціонування репродуктивної системи тісно пов'язане зі станом вуглеводного обміну [36,149, 176, 232]. На сьогодні для оцінки його стану широко використовують індекс інсулінорезистентності НОМА [233].

У всіх обстежених хворих вміст глюкози в крові не виходив за межі нормативних показників. З'ясовано, що рівень інсуліну у сироватці крові пацієток 1 і 2 груп були достовірно вищими, ніж у ГК, та не відрізнялися між собою. Середні значення індексу НОМА у пацієток 1 групи були достовірно вищими, ніж у дівчат ГК і 2 групи (табл. 5.3).

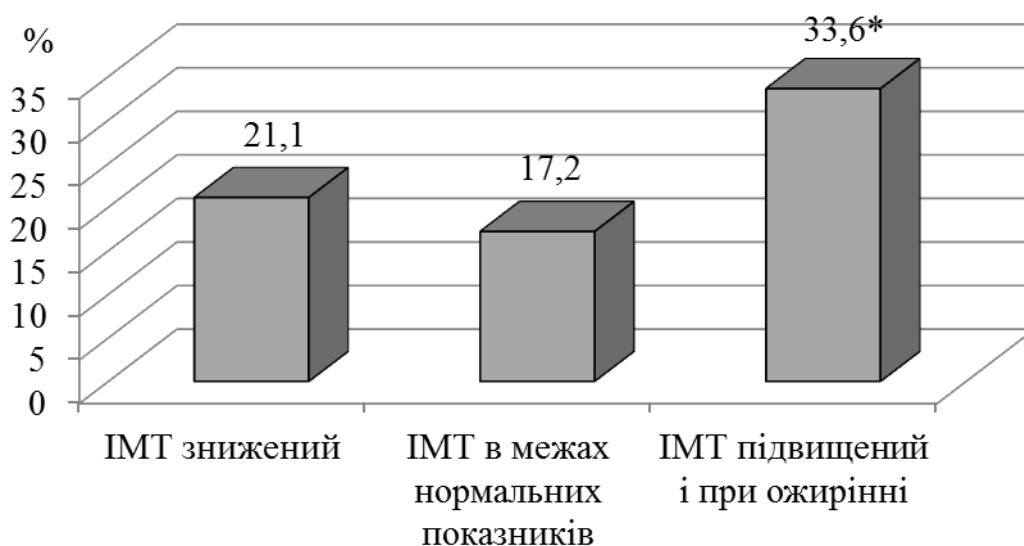
Таблиця 5.3

Особливості рівнів інсуліну та індексу НОМА у хворих з первинною
олігоменореєю

Показник		група 1	група 2	ГК
		n = 60	n= 57	n= 46
Інсулін, мкМО/л	M±m	18,4±1,44	14,85±1,22	11,86±0,78
	Me	15,55 *	12,2 *	11,45
НОМА, у.о.	M±m	4,10±0,33	3,08±0,30	2,65±0,16
	Me	3,46 *; **	2,12	2,50

* P < 0,05 у порівнянні з ГК;
** P < 0,05 у порівнянні з 2 групою

Проаналізовано частоту підвищеного рівня інсуліну у пацієток з ІОМ. Частота підвищеного рівня інсуліну реєструвалася у 25,0 % хворих 1 гр. та у 17,5 % 2 гр. Результати аналізу рівня інсуліну у дівчат з ІОМ в залежності від ІМТ представлені на рисунку 5.4.

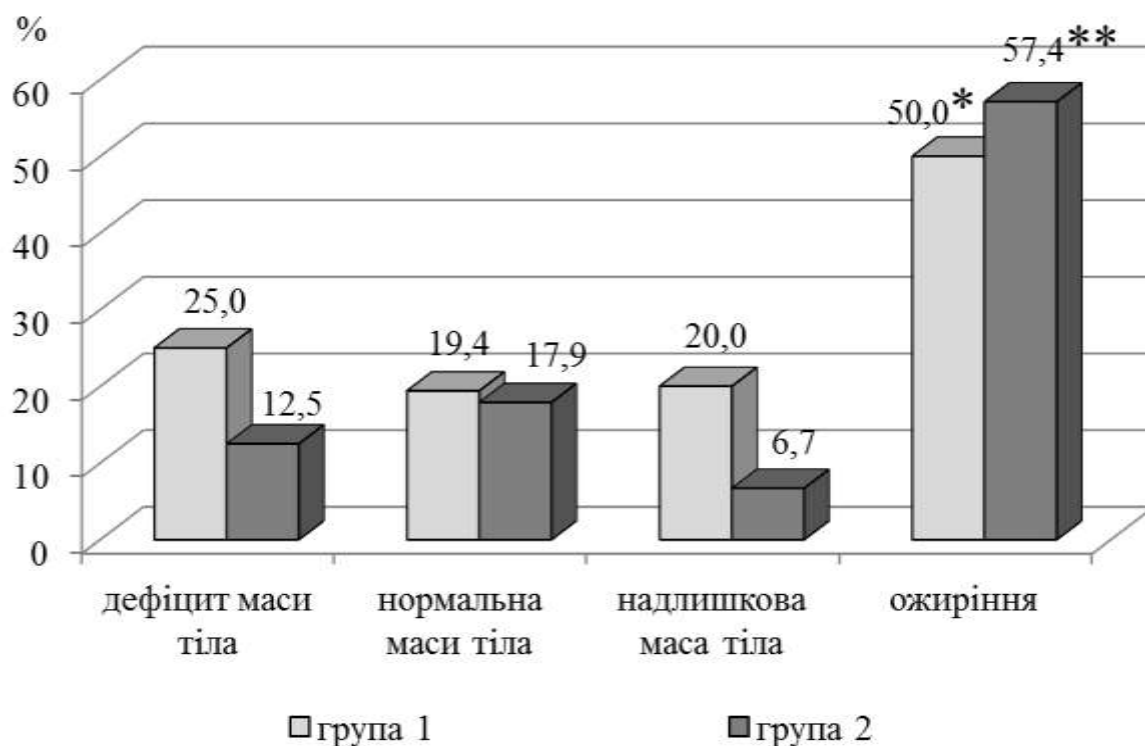


* - Pф < 0,01 – у порівнянні з відповідним віку ІМТ

Рисунок 5.4. Частота підвищеного рівня інсуліну у хворих з первинною олігоменореєю, %

У підлітків з ожирінням підвищення рівня інсуліну реєструвалось в 3,3 рази частіше, ніж при нормальному ІМТ (57,1 % і 17,2 % відповідно, $P_f < 0,01$), в 2,7 рази частіше, ніж при зниженні показників ІМТ (57,1 % і 21,1 % відповідно, $P_f < 0,02$) та у 5,5 разів частіше у порівнянні з надлишковою масою тіла (57,1 % проти 10,0 %, $P_f < 0,001$).

Встановлено, що при ожирінні у дівчат 1 групи гіперінсулінемія діагностувалася вірогідно частіше, ніж при нормальній масі тіла (50,0 % і 19,4 % відповідно, $P_f < 0,05$), а також у кожної 4 дівчини з дефіцитом (25,0 %) і кожної 5 (20,0 %) – при надлишковій масі тіла. Більше ніж у половини (57,4 %) пацієток 2 групи реєструвався підвищений рівень інсуліну також при ожирінні у порівнянні з іншими показниками маси тіла (рис. 5.5).



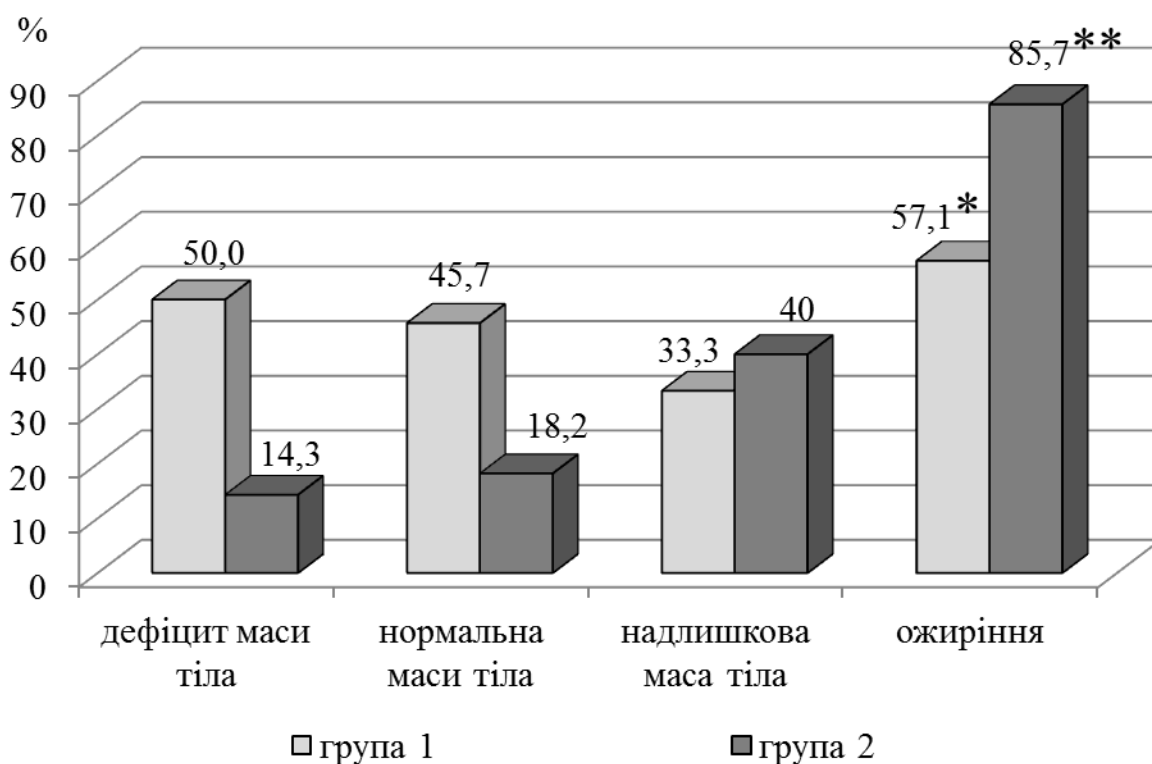
* - $P_f < 0,05$ – у порівнянні з дефіцитом, нормальною і надлишковою масою тіла у пацієток 1 групи;

** - $P_f < 0,05$ – у порівнянні з дефіцитом, нормальною і надлишковою масою тіла у хворих 2 групи

Рисунок 5.5. Частота підвищеного рівня інсуліну при різній масі тіла у хворих із первинною олігоменореєю, %

Гіперінсулінемію у підлітків можна пояснити тим, що в періоді пубертату відмічається фізіологічне підвищення продукції інсуліну. Крім того, довге існування гіперінсулінемії може привести до виснаження β -клітин підшлункової залози, що, в свою чергу, приведе до відносної недостатності інсуліну, а потім, поступово, і до появи порушень толерантності до глюкози і цукрового діабету [233, 234].

Відомо, що оптимальним критерієм для діагностики інсулінорезистентності є розрахунок індексу НОМА. Найчастіше високий індекс НОМА реєструвався у пацієток 1 групи, ніж у дівчат 2 групи (46,7 % проти 31,4 %, $P_f < 0,05$) та залежав від ІМТ (рис.5.6)



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

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

Рисунок 5.6. Частота підвищеного індексу НОМА при різній масі тіла у хворих із первинною олігоменореєю, %

Встановлено, що у хворих 1 групи інсулінорезистентність при різних показниках маси тіла достовірних відмінностей не мала у порівнянні з дівчатами з регМЦ. В той же час, у пацієток 2 групи 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 та 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 груп 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.5.7).

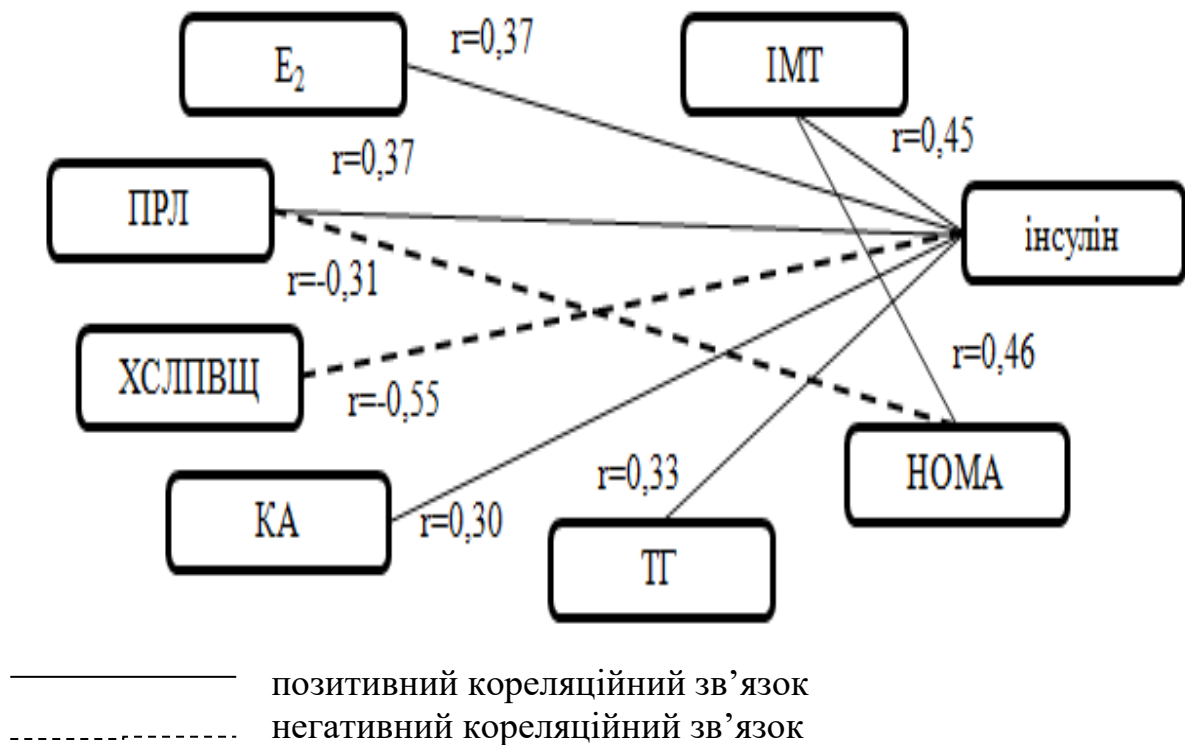


Рисунок 5.7. Кореляційні зв'язки між показниками вмісту інсуліну, показниками ліпідного спектру та ІМТ у хворих з тривалістю первинної олігоменореї 2 роки і більше

Таким чином, на підставі результатів проведеного кореляційного аналізу зроблено висновок, що при існуванні І ОМ протягом перших 1,5 років після менархе функціональні зв'язки між гіпофізом, яєчниками і метаболічними показниками ще не сформовані і вони з'являються лише через 2 роки після появи менструацій. Наведені на рисунку 5.7 дані свідчать про значну роль інсуліну в регуляції функціонування репродуктивної статевої системи в період пубертату.

Для встановлення особливостей впливу гормонів і показників ліпідного спектру крові на формування І ОМ в залежності від її тривалості використано факторний аналіз. У моделі включали показники вмісту гонадотропінів (ЛГ і ФСГ), ПРЛ, Т, Е₂, Пр, Інс, індекс НОМА, ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, КА та показники ІМТ. Встановлено, що факторна модель, запропонована для І ОМ з тривалістю до 2 років відрізняється від моделі для І ОМ з тривалістю 2 роки і більше (таблиця 5.2.3). Модель для 1 групи включала до себе чотири фактори та описувала 90,7 % загальної дисперсії (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Структура факторної моделі 1 групи хворих із первинною олігоменореєю

Фактори	Інформативність	Назва перемінних	Факторне навантаження
Фактор I	37,4 %	ІМТ	0,90
		Пролактин	0,85
		Інсулін	0,76
Фактор II	28,6 %	Об'єм матки	0,68
		Індекс Т/Е ₂	- 0,93
Фактор III	14,0 %	Прогестерон	0,93
Фактор IV	10,7 %	Індекс ЛГ/ФСГ	0,91

Друга модель також включала до себе чотири фактори та описувала 89,2 % загальної дисперсії (табл. 5.5).

Звертає увагу схожість фактору I у дівчат 1 групи із загальною дисперсією 37,4 % і фактору II у хворих 2 групи (28,6 %), до яких увійшли ІМТ й Ін, також у дівчат 1 групи до цього фактору увійшов ще і ПРЛ, позитивно пов'язаний як з ІМТ, так і з Ін ($0,9\text{ІМТ}+0,85\text{ПРЛ}+0,76\text{Ін}$).

До фактору I у пацієток 2 групи також увійшов ПРЛ, позитивно зв'язаний із Пр ($0,95\text{ПРЛ}+0,93\text{Пр}$). У хворих з меншою тривОМ Пр складав третій фактор із факторним навантаженням (ФН) 0,93.

Таблиця 5.5

Структура факторної моделі 2 групи хворих із первинною олігоменореєю

Фактори	Інформативність	Назва перемінних	Факторне навантаження
Фактор I	40,6 %	Пролактин	0,95
		Прогестерон	0,93
Фактор II	28,6 %	ІМТ	0,94
		Інсулін	0,91
Фактор III	14,0 %	Індекс Т/Е ₂	0,93
Фактор IV	10,7 %	Об'єм матки	0,73
		Індекс ЛГ/ФСГ	0,62

У дівчат 2 групи фактор III включав до себе 14,0 % загальної дисперсії і описував вплив статевих гормонів ($0,93\text{Індекс Т/Е}_2$), який увійшов до другого фактору у пацієток із меншою тривОМ і був негативно пов'язаний з об'ємом матки ($0,68\text{об'єм матки}-0,93\text{Індекс Т/Е}_2$).

До фактору IV із загальною інформативністю 10,7 % в обох порівнювальних моделях увійшов індекс ЛГ/ФСГ (ФН 0,91 у 1 гр., ФН 0,62 у 2 гр.), який відображає стан гонадотропної функції гіпофіза. У пацієток

2 групи до складу четвертого фактору входив ще й об'єм матки з позитивним зв'язком і ФН 0,73, що підтверджує вплив ЛГ і ФСГ на розміри матки.

Таким чином, побудовані моделі дозволяють оцінити особливості структури та характеру гормонально-метаболических взаємозв'язків у дівчат-підлітків з ІОМ. Формування різних гормонально-метаболических взаємовідносин у хворих на дану патологію відображає відмінності в механізмах її формування в залежності від тривалості існування ІОМ.

Отримані результати кореляційного і факторного аналізів підтверджують залежність гормонально-метаболического статусу від тривалості ІОМ до моменту обстеження. Відсутність кореляційних зв'язків у дівчат 1 групи можна розцінити як слабкі, ще не сформовані функціональні зв'язки в системі гіпофіз-яєчники-метаболический статус у перші 1-1,5 роки після менархе і можуть змінюватись під впливом різноманітних відхиляючих чинників, а лише через 2 роки ці зв'язки зміцнюються і набувають рис, близьких до таких у репродуктивному віці. Саме в цей період при співставленні клінічних і гормонально-метаболических показників вдалось виділити групи хворих із СПКЯ, що формується [235]. Встановлено, що сполучення вираженого гірсутизму, підвищеної маси тіла, високого коефіцієнту співвідношення ЛГ/ФСГ та підвищеного рівня Т з інсулінорезистентністю мають 4,8 % хворих 1 групи і майже в три рази частіше (13,9 %; $P < 0,02$) пацієнтки 2 групи.

Встановлено, що показники ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ і КА) при ІОМ із різною тривалістю існування суттєво не відрізнялися між собою та показників ГК. Однак встановлено, що підвищений КА реєструється у кожній четвертій хворій з надлишковою масою тіла і у 37,5 % пацієнток з ожирінням, що вірогідно більше, ніж при нормальній масі тіла, що підтверджує необхідність корекції атерогенної спрямованості ліпідного спектру крові у хворих з даною патологією вже у період пубертату.

Частота підвищеного рівню інсуліну реєструвалася у 25,0 % хворих 1 гр. та у 17,5 % 2 гр., а також залежала від показників ІМТ.

У дівчат з ожирінням підвищення інсуліну реєструється в 3,3 рази частіше, ніж при нормальному ІМТ (57,1 % і 17,2 % відповідно, $P_f < 0,01$), в 2,7 рази частіше, ніж при зниженні показників ІМТ (57,1 % і 21,1 % відповідно, $P_f < 0,02$) та у 5,5 разів частіше у порівнянні з надлишковою масою тіла (57,1 % проти 10,0 %, $P_f < 0,001$).

Встановлено, що при ожирінні у дівчат 1 гр. гіперінсулінемія діагностувалася вірогідно частіше, ніж при нормальній масі тіла (50,0 % і 19,4 % відповідно, $P_f < 0,05$), а також у кожної 4 дівчинки з дефіцитом (25,0 %) і кожної 5 (20,0 %) – при надлишковій масі тіла. Більше ніж у половини (57,4 %) пацієток 2 гр. реєструвався підвищений рівень інсуліну також при ожирінні у порівнянні з іншими показниками маси тіла.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що в 1 гр. відсутні кореляційні зв'язки між Ін, індексом НОМА й ІМТ, показниками ліпідного спектру, рівнями ПРЛ, E_2 та Т. У пацієток 2 гр. 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.

РОЗДІЛ VI

ОБГРУНТУВАННЯ, РОЗРОБКА ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ УДОСКОНАЛЕНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАННЯ ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ ПЕРВИННОЮ ОЛІГОМЕННОРЕЄЮ

Виходячи з літературних даних і результатів наших досліджень, порушення менструальної функції у дівчат-підлітків, а саме І ОМ, призводить до розладів функціонування репродуктивної системи у фертильному віці. Клінічний поліморфізм І ОМ, наявність супутньої патології, значний вплив факторів ризику і спадковості, недооцінка дівчатами та їх батьків стану проблеми даної патології створюють труднощі в її лікуванні. У пубертатному періоді триває активне пристосування всіх ланок репродуктивної системи до циклічного функціонування, і до 17 років встановлюється тісний взаємозв'язок між параметрами оваріального резерву і гормонального фону. Встановлення нормальної менструальної функції у дівчат-підлітків є дієвим заходом профілактики порушень репродуктивного здоров'я в майбутньому, що обумовлює необхідність до нових підходів саме негормональної терапії й своєчасного її призначення.

Це знайшло відображення у Наказі МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні", згідно якому дівчатам-підліткам із І ОМ призначаються загальнозміцнююча терапія і гомеопатичні засоби (базисна терапія), і лише при неефективності лікування – гормональна терапія.

Базуючись на результатах проведених досліджень, нами було розроблено і оцінено ефективність удосконаленого комплексу лікувальних заходів для підлітків із І ОМ.

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), пацієнтки якої, крім базисної терапії, додатково отримували розроблений нами

удосконалений комплекс, II - група порівняння (ГП, n = 62), пацієнтки якої отримували лише традиційну, загальноприйнятту терапію.

У таблиці 6.1 наведено розподіл дівчат із ІОМ на підгрупи у залежності від тривалості захворювання.

Таблиця 6.1

Розподіл дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю в залежності від її тривалості

Тривалість первинної олігоменореї	Основна група (n =64)		Група порівняння (n =62)	
	Абс.	%	Абс.	%
до 2 років (підгрупа I)	34	53,1	32	51,6
2 роки і більше (підгрупа II)	30	46,9	30	48,4

Примітка. У всіх випадках $p > 0,05$ між пацієнтами основної групи і групи порівняння.

Як свідчать наведені у таблиці 6.1 дані, частота тривалості ІОМ у дівчат-підлітків основної групи і групи порівняння не відрізнялась. Так, тривОМ до 2 років у хворих основної групи і групи порівняння склала 53,1 % і 51,6 % ($p \geq 0,05$), тривОМ 2 роки і більше – відповідно 46,9 % і 48,4 % ($p \geq 0,05$).

Пацієнтки з групи порівняння отримували лікування, яке базувалось на застосуванні рекомендованих протоколів згідно Наказу МОЗ України: загальнозміцнюючих препаратів і гомеопатичних засобів. Гомеопатичний засіб містить *Agnus castus*, *Pulsatilla D3*, *Rosmarini officianlis D2*, *Apis mellifica D3* і призначається по 2 таблетці 3 рази на добу протягом 3 місяців.

Враховуючи отримані нами дані про залежність гормонально-метаболического статусу від тривалості ІОМ, а також наявності захворювання 2 роки і більше без проведення лікувальних заходів, зростає кількість клініко-гормональних ознак, характерних для СПКЯ, що формується. При визначенні складу рекомендованої терапії було прийнято до уваги той факт, що вона

повинна бути строго індивідуальною із урахуванням патогенетичних особливостей розвитку і перебігу даного порушення менструальної функції у кожному конкретному випадку. Також в основі розвитку оваріальної гіперандрогенії і хронічної ановуляції при СПКЯ, що формується, лежить неадекватна секреція гонадотропінів, ожиріння, гіперінсулінізм і інсулінорезистентність.

Це визначило основну стратегію розробки підходів до лікування дівчат-підлітків із ІОМ, які були включені в основну групу, а саме корекцію порушень гормонально-метаболічного стану і зниження проявів гіперандрогенії. Для цього було запропоновано до комплексу загальноприйнятої терапії додатково включати, дієтотерапію і препарати спіронолактон і метформін.

Спіронолактон (Spironolactonum) блокує периферичні рецептори і синтез андрогенів у наднирниках і яєчниках, сприяє зниженню маси тіла, тобто має антиандрогенну дію [168, 236, 237]. Його призначали по 25 мг 2 рази на добу протягом 10 діб із двома повторними курсами (з 16-го дня менструального циклу).

Метформін відомий, як патогенетичний засіб для лікування ожиріння в дитячому віці [177, 178]. Покращує показники вуглеводного і ліпідного обмінів, що призводить до зменшення маси тіла і апетиту, нормалізує кров'яний тиск периферичних судин. Метформін, знижуючи інсулінорезистентність, покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну, нормалізує рівень глюкози крові, пригнічує її продукцію печінкою, підсилює інсулінозалежну утилізацію глюкози, пригнічує окислення жирних кислот [238]. Чинить анорексигенний ефект, нормалізує обмін речовин і нормалізацію концентрації інсуліну плазми крові [239].

Відсутність вірогідних відмінностей між групами обстежених за віком, ІМТ, своєчасним менархе, відсутністю або наявністю вираженого гірсутизму, ультразвуковими параметрами матки і яєчників відображена у таблиці 6.2, що свідчить про їх репрезентативність, а отже можливість

використання в подальшому для об'єктивної оцінки відмінностей у ефективності різних схем застосованої терапії в групах.

Таблиця 6.2

Розподіл дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю за основними клінічними ознаками

Ознаки		Основна група (n = 64)				Група порівняння (n = 62)			
		Тривалість первинної олігоменореї				Тривалість первинної олігоменореї			
		до 2 років (n = 34)		2 роки і більше (n = 30)		до 2 років (n = 32)		2 роки і більше (n = 30)	
		Абс.	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Вік	12-14 років	18	52,9	4	13,3	13	40,6	3	10,0
	15-16 років	12	35,3	17	56,7	16	50,0	14	46,7
	17-18 років	4	11,8	9	30,0	3	9,4	13	43,3
Маса тіла	Дефіцит	2	5,9	1	3,3	5	15,1	2	6,7
	Нормальна	26	76,5	17	56,7	24	72,7	18	60,0
	Надлишкова	4	11,7	8	26,7	2	6,1	7	23,3
	Ожиріння	2	5,9	4	13,3	2	6,1	3	10,0
Менархе	Своєчасне	25	73,5	24	80,0	25	78,1	27	89,9
	Несвоєчасне	9	26,5	6	20,0	7	21,9	3	10,1
Гірсутизм	Відсутній	16	47,0	11	36,7	12	37,3	14	46,7
	Виражений	14	41,2	16	53,3	12	37,5	12	40,0
Об'єм матки	Гіпоплазія	13	38,2	16	53,3	12	37,5	16	53,3
Площа яєчників	Зменшена	1	2,9	3	10,0	1	3,1	2	6,7
	Відповідає віковій нормі	8	23,5	7	23,3	11	34,4	11	36,6
	Помірно збільшена	23	67,7	18	60,0	19	59,4	15	50,0
	Більше 5,0 см ²	2	5,9	2	6,7	1	3,1	2	6,7

Примітка. У всіх випадках $p > 0,05$ між аналогічними показниками основної групи та групи порівняння.

Оцінку ефективності лікування проводили за динамікою регресії основного клінічного симптому захворювання та нормалізацією показників гормонального статусу. Задовільним вважали результат лікування, коли у пацієнтки на тлі проведеної терапії з'являлись регулярні менструації та зберігалися впродовж 12 місяців, незадовільним – збереження ІОМ.

Побічних явищ у пацієнток із ІОМ при застосуванні запропонованого лікувального комплексу зафіксовано не було.

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 у групі порівняння.

Встановлено, що у дівчат-підлітків основної групи з різною тривалістю ІОМ як через 3 місяця від початку лікування, так і через 1 рік встановлення регулярного менструального циклу його ефективність реєструвалась практично з однаковою частотою (рис.6.1).

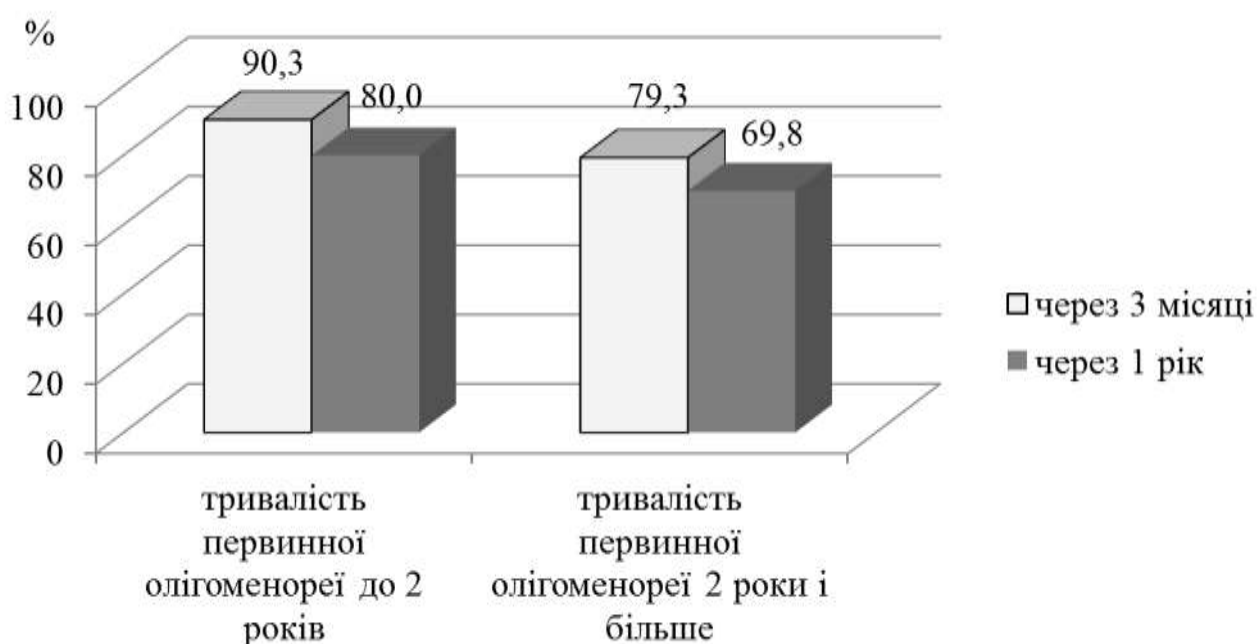
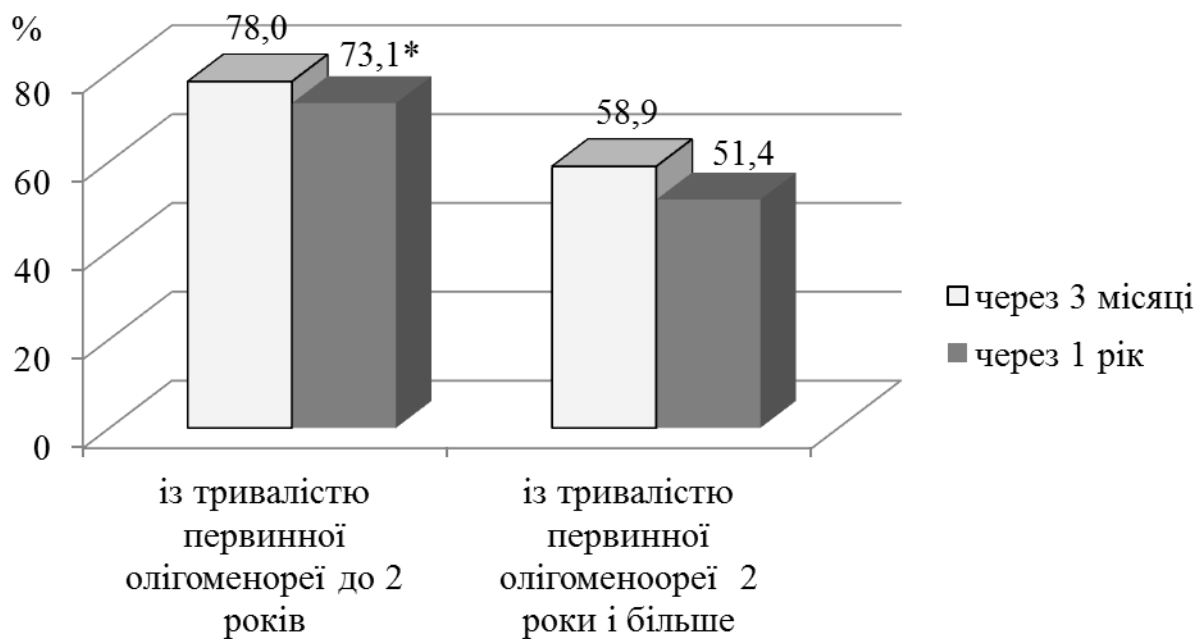


Рисунок 6.1. Частота ефективного лікування первинної олігоменореї у дівчат, що отримували удосконалений комплекс, %

Однак у деяких пацієнток, незважаючи на здавалося би досягнутий ефект, їх стан не стабілізувався, що потребувало продовження терапії.

Привертала увагу залежність частоти ефективного лікування хворих, які отримували базисну терапію, від тривалості ОМ (до 2 років та 2 роки і більше) (рис.6.2).



* - $p < 0,05$ у порівнянні із хворими з тривалістю існування первинної олігоменореї 2 роки і більше

Рисунок 6.2. Частота ефективного лікування первинної олігоменореї у дівчат, що отримували традиційну терапію, %

Так, якщо у хворих з тривалістю І ОМ 2 роки і більше, які отримували базисну терапію, ефективність лікування через рік становила лише 51,4 %, то в пацієнток, які отримували вдосконалене лікування, позитивний ефект було досягнуто у 69,8 %.

Дані про динаміку гормонально-метаболічних показників через 3 місяці від початку лікування пацієнток із різною тривОМ відображені у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Динаміка лабораторних показників у дівчат-підлітків із первинною олігоменореєю при застосуванні загальноприйнятого і удосконаленого комплексів лікування

Показники	Основна група, M±m, Me		Група порівняння, M±m, Me		Група контролю з менструальним віком
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
1	2	3	4	5	6
з тривалістю первинної олігоменореї до 2 років					до 2 років
ЛГ	9,84 ± 1,35 8,17	7,96±0,78 8,17	9,79±1,33 8,65	8,45±1,08 7,65	4,85±0,40 4,72
ФСГ	6,52±0,88 5,59	6,61±0,90 6,02	8,01±0,59 7,57	8,08±0,53 8,26	7,98±0,62 7,36
ЛГ/ФСГ	1,87±0,32 1,2	1,54±0,23 1,1	1,26±0,14 1,1	1,06±0,11 0,95	0,65±0,05 0,61
ПРЛ	250,77±22,61 209,5	242,72±22,62 209,5	255,76±24,36 210,95	239,44±22,97 192,15	319,75±25,1 301,30
T	2,39±0,28 2,3	2,19±0,25 2,1	2,64±0,29 2,7	2,48±0,21 2,7	0,80±0,10 0,81
E2	0,31±0,04 0,26	0,29±0,03 0,26	0,38±0,08 0,23	0,37±0,09 0,23	0,31±0,02 0,25
Індекс НОМА	4,62±0,56 3,8	3,43±0,34 3,4	4,31±0,63 3,66	3,22±0,36 2,8	2,65±0,16 2,50
Інсулін	21,12±2,40 18,5	18,74±1,55 18,1	20,81±2,64 17,2	17,68±2,07 15,7	11,86±0,78 11,45
КА	1,99±0,13 2,01	1,93±0,08 1,99	1,86±0,14 1,63	1,98±0,18 1,87	2,09±0,08 1,97

1	2	3	4	5	6
	з тривалістю первинної олігоменореї 2 роки і більше				2 роки і більше
ЛГ	11,79 ± 1,62 ²⁾ 8,85	9,45±1,01 ²⁾ 9,22	8,11±1,01 ²⁾ 6,35	7,68±0,95 6,92	5,71±0,53 5,1
ФСГ	7,08±0,59 6,79	7,0±0,61 7,4	6,07±0,58 5,91	5,88±0,49 5,53	6,14±0,6 5,34
ЛГ/ФСГ	1,67±0,2 ²⁾ 1,23	1,36±0,15 1,24	1,43±0,12 ²⁾ 1,41	1,26±0,13 1,24	1,07±0,13 1,06
ПРЛ	278,87±31,64 208,0	270,13±32,41 217,5	209,2±17,9 ²⁾ 179,8	212,0±32,5 204,0	291,47±31,92 275,25
T	2,94±0,25 ²⁾ 3,1	2,91±0,14 ²⁾ 2,85	2,72±0,15 ²⁾ 2,5	2,85±0,13 ²⁾ 2,8	1,96±0,27 1,7
E2	0,32±0,04 0,27	0,31±0,03 0,28	0,36±0,06 0,27	0,33±0,04 0,28	0,36±0,06 0,31
Індекс НОМА	3,36±0,64 2,6	3,16±0,37 2,83	2,90±0,38 2,37	2,71±0,25 2,29	2,65±0,16 2,50
Інсулін	15,36±1,74 13,85	16,14±1,65 15,0	14,42±1,58 13,05	14,34±1,93 14,0	11,86±0,78 11,45
КА	2,15±0,18 1,75	1,85±0,12 1,72	2,11±0,20 1,93	2,08±0,21 2,0	2,09±0,08 1,97

Примітка. 1) - вірогідність відмінностей $p < 0,05$ у порівнянні з дівчатами із регМЦ з менструальним віком до 2 років

2) - вірогідність відмінностей $p < 0,05$ у порівнянні з дівчатами із регМЦ з менструальним віком 2 роки і більше

3) - вірогідність відмінностей $p < 0,05$ у порівнянні з хворими з тривалістю первинної олігоменореї до 2 років

4) - вірогідність відмінностей $p < 0,05$ у порівнянні з хворими з тривалістю первинної олігоменореї 2 роки і більше

Встановлено, що через 3 місяці після лікування у пацієток основної групи (26,5 % проти 50,0 %; $P_f < 0,05$), як й у хворих із групи порівняння (30,0 % проти 56,5 %; $P_f < 0,05$), з тривалістю ІОМ до 2 років частота нормогонадотропінемії зросла майже в 2 рази, а частота нормального рівня E_2 , ПРЛ, тестостерону, інсуліну, а також нормальні показники КА та індексу НОМА не мали вірогідних відмінностей від підлітків ГП. У хворих основної групи з тривалістю ІОМ 2 роки і більше частота інсулінорезистентності (20,0 % проти 4,8 %; $P_f < 0,05$) і підвищеного рівня тестостерону (31,0 % проти 14,3 %) знизилась, на відміну від дівчат із групи порівняння, а частота нормальних рівнів ПРЛ, інсуліну, КА і нормоестрогенії не мали вірогідних відмінностей від підлітків ГП.

Отримані дані вказують на високу ефективність лікування у тому випадку, коли воно було розпочато у максимально ранні строки від моменту виникнення захворювання. Зниження ефективності лікування у дівчат ГП із тривалістю ІОМ 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 гіреутизму II ступеня (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. Слід зазначити, що вдосконалений комплекс спрямований саме для вирішення цих проблем.

При катамнестичному спостереженні дівчат-підлітків особливу увагу приділяли не лише характеру менструальної функції, але й нормалізації маси тіла при її відхиленні від нормативних показників, стану матки та яєчників.

Результати дослідження свідчили про те, що збільшення розмірів матки відбувалось поступово і, незважаючи на дещо позитивну динаміку в дівчат ОГ із тривалістю ІОМ до 2 років, середні показники об'єму тіла матки навіть у цій групі через 1 рік від початку лікування були меншими, ніж у дівчат із регулярним МЦ (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

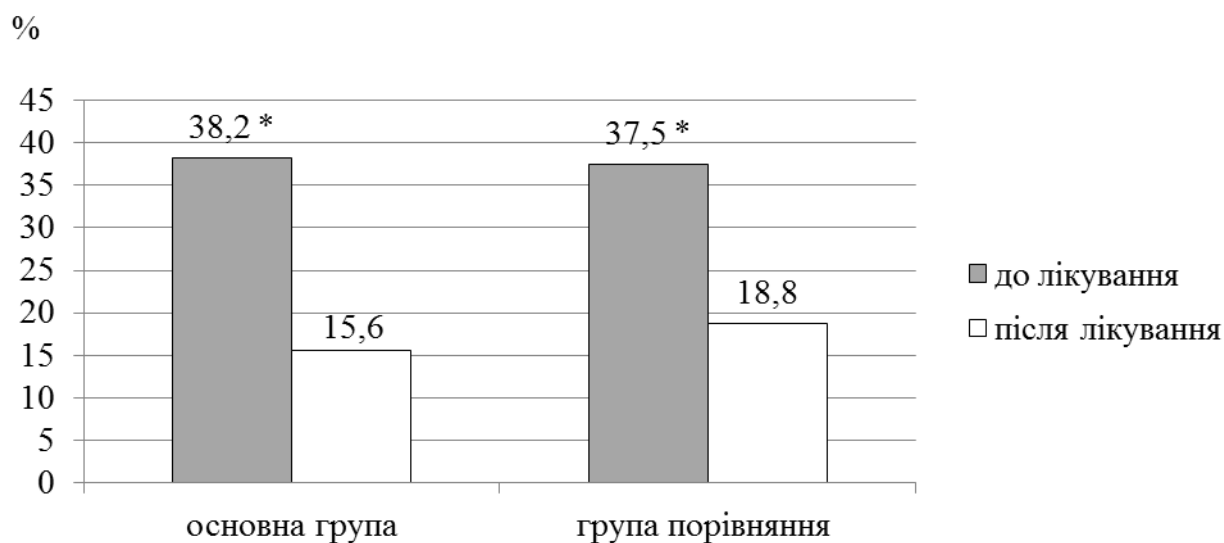
Динаміка розмірів матки у дівчат-підлітків із первинної олігоменореєю при застосуванні загальноприйнятого і удосконаленого комплексів лікування, $M \pm m$

Ознаки		Основна група		Група порівняння		ГК з МВ до 2 років
		з тривалістю І ОМ 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 І ОМ 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 регМЦ з менструальним віком до 2 років;

2) $P < 0,05$ у порівнянні з дівчатами із регМЦ з менструальним віком 2 роки і більше.

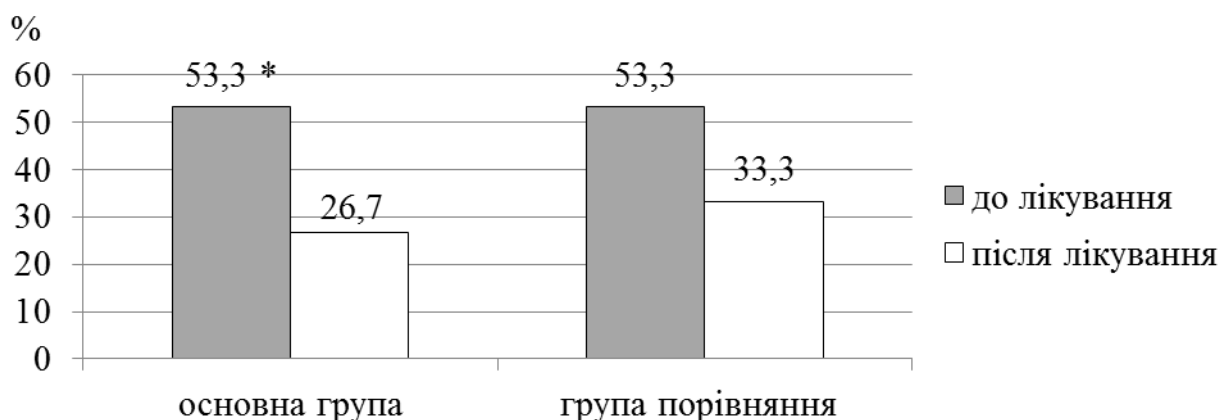
Встановлено, що частота гіпоплазії матки у пацієток із тривалістю І ОМ до 2 років як в основній групі, так й у групі порівняння, зменшилась у 2 рази через рік після лікування (рис. 6.3.)



* - $p < 0,05$ у порівнянні з підлітками після лікування

Рисунок 6.3. Частота гіпоплазії матки у дівчат із тривалістю первинної олігоменореї до 2 років через рік після початку лікування, %

У дівчат із більшою тривалістю І ОМ через 1 рік після лікування частота гіпоплазії матки в основній групі знизилася у 2 рази, а в пацієток, які отримували традиційну терапію, спостерігалась лише тенденція до її зменшення (рис. 6.4.).



* - $p < 0,05$ у порівнянні з підлітками після лікування

Рисунок 6.4. Частота гіпоплазії матки у дівчат із тривалістю первинної олігоменореї більше 2 років через рік після лікування, %

Середні розміри яєчників досягали нормативних показників вже через 3 місяці від початку лікування та зберігались протягом року (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Динаміка розмірів яєчників у дівчат-підлітків із первинної олігоменореєю, $M \pm m$

Ознаки		Основна група		Група порівняння		ГК з МВ до 2 років
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
		з тривалістю первинної олігоменореї до 2 років				
Правий яєчник	Довжина, мм	35,73±1,7	34,7±1,6	33,3±0,6	32,5±0,6	28,8±0,6
	Товщина, мм	26,0±1,7	26,5±1,5	23,7±0,6	24,5±0,8	21,8±0,4
Лівий яєчник	Довжина, мм	34,5±0,9	33,4±1,2	32,4±0,7	32,0±0,5	28,6±0,4
	Товщина, мм	25,1±1,0	24,8±1,4	23,4±0,6	23,6±0,6	21,4±0,4
Площа яєчників, см ²		2,9±2,1	2,8±1,8	2,5±0,9	2,5±0,8	2,0±0,6
		з тривалістю первинної олігоменореї 2 роки і більше				ГК з МВ 2 роки і більше
Правий яєчник	Довжина, мм	35,1±1,1	35,4±1,0	35,8±1,6	34,9±1,3	31,2±0,4
	Товщина, мм	25,9±1,0	24,6±1,2	26,7±1,5	25,8±1,0	23,4±0,3
Лівий яєчник	Довжина, мм	35,9±1,1	34,1±1,0	33,7±0,7	33,5±0,8	30,9±0,4
	Товщина, мм	26,4±1,2	24,4±0,9	23,8±0,6	23,5±1,0	22,6±0,3
Площа яєчників, см ²		3,0±1,6	2,7±1,5	3,0±1,6	2,7±1,4	2,3±0,4

Підвищення ефективності лікування ІОМ при використанні удосконаленого комплексу негормональної терапії забезпечує підвищення частоти відмінних результатів лікування через 3 місяці до 90,3 % у дівчат ОГ проти 78,0 % у групі дівчат з тривОМ до 2 років, а через рік – до 80,0 % проти 73,1 % випадків. Із збільшенням тривалості ІОМ підвищення частоти

відмінних результатів терапії через 3 місяці реєструється у 79,3 % хворих ОГ проти 58,9 % у ГП, а через рік – підвищення до 69,8 % у дівчат ОГ проти 51,4 % у ГП.

Таким чином, результати дослідження свідчать про доцільність включення до традиційної негормональної терапії у дівчат-підлітків із І ОМ спіронолактону, метформіна і дієтотерапії, що сприяє підвищенню ефективності лікування.

У пацієток із тривалістю І ОМ до 2 років застосування удосконаленого комплексу негормональної терапії у порівнянні з використанням традиційної терапії забезпечує підвищення частоти відмінних результатів лікування через 3 місяці до 90,3 % проти 78,0 % та через рік до 80,0 % проти 73,1 %; а у хворих із тривалістю І ОМ 2 роки і більше – через 3 місяці до 79,3 % проти 58,9 % та через рік до 69,8 % проти 51,4 %.

Доведено, що ранній початок лікування підвищує ефективність негормональної терапії.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків є одним з найбільш важливих та соціально значущих завдань медичної науки та сучасного суспільства в цілому. 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.

В останні роки в Україні, як і в більшості розвинутих країн світу, відмічається поступове збільшення поширеності ПМФ серед дівчат-підлітків. Менструальна функція є інтегральним показником здоров'я жінки в цілому і його репродуктивної складової. Найбільш поширеним варіантом розладів ритмічності і тривалості менструацій серед дівчат-підлітків є первинна олігоменорея, яка у структурі ПМФ займає перше місце і складає 37-40 %. За останні 30 років її частота зросла майже в 2 рази [204, 240, 241].

Вивчення чинників ризику виникнення ПМФ широко висвітлено в сучасних літературних джерелах [3, 11, 47, 56, 67, 119, 122], проте розрізнені дані про фактори ризику не перетворено на комплекс ефективних профілактичних заходів щодо попередження розвитку і формування ІОМ. В літературних джерелах відсутні данні про провідні етіологічні чинники та найбільш типові патогенетичні механізми ІОМ. Тому вивчення етіології, патогенезу, клінічних особливостей, підходів до лікування ІОМ у дівчат-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 вище наведене та з метою підвищення ефективності лікування дівчат-підлітків із ІОМ на основі визначення факторів ризику, клінічних, гормональних і метаболічних особливостей шляхом розробки науково-обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів проведено комплексне дослідження в ДУ «ІОЗДП НАМН України».

Для досягнення мети дослідження обстежено 158 дівчат-підлітків з І ОМ віком 12–18 років. Хворих було розподілено на дві групи в залежності від тривалості захворювання. Групу 1 склали дівчата з тривОМ до 2 років, групу 2 – з тривОМ 2 роки і більше. Групу контролю (ГК) склали 102 дівчини того ж віку із регМЦ. В ході дослідження вирішувались наступні завдання: дати клінічну характеристику дівчат-підлітків із І ОМ в залежності від тривалості захворювання і встановити основні фактори ризику її розвитку на основі аналізу характеру анамнестичних і клінічних показників перебігу захворювання, оцінити функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи і вивчити особливості метаболічного стану у дівчат із І ОМ, на підставі отриманих даних обґрунтувати, розробити й оцінити ефективність лікувально-профілактичних заходів у підлітків із І ОМ.

При аналізі перебігу вагітності і пологів у матерів обстежених хворих встановлено, що у половини з них (52,2%) реєструвалися ускладнення вагітності, у 18,2 % діагностувався дистрес-синдром новонароджених, що у 2 рази перевищує цей показник у ГК. З ускладнень у перинатальному періоді найбільш часто відмічалась загроза переривання вагітності (33,9 %). Її частота в 3 рази перевищувала таку в ГК. Інші ускладнення вагітності та пологів, у тому числі оперативне розродження, відзначалися у порівнюваних групах з однаковою частотою.

Звернула на себе увагу висока частота (28,8%) раннього репродуктивного віку матерів (до 20 років) на момент народження дівчини, що в 4,5 рази перевищує дані в ГК. Негативний вплив цього фактору може бути пов'язаний з тим, що у жінок раннього репродуктивного віку вагітність протікає з ускладненнями [242].

Висока частота ускладнень вагітності і ПРФ може бути пов'язана з великою поширеністю у матерів пацієток ПМФ (27,3 %), а у 29,3 % – ускладнений перебіг вагітності.

Аналізуючи менструальну функцію у матерів дівчат-підлітків із І ОМ виявлено, що ПМФ у них відзначалися у 2 рази частіше, ніж у ГП. При цьому

в 3 рази частіше реєструвалося пізнє менархе (13,0 %) і в 2 рази частіше – гіпоменструальний синдром (22,6 %) по відношенню до ГК.

ПРФ у матерів дівчат із І ОМ зустрічались у 3,5 рази частіше, ніж у ГК. При цьому в 5 разів частіше, ніж у матерів дівчат із ГК, відмічалось первинне безпліддя (5,2 %) і в 2,5 рази частіше реєструвалися самовільні викидні, завмерла вагітність і/або мертвонародження (7,8 %).

Відомо, що пошкодження репродуктивної системи у внутрішньоутробний період розвитку більшою мірою, ніж в постнатальному періоді визначають функціональні можливості статевої системи протягом усього життя жінки [243]. Отримані результати щодо особливостей перинатального анамнезу, які можна розглядати як фактори ризику формування І ОМ, не суперечать літературним відомостям про фактори ризику при ПМФ і / або синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) [116], становленні репродуктивної системи у дівчат [18].

При вивченні клініко-генеалогічних аспектів І ОМ було встановлено наявність спадкової обтяженості по ПМФ у 52,8 % родоводів, по іншій ендокринозалежній патології – у 75,9 %, по ПРФ – у 36,3 %. Вивчення сімейної агрегації ПРФ показало, що успадкування патологічних ознак серед поколінь здійснювалося вірогідно частіше по ізолювано материнській лінії (72,7 %), ніж по ізолювано батьківській (9,1 %), або одночасно по материнській та батьківській лініях (18,2 %).

ПМФ у родичів другого і третього ступенів спорідненості можна віднести до факторів ризику виникнення розвитку І ОМ у дівчат.

Дані про підвищену частоту серцево-судинних захворювань у матерів пацієнок з І ОМ збігаються з результатами, які наводять К.І. Cheang та М. Yilmaz для хворих із ОМ і СПКЯ [222, 223].

При порівнянні частоти мультифакторіальних хвороб у пробандів з І ОМ і з ГК було виявлено статистично значущі відмінності щодо захворювань ендокринної системи (захворювання щитоподібної залози, ожиріння, цукровий діабет (ЦД) II типу) у матерів пробандів (31,0 % проти 3,7 % у ГК; $p < 0,001$).

Деякі автори підкреслюють важливість вивчення родоводів жінок із СПКЯ для оцінки вірогідності розвитку IP та ЦД II типу [220]. У нашому дослідженні свідчення про ЦД II типу у родовах дівчат-підлітків з I OM були у три рази частішими, ніж у обстежених із ГК. За даними літератури, батьки хворих на OM або вторинну аменорею із гірсутизмом частіше страждали на гіпертонічну хворобу (ГХ) у порівнянні з жінками з регМЦ [221], що не було отримано у наших дослідженнях. В той же час, нами були одержані дані про те, що матері хворих на I OM у три рази частіше мають серцево-судинні захворювання у порівнянні з матерями дівчат-підлітків із ГП (36,7 % та 14,8 % відповідно; $p < 0,05$), що узгоджується з даними інших авторів [222].

Встановлено, що при існуванні I OM протягом 6 - 11 місяців до лікаря зверталася кожна четверта дівчина (28,0%), за допомогою через 1-1,5 роки після першого епізоду I OM зверталася третина (32,2%), а 39,8% пацієнок вважали себе хворими тільки через 2 роки і більше існування нерегулярних менструацій. Це пов'язане з тим, що у дівчат не порушується самопочуття і загальний стан їх залишається задовільним. Саме недооцінка тяжкості стану як підлітками, так і їх батьками призводить до пізнього звернення за медичною допомогою. Це говорить про низький рівень їх обізнаності у цьому питанні і необхідності проведення санпросвітки. Роз'яснювання на доступному рівні основних етапів становлення і регуляції менструальної функції, знання цих моментів підвищить частоту звернень дівчат із I OM до дитячого гінеколога. Вдосконалення медико-профілактичних і розробка комплексу ефективних профілактичних заходів щодо попередження виникнення I OM є актуальною проблемою по збереженню репродуктивного потенціалу дівчат з цією патологією.

Аналіз ІМТ свідчить про те, що нормальні його значення мали тільки 62,8 % пацієнок, що вірогідно рідше, ніж у дівчат із ГК. Надлишкова маса тіла і ожиріння спостерігалися з однаковою частотою (13,1 % і 11,0 % відповідно), але наявність останнього діагностувалося у кожній десятої хворої, що в 4 рази перевищує його поширеність серед їх однолітків із ГК. У дівчат 2

групи ожиріння реєструвалося достовірно частіше, ніж у пацієток 1 групи (14,6 % і 5,9 % відповідно; $P < 0,05$).

Ожиріння відноситься до серйозної ендокринної патології, яка прийняла масштаби епідемії в усіх розвинених країнах світу. У сучасній літературі представлено значну кількість робіт, результати яких свідчать про досить несприятливий вплив ожиріння на функцію жіночої репродуктивної системи, в тому числі і в підлітковому віці [175, 202, 244].

ІнвП у хворих з I OM реєструвався майже в 4 рази частіше, ніж у дівчат із ГК (28,5 % і 7,6 % відповідно; $P < 0,001$).

Індивідуальна оцінка ступеня розвитку ВСО і послідовності їх появи показала, що середній бал ВСО був знижений в основному за рахунок слабого розвитку молочних залоз у 31,3 % дівчат із I OM, які звернулися в перший рік після менархе, а у тих, які звернулися через 1-2 роки його зниження спостерігалось майже в два рази рідше (17,7 %), а при зверненні через 2 роки і більше у 11,0 % пацієток, тобто протягом дорослішання продовжується розвиток молочних залоз, але у кожної десятої дівчинки вони мають ознаки гіпоплазії.

Середній вік появи менархе у хворих з I OM складав 13 років 4 місяці \pm 1 місяць, що достовірно перевищував його у дівчаток із ГК (12 років 6 місяців \pm 3 місяці, $p < 0,05$). Менархе настало своєчасно (з 11 до 15 років) у 80,5 % пацієток з I OM. Частота раннього менархе (3,2 %) практично не відрізнялася від даних у ГК, в той час як частота пізнього менархе (19,7 %) перевищувала в 4 рази даний показник у дівчат із регулярним МЦ.

За отриманими даними, гірсутизм II-III ступеня у пацієток з I OM відзначався значно частіше, ніж у дівчат із ГК. Крім того, з тривалістю даної патології до 2 років ця клінічна ознака спостерігалася у 42,6 % хворих, а у дівчат із збільшенням тривалості I OM його частота підвищувалася до 61,8 %. Тобто, частота гірсутизму зростає зі збільшенням тривОМ, що можна розцінювати як ризик формування у них гіперандрогенних станів, в тому числі СПКЯ.

При аналізі результатів УЗД ОМТ більш ніж у половини обстежених була виявлена гіпоплазія матки (56,2 %), а розміри яєчників достовірно не відрізнялися від таких у дівчат ГК.

Аналіз показників КВ дозволив встановити, що у більшості дівчат з І ОМ (88,0 %) він відповідав «паспортному» віку; у 11,3 % хворих випереджав його на 2 роки і більше, у 12,5 % відставав на 2 роки і більше. У 3,7 % пацієток з І ОМ були виявлені рентгенологічні ознаки остеопорозу. Випередження і відставання КВ не було пов'язано зі ступенем розвитку ВСО. У той же час КВ відставав від «паспортного» при пізньому менархе, а при наявності у них гірсутизму і ІнвП випереджав його.

Встановлено, що тільки 10,1 % обстежених не мали супутніх екстрагенітальних захворювань. Найбільш часто діагностували психоневрологічні порушення (84,3 %), а саме церебральна ангіодистонія (48,7 %), майже з такою же частотою – вегетативна дисфункція (41,0 %), у два рази рідше – внутрішньочерепна гіпертензія (23,1 %) і ще рідше (7,7 %) цефалгія напруги.

Друге місце у структурі супутньої патології займали захворювання внутрішніх органів (76,7 %), серед яких у третини (34,2 %) діагностувалася патологія травної системи в стадії стійкої ремісії, найбільш часто – функціональні розлади жовчного міхура.

Відхилення в стані ендокринної системи зафіксовані у 73,8 % пацієток. Дифузний нетоксичний зоб І ступеня виявлено у 29,5 % обстежених, наявність зоба II ступеня реєструвалася в 2 рази рідше (14,8 %). Таким чином, дифузний нетоксичний зоб II ступеня у дівчат-підлітків із І ОМ діагностувався в 7 разів частіше, ніж у популяції (8,1 %) [100].

Патологію ЛОР-органів виявлено більше, ніж у половини обстежених (59,4 %). Ще у 80-х роках минулого було виявлено підвищення частоти ПМФ у дівчат, які страждають на хронічний тонзиліт. Доведено, що без належної і своєчасної корекції цієї патології вже в період пубертату формується

патологія функції репродуктивної системи, а в подальшому – безпліддя, ускладнений перебіг вагітності та пологів.

Таким чином, результати нашого дослідження додатково підкреслюють літературні дані про те, що важкі екстрагенітальні захворювання, особливо різні ендокринопатії, нейроінфекції, черепно-мозкові травми, хронічні вогнища інфекції, різкі коливання маси тіла, розумові та фізичні перевантаження, гострий і хронічний психоемоційний стрес, нерідко викликають такі метаболічні і гормональні зрушення в організмі, які призводять до виникнення ПМФ [46, 48, 85, 100, 105, 113, 244].

Результати дослідження гормонального статусу свідчили про те, що середні значення рівня ЛГ у пацієток обох груп були ідентичними ($Me=7,95$ мМЕ/мл і $Me=8,85$ мМЕ/мл відповідно). Співвідношення ЛГ/ФСГ у хворих 1 групи було вірогідно вище у порівнянні з ГК1 ($Me=1,83$ і $Me=0,61$ відповідно) і не різнилось від показників у дівчат 2 групи і ГК2 ($Me=1,2$ і $Me=1,06$ відповідно).

Проведено оцінку частоти індивідуальних показників ГтФГ та встановлено, що у пацієток з ІОМ найбільш часто реєструється дисГНТ (54,3 %), частота нормоГНТ (23,75 %) складає лише чверть серед усіх показників, в два рази рідше реєструється гіперГНТ (12,1 %) і лише у 9,4 % дівчат-підлітків ІОМ виникає та тлі гіпоГНТ. Частота дисГНТ не залежить від тривОМ, а нормоГНТ у хворих 1 групи відмічається достовірно частіше, ніж гіпоГНТ та гіперГНТ (27,1 % та 10,5 % відповідно; $P_f < 0,01$).

Встановлено, що найбільш частим було поєднання підвищення ЛГ з нормальними значеннями ФСГ, і, на думку ряду авторів, це може свідчити про ризик формування СПКЯ [11, 235] а також подібні явища можливі при первинному ураженні яєчників і збережених гіпоталамо-гіпофізарних взаєминах, без виражених гіпоталамічних порушень [245]. Підвищення рівня ЛГ при зниженні вмісту ФСГ реєструвалося в п'ять разів рідше, що характерно для дорослих жінок із СПКЯ та одночасним ураженням кори надниркових

залоз і яєчників або з первинними порушеннями центральних моноамінергічних механізмів [125, 126].

Зниження рівня ЛГ при нормальних значеннях ФСГ лежить в основі патогенезу формування функціональної гіпоталамічної аменореї, для якої також характерні зміни рівня нейротрансмітерів в ЦНС, що призводять до розладу імпульсної секреції гонадотропін-рилізінг гормону гіпоталамусом. Цей розлад проявляється, в першу чергу, у зниженні частоти та/або амплітуди імпульсів ЛГ [59].

У пацієток 1 групи була зареєстрована кореляційна залежність низького ступеня щільності між вмістом в сироватці крові ЛГ і ФСГ ($r = 0,30$; $p = 0,05$), а для дівчат 2 групи характерна відсутність значущих кореляційних зв'язків між ГТГ, що, можливо, лежить в основі патогенетичних механізмів розвитку ІОМ у підлітковому віці.

Встановлено, що підвищення співвідношення ЛГ/ФСГ у середньому мали у 36,2 % хворих. Індекс ЛГ/ФСГ був підвищений у кожної третьої пацієтки з 1 групи (30,4 %) і у 1,4 рази частіше (42,1 %) у дівчат 2 групи, але ці розбіжності не досягали статистичної значущості.

Таким чином, у дівчат із ІОМ найчастіше реєструється дисГНТ та ізольоване підвищення ЛГ. Із збільшенням строків існування ОМ збільшується частота високих значень ЛГ та дуже рідко має місце зниження рівня ЛГ у крові. У літературі є дані, що підвищення даного індексу відмічається у 95 % дорослих жінок з СПКЯ [126], тобто, при існуванні ІОМ протягом 2 років і більше підвищується ризик формування СПКЯ.

За результатами дослідження, середні значення рівня ПРЛ у пацієток з ІОМ у порівнянні із даними у дівчат із ГК вірогідно не різнилися (1 гр. $Me=209,5$ і 2 гр. $Me=203,7$ мМЕ/л, ГК1 $Me= 301,30$ і ГК2 $Me=275,25$ мМЕ/л).

Майже з однаковою частотою в обох групах реєструвались нормальний і високий рівні ПРЛ – до 800,0 мМЕ/л (85,3 % і 9,0 % відповідно), в той час як помірне зниження рівня ПРЛ (нижче 50,0 мМЕ/л) спостерігалось у 1,5 рази частіше у хворих 2 групи (7,0 % і 4,5 % відповідно).

Середні значення вмісту в крові E_2 в усіх групах обстежених дівчат не відрізняються між собою (1 гр. $Me=0,25$ і 2 гр. $Me=0,38$ нмоль/л відповідно). В той же час, у хворих обох груп рівні Т не мають достовірної різниці (1 гр. $M\pm m 2,87 \pm 0,15$, $Me=2,8$ і 2 гр. $M\pm m 2,94 \pm 0,16$, $Me=2,8$ нмоль/л), але достовірно перевищують такі у відповідних ГК (ГК1 $M\pm m 0,80 \pm 0,1$, $Me=0,81$ і ГК2 $M\pm m 1,96 \pm 0,27$, $Me=1,7$ нмоль/л).

Встановлено, що гіпо E_2 у дівчат 1 групи реєструється в 2 рази частіше, ніж у пацієток 2 групи при зниженому та нормальному ІМТ (37,1 % і 19,3 % відповідно, $P_f < 0,03$).

При надлишковій масі тіла та ожирінні частота гіпо E_2 у пацієток достовірно не відрізнялась в обох групах, та на відміну від дорослих жінок реєструвалась більш ніж у третини обстежених (37,4 %). Отримані дані не узгоджуються із загальноприйнятою думкою про те, що позагонадний синтез естрогенів у жировій тканині більш виражений при підвищених значеннях ІМТ, ніж при нормальних або знижених його показниках, що може призводити до зміни вмісту E_2 в крові [230, 231].

Рівень Т знаходився в межах нормативних показників більше ніж у половини всіх хворих (72,0 %), а підвищений рівень Т у крові мав місце у 28,0 % хворих. Значна частота підвищеного рівня Т (у кожної 3-4-ої хворої) може бути однією з причин виникнення стійкої І ОМ вже на першому році після менархе та є ризиком формування СПКЯ у подальшому. На відміну від дорослих жінок, у дівчат-підлітків з І ОМ не знайдено залежності рівня Т (як за абсолютними значеннями, так і за частотою різних рівнів) не тільки від тривалості захворювання, але й від ІМТ.

Слід відмітити, що результати нашого дослідження майже співпадають із отриманими І.Г. Єлєсіною (2016) про те, що у дівчат з І ОМ достовірно підвищені рівні ЛГ і тестостерону, в той час як рівень E_2 був знижений [226].

Середні значення вмісту в крові прогестерону в групах дівчат із І ОМ не відрізнялися між собою (1 гр. $M\pm m 1,41 \pm 0,51$, $Me=0,8$ і 2 гр. $M\pm m 1,23 \pm 0,6$, $Me=0,7$).

Середні значення вмісту в крові ДГЕА-с також не різнилися між собою в обох групах хворих (1 гр. $M \pm m$ $7,28 \pm 1,55$, $Me=6,52$ і 21 гр. $M \pm m$ $9,18 \pm 0,67$, $Me=9,55$).

З'ясовано, що рівень Ін у сироватці крові пацієток 1 групи ($18,4 \pm 1,44$, $M \pm m$) і 2 групи ($14,85 \pm 1,22$, $M \pm m$) був достовірно вищим, ніж у дівчат ГК ($11,86 \pm 0,78$, $M \pm m$), але не відрізнялися між собою. Так, частота підвищеного рівня Ін у 25,0 % хворих 1 групи та у пацієток 17,5 % 2 групи. У дівчат із ожирінням підвищення Ін реєструється в 3,3 рази частіше, ніж у дівчат із нормальним ІМТ (57,1 % і 17,2 % відповідно, $P_f < 0,01$), в 2,7 рази частіше, ніж при знижених показниках ІМТ (57,1 % і 21,1 % відповідно, $P_f < 0,02$) та у 5,5 разів частіше у підлітків, які мали надлишкову масу тіла (57,1 % проти 10,0 %, $P_f < 0,001$).

Встановлено, що при ожирінні у дівчат 1 групи. підвищення рівня Ін діагностувалося вірогідно частіше, ніж у пацієток із нормальною масою тіла (50,0 % і 19,4 % відповідно, $P_f < 0,05$), а також у кожної 4 дівчини з дефіцитом (25,0 %) і кожної 5 (20,0 %) – при надлишковій масі тіла. Більше ніж у половини (57,4 %) пацієток 2 групи реєструвався підвищений рівень інсуліну також при ожирінні у порівнянні з іншими показниками маси тіла

Підвищення рівня Ін у підлітків можна пояснити тим, що в періоді пубертату відмічається фізіологічне підвищення продукції інсуліну. Крім того, тривале існування гіперінсулінемії може привести до виснаження β -клітин підшлункової залози, що, в свою чергу, приводить до відносної недостатності інсуліну, а потім, поступово, і до появи порушень толерантності до глюкози і цукрового діабету [231, 232].

Таким чином, у формуванні ІОМ незалежно від її тривалості велику роль відіграють підвищення рівня ЛГ і тестостерону. Крім того, на розвиток ІОМ в 1 групі дівчат додатково впливає наявність інсулінорезистентності і гіпоестрогенії, а при більш тривалому існуванні захворювання – зниження рівня ФСГ.

Для виявлення відмінностей у механізмах формування ОМ в залежності від її тривалості було проведено факторний аналіз. Факторна модель для 1 групи включала фактори і описувала 80 % варіабельності вихідних даних, для 2 групи – 78,3 % і також включала 3 фактора. Звертає увагу подібність фактора I (37,4 %) у дівчат 1 групи і фактора II (24,5 %) у хворих 2 групи, до якого увійшли всі показники ІМТ і І_n, а у підлітків 1 групи ще і вміст ПРЛ, який позитивно зв'язаний як з ІМТ, так і з І_n. Рівень ПРЛ у пацієток 2 групи увійшов до I фактору (40,6 %) та позитивно зв'язаний з вмістом Пр і величиною співвідношення ЛГ/ФСГ. У дівчат з меншою тривОМ рівень Пр разом з об'ємом матки складає фактор III (14,0 %). У хворих 2 групи фактор III (13,2 %) включав індекс Т/Е₂, який негативно пов'язаний з об'ємом матки. Це ж поєднання ознак становить II фактор (28,6 %) у дівчат з меншою тривОМ. Побудовані моделі дозволяють оцінити особливості структури і характеру гормонально-метаболических взаємозв'язків у підлітків з I ОМ і підтвердило значущість вмісту І_n у регуляції функції яєчників при I ОМ.

При вивченні впливу гормонально-метаболических показників у формуванні I ОМ було встановлено, що на її розвиток значно впливає підвищення рівня ЛГ (ВШ 8,5 ДІ 3,65-17,92); підвищення рівня тестостерону (ВШ 5,88; ДІ 2,04 – 14,3); знижений рівень естрадіолу (ВШ 4,53; ДІ 1,92 – 9,8), а при нормальних величинах ІМТ – підвищений рівень інсуліну (ВШ 2,4; ДІ 1,04 – 5,58).

Добре відомо, що у дорослих жінок порушення менструальної функції часто супроводжуються патологічними змінами вуглеводного та ліпідного обмінів, котрі нерідко посилюють один одного, формуючи «хибне коло» [178].

В усіх обстежених вміст глюкози в крові не виходив за межі нормативних показників та складав в середньому у хворих 1 групи $Me=4,9$ ммоль/л ($4,91\pm 0,06$, $M\pm m$), у дівчат 2 групи $Me=4,6$ ($4,63\pm 0,1$, $M\pm m$). Відомо, що оптимальним критерієм для діагностики інсулінорезистентності є розрахунок індексу НОМА. Середні значення індексу НОМА в 1 групі

пацієнок складав ($4,10 \pm 0,33$), що були достовірно вищими, ніж у підлітків ГК ($2,65 \pm 0,16$) та хворих 2 групи ($3,08 \pm 0,30$).

Встановлено, що у дівчат 1 групи інсулінорезистентність при різних показниках маси тіла реєструвалась як при ожирінні (1 гр – 57,1%, 2 гр – 85,7%) та надлишкової масі тіла (1 гр. – 33,3 %, 2 гр. – 40,0 %), так і при нормальних показниках ІМТ (1 гр. – 45,7 %, 2 гр. – 18,2 %) і навіть при дефіциті маси тіла (1 гр. – 50,0 %, 2 гр. – 14,3 %).

Найчастіше високий індекс НОМА реєструвався у пацієнок 1 групи, ніж у дівчат 2 групи (46,7 % проти 31,4 %, $P < 0,05$) та залежав від показників ІМТ.

В той же час, у пацієнок 2 групи підвищення індексу НОМА реєструвалось у 2 рази частіше при ожирінні, ніж при надлишковою масі тіла (85,7 % і 40,0 % відповідно, $P < 0,03$), а у порівнянні з нормальною масою тіла і її дефіцитом – у 5 разів частіше (16,3 % і 85,7 % відповідно, $P < 0,001$).

При аналізі рівнів показників ліпідного спектру крові встановлено, що у хворих 1 групи рівень ЗХС дорівнював $4,18 \pm 0,08$ ммоль/л, ХСЛПВП – $1,46 \pm 0,04$ ммоль/л, ТГ – $0,86 \pm 0,05$ ммоль/л, КА - $1,95 \pm 0,08$ у.о., а в 2 групі рівень ЗХС – $4,21 \pm 0,09$ ммоль/л, ХСЛПВП – $1,43 \pm 0,04$ ммоль/л, ТГ – $0,92 \pm 0,11$ ммоль/л, КА – $2,06 \pm 0,10$ у.о..

Звертав на себе увагу той факт, що показники ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПВП, ТГ і КА) з різною тривалістю і суттєво не відрізнялися між собою та показників у дівчат ГП, в той час як за даними літератури у більшості дорослих жінок із ПМФ спостерігаються порушення ліпідного спектру крові. На нашу думку, це можна пояснити меншою тривалістю первинної олігоменореї. Крім того, на наш погляд, не являється доцільним розглядати первинну олігоменорею у дівчат-підлітків, як частину метаболічного синдрому [19, 144, 145].

Під час проведення індивідуального аналізу рівнів ліпідного спектру було встановлено, що загальна частота порушень його показників складала 52,7 %, у пацієнок обох груп ці відхилення реєструвалися з однаковою

частотою (у 1 групі – 53,7 %, у 2 групі – 51,6 %). Комбіновані порушення ліпідного спектру відмічалися у 15,8 % хворих. Причому зниження ХС ЛПВЩ у 35,3 % випадків співпадало з підвищенням вмісту ТГ, підйом ЗХС у 19,0 % випадків поєднувався зі збільшенням рівня КА. Структура порушень ліпідного спектру в обох групах пацієнток була практично однаковою. Підвищення рівня ЗХС було у 16,4 % хворих і при порівнянні показників між собою суттєвих відмінностей не мав (15,9 % і 17,2 %) у обстежених обох груп.

Встановлено, що підвищений КА реєструвався у кожній третій хворій з надлишковою масою тіла і у 40 % пацієнток із ожирінням. Отримані дані вказують на необхідність проведення корекції атерогенної спрямованості ліпідного спектру крові у всіх хворих з даною патологією вже в період пубертату.

При проведенні кореляційного аналізу показників у дівчат з І ОМ було встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку 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 ($r = - 0,32$; $p < 0,001$).

В той же час, в 1 групі відсутні кореляційні зв'язки між І_n, індексом НОМА й ІМТ, показниками ліпідного спектру, рівнями ПРЛ, Е₂ та Т. У пацієнток 2 групи були виявлені достовірні кореляційні зв'язки між показниками: позитивний зв'язок середньої щільності між рівнем І_n та ІМТ ($r = 0,45$; $p < 0,0001$), індексом НОМА та ІМТ ($r = 0,46$; $p < 0,0001$), між вмістом І_n і рівнем ТГ ($r = 0,33$; $p < 0,001$), між рівнем І_n і КА ($r = 0,30$; $p < 0,001$), вмістом І_n і ПРЛ ($r = 0,37$; $p < 0,001$); і між рівнем І_n та Е₂ ($r = 0,37$; $p < 0,001$), а також негативний зв'язок середньої щільності між рівнем І_n і ХС ЛПВЩ ($r = - 0,31$; $p < 0,001$) і між індексом НОМА і вмістом ХС ЛПВЩ ($r = - 0,55$; $p < 0,0001$). Наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнями інсуліну та триглицеридів, та між рівнем інсуліну та величиною ІМТ у

пацієнок 2 групи свідчить про те, що інсулінорезистентність у цих дівчат-підлітків може набувати патологічного характеру.

До групи ризику формування первинної олігоменореї в період пубертату слід відносити дівчат із інвертованим пубертатом (прогностичний коефіцієнт, ПК=7,64), гірсутизмом (ПК=5,8), пізнім менархе (ПК=6,8), обтяженим перинатальним анамнезом – загрозою переривання вагітності (ПК=5,1), народжених матерями віком до 20 років на момент пологів (ПК= 6,02), а також із порушеннями у них менструальної (ПК=4,12) і репродуктивної (ПК=6,8) функцій. Низка факторів ризику дуже схожа з факторами ризику при інших порушеннях менструальної функції [17, 109, 119] і відрізняється від факторів ризику у дорослих жінок, коли ПМФ виникають після проведених абортів, запальних процесів органів малого таза, або обумовлені шкідливими умовами праці, порушенням режиму сну і відпочинку, стресовими факторами [47, 243].

Як було показано раніше, І ОМ дуже часто виникає на тлі хронічної екстрагенітальної патології (психоневрологічні порушення, патологія травної системи, недиференційовані дисплазії сполучної тканини, дифузний нетоксичний зоб II ступеня, хронічний тонзиліт) і може розглядатися як імовірний додатковий чинник ризику у виникненні даного ПМФ.

Під наглядом у лікарів відповідного профілю знаходилось менше третини дівчат, що мали хронічні супутні захворювання, яка у більшості випадків виявлялася тільки при поглибленому обстеженні у дитячого гінеколога. Це обумовлює участь лікарів різних спеціальностей ще з дитячого та раннього пубертатного віку (до появи менструацій) і підтверджує необхідність своєчасного лікування екстрагенітальної патології для попередження формування І ОМ.

Профілактичні засоби повинні включати: своєчасний огляд дівчат-підлітків з метою виявлення ПМФ, надання рекомендацій щодо режимів навчання, додаткових занять і секцій, відпочинку, харчування (з урахуванням величини ІМТ), адекватну рухову активність, контроль за регулярністю

менструального циклу і за своєчасним лікуванням супутньої екстрагенітальної патології.

У більшості дівчат із І ОМ зберігається задовільне самопочуття, що призводить до недооцінювання тяжкості свого стану, та відповідно низького звернення за спеціалізованою медичною допомогою, а в майбутньому до зростання поширеності І ОМ. Для виявлення дівчат із груп ризику або хворих із І ОМ при проведенні профілактичних заходів або при самостійному зверненні підлітків або їх родичів за медичною допомогою з того чи іншого приводу потребує спільних зусиль як дитячих гінекологів, так і педіатрів, сімейних і підліткових лікарів, дорослих акушер-гінекологів, ендокринологів та лікарів інших спеціальностей.

Проведення профілактичних заходів буде запобігати розвитку захворювання та сприяти підвищенню репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків.

За даними багатьох авторів, ефективність негормонального лікування І ОМ у дівчат-підлітків, що не пов'язана із вираженою гіперпролактинемією або гіперандрогенією наднирничкового генезу, складає від 9,0 % до 60,0 % [122, 226, 240], однак питання, які пов'язані із частотою рецидивування затримок менструації після закінчення лікування, залежність його ефективності від термінів початку терапії залишаються і досі не визначеними.

Поглиблене вивчення гормонально-метаболічних порушень у дівчат-підлітків із І ОМ дозволило науково обґрунтувати алгоритм призначення негормональної терапії і запропонувати лікувальні комплекси, спрямовані на усунення цих порушень. За даними літературних джерел відновлення самостійного менструального циклу у дівчат із гіпоменструальним синдромом після лікування не перевищує 40,0 % [201].

До початку лікування і після обстежено 126 хворих із І ОМ, яких було розподілено на основну групу і групу порівняння. В обох групах в залежності від тривалості І ОМ було виділено наступні підгрупи: 1 – пацієнтки з тривОМ до 2 років (ОГ, n = 32; ГП, n = 32), 2 – хворі з тривОМ 2 роки і більше (ОГ,

n = 32; ГП, n = 30). За частотою тривалості І ОМ у дівчат-підлітків основної групи і групи порівняння не відрізнялись. Співвідношення хворих у цих групах за віком, ІМТ, своєчасним менархе, відсутністю або наявністю вираженого гірсутизму, ультразвуковими параметрами матки і яєчників не відрізнялись.

Основна група включала 64 дівчини-підлітка з І ОМ, які крім базисної терапії додатково отримували розроблений нами удосконалений комплекс.

Група порівняння включала 62 пацієнтки з І ОМ, які отримували лікування згідно протоколу (Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні").

Ефективність лікування оцінювали 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.

Побічних явищ у пацієнток із І ОМ при застосуванні запропонованого лікувального комплексу зафіксовано не було.

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 у групі порівняння.

Встановлено залежність частоти досягнутого ефективного лікування хворих, які отримували базисну терапію, від тривалості І ОМ. У хворих з тривОМ 2 роки і більше, які отримували базисну терапію, ефективність лікування через рік складала лише 51,4 %, то у таких же пацієнток, але які отримували удосконалене лікування, позитивний ефект було досягнуто у 69,8 %.

Через 3 місяці після лікування у пацієнток ОГ (26,5 % проти 50,0 %; $P_f < 0,05$), як і у хворих із ГП (30,0 % проти 56,5 %; $P_f < 0,05$), із тривОМ до 2 років частота нормогонадотропіємії зросла майже в 2 рази, а частота нормального рівня E_2 , ПРЛ, тестостерону, інсуліну, а також нормальні показники КА та індексу НОМА не мали вірогідних відмінностей від підлітків ГП. У

хворих основної групи з тривОМ 2 роки і більше частота інсулінорезистентності (20,0 % проти 4,8 %; $P < 0,05$) і підвищеного рівня тестостерону (31,0 % проти 14,3 %) знизилась, на відміну від дівчат із групи порівняння, а частота нормальних рівнів ПРЛ, інсуліну, КА і нормоестрогенії не мали вірогідних відмінностей від підлітків 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 ГП з тривалістю І ОМ 2 роки і більше, на наш погляд, може бути обумовлено тим фактом, що у деяких дівчат із збільшенням тривалості даного порушення менструальної функції починає формуватися СПКЯ, про що свідчать підвищення частоти гірсутизму II ступеня (28,0 % і 16,8 %, $P < 0,05$), збільшення площі яєчників більше 5,0 см² (8,3 % і 2,3 %, $P < 0,05$) на тлі підвищеного рівню тестостерону в дівчат цієї групи.

При катамнестичному спостереженні дівчат-підлітків особливу увагу приділяли не лише характеру менструальної функції, але й нормалізації маси тіла при її відхиленні від нормативних показників, стану матки та яєчників.

За результатами дослідження збільшення розмірів матки відбувалось поступово і, незважаючи на дещо позитивну динаміку у дівчат ОГ з тривалістю І ОМ до 2 років, середні показники об'єму тіла матки навіть в цій групі через 1 рік від початку лікування були меншими, ніж у дівчат із регулярним МЦ

Встановлено, що частота гіпоплазії матки у пацієток із тривалістю І ОМ до 2 років як в основній групі, так у групі порівняння, зменшилась у два рази через рік після лікування (37,8 % проти 17,2 %, $P < 0,05$). У дівчат із більшою тривалістю І ОМ через рік після лікування частота гіпоплазії матки в основній групі також знизилась у 2 рази (53,3 % проти 26,7 %, $P < 0,05$), а у пацієток, які отримували традиційну терапію спостерігалась лише тенденція до її зменшення.

Отримані результати лікування узгоджувались із літературними даними про необхідність комплексного підходу до лікування хворих із порушеннями менструальної функції [132, 147, 148].

Використання запропонованої терапії у групі дівчат із тривалістю І ОМ до 2 років забезпечує підвищення частоти відмінних результатів лікування через 3 місяці до 90,3% проти 78,0%, а через рік – до 80,0% проти 73,1%.

Використання запропонованої терапії у підлітків з тривалістю І ОМ 2 роки і більше забезпечує підвищення частоти відмінних результатів лікування через 3 місяці до 79,3% проти 58,9%, а через рік – до 69,8% проти 51,4%.

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), пізнє 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; $P_f < 0,05$) 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 дисгонадотропінемія, що проявляється як високими концентраціями ЛГ (78,3 %), так і низьким його вмістом у кожній п'ятій 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), пізнь менархе (після 15 років), гірсутизм II-III ступеня за школою Феррімана-Гольвея (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; глютамінову 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tena-Sempere M. Deciphering puberty: novel partners, novel mechanisms [Text] / M. Tena-Sempere // Eur. J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 167, N 6. – P. 733-747.
2. The transcriptional control of female puberty [Text] / S.R. Ojeda, A. Lomniczi, A. Loche [et al.] // Brain. Res. – 2010. – N 10. – P. 164-174.
3. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология [Текст] / Ю.А. Гуркин. – М.: МИА, 2009. – 692 с.
4. Баисова Б.И. Гинекология [Текст] : учебник для вузов / Б. И. Баисова, Г. М. Савельева / под ред. Г.М.Савельевой, В.Г.Бреусенко. - М.: ГЭОТАР Медиа, 2011. – 432 с.
5. Гінекологія дитячого і підліткового віку [Текст]: підручник / Г.М. Абабкова [та ін.]; за ред. І.Б. Вовк, О.М. Юзька, В.П. Вдовиченка. – К.: ВСВ Медицина, 2011. – 424 с.
6. Дедов И.И. Половое развитие детей: норма и патология [Текст] / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Петеркова. – М.: Колор ИТ Студио, 2002. – 227 с.
7. Systematic review of gamma-aminobutyric-acid inhibitory deficits across the reproductive life cycle [Text] / S.N. Vigod, K. Strasburg, Z.J. Daskalakis, D.M. Blumberger // Arch. Womens Ment. Health.– 2014. – Vol. 17, N 2. – P. 87-95.
8. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология [Текст] / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – К.: Заповіт, 2003. – 300 с.
9. The role of opioid system and its interaction with sympathetic nervous system in the processing of polycystic ovary syndrome modeling in rat [Text] / F.Z. Zangeneh, A. Mohammadi, Sh. Ejtemaieimehr [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – Vol. 283, N 4. – P. 885-892.

10. Гоготадзе И. Н. Гиперпролактинемии в генезе нарушений функции репродуктивной системы у девочек и девушек [Текст] / И. Н. Гоготадзе // Вестник Педиатрической Академии. – 2009. – № 8. – С. 125-129.
11. Чеботарева Ю.Ю. Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика и лечение яичников [Текст] : автореф. д-ра мед. наук : спец. 14.00.01, 14.00.16 / Ю.Ю. Чеботарева. – Ростов-на-Дону. – 2009. – 46 с.
12. Особливості порушення менструальної функції у жінок із дифузним нетоксичним зобом [Текст] / О.О. Литвак, В.Б. Хабрат, Б.М. Лисенко [та ін.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2012. – № 3 (40). – С. 76-78.
13. Polycystic ovary syndrome: physiopathology review [Text] / Fux Otta C., Fiol de Cuneo M., Szafryk de Mereshian P. [et al.] // Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba. – 2013. – Vol. 70, N 1. – P. 27-30.
14. Costa-Barbosa F.A. Congenital adrenal hyperplasia in the adult women: management of old and new challenges [Text] / F.A. Costa-Barbosa, M. Telles-Silveira, C.E. Kater // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2014. – Vol. 58, N 2. – P. 124-131.
15. 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 / Н.А. Карпущенко. – СПб, 2011. – 20 с.
16. Barbieri R.L . The endocrinology of the menstrual cycle [Text] / R.L. Barbieri // Methods Mol. Biol. – 2014. – N 1154. – P.145-169.
17. Зуева Г.П. Прогнозирование нарушений менструальной функции у девочек, рожденных женщинами с гипоталамическим синдромом [Текст] / Г.П. Зуева, Н.В. Артымук // Бюллетень ВСНЦ со РАМН. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2005. – № 5 (43). – С. 38-42
18. Ткаченко Л.В. Состояние репродуктивной функции при гипоталамическом синдроме у женщин [Текст] / Л.В. Ткаченко, М.Г. Салий // Вестник

Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3 (47). – С. 21-24.

19. Щербінська О.С. Корекція порушень менструального циклу при гіпоталамічному синдромі пубертатного періоду [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 / О.С. Щербинська. – К., 2003. – 18 с.

20. The Human Hypothalamus: Basic and Clinical Aspects Part II: Neuropathology of the Human Hypothalamus and Adjacent Brain Structures [Text] / D. S. Swaab (ed.). – Elsevier. – 2004. – 597 p. – (Handbook of Clinical Neurology, V. 80).

21. Татарчук Т.Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии [Текст] / Т.Ф. Татарчук, С.В. Гуньков, О.А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – №1 (3). – С. 44.

22. Роль пролактина в формировании артериальной гипертензии и метаболического синдрома у детей [Текст] / Н.Н. Каладзе, А.Э. Лычкова, Н.А. Ревенко, А.В. Юрьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 3. – С.31-39

23. Татарчук Т.Ф. Гиперпролактинемия как причина доброкачественных заболеваний молочной железы [Текст] / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – № 5 (91). – С.33-38.

24. Rastogi A. Pregnancy and tumor outcomes in infertile women with macroprolactinoma on cabergoline therapy [Text] / A. Rastogi, S.K. Bhadada, A. Bhansali // Gynecol. Endocrinol. – 2016. – N 2. – P.1-4.

25. Состояние основных звеньев нейроэндокринной системы у женщин с гиперпролактинемией и различным статусом фертильности [Текст] / А.В. Аталян, Л.В. Сутурина, В.П. Ильин [и др.] // Бюллетень со РАМН. – 2008. – № 1 (129). – С. 11-15.

26. Chronic estradiol exposure induces oxidative stress in the hypothalamus to decrease hypothalamic dopamine and cause hyperprolactinemia [Text] / S.M. Mohan Kumar, B.S. Kasturi, A.C. Shin [et al.] // Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2011. – Vol. 300, N 3. – P. 693-999.

27. Клинико-диагностические особенности пролактинсекретирующих аденом гипофиза у детей и подростков [Текст] / И.Б. Журтова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2012. – N 4. – С.8-13.
28. Муратова А.М. Клинико-патогенетические аспекты течения гиперпролактинемического гипогонадизма при первичном субклиническом гипотиреозе у женщин репродуктивного возраста [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 / А.М. Муратова. – Бишкек, 2009. – 20 с.
29. Никонова Л. В. Синдром гиперпролактинемии. Этиология. Патогенез. Клиника [Текст] / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский // Журн. Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – Ч. I, № 3. – С.12-17.
30. Мельниченко, Г.А. Гиперпролактинемия: тридцатилетняя история изучения синдрома [Текст] / Г. А. Мельниченко // Здоров'я України. – 2007. – № 10/1.
31. 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.
32. Татарчук Т.Ф. Роль гиперпролактинемии в становлении и реализации репродуктивной функции [Текст] / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 3 (27).
33. Насырова Х.К. Диагностика и лечение эндокринного бесплодия при аденомах гипофиза [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.00.03 / Х.К. Насырова. – Ташкент, 2011. – 24 с.
34. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems [Text] / D.Y. Lee, Y.K. Oh, B.K. Yoon, D Choi // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 206, N 3. – P. 213-215.
35. Захурдаева Л.Д. Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты [Текст] / Л.Д.Захурдаева // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 8.– С. 41-45.

36. Use of pelvic ultrasound to monitor ovarian and uterine maturity in childhood onset anorexia nervosa [Text] / K.Y. Lai , R. de Bruyn, B. Lask [et al.] // Arch. Dis. Child. – 1994. – Vol. 71, N 3. – P. 228-231.
37. Burger H. G. Androgen production in women [Text] / H. G. Burger // Fertil Steril. – 2002. – Vol. 77 (4). – P. 3-5.
38. Balthazart J. Steroid control and sexual differentiation of brain aromatase [Text] / J. Balthazart // J Steroid Biochem Mol Biol. – 1997. – Vol. 61, N 3. – P. 323-339.
39. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline [Text] / R. Azziz , E. Carmina, D. Dewailly [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, N 11. – P. 4237-4245.
40. Wiksten-Almströmer M. Menstrual disorders and associated factors among adolescent girls visiting a youth clinic [Text] / M. Wiksten-Almströmer, A.L. Hirschberg, K. Hagenfeldt // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2007. – Vol. 86, N 1. – P. 65-72.
41. Clinical and biochemical presentation of polycystic ovary syndrome in women between the ages of 20 and 40 [Text] / S.J. Liang, C.S. Hsu, C.R. Tzeng [et al.] // Hsu MI. Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, N 12. – P. 3443-3449.
42. Honour J.W. 17-Hydroxyprogesterone in children, adolescents and adults [Text] / J.W. Honour // Ann. Clin. Biochem. – 2014. – Vol. 51, N 4. – P. 424-440.
43. Литвицкий П. Ф. Патофизиология [Текст] : учебник / П. Ф. Литвицкий. – 5 изд., перераб. и доп. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т. 1. - 624 с.
44. Lin S.L. Lower expression of ER- α 36 is associated with the development of endometrial hyperplasia in PCOS patients [Text] / Lin S.L., B.B. Tu, X.G. Du [et al.] // Histol Histopathol. – 2013. – Vol.28, N.11. - P:1491-1498.
45. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism [Text] / S. Karrer-Voegeli, F. Rey, M.J. Reymond [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2009. – Vol. 88, N 1. – P. 32-45.

46. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: evidence for a genetically determined disorder of ovarian androgen production [Text] / S. Franks, C. Gilling-Smith, N. Gharani, M. McCarthy // *Hum. Fertil. (Camb)*. – 2000. – № 3. – P. 77–79.
47. Левенец С.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков [Текст] / С. А. Левенец, В.А. Дынник, Т.А. Начетова. – Х.: Точка, 2012. – 196 с.
48. Early pubertal development and insulin sensitivity among school-aged girls: mediation via adiposity [Text] / J.B. Hillman, B. Huang, S.M. Pinney, F.M. Biro // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2013. – Vol. 26, N 1. – P. 47-50.
49. Ковалева Ю. В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций [Текст] / Ю. В. Ковалева // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – № 14(2). – С. 43-51.
50. Transgenerational effects of prenatal stress of different etiology [Text] / A.V. Graf, Tiu Dunaeva, A.S. M.aklakova [et al.] // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol.* – 2012. – N 5. – P. 529-539.
51. Harwood K. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth / K. Harwood, P. Vuguin, J. DiMartino-Nardi // *Horm. Res.* – 2007.– Vol. 68, N 5. – P. 209-217.
52. Жуковец И.В. Роль иммунных и метаболических изменений в развитии нарушений менструальной функции у девочек с ожирением [Текст] / И.В. Жуковец // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2015. – № 4. – С. 39-41.
53. Шпаков А.О. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при сахарном диабете [Текст] / А.О. Шпаков // *Проблемы эндокринологии*. – 2010.– № 5. – С. 23-29.
54. Barbieri R.L. Insulin stimulates androgen accumulation in incubation of minced porcine theca [Text] / R.L. Barbieri // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1994. – N 4. – P. 265-269.

55. Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) [Електронний ресурс]: <http://mkb-10.com/>.
56. The menstrual cycle: a biological marker of general health in adolescents [Text] / V.B. Popat, T. Prodanov, K.A. Calis, L.M. Nelson // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – N 1135. – P. 43-51.
57. Шевченко В.Н. Особливості динаміки фізичного і статевого розвитку дівчаток з інвертованим пубертатом [Текст] / В.Н. Шевченко // XII Конгрес Світової федерації Укр. лікарів.: тез. доп. наук.-практ. конф. – Івано-Франківськ-Київ-Чикаго, 2008. – С. 91-92.
58. Carroll J. Environmental and genetic factors influence age at menarche in women with polycystic ovary syndrome [Text] / J. Carroll, R. Saxena, C.K. Welt // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 25, N 5-6. – P. 459-66.
59. Андреева В.О. Состояние репродуктивной системы у девочек-подростков при нервной анорексии [Текст]: автореф. дис.... д-ра мед. наук: спец. 14.00.01 / В.О. Андреева. – Ростов-на-Дону, 2008. – 46 с.
60. Hyperandrogenism and hyperinsulinism in children of women with polycystic ovary syndrome: a controlled study [Text] / S.C. Kent, C.L. Gnatuk, A.R. Kunselman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – N 93 (5). – P. 1662-1669.
61. Ахундова Н.Е. Сучасні аспекти синдрому гіперандрогенії у репродуктивний період [Текст] / Н.Е. Ахундова // *Здоровье женщины.* – 2016. – № 3 (109). – С. 120-122.
62. Expression of type I 5 α -reductase and metabolism of testosterone in reconstructed human epidermis (skinethicw): a new model for screening skin-targeted androgen modulators [Text] / F. Bernard, C. Barrault, A. Deguercy [et al.] // *Int. J. Cosmet. Sci.* – 2000. – N 22. – P. 397-407.
63. Menstrual irregularity: a possible clinical marker of metabolic dysfunction in women with class III obesity [Text] / F.A. Souza, R. Dias, C.E. Fernandes [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 26, N 10. – P. 768-772.

64. Evaluation of adolescents for polycystic ovary syndrome in an urban population [Text] / S. Broder-Fingert, Shah Bina, Kessler Marion, [et al.] // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. –2009. – Vol. 1, N 4. – P. 188-193.
65. Vuguin P.M. Interventional studies for polycystic ovarian syndrome in children and adolescents [Text] / P.M. Vuguin // Ped. Health. – 2010. – Vol. 4, N 1. – P. 59-73
66. Бутрова С.А. Терапия ожирения. Ожирение [Текст] / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2004. – С. 378-407.
67. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология [Текст] / В.Ф. Коколина. – М.:Медпрактика, 2006. – 640 с.
68. Body shape and size and insulin resistance as early clinical predictors of hyperandrogenic anovulation in ethnic minority adolescent girls [Text] / J. Rieder S. Nanette, H. W. Cohen [et al.] // J. Adolesc. Health. – 2008. – Vol. 43, N 2. – P. 115-124.
69. Frisch R.E. The right weight: body fat, menarche and fertility [Text] / R.E. Frisch // Proc. Nutr. Soc. – 1994. – Vol. 53, N 1. – P. 113-129.
70. Іванов І. І. Особливості стану репродуктивного здоров'я дівчинок-підлітків, що перебувають на санаторно-курортному лікуванні [Текст] / І. І. Іванов, Є. В. Попова, Н. В. Косолапова // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 12, № 4 (48). – С. 62-66.
71. Кровозабезпечення матки і яєчників, внутрішньосерцева гемодинаміки у дівчат-підлітків з розладами менструальної функції та оптимізація методів їх лікування [Текст]: метод. рек. / ІОЗДП АМНУ; уклад.: С.О. Левенець [та ін.]. – Х., 2006.- 16 с.
72. 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.
73. Взаємозв'язок соматичного статусу і порушень менструального циклу у пубертатному періоді [Текст] / Н.О. Данкович, А.Ю. Палагусинець,

Р.О. Бакучава, А.М. Марченко // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2001. – № 2. – С. 80-81.

74. Взаємозв'язок дитячої соматичної захворюваності в анамнезі жінок фертильного віку зі станом їх репродуктивного здоров'я (прогнозування порушень) [Текст] / В.В. Подольский, В. Л. Дронова, О. П. Гульчій [та ін.] // Здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 169-173.

75. Грицко М. И. Нарушения репродуктивного здоровья в девочек-подростков с экстрагенитальной патологией и возможные пути их коррекции [Текст]: дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / М. И. Грицко. – Львов, 2006. – 182 с.

76. Подольский В.В. Актуальные проблемы репродуктивного здоров'я женщин в Украине [Текст] / В.В. Подольский, И.Б. Вовк, А.Г. Корнацкая // Здоровье женщины. – 2010. – № 4. – С. 121-128.

77. Cho L.W. Cardiometabolic aspects of polycystic ovarian syndrome [Text] / L.W. Cho, H.S. Randeва, S.L. Atkin // Vasc. Health. Risk. Manag. – 2007. – Vol. 3, N 1. – P. 55-63.

78. Predictors of subclinical cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: interrelationship of dyslipidemia and arterial blood pressure [Електронний ресурс] / D. Macut, M. Ваћевић, I. Воژیћ-Antić [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25878664>.

79. 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.

80. Казакова Ю. А. Особенности репродуктивного здоровья девушек-подростков с пролапсом митрального клапана [Текст] дис.... канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.09 / Юлия Александровна Казакова. – Ростов-на-Дону, 2009. – 160 с.

81. Нарушения ритма менструаций у девушек с вегетативной дисфункцией [Текст] / Е.В. Пугина [и др.] // *Мать и дитя: материалы IX Юбилейного Всеросс. науч. форума.* – М., 2009. – С. 167.
82. Лаврентьева И.В. Состояние репродуктивной системы подростков с первичной олигоопсоменореей и неврологической патологией в анамнезе [Текст] / И.В. Лаврентьева, Т.А. Обоскалова // *Уральский медицинский журнал.* – 2007. – № 2. – С. 90-92.
83. Кунькина Ю.Б. Влияние противозепилептических препаратов на репродуктивную систему женщин [Текст] / Ю.Б. Кунькина, И.А. Жидкова, Т.В. Казначеева // *материалы науч.-практ. конф., приуроченной к 20-летию Клинического госпиталя МЧС ГУВД по г. Москва.* – М., 2009. – С. 101-102.
84. Asadi-Pooya A.A. Reproductive disorders in patients with epilepsy; we need high-quality studies [Text] / A.A. Asadi-Pooya // *Epilepsia.* – 2016. – Vol. 57, N 1. – P. 165-166.
85. Kumar S. Second generation anti-epileptic drugs adversely affect reproductive functions in young non-epileptic female rats [Text] / S. Kumar, G. Kaur // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 24, N 10. – P. 1709-1718.
86. Репродуктивный потенциал девочек-подростков с хроническими обструктивными болезнями легких [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / Б. М. Гасанова; ГОУВПО "Российский университет дружбы народов". – М., 2009. – 20 с.
87. Елисова О. В. Становление регуляции менструальной функции при железодефицитной анемии [Текст]: дис.... канд. мед. наук : 14.00.01 / Ольга Васильевна Елисова. – Душанбе, 2004. – 118 с.
88. Абдул-Заде Ирида Эльхан кызы. Состояние репродуктивного статуса у девочек-подростков при целиакии и хроническом гастродуодените [Текст]: дис.... канд. мед. наук : 14.00.01 / Абдул-Заде Ирида Эльхан кызы. – СПб, 2009.- 128 с.

89. Быкова С.В. Репродуктивные расстройства у женщин с целиакией : [обзор] / С.В. Быкова, А.И. Парфенова // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2010. – № 3. – С. 111-114.
90. Луценко Н.С. Состояние менструальной функции у девочек-подростков, страдающих сахарным диабетом типа 1 [Текст] / Н.С. Луценко, И.А. Евтерева // Розлади менструальної функції у дівчат-підлітків та їх віддалені наслідки: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. – Х., 2008. – С. 59-62.
91. Григорян О.Р. Особенности становления пубертата у девочек с сахарным диабетом 1 типа и нарушения менструальной и овариальной функций [Текст] / О.Р. Григорян, А. А. Охотникова, Е. Н Андреева // Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 10-14
92. Hasan Z. Assessment of thyroid function in infertile Iraqi females [Text] / Z. Hasan, S. Omran, M. Mousa // Journal of Health, Medicine and Nursing. – 2016. – Vol. 25. – P. 60–63.
93. Бачинська І.В. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат-підлітків, хворих на аутоімунний тиреоїдит [Текст] / І.В. Бачинська // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 5 (31). – С. 60-64.
94. Диффузный нетоксический зоб и становление функции женской половой системы в подростковом возрасте [Текст] / Е.И. Плехова [и др.] // Розлади менструальної функції у дівчат-підлітків та їх віддалені наслідки: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. – Х., 2008. – С. 82-83.
95. 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.
96. Турчина С.И. Диффузный нетоксический зоб и половое созревание (обзор литературы и собственные данные) [Текст] / С.И. Турчина // Український журнал дитячої ендокринології. – 2013. – № 1. – С. 11-17.

97. Sravan Kumar P. Cardiovascular risk markers and thyroid status in young Indian women with polycystic ovarian syndrome: a case-control study [Text] / P. Sravan Kumar, P.H. Ananthanarayanan, S. Rajendiran // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2014. – Vol. 40, N 5. – P. 1361-1367.
98. What is the Risk of Metabolic Syndrome in Adolescents with Normal BMI who have Polycystic Ovary Syndrome? [Text] / Y. Aydin, H. Hassa, D. Burkankulu [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2015. – Vol. 28, N 4. – P. 271-274.
99. Menstrual disturbances in various thyroid diseases [Text] / Y. Kakuno, N. Amino, M. Kanoh [et al.] // J. Endocr. – 2010. – Vol. 57, N 12. – P. 1017-1022.
100. Стан здоров'я дітей 0-17 років включно в Україні та надання їм медичної допомоги за 2006-2008 роки [Текст] / за ред. В.М. Князевича. – К., 2009. – 192 с.
101. 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.
102. Морозова О.Г. Вегетативные дисфункции в общесоматической практике [Электронный ресурс] / Здоров'я України. – 2008. – № 3. – <http://health-ua.com/articles/2408>.
103. Joffe H. Menstrual cycle dysfunction associated with neurologic and psychiatric disorders: their treatment in adolescents [Text] / H. Joffe, F.J. Hayes // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2008. – N 1135. – P. 219-229.
104. Characterization of the reproductive endocrine disorders in women with epilepsy [Text] / L. Bilo, R. Meo, R. Valentino [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – N 86. – P. 2950–2956.
105. Прогностические критерии формирования преждевременной недостаточности яичников [Текст] / Л.А. Марченко, Н.В. Александрова, З.Г. Габибуллаева, [и др.] // Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии: материалы конгресса. – М., 2006. – С. 313.
106. Орлова В. С. Эпидемиология нарушений менструальной функции девушек-подростков на популяционном уровне на примере белгородской

области [Текст] / В. С. Орлова, И. В. Калашникова, О. В. Мощная // Журн. акушерства и женских болезней. – 2009. – № 3. – С.67-74.

107. Состояние репродуктивной системы женщин после перенесенной аппендектомии в детском возрасте [Текст] / Д.С. Акмолаев, Н.М. Романенко, Э.Р. Аметов [и др.] // Хірургія дитячого віку. – 2008. – № 2. – С. 29-30.

108. Носарь Є.А. Особливості становлення функції статевої системи у дівчаток, які перенесли апендектомію в різному віці [Текст] / Є.А. Носарь, С.О. Левенець // Медичні перспективи. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 78-80.

109. Погорелая С.П. Психоземональное состояние у женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей и олигоменореей [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.00.01 / С.П. Погорелая. – Томск, 2005. – 24 с.

110. Hyperandrogenemia in obese peripubertal girls: correlates and potential etiological determinant [Text] / K.L. Knudsen, S.K. Blank, Solorzano C Burt [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2010. – Vol. 18, N 11. – P. 2118-2124.

111. Манухин И.Б. Гинекологическая эндокринология [Текст]: Клинические лекции: руководство для врачей [Текст] / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М:ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 280 с.

112. Пат. 103421, UA, МПК А61 В 10/00. Спосіб прогнозування виникнення вторинної аменореї у дівчат-підлітків [Текст] / С.О. Левенець, Т.А. Начьотова; заявник і патентовласник ДУ «ІОЗДП НАМН». – № у 2015 06951; заявл. 13.07.2015; опубл. 10.12.2015, Бюл. № 23.

113. The role of anti-Müllerian hormone in the classification of anovulatory infertility [Text] / S. Lie Fong, I. Schipper, O. Valkenburg [et al.] // Eur. J Obstet .Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – N 186. – P. 75-79.

114. Коколина В.Ф. Репродуктивное здоровье девочек и девушек в современных условиях [Текст] / В.Ф. Коколина // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2006. – № 1. – С. 6-11.

114. Становлення менструальної функції, частота та чинники ризику її порушень у сучасних дівчат-підлітків [Текст] / С. О. Левенець,

В. В. Перевозчиков, Т. А. Начьотова [та ін.] // Здоровье женщины. - 2009. - № 8. - С. 220-222.

116. 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.

117. Антипкін Ю.Г. Репродуктивне здоров'я жінок, як важлива складова покращення демографічної ситуації в Україні [Текст] / Ю.Г. Антипкін // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 476-485.

118. Факторы риска в нарушении репродуктивной функции организма в условиях влияния территориально-промышленного комплекса [Текст] / З.И. Назамбаева, Н. К. Дюсембаева, М. А. Мукашева, К. И. Садыков // Гигиена и санитария. – 2010. – № 1. – С. 51-54.

119. Багацкая Н.В. Средовые факторы и их роль в формировании патологии полового созревания мужского и женского организма [Текст] / Н.В. Багацкая, Т.А. Начьотова // Приспособление организма к действию экстремальных экологических факторов: материалы VII Межд. научн. - практ. экологич. конф. – Белгород, 2002. – С.98.

120. Надеяева Я. Г. Нарушения становления репродуктивной функции девушек-подростков в условиях промышленного города [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.01 / Я. Г. Надеяева. – Иркутск, 2011. – 20 с.

121. 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.

122. Левенець С.О. Поширеність розладів функції статевої системи серед сучасних дівчаток та дівчат-підлітків та чинники ризику їх виникнення [Текст] / С.О. Левенець, Т.А. Начьотова, В.В. Перевозчиков [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 6. – С. 94–96.

123. Адильханова А.Х. Становление менструальной функции у девочек – подростков с аддиктивным поведением [Текст] / А.Х. Адильханова,

Г.Ф. Кутушева // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – Т. 1 (39), № 2. – С.174-175

124. Репродуктивное здоровье девочек-подростков, употребляющих психоактивные вещества [Текст] / В. Е. Радзинский, С. М. Семятов, Э.К. Лобжанидзе [и др.] // Наркология. – 2006. – № 9. – С 54-58.

125. Рафиева З.Х. Эндокринные нарушения у девушек, перенесших психозэмоциональный стресс [Текст] / З. Х . Рафиева , Ф. М. Абдурахманова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 4. – С 51-54.

126. 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.

127. Беляєва О.Е. Типологічні особливості психоемоційного стану дівчат-підлітків із порушеннями менструального циклу [Текст] / О.Е. Беляєва // Сучасні методи діагностики і лікування психічних і соматичних захворювань психогенного походження (XIV Платонівські читання): матеріали наук.-практ. конф. – Х., 2011. – С.12-13.

128. Супряга А. А. Особенности становления репродуктивной системы девочек-подростков, пребывающих в условиях воспитательной колонии: комплексное медико-социальное и клиничко-статистическое исследование [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.33 / А. А. Супряга. – М., 2008. – 27 с.

129. Зырянова Е.А. Композиционный состав тела и состояние репродуктивной системы спортсменок различных видов спорта [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.00.51, 14.00.03 / Е.А. Зырянова – М., 2008. – 22 с.

130. Абдуллаева Р. Г. Особенности формирования репродуктивного здоровья у девушек-подростков с дефицитом массы тела [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Р. Г. Абдуллаева. – М. 2009. – 22 с.

131. Этиология и патогенез нарушений репродуктивной системы у женщин с дефицитом массы тела [Текст] : обзор литературы / Т.Г. Денисова, Э.Н. Васильева, Э.А. Мнойн [и др.] // Здоровоохранение Чувашии. – 2014. – № 1. – С. 46-52.
132. Петербургская В.Ф. Расстройства менструальной функции в пубертатном возрасте [Текст] / В.Ф. Петербургская // Здоровье Украины: мед. газ. – 2008. – № 10/1. – С. 57-59.
133. 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.
134. Башмакова Н.В. Овариальный резерв у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного роста [Текст] / Н.В. Башмакова, С.В. Гончарова, И.В. Данькова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 36-41.
135. Киселева М.М. Особенности репродуктивного здоровья девочек-подростков в возрасте 16 лет, рожденных недоношенными [Текст] / М.М. Киселева, И.К. Богатова, Г.Н. Кузьменко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – N 1. – С. 24-29.
136. Юшко К. О. Менструальная функция девочек-подростков, рожденных путем операции кесарева сечения [Текст] / К. О. Юшко, Г. Д. Бельская, А. Н. Иванян // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 4. – С. 83-84.
137. Степанова Е.А. Особенности менструальной функции у девочек-подростков с системной дисплазией соединительной ткани [Текст] : автореф. дис.... канд..мед. наук : 14.01.01 / Е. А. Степанова. – Иркутск, 2012. – С. 22.
138. Чечуліна О.В. Медико-психосоциальный подход к решению проблем охраны репродуктивного здоровья подростков в Республике Татарстан [Текст] / О.В Чечуліна, Л.Р. Давлятшина // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2013. – № 3. – С. 35-40.

139. Тучкіна І.О. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у юних вагітних з екстрагенітальною патологією [Текст] / І.О. Тучкіна // Ліки України. – 2010. - №10 (1). – С.87-89.
140. Яковлева Є.Б. Степень риска нарушений репродуктивной функции у девочек-подростков [Текст] / Є.Б. Яковлева, Н.В. Касьянова // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 3. – С. 188-191.
141. Шилова О.Ю. Дифференциально-диагностические и лечебные подходы к ведению подростков с олигоменореей [Текст] / О.Ю. Шилова, Т.Н Круликовская // Репродуктивное здоровье девочки. – 2007. – № 6. – С. 22-29.
142. Халимова Д.Р. Клинико-соматометрические варианты олигоменореи у юных [Текст] / Д.Р. Халимова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. – № 4. – С. 65-74.
143. Nooh A.M. Nature and prevalence of menstrual disorders among teenage female students at Zagazig university [Text] / A.M. Nooh, A. Abdul-Hady, N. El-Attar // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2016. – Vol. 29, N 2. – P. 137-142.
144. Adolescent oligomenorrhea (age 14-19) tracks into the third decade of life (age 20-28) and predicts increased cardiovascular risk factors and metabolic syndrome [Text] / C.J. Glueck, J.G. Woo, P.R. Khoury [et al.] // Metabolism. – 2015. – Vol. 64, N 4. – P. 539-553.
145. Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26 years later [Text] / C.J. Glueck, J.A. Morrison, P. Wang, J.G. Woo // Metabolism. – 2013. – Vol. 62, N 11. – P. 1597-1606.
146. Menstrual disorders in a Paediatric and Adolescent Gynaecology Clinic: patient presentations and longitudinal outcomes [Text] / P.W. Chung, S.S. Chan, K.W. Yiu [et al.] // Hong Kong Med. J. – 2011. – Vol. 17, N 5. – P. 391-397.
147. 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.

148. Начьотова Т.А. Комплексна негормонална терапія при вторинній аменореї у дівчаток-підлітків [Текст] / Т.А. Начьотова, О.Ю. Шелудько // Здоровье женщины. – 2015. – № 8. – С. 64-66.
149. Шатковская Н. С. Негормональные методы лечения нарушений менструальной функции [Текст] / Н. С. Шатковская, И. Н. Рудык, Н. М. Кинчик // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – № 7 (93). – С. 48-53.
150. 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, J.A.Abbott, C. A. Smith, A. Bensoussan // BMC Complement Altern Med. – 2014. – N 18. – P. 511.
151. 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.
152. Эффективность циклической микронутриентной терапии при нарушениях менструальной функции и становлении менархе [Текст] / О.А. Лиманова, Л.Э. Федотова, Е.Ю. Лисицына [и др.] // Гинекология. – 2012. – № 4. – С.72-79.
153. Уварова Е. В. Роль циклической витаминотерапии в лечении функциональных расстройств менструального цикла [Текст] / Е. В. Уварова, О. А. Громова // Репродукт. здоровье детей и подростков. – 2016. – № 5. – С. 43-48.
154. Андреева В.О. Опыт применения витаминно-минерального комплекса Цикловита у молодых женщин с олигоменореей [Текст] / В.О. Андреева // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5 (43). – С. 8-12.
155. Громова О. А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков [Текст] / О. А. Громова // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 20-30.

156. Марушко Ю. В. Мікроелементи та стан імунітету у дітей [Текст] / Ю.В. Марушко // Актуальна інфектологія. – 2013. – № 1 (1). – С. 24-27.
157. Effects of zinc supplementation on endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / M. Jamilian, F. Foroozanfard, F. Bahmani [et al.] // Biol. Trace. Elem. Res. – 2016. – Vol. 170, N 2. – P. 271-278.
158. 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, M.J. Hosseinzadeh-Attar , M.S. Yekaninejad, B. Rashidi // J. Trace Elem .Med. Biol. – 2016. – N 34. – P. 56-61.
159. Ashoush S. 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.
160. 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.
161. Татарчук Т. Ф. Природа в сохранении репродуктивного здоровья женщины [Текст] / Т.Ф. Татарчук, А.О. Исламова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 6 (14). – С. 38-48.
162. Можейко Л.Ф. Опыт применения препарата мастодиона при нарушениях менструального цикла у девочек-подростков [Текст] / Л.Ф. Можейко // Мед. новости. – 2000. – № 12. – С. 10-11.
163. Вуттке В. Терапевтические возможности экстрактов из авраамова дерева (*vitex angus castes*) в гинекологической практике [Текст] / В. Вуттке, Г. Ярри, Д. Зайдилова-Вуттке, С.А. Левенец // Здоровье женщины. – 2010. – № 2. – С. 108-113.
164. Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом [Текст] /

И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, В.В. Диль, А.М. Гринева // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 11. – С. 70-77.

165. Kort D.H. Preliminary evidence that cinnamon improves menstrual cyclicality 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.

166. Efficacy of a Novel Fenugreek Seed Extract (*Trigonella foenum-graecum*, *Furocyst*) in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) [Text] / A. Swaroop, A.S. Jaipurkar, S.K. Gupta [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2015. – N 12 (10). – P. 825-831.

167. Sabbadin C. The story of spironolactones from 1957 to now: from sodium balance to inflammation [Text] / C. Sabbadin, L.A. Calò, D. G. Armanini // *Ital. Nefrol.* – 2016. – Vol. 33 N 66. – P. 33.

168. Spironolactone and intermenstrual bleeding in polycystic ovary syndrome with normal BMI / C. Sabbadin, A. Andrisani, M. Zermiani [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2016. – N 12. – P. 318-320.

169. Применение препаратов нейромедиаторного действия у девочек-подростков с яичниковой гиперандрогенией [Текст] / А.В. Телунц, Е.А. Богданова, Н.М. Ткаченко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2001. – № 5. – С. 33–35.

170. 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.

171. 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.

172. Лысяк Д.С. Сохранение репродуктивной функции у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе [Текст] / Д.С. Лысяк, Т.В. Заболотских,

Т.С. Быстрицкая // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 53. – С.103-108.

173. 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.

174. Macut D. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS [Text] / D. Macut, J. Vjekić-Macut, A. Savić-Radojević // Front. Horm. Res. – 2013. – N 40. – P. 51-63.

175. Принципы терапии нарушений менструального цикла у подростков и молодых женщин с ожирением [Текст] : дис.... канд. мед. наук : 14.00.01 / Санта-Мария, Фернандес Долорес Олеговна. – М., 2008. – 164 с.

176. Влияние ожирения на развитие менструальной дисфункции, гормональные показатели, липидный обмен у репродуктивно-способных женщин [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.02 / М. Н. Авксенова. – СПб. – 2011. – 20 с.

177. Мухотина А.Г. Влияние терапии метформином на восстановление менструальной функции у девушек-подростков с инсулинорезистентностью [Электронный ресурс] / А.Г. Мухотина, Е.Ю.Бондарева // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – 2012. – Режим доступа к ресурсу: <https://2012-12-257-A-1881>.

178. Маньковский Б. Н. Инсулинорезистентность: механизмы формирования и возможные пути коррекции [Текст] / Б. Н. Маньковский // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – № 2. – С 59-64.

179. Metformin-clinical pharmacology in PCOs [Text] / R. Dumitrescu, C. Mehedintu, I. Briceag [et al.] // J. Med. Life. – 2015. – N 8 (2). – P. 187-192.

180. 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.

181. Корпачев В.В. Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата [Текст] / В.В. Корпачев, Н.М. Гурина // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 2(8). – С. 69-74.
182. 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.
183. 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.
184. Левенец С.А. Уровень витамина Е в крови девочек-подростков с гипоменструальным синдромом [Текст] / С.А. Левенец, Д.А. Кашкалда // Український журнал дитячої ендокринології. – 2016. – № 3. – С. 40-43.
185. Левенец С.А. Частота клинических признаков патологического течения пубертата у девочек с вторичной аменореей [Текст] / С.А. Левенец, Т.А. Начетова // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. – Київ-Луганськ, 2012. – Вип. 23. – С. 163-170.
186. Киргизова О.Ю. Физиотерапевтические 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.
187. 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.

188. 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.
189. Cai X.M. 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.
190. 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
191. Чичёва Г.В. Коррекция нейроэндокринных нарушений у девочек пубертатного возраста с ожирением [Текст] : автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.01.08 / Г.В. Чичёва; ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского. – Саратов, 2011. – 24 с.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.

197. 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.

198. 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.

199. Лікування дівчаток та дівчат-підлітків із порушеннями статевого розвитку і менструальної функції [Текст] : метод. рек. / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад.: С.О. Левенець, В.О. Диннік, В.В. Перевозчиков [та ін.]. – Х., 2008. – 29 с.

200. Харпер П.С. Практическое медико-генетическое консультирование [Текст] / С. Харпер. – 1984 М.: Медицина. – 304 с.

201. Левенець С.О. Первинна олігоменорея у підлітків - етіологічні фактори, віддалені наслідки [Текст] / С.О. Левенець, О.Г. Верхошанова, С.В. Новохатська // Репродуктивне здоров'я підлітків та молоді – основа демографічного резерву країни: тез. доп. медичного форуму. – К., 2012. – С. 59-61.

202. 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.

203. 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.

204. Виявлення розладів функції статевої системи та їх профілактика у дівчаток у сучасних умовах [Текст]: метод. рек. / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад.: С.О. Левенець, Диннік В.О., В.В. Перевозчиков [та ін.]. – К., 2011. – 20 с.

205. 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.
206. Thomas L. Szabo. Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out [Text] / Thomas L. Szabo. – Academic Press, 2013. – P. 832.
207. 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.
208. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча ендокринологія” [Текст] / під ред. Н.Б. Зелінської // МОЗ України. – К., 2006. – 94 с.
209. 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.
210. Спужак М.И., Шармазанова Е.П. Костный возраст детей и подростков г. Харькова в конце XX столетия // Костная ткань у детей и подростков: Проблемы остеологии: материалы междунар. науч.-практ. конф. – 2001. – 2001. – Т.4, № 3. - С.85.
211. Maffeis C. Prevention of obesity in childhood [Text] / C. Maffeis // J. Endocrinol. Invest. – 2002. – N 25 (10). – P. 919-921.
212. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения [Текст] / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева – СПб: Питер, 1999. – 512 с.
213. Вычислительные методики анализа и распознавания патологических процессов [Текст] / Е.В. Гублер Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
214. Плавинский С. Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS [Текст] / С. Л. Плавинский. – СПб: МАПО, 2005.– С. 559.

215. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика [Текст] / А.М. Вейн. – М.: МИА, 2000. – 752 с.
216. Введенская Т.С. Состояние сердечно-сосудистой системы у девушек с дисплазией соединительной ткани сердца на фоне расстройства менструальной функции [Текст] / Т. С. Введенская // Перинатология и педиатрия. - 2011. - № 3. - С. 42-44.
217. 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.
218. Архипкіна Т.Л. Терапія ендокринних порушень та відновлення репродуктивної функції в інсулінорезистентних хворих на синдром полікістозних яєчників / Т.Л. Архипкіна, Л.П. Любимова, Л.І. Зайцева // Проблеми ендокринної патології. – 2010. – № 2. – С.41-48.
219. Андрієць О.А. Роль ендокринної патології в розвитку гінекологічних захворювань у дівчат [Текст] / О.А. Андрієць, І.Д. Широбалець, Ю.В. Цисарь // Здоровье женщины. – 2011. – № 4 (60). – С. 167-168.
220. Vrbíková J. Family history of diabetes mellitus determines insulin sensitivity and beta cell function in polycystic ovary syndrome. / J. Vrbíková, T. Grimmichová, K. Dvoráková [et al.] // *Physiol.* – 2008. – N 4. – P. 547-553.
221. Metabolic and reproductive characteristics of first-degree relatives of women with self-reported oligo-amenorrhoea and hirsutism [Text] / A. Torvinen, R. Koivunen, A. Pouta, S. Franks [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – N 27 (9). – P. 630-635.
222. Cheang K.I. Risk of cardiovascular events in mothers of women with polycystic ovary syndrome. / K.I. Cheang, J.E. Nestler, W. Futterweit // *Endocr. Pract.* – 2008. – Vol. 14(9). – P. 1084-1094.
223. Yilmaz M. The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicity and hirsutism in polycystic ovary syndrome / M. Yilmaz, A. Karakoc, F.B. Törüner [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2005. – Vol. 21 (3). – P. 154–160.

224. Влияние патологии беременности на становление репродуктивного здоровья девочек [Текст] / Е.В. Уварова, А.З. Бейтуганова, Е.Н. Байбарина, О.И. Немченко // Мать и дитя: материалы VII Российского форума. – М., 2005. – С. 521.
225. Штель Н.Н. Профилактика и диагностика плацентарной недостаточности у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 / Н.Н.Штель; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Амурской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – М., 2012. – 22 с.
226. Елесина И. Г. Особенности нейроэндокринной регуляции менструальной функции у девушек-подростков с олигоменореей [Текст] : дис.... канд. мед. наук: 14.01.01 / Ирина Геннадьевна Елесина. – Ростов-на-Дону, 2016. – 137 с.
227. Latronico A.C. Gonadotropin resistance [Text] / A.C. Latronico, I.J. Arnhold // Endocr. Dev. – 2013. – Vol. 24. – P. 25-32.
228. Руководство по эндокринной гинекологии [Текст] / под ред. Е. М. Вихляевой. – 3-е изд., доп. – М.: ООО МИА, 2006. — 784 с.
229. Androgen excess disorders in women / R. Azziz, J.E. Nestler, D. Dewailly // 2-nd Edition. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2006. – 466 P.
230. Гродницкая Е.Э. Гирсутизм: патогенез, клиника, диагностика, лечение [Текст] / Е.Э. Гродницкая, М.А. Курцер // Акушерство и гинекология. – 2012.– № 4/1. – С. 87-90.
231. Леонова З.А. Синтез и функция женских половых гормонов / З.А.Леонова, В.В. Флоренсов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 10-16.
232. Будрейко Е.А. Особенности показателей состояния углеводного обмена у девочек-подростков с вторичной аменореей [Текст] / Е.А. Будрейко, Т.А. Начетова // Научные ведомости Белгородского государственного

университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Вып. 27, № 18 (189). – С. 134-138.

233. Зелинська Н.Б. Практичні алгоритми в дитячій ендокринології [Текст] / Н.Б. Зелинська // Український журнал дитячої ендокринології. – 2014. – № 1. – С. 67-77.

234. Діагностика інсулінорезистентності у дітей та підлітків з ожирінням [Текст] : метод. рек. / ДУ «ІОЗДП НАМН» ; уклад.: О.А. Будрейко [та ін.]. – К., 2011. – 24 с.

235. Мадянов И.В. Фенотипические варианты формирующегося синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков [Электронный ресурс] / И.В. Мадянов, Т.С. Мадянова // Здравоохранение Чувашии. – 2015. – № 2. – Режим доступа к журн. : http://journal.giduv.com/numbers/2015/2-j_nomer.

236. Comparison of spironolactone and spironolactone plus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome [Text] / H. Diri, S. Karaburgu, B. Acmaz // Gynecol. Endocrinol. – 2016. – Vol. 32, N 1. – P. 42-45.

237. 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.

238. Viollet B. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver [Text] / B. Viollet, M. Foretz // Ann. Endocrinol (Paris). – 2013. – Vol. 74 (2). – P. 123-129.

239. Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома [Текст] / А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина, М.А. Гарбузова // РМЖ. – 2009. – № 10. – С. 692.

240. Лысяк Д. С. Сохранение репродуктивной функции у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе [Текст] / Д. С. Лысяк, Т. В. Заболотских, Т. С. Быстрицкая // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 53. – С. 103-108.

241. Клиника, диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников [Текст] / М. А. Геворкян, И. Б. Манухин, Л. Б. Студеная [и др.] // Журн. Российского общества акушеров-гинекологов. – 2008. – № 4. – С. 35–48.
242. Пристром А. М. Беременность и артериальная гипертензия. Основные вопросы [Электронный ресурс]: <http://cardio.by/page/view/statyapristrom> page.
243. Гуркин Ю.А. Концепция «перинатального следа в детской гинекологии» [Текст] / Ю.А. Гуркин // Буковинський вісник. – 2001. – № 2. – С. 56-57.
244. Караченцев Ю.И. Ожирение у детей [Текст] / Ю.И. Караченцев, О.О. Хижняк, А.В. Казаков. – Х.: С.А.М., 2015. – 240 с.
245. Андреева В.О. Роль аутоиммунного поражения яичников в патогенезе вторичной олигоменореи у девочек-подростков / В.О. Андреева, И.А. Герасимова, В.А. Линде // Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек: материалы I науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2013. – С. 17-18.