

**ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ  
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О. М. ЛУК'ЯНОВОЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**БАЧИНСЬКА ІННА ВАЛЕРІЇВНА**

УДК:618.17-008.8-055.23-036-07-084:616.441-002

**ПЕРЕБІГ, ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ  
ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ У ДІВЧАТ ІЗ АВТОІМУННИМ  
ТИРЕОЇДИТОМ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ)

**Науковий керівник** доктор медичних наук **Калугіна Людмила Вадимівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Вдовиченко Юрій Петрович**, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)

доктор медичних наук, професор **Андрієць Оксана Анатоліївна**, професор кафедри акушерства та гінекології вищого державного навчального закладу України «Буковинського державного медичного університету» МОЗ України (м. Чернівці)

Захист дисертації відбудеться « 22 » січня 2019 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 20 » грудня 2018 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Проблема репродуктивного здоров'я дівчат пубертатного віку останнім часом набуває все більшого значення та напряду торкається соціальної сфери, адже частка абсолютно здорових дівчаток до 18 років не перевищує 6–7 % (Ю. П. Вдовиченко, 2011; В. А. Потапов, 2012; А. В. Чайка, 2012; В. І. Пирогова, 2014; І. Б. Вовк, 2016; О. П. Гнатко, 2016). Виходячи з динаміки змін чисельності населення України, коли кількість жінок 20–27 років становить понад 3 млн, а дівчат такого ж десятилітнього періоду (10–17 років) не досягає 2,5 млн, стає зрозумілим, що репродуктивне здоров'я кожної дівчинки як майбутньої матері має розглядатися як один із пріоритетних інтересів держави (І. О. Тучкіна, 2014; Т. Ф. Татарчук, Л. В. Калугіна, 2015).

В структурі патології щитоподібної залози (ЩЗ), яка займає провідне місце серед ендокринних захворювань в Україні (46,67 %), до 30 % складає автоімунний тиреоїдит (АІТ), який є найчастішою причиною набутого гіпотиреозу в дитячому та підлітковому віці (І. Б. Вовк, 2011; О. М. Юзько, 2011; Ю. П. Вдовиченко, 2011, Erkan Sari, 2011). Існує точка зору, що автоімунні тиреопатії можуть сприяти формуванню автоімунного ураження інших ендокринних органів, в тому числі автоімунної патології репродуктивної системи (Т. Н. Дьоміна, 2009; R. K. Pogačnik, 2012; J. Petrikova, 2015).

Актуальність вивчення АІТ обумовлена тим, що ця патологія вражає переважно жінок (4:1), а дебют і пік захворювання припадає саме на препубертатний та пубертатний вік — період становлення репродуктивної системи (L. de Vries, 2009; R. S. Brown, 2013). Адже відомо, що навіть мінімальна тиреоїдна дисфункція порушує формування циклічної діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи і негативно впливає на психофізичний, статевий розвиток та імунітет, є причиною пізнього статевого дозрівання, порушення менструальної функції (гіпоменструального синдрому, аномальних маткових кровотеч, аменореї) та загрожує реалізації репродуктивних планів дівчинки в майбутньому (G. E. Krassas, K. Poppe, 2010; M.A. Ganiel, 2010). Серед жінок із АІТ та еутиреозом реєструється вищий відсоток непліддя, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), невдалих спроб екстракорпорального запліднення та невиношування вагітності (A. Arduc, 2015; S. Saran, 2016). Однак дослідженням впливу АІТ на перебіг пубертатного періоду в дівчат приділяється недостатня увага.

Висока частота порушень менструальної функції в дівчат-підлітків (38,2 %) також може бути пов'язана саме з розвитком стрес-індукованої гіперпролактинемії. Адже підлітковий вік — це період, коли відбуваються бурхливі фізіологічні та психологічні зміни, формується особистість людини, що зростає. Негативні процеси в найближчому соціальному оточенні підлітка, проблеми взаєморозуміння з батьками, розширення соціальних вимог до дитини часто провокують різноманітні відхилення в поведінці, емоційні та нервово-психічні порушення, навіть зриви, призводять до виникнення стресових реакцій. Саме тому своєчасна допомога та грамотна консультація підліткового психолога є надзвичайно важливою для

особистості, що зростає. З іншого боку, існують дослідження, які доводять, що саме автоімунні процеси в ЩЗ можуть впливати на психоемоційний стан еутиреоїдних хворих із АІТ (А. М. Giynas, 2014; М. М. Yalcin, 2017).

Таким чином, відсутність тенденції до зниження частоти патології щитоподібної залози, як і частоти порушень менструальної функції в дівчат-підлітків, недостатність відомостей про особливості перебігу пубертатного періоду в дівчат на тлі захворювання на автоімунний тиреоїдит, а також недостатня ефективність основних загальноприйнятих методів діагностики та профілактики такої поєднаної патології роблять дану тему актуальною для сучасної гінекологічної науки.

**Зв'язок із науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом науково-дослідної роботи «Удосконалити діагностику та лікування синдрому полікістозних яєчників у молодих жінок» (№ державної реєстрації 0111U002058). В межах даної теми здобувачем проведено науковий аналіз сучасної літератури, виконано обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написано наукові роботи.

**Мета роботи** — зниження частоти порушення менструальної функції в дівчат із автоімунним тиреоїдитом у пубертатному періоді шляхом розробки і впровадження в практику діагностичного алгоритму та комплексу профілактичних заходів на основі вивчення взаємозв'язку гормонального гомеостазу, психоемоційного стану та особливостей ехографічних даних.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити фізичний та статевий розвиток, психоемоційний стан у дівчат із автоімунним тиреоїдитом.
2. Визначити особливості становлення менструальної функції в дівчат, хворих на автоімунний тиреоїдит, залежно від тяжкості порушення тиреоїдного статусу.
3. Вивчити стан гормонального гомеостазу та ехографічні особливості органів малого таза в дівчат залежно від характеру порушень менструальної функції та наявності патології щитоподібної залози.
4. Дослідити синергізм автоімунного ураження щитоподібної залози та яєчників у дівчат із автоімунною патологією щитоподібної залози та з'ясувати роль автоімунних факторів в генезі порушень менструальної функції.
5. На основі отриманих результатів розробити алгоритм обстеження та комплекс профілактичних заходів для попередження порушень менструальної функції в дівчат пубертатного періоду з автоімунним тиреоїдитом.

*Об'єкт дослідження* — пубертатний період у дівчат, хворих на автоімунний тиреоїдит.

*Предмет дослідження* — фізичний та статевий розвиток, психоемоційний стан, гормональний гомеостаз, ехографічні параметри органів малого таза,

антиоваріальні антитіла, фактори прогнозування порушень менструальної функції в дівчат-підлітків, хворих на автоімунний тиреоїдит.

**Методи дослідження** — загальноклінічні, антропометричні, ехографічні, імунохемілюмінесцентні (визначення рівнів гормонів крові), імуноферментні, психологічні, статистичні, анкетування.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Встановлені особливості фізичного та статевого розвитку, психоемоційного стану в пубертатному періоді в дівчат із автоімунним тиреоїдитом.

Доповнені наукові дані щодо функціонального стану гіпофізарно-яєчникової системи в пубертатний період у дівчат із автоімунним тиреоїдитом.

Вперше визначено рівні антиоваріальних антитіл у дівчат із автоімунним тиреоїдитом та уточнена їхня діагностична значимість у прогнозуванні порушень менструальної функції, що дало змогу з'ясувати їх роль у розвитку автоімунного ураження яєчників.

Визначено особливості порушення психоемоційного стану дівчат із автоімунним тиреоїдитом та з'ясовано його вплив на функціональний стан гіпофізарно-яєчникової системи, встановлено його роль у формуванні порушень менструальної функції.

Вперше розроблено математичну модель прогнозування порушення менструальної функції в дівчат із автоімунним тиреоїдитом.

Обґрунтовано та розроблено алгоритм діагностики та профілактичних заходів з метою попередження порушень менструальної функції в дівчат із автоімунним тиреоїдитом.

**Практичне значення одержаних результатів.** Практичній охороні здоров'я запропоновано сучасний алгоритм діагностики та супроводу дівчат-підлітків із автоімунним тиреоїдитом, що включає спостереження гінеколога, ендокринолога, консультацію психолога, ехографічне дослідження, оцінку гормонального гомеостазу, анкетування для визначення психоемоційних характеристик. Рекомендовано застосування розробленої математичної моделі прогнозування виникнення порушень менструальної функції для визначення подальшої тактики спостереження дівчат із автоімунним тиреоїдитом. Запропонований та впроваджений диференційований профілактичний комплекс на основі визначення особливостей перебігу пубертатного періоду, клінічних, гормональних, ехографічних особливостей, психоемоційного стану.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в клінічну практику роботи лікувальних закладів: відділення дитячої та підліткової гінекології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» (м. Київ), відділення дитячої ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» (м. Київ), консультативної поліклініки КУ Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні (м. Житомир), консультативної поліклініки КЗ КОР Київського обласного центру охорони здоров'я матері та дитини (м. Київ), Кіровоградської дитячої обласної лікарні (м. Кропивницький), Кропивницької дитячої міської поліклініки № 1 (м. Кропивницький), Центру

планування сім'ї Івано-Франківського обласного перинатального центру (м. Івано-Франківськ).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Внесок автора в отримання наукових даних є основним. Автором самостійно проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за останні роки, Інтернет-ресурсів, виконано інформаційний та патентний пошук. Особисто обрано та обґрунтовано тему, визначено мету, завдання та методологію дослідження. Відповідно до мети та завдань вибрано методи обстеження дівчат, самостійно здійснено збирання матеріалу, відбір пацієнток та розподіл їх за групами, комплексне обстеження пацієнток, ехографічне дослідження органів малого таза, анкетування. Автором самостійно визначено фактори ризику, теоретично обґрунтовано і розроблено алгоритм обстеження, створено прогностичну математичну модель, розроблено диференційований профілактичний комплекс, оцінено його ефективність. Дисертантом особисто проведено статистичну обробку первинного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано всі положення, висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів, а також підготовлено до друку наукові праці, виступи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та висновки дисертаційної роботи були представлені у вигляді доповідей, постерних доповідей та обговорені на: науковому симпозіумі з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я молоді» (м. Чернівці, 2012); науковому симпозіумі з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я молоді» (м. Чернівці, 2013); I-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек» (м. Москва, 2013); RCOG World Congress (м. Ліверпуль, Великобританія, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» (м. Київ, 2014, 2015); Школі дитячих гінекологів України ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» «Репродуктивне здоров'я дівчат з соматичною патологією» (м. Київ, 2015); XIV з'їзді акушерів-гінекологів України (м. Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» (м. Одеса, 2017, м. Київ, 2018).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, з яких 6 — статті у фахових виданнях, 3 — тези доповідей на науково-практичних конференціях.

**Обсяг і структура дисертації.** Робота викладена на 175 сторінках друкованого тексту складається зі вступу, аналізу сучасного погляду на проблему автоімунного тиреоїдиту в дівчат, розділу матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, рекомендацій та списку використаної літератури, що містить 215 вітчизняних і закордонних джерел. Робота ілюстрована 28 рисунками та 45 таблицями, з яких 4 повністю займають площу сторінки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Відповідно до мети і завдань даного наукового дослідження було обстежено 382 дівчини від 10 до 18 років.

Для вирішення поставлених задач розроблено дизайн дослідження та виділено наступні III етапи.

На I етапі дослідження 298 дівчат, які склали основну групу (ОГ), були оглянуті гінекологом та ендокринологом, в залежності від наявності АІТ серед них було виділено дві групи: I (АІТ+) — 238 дівчат та II (АІТ-) — 60 дівчат. Групу контролю (ГК) склали 84 соматично здорові дівчини з фізіологічним перебігом пубертату.

Під час роботи було проведено дослідження особливостей перебігу перинатального періоду, анамнезу життя, родинного анамнезу, наявності соматичних та інфекційних захворювань у дівчат виділених груп.

Оцінка фізичного та статевого розвитку проводилася на підставі показників росту, маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ) згідно з рекомендаціями, представленими в протоколах надання спеціалізованої допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».

Аналіз гармонійності фізичного розвитку проводився на підставі Наказу МОЗ України № 802 від 13.09.2013 року «Про затвердження Критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку».

Статевий розвиток оцінювався на підставі послідовності появи і вираженості вторинних статевих ознак (ВСО) за J. M. Tanner (1962) і Л. Г. Тумилович (1975). Коефіцієнт перерахунку в балах: Р — 0,3; Ах — 0,4; Ме — 2,1; Ма — 1,2.

З метою вивчення особливостей становлення і характеру менструальної функції (МФ) з'ясовували вік настання менархе, регулярність менструальної функції, термін її стабілізації, тривалість менструального циклу (МЦ), термін виникнення порушень МФ, наявність дисменореї. Для оцінки інтенсивності больового синдрому під час менструації застосовувалась візуальна аналогова шкала (ВАШ).

Усім дівчатам було проведено визначення вмісту гіпофізарних гормонів (лютеїнізуючого гормону — ЛГ, фолікулостимулюючого гормону — ФСГ, пролактину — Прл, тиреотропного гормону — ТТГ), стероїдних гормонів (естрадіолу — Е2, прогестерону — П, тестостерону загального — Т, кортизолу — К, дегідроепіандростерону сульфату — ДГЕА-с), вільного тироксину — Т<sub>4</sub>, антитіл до тиреоїдної пероксидази — АТПО в сироватці периферичної крові, дослідження проводили електрохемілюмінесцентним методом за допомогою наборів «Roche Diagnostics» (Німеччина) на автоматичному електрохемілюмінесцентному аналізаторі Cobas e-411 (Німеччина). Визначення вмісту тестостерону вільного — Тв у сироватці периферичної крові було проведено імуноферментним методом за допомогою наборів «Nova Tec Immunodiagnosics» (Німеччина) на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі Sunrise Tecan (Австрія).

Ехографічне дослідження органів малого таза проводилось на апараті Philips HD11-HE (Німеччина) за загальноприйнятою методикою з визначенням розмірів

матки та яєчників, об'єму яєчників (ОЯ) з підрахунком кількості антральних фолікулів (КАФ) діаметром від 2 до 10 мм в обох яєчниках із обчисленням середньоарифметичної кількості фолікулів в обох яєчниках.

При визначенні шкірних проявів гіперандрогенії використовувалась шкала Феррімана-Голлвея.

Для визначення психоемоційного стану застосовувалась Госпітальна шкала тривоги та депресії HADS, яка була розроблена А. S. Zigmond та R. P. Snaith у 1983 р.

Для деталізації аналізу особливостей гормонального гомеостазу та ехографічних даних у різні вікові періоди серед дівчат ОГ було виділено наступні групи: Ia (n=36) — група препубертатного віку, Ib (n=73) — група раннього пубертатного віку (до 2 років від menarche), Ic (n=129) — група пізнього пубертатного віку (понад 2 роки від menarche), IIa (n=31) — група раннього пубертатного віку, IIc (n=29) — група пізнього пубертатного віку. Для вивчення впливу АІТ на характер порушень менструальної функції (ПМФ) обстежені дівчата були розподілені на наступні групи: Ib ПМФ+ (n=35), Ib ПМФ- (n=38), Ic ПМФ+ (n=37), Ic ПМФ- (n=92), IIa ПМФ+ (n=31), IIc ПМФ+ (n=29). Для визначення впливу функції ЩЗ на порушення гормонального гомеостазу серед дівчат I групи були виділені підгрупи: еутиреоз (Е) — n=135, субклінічний гіпотиреоз (СГ) — n=44 та гіпотиреоз (Г) — n=59.

На II етапі дослідження для визначення впливу АІТ на формування можливого автоімунного ураження яєчників шляхом визначення рівня антиоваріальних антитіл (АОАТ) серед обстежених дівчат методом випадкової вибірки було відібрано 198, з яких основну групу (ОГ) склали 166 дівчат I групи, групу порівняння (ГП) — 32 дівчини з II групи та ГК.

Дослідження АОАТ виконувалось методом ELISA з використанням тест-систем Bioserv Diagnostics (Німеччина).

На III етапі дослідження було здійснено розробку математичної моделі прогнозування порушення менструальної функції в дівчат із АІТ, алгоритму діагностичних заходів для їх обстеження і супроводження та диференційованої профілактичної терапії.

З метою профілактики порушення МФ 88 дівчат старшої вікової групи з АІТ у стані еутиреозу методом випадкової вибірки були поділені на дві групи: група профілактики 1 (ГП1, n=58) та група профілактики 2 (ГП2, n=30). Дівчата були обстежені відповідно до запропонованого алгоритму. Протягом 3 місяців дівчата ГП1 отримували диференційовану профілактичну терапію.

Статистичну обробку даних із веденням банку даних дослідження, базових розрахунків похідних показників, частотної характеристики ознак, побудовою діаграм здійснювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 (ліцензія № 01631-551-3027986-27852), Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q). Дані були представлені в загальноприйнятому вигляді ( $M \pm SE$ , де  $M$  — середнє арифметичне, а  $SE$  — стандартна помилка середнього арифметичного). Оцінка вірогідності різниць середніх величин в групах ( $p$ ) проводилася за допомогою критерію Стьюдента ( $t$ ), Манна-Уїтні. Результати



вважалися статистично значущими при вірогідності помилки менше п'яти відсотків ( $p < 0,05$ ). Для оцінки результатів профілактичного застосування препарату при порівнянні груп використовувався t-критерій Стьюдента для залежних груп. Кореляційний аналіз у разі нормального розподілу даних проводився з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона ( $r$ ), у разі невідповідності нормальному розподілу — з визначенням величини рангової кореляції Спірмена ( $R$ ). Для визначення прогностичних маркерів порушення менструальної функції в дівчат із автоімунним тиреоїдитом використовували дискримінантний аналіз.

### **Результати досліджень та їх обговорення.**

За даними родинного анамнезу, порушений тиреоїдний статус у матерів дівчат I групи реєструвався в 4,5 рази частіше в порівнянні з іншими групами. Зокрема в 6 разів частіше відмічався АІТ (37,14 % проти 5,6 % матерів II групи та 4,76 % матерів ГК,  $p < 0,001$ ), більш ніж у 2,5 рази — гіпотиреоз (8 % проти 1,86 % матерів II групи та 3,17 % матерів ГК,  $p < 0,05$ ). Дані аналізу гінекологічної патології матерів дівчат обстежених груп показали, що в матерів дівчат I групи в 2,5 рази частіше реєструвався ендометріоз (14,28 %, проти 5,60 % матерів II групи та 4,67 % матерів ГК,  $p < 0,05$ ), в 1,6 рази частіше — СПКЯ (23,4 % проти 14,95 % матерів II групи та 4,67 % матерів ГК,  $p < 0,05$ ). У 1,71 % матерів дівчат із АІТ була виявлена передчасна недостатність яєчників.

Дослідження фізичного розвитку (ФР) показало достовірне зменшення виявлення гармонійного типу розвитку в дівчат I групи (52,94 %), що в 1,3 рази менше, ніж серед дівчат контрольної групи (69,87 %,  $p < 0,05$ ). Прояви дисгармонійного ФР в дівчат із АІТ асоціювалися з певними типами порушення функції ЩЗ. В дівчат із гіпотиреозом дисгармонійний ФР, асоційований з низьким ростом, виявлявся в 2 рази частіше, ніж у групі з еутиреозом, а дисгармонійний ФР зі збільшенням маси тіла — в 1,5 рази частіше ( $p < 0,05$ ). Навпаки, серед дівчат із еутиреозом дисгармонійний ФР, обумовлений високим зростом, реєструвався в 2,73 рази частіше в порівнянні з групою з гіпотиреозом ( $p < 0,05$ ).

Аналіз статевого розвитку показав ранній час появи вторинних статевих ознак у дівчат I групи. Середній вік початку росту молочних залоз склав  $9,4 \pm 1,2$  року в I групі проти  $10,8 \pm 0,2$  в дівчат II групи та  $11,01 \pm 0,8$  в ГК; лонного оволосіння —  $10,1 \pm 0,2$  року проти  $11,1 \pm 0,2$  та  $11,3 \pm 0,3$  відповідно в дівчат II групи та в ГК ( $p_{I-GK} < 0,05$ ). Встановлено, що відмінністю групи хворих із АІТ та гіпотиреозом є випередження розвитку вторинних статевих ознак у 16,94 % проти 3,16 % в ГК ( $p < 0,05$ ), відставання — у 11,86 % проти 2,40 % в ГК ( $p < 0,05$ ).

Вивчення психоемоційного стану дівчат із АІТ виявило його порушення у 52,10 % осіб I групи проти 36,99 % II групи та 11,90 % ГК. Субклінічно виражений рівень тривоги реєструвався серед дівчат I групи в 1,58 рази частіше (36,97%), ніж у дівчат II групи (23,33%) та в 5 разів частіше проти дівчат ГК (7,14%), ( $p < 0,05$ ). Частка дівчат з клінічно вираженим рівнем тривоги була в 6 разів більшою в I групі (15,12%) проти дівчат в ГК (2,38%),  $p < 0,05$ . А субклінічно виражений рівень депресії також був виявлений в 1,7 разів частіше серед дівчат I групи

(17,22%), ніж серед дівчат II групи (10%), та в 7 разів вище проти ГК (2,38%), ( $p < 0,05$ ). Частота проявів порушення психоемоційного стану збільшувалась із віком: так, у групі Ia частка дівчат з підвищеним рівнем тривоги склала 35,11 %, в Ib та Ic групах — 45,2 % та 54,26 % відповідно.

Вік настання менархе в групах дослідження достовірно не відрізнявся і складав  $11,41 \pm 3,03$  року в групі I,  $12,18 \pm 1,61$  в групі II та  $12,8 \pm 0,7$  в ГК. Ранній початок менархе реєструвався в групі дівчат з гіпотиреозом у 1,85 раза частіше (10,16 % проти 5,48 % в групі з еутиреозом,  $p < 0,05$ ), а пізній початок — в 2,67 раза частіше (11,86 % проти 4,44 % в групі еутиреозу,  $p < 0,05$ ). Характер становлення МФ у дівчат I групи відрізнявся тим, що серед дівчат I групи лише в 14,35% МЦ встановився відразу, що в 2,6 разів менше ніж в дівчат II групи (38,33%) та в 4,4 разів менше, ніж в дівчат ГК (63,49%). З'ясовано, що серед дівчат I групи протягом року МЦ став регулярним лише у 16,33%, що в 1,9 рази менше проти дівчат II групи та ГК (31,66% та 31,74% відповідно). Особливістю дівчат з АІТ виявилось те, що МЦ залишився нерегулярним в 2,8 разів більшого відсотка дівчат I групи (28,21%, проти 10% дівчат II групи відповідно), ( $p < 0,05$ ).

Детальне вивчення характеру МФ дозволило з'ясувати достовірне превалювання частки дисменореї в дівчат I групи в 1,60 раза проти дівчат II групи та 4,67 раза проти дівчат ГК. Тривалість дисменореї в дівчат із АІТ була в 2 рази довшою проти дівчат II групи та в 3 рази довшою проти дівчат ГК, а сильний больовий синдром відмічався в 3 рази частіше у дівчат I групи проти осіб II групи. Аналіз характеру порушень МФ дозволив встановити, що в групі дівчат із АІТ більшість (64,39 %) мали регулярний менструальний цикл (РМЦ), 19,80 % страждали на гіпоменструальний синдром (ГМС), у 15,84 % обстежених виникли аномальні маткові кровотечі (АМК).

Вивчення гормонального гомеостазу в групі дівчат із АІТ препубертатного віку встановило достовірно вищі показники концентрації естрадіолу в 1,2 раза ( $27,08 \pm 2,47$  пг/мл проти  $22,45 \pm 2,82$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), ЛГ в 2,3 раза ( $3,99 \pm 0,83$  мОд/мл проти  $1,73 \pm 0,51$  мОд/мл,  $p < 0,05$ ), ФСГ в 1,41 раза ( $4,59 \pm 0,41$  мОд/мл проти  $3,46 \pm 0,40$  мОд/мл,  $p < 0,05$ ), а також пролактину в 1,44 рази ( $11,35 \pm 0,69$  проти  $7,88 \pm 0,83$ ,  $p < 0,05$ ) та ДГЕА-с в у порівнянні з ГК. При цьому ехографічні особливості дівчат I групи характеризувалися достовірним збільшенням розмірів тіла матки та ОЯ. Отримані результати підтверджують дані про більш ранній старт пубертату та прискорення його темпів у дівчат із АІТ, що підтверджено кореляційними зв'язками між рівнями ТТГ та ФСГ,  $r = 0,85$ ; ТТГ та ДГЕА-с,  $r = 0,85$ ; АТПО та пролактину,  $r = 0,76$  ( $p < 0,05$  у всіх випадках).

Аналіз даних гормонального гомеостазу дівчат із АІТ раннього пубертатного віку показав, що саме в групі гіпотиреозу спостерігався найбільше виражений гормональний дисбаланс у порівнянні з групою еутиреозу, що характеризувалося зниженням концентрації естрадіолу ( $38,40 \pm 1,18$  пг/мл проти  $43,72 \pm 1,35$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) і прогестерону ( $0,61 \pm 0,07$  пг/мл проти  $0,86 \pm 0,14$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та підвищенням концентрації ЛГ в 1,58 раза ( $8,71 \pm 2,10$  мОд/мл проти

5,50±0,66 мОд/мл,  $p < 0,05$ ). Найвищий рівень пролактину в даній віковій групі виявився в групі субклінічного гіпотиреозу (18,91±2,91 нг/мл) проти групи гіпотиреозу (14,91±1,31 нг/мл) та еутиреозу (12,86±0,80 нг/мл). Також серед дівчат Ів групи в групі субклінічного гіпотиреозу відмічалось підвищення концентрації кортизолу в 1,45 раза проти групи з еутиреоїдним статусом та підвищення концентрації тестостерону в 1,54 раза. Отримані зміни можна пояснити порушенням психоемоційного стану, адже саме в групі СГ у 40 % дівчат було виявлено субклінічно виражений рівень тривоги, у 10 % — клінічно виражений рівень тривоги, а в 5 % — субклінічно виражений рівень депресії.

Особливостями дослідження рівнів гормонів в групах Іс та Іс стало зниження концентрації естрадіолу в групі Іс (в 1,55 раза проти ГК), прогестерону (в 1,73 раза), підвищення концентрації пролактину (в 1,75 раза), ЛГ (в 1,92 раза), тенденція до підвищення рівня вільного тестостерону на тлі підвищення концентрації кортизолу (в 1,25 раза) та ДГЕА-с, що може свідчити про пригнічення стероїдопродукуючої функції яєчників на тлі змін тиреоїдного гомеостазу. Підвищення рівня стресорних гормонів, ЛГ та андрогенів підтверджено прямими кореляційними зв'язками між АТПО та ЛГ,  $r=0,48$ , АТПО та ДГЕА-с,  $r=0,47$ , кортизолом та тестостероном вільним,  $r=0,45$ . Дані порушення гормонального гомеостазу супроводжувалися ехографічними змінами, а саме збільшенням ОЯ в групі Іс (в 2 рази порівняно з ГК) та зменшенням КАФ в 1,5 раза в групі Іс проти показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

За результатами обстеження дівчат групи пізнього пубертату з АІТ без порушення МФ з показниками дівчат контрольної групи виявлено: зниження концентрації естрадіолу в 1,3 раза, підвищення концентрації пролактину в 1,7 раза і ЛГ — в 1,7 раза, що супроводжувалось підвищенням концентрації кортизолу в 1,23 раза та ДГЕА-с — в 1,35 раза на тлі підвищеного рівня ТТГ в 1,96 раза, що підтверджено виявленими кореляційними зв'язками між АТПО та ЛГ,  $r=0,46$ , ТТГ та пролактином,  $r=0,38$ , кортизолом та ТТГ,  $r=0,38$ . Дані зміни гормонального гомеостазу супроводжуються збільшенням ОЯ та зменшенням КАФ у групі дівчат із автоімунною патологією ЩЗ без порушення менструальної функції проти дівчат групи контролю відповідного віку. Такі зміни гормонального гомеостазу в дівчат із АІТ можуть бути розцінені як предиктори порушення МФ в майбутньому.

Для дівчат пізнього пубертатного віку з АІТ із гіпоменструальним синдромом було характерним підвищення концентрації таких показників, як ЛГ — в 2,4 раза, пролактину — в 1,63 раза, вільного тестостерону — в 1,5 раза, що супроводжувалось підвищенням рівня кортизолу та концентрації ДГЕА-с в 1,53 раза, збільшенням індексу ЛГ/ФСГ  $> 2,5$  у 22,72 % дівчат із АІТ проти 6,25 % дівчат ГК відповідного віку. Ехографічними ознаками даної групи дівчат були зменшення повздовжних (у 27,27 %) і передньо-задніх (у 18,18 %) розмірів тіла матки, збільшення ОЯ (у 31,81 %) та надмірне збільшення КАФ (у 36,36 %), що супроводжувалось помірними шкірними проявами гіперандрогенії в 13,63 %.

Отримані клінічні та лабораторні дані дозволяють зробити висновок про підвищення ризику формування СПКЯ у даного контингенту дівчат.

Дослідження вмісту автоімунних антитіл в сироватці крові показало, що концентрація АОАТ в основній групі склала  $4,68 \pm 0,09$  МО/мл, а в групі порівняння —  $4,48 \pm 0,18$  МО/мл, проте прямі кореляційні зв'язки між АОАТ та віком дівчини були виявлені як в ОГ, так і в ГП ( $r=0,40$ ,  $p<0,05$  та  $r=0,57$ ,  $p<0,05$  відповідно), а між АОАТ та ОЯ ( $r=0,40$ ,  $p<0,05$ ) — у ГП, і це дозволило припустити, що концентрація АОАТ може зростати з віком.

Для проведення подальшого аналізу взаємозв'язків АОАТ з різними ланцюгами гормонального гомеостазу групи були поділені на три тертілі (I —  $3,38 \pm 0,15$  МО/мл; II —  $4,62 \pm 0,10$  та III —  $5,62 \pm 0,10$ ). Саме до найвищого інтервалу належали найцікавіші результати. Так, особливістю секреції гормонів дівчат ОГ, що входили до III тертіля, в порівнянні з дівчатами ГП можна вважати те, що на тлі підвищення ТТГ ( $4,11 \pm 0,28$  проти  $2,54 \pm 0,11$  мкМО/мл), АТПО ( $262,96 \pm 26,78$  проти  $7,67 \pm 1,79$  МО/мл) та АОАТ ( $6,06 \pm 0,10$  проти  $5,56 \pm 0,17$  МО/мл,  $p<0,05$ ) відмічалось зниження прогестерону в 3,24 раза та підвищення ЛГ — в 1,21 раза, пролактину — в 1,58 раза, тестостерону в 1,19 раза, що у 18 % випадків супроводжувалося збільшенням ОЯ і зменшенням КАФ. Встановлені прямі кореляційні зв'язки між АТПО і АОАТ ( $r=0,40$ ,  $p<0,05$ ) як в ОГ, так і в ГП: АОАТ і ТТГ ( $r=0,83$ ,  $p<0,05$ ), АОАТ і АТПО ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ) можуть свідчити про вплив саме автоімунної патології ЩЗ на формування змін в яєчнику.

Таким чином, проведений тертільний аналіз дозволив визначити діагностично значимий для дівчаток рівень АОАТ, що супроводжується змінами гормонального гомеостазу та ехографічних даних. Так, в групі дівчат із субклінічним гіпотиреозом на тлі підвищеного ТТГ до  $4,75 \pm 2,10$  мкМО/мл та АТПО до  $110,97 \pm 33,41$  МО/мл визначались достовірно вищі рівні АОАТ, ніж в ГП ( $6,45 \pm 0,37$  МО/мл проти  $5,56 \pm 0,27$  МО/мл,  $p<0,05$ ), що супроводжувалося підвищенням концентрації ФСГ (в 1,7 раза проти групи еутиреозу та в 1,25 проти ГП) та ЛГ (в 2,02 раза проти групи еутиреозу та в 2,42 проти ГП), тенденцією до зниження рівня естрадіолу (в 1,12 раза проти групи еутиреозу та в 1,28 проти ГП), зниженням прогестерону (в 2,38 раза проти групи еутиреозу та в 5,56 проти ГП), підвищенням пролактину (в 1,29 раза проти групи еутиреозу та в 1,48 проти ГП), збільшенням ОЯ до  $8,45 \pm 1,65$  см<sup>3</sup> проти  $7,63 \pm 1,24$  см<sup>3</sup> в групі еутиреозу та  $5,69 \pm 0,38$  см<sup>3</sup> в ГП. Отримані зміни в гормональному гомеостазі можуть свідчити про ймовірність формування автоімунного ураження яєчників. Дане припущення підтверджено встановленими в групі СГ прямими корелятивними сильними зв'язками між АТПО і АОАТ ( $r=0,88$ ,  $p<0,05$ ), АОАТ і пролактином ( $r=0,93$ ,  $p<0,05$ ), АОАТ і тестостероном ( $r=0,96$ ,  $p<0,05$ ), АОАТ і тестостероном вільним ( $r=0,88$ ,  $p<0,05$ ), АОАТ і ОЯ ( $r=0,94$ ,  $p<0,05$ ).

Для прогнозування ймовірності виникнення порушень МФ у дівчат із АІТ обстежено 97 дівчат віком від 10 до 18 років, з них 59 дівчат із АІТ з порушенням менструальної функції (дослідна ретроспективна група) та 38 дівчат лише з АІТ

(контрольна група). Методом покрокового дискримінантного аналізу визначено 7 із 31 чинників, що найбільше впливали на виникнення порушення менструальної функції дівчат, серед них: обтяжений родинний анамнез, тривалість АІТ, функція ЩЗ, концентрація ЛГ в сироватці крові, концентрація пролактину в сироватці крові, ОЯ та порушення психоемоційного стану.

Отримані дискримінантні функції прогнозування ймовірності виникнення порушень МФ у дівчат із АІТ мали наступний вигляд:

$$f_1 = -17,8 + 3,1 \cdot X_1 + 2,5 \cdot X_2 + 4,7 \cdot X_3 + 5,1 \cdot X_4 + 2,9 \cdot X_5 + 1,8 \cdot X_6 + 1,8 \cdot X_7; \quad (1)$$

$$f_2 = -9,1 + 2,1 \cdot X_1 - 1,8 \cdot X_2 + 0,3 \cdot X_3 + 4,3 \cdot X_4 + 5,8 \cdot X_5 + 3,7 \cdot X_6 + 1,4 \cdot X_7. \quad (2)$$

З урахуванням індексації розраховували величини дискримінантних функцій, де  $f_1$  — дискримінантна функція, яка визначає ймовірність розвитку порушення МФ,  $f_2$  — виключає ймовірність виникнення даної патології, тобто порушення МФ не розвинулося. Тому при  $f_1 > f_2$  прогнозували ймовірність виникнення порушення МФ, а при значенні  $f_2 > f_1$  цю можливість вважали малоімовірною. Коефіцієнти для функцій  $f_1$  та  $f_2$  мають постійні значення, змінюється лише значення  $X$ , залежно від обраного фактору. Для визначення ступеня ризику виникнення цих ускладнень розраховували величину  $F1$  за формулою:

$$F1 = \frac{1}{e^{K1} + e^{K2}}$$

Величини  $e^{K1}$  та  $e^{K2}$  визначали за допомогою табличних показників функції  $e^{-x}$  за таблицями А. К. Митропольського, де  $K_1$  — різниця між величинами дискримінантних функцій  $f_1$  і  $f_2$ ;  $K_2 = 0$ .

При  $F1 < 0,5$  ймовірність виникнення порушень МФ вважали низькою, при  $F1 = 0,5-0,8$  — середньою, а при  $F1 > 0,8$  ймовірність виникнення даного порушення вважали високою. Виявлена висока чутливість прогностичної моделі: для груп високого ризику розвитку порушень МФ вона становила 89,29 %, середнього — 75,76 %, а загальна точність системи в дослідній ретроспективній групі склала 95,08 %.

Таким чином, розроблений нами алгоритм і математична модель мають високу інформативність і дають можливість виділити групу дівчат, в яких з високим або середнім ступенем імовірності прогнозується виникнення порушень МФ, що дозволить своєчасно розпочати профілактичні заходи та призначити індивідуальні схеми лікування залежно від ступеня прогнозу даної патології.

Отримані нами дані дозволили розробити алгоритм обстеження та ведення дівчат із АІТ гінекологом дитячого та підліткового віку сумісно з ендокринологом та психологом саме в той період, коли зміни в організмі ще мають функціональний характер (рис. 1).

З метою профілактики порушення менструальної функції в дівчат із АІТ в еутиреоїдному статусі учасницям ГПІ був запропонований профілактичний комплекс, що складався з рослинного препарату з м'якою дофамінергічною дією (Циклодинон) — 1 таблетка 1 раз на добу, комплексного препарату з ГАМК-

ергічних речовин та кофакторів ГАМК — 2 таблетки 2 рази на добу та базової циклічної вітамінінотерапії, яка традиційно застосовується в практиці дитячої гінекології згідно з Наказом МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». Дівчатам ГП2 призначалася тільки циклічна вітамінінотерапія. Обидві обстежені групи були консультовані психологом, оцінено психоемоційний стан дівчат. Результати впливу профілактичного комплексу визначали через 3 місяці застосування та 6 місяців спостереження за дівчатками.



Рис. 1. Алгоритм обстеження дівчат із АІТ

Протягом 3 місяців частка дівчат із дисменореєю скоротилася в ГП1 з 41,37 % до 29,31 % та знизилася до 25,86 % через 6 місяців спостереження. Тривалість дисменореї в дівчат ГП1 скоротилася до  $1,3 \pm 0,15$  дня проти  $2,4 \pm 0,35$  дня у дівчат ГП2 ( $p < 0,05$ ). Відмічено зменшення інтенсивності больового синдрому, так в ГП1 через 3 місяці частка дівчат, що відмічала сильний біль знизилася в 2 рази до 8,33%, помірний біль також в 2 рази до 20,83%, легкий біль — в 3 рази, до 12,5 % ( $p < 0,05$ ). Через 6 місяців частка дівчат ГП1, що відмічала сильний біль при менструації склала 4,16%, помірний біль — 8,33%, легкий біль — 8,33%.

Відмічено покращення психоемоційного стану дівчат ГП1: частота субклінічно вираженого рівня тривоги зменшилася на 15 % ( $p < 0,05$ ), клінічно вираженого рівня тривоги — на 11,88 % ( $p < 0,05$ ), частка дівчат із субклінічно вираженим рівнем депресії знизилася на 13 % ( $p < 0,05$ ).

Вивчення впливу запропонованого профілактичного комплексу на гормональний гомеостаз дівчат ГП1 (табл. 1) продемонструвало: збільшення рівня

естрадіолу на 41 % через 3 місяці та на 31,4 % через 6 місяців спостереження ( $p<0,01$ ), підвищення рівня прогестерону на 67,4 % через 3 місяці від початку застосування комплексу профілактичних заходів ( $p<0,01$ ) та на 57,8 % від висхідного рівня наприкінці спостереження ( $p<0,05$ ). Динаміка рівня ЛГ характеризувалась зниженням удвічі (на 52,8 %) через 3 місяці спостереження та на 37,9 % через 6 місяців. Відмічено зниження рівнів кортизолу — майже вдвічі, на 47,6 % через 3 місяці та на 43,4 % через 6 місяців ( $p<0,05$ ), ДГЕА-с — на 42,15 % від висхідного рівня через 3 місяці ( $p<0,05$ ) та на 31,9 % наприкінці спостереження, стійке зниження пролактину на 59,48 % через 3 місяці та на 54,5 % наприкінці спостереження ( $p<0,05$ ).

Таблиця 1

**Показники гормонального гомеостазу дівчат основної групи до початку застосування комплексу профілактичних заходів, через 3 та 6 місяців спостереження,  $M \pm SE$**

Показники гормонів крові	Група профілактики 1			Група профілактики 2		
	Вихідні дані, n=58	Через 3 місяці, n=55	Через 6 місяців, n=53	Вихідні дані, n=30	Через 3 місяці, n=30	Через 6 місяців, n=30
Естрадіол, пг/мл	54,04±5,40	76,19±7,33*	71,04±4,65*	56,92±4,38	58,35±5,65	61,09±7,33 <sup>^#</sup>
Прогестерон, пг/мл	2,06±0,45	3,45±1,13*	3,25±0,87**	2,14±1,13	2,15±1,02	2,18±0,45
Пролактин, нг/мл	20,34±3,04	12,25±2,12*	14,2±2,81*	20,13±4,70	20,6±3,14	21,78±3,36 <sup>#</sup>
ФСГ, МОд/мл	5,05±0,84	4,63±1,31	4,52±1,46	5,09±1,12	4,92±2,35	4,89±2,21
ЛГ, МОд/мл	10,88±0,85	5,13±1,08*	6,75±2,17*	10,23±1,08	15,35±3,11	16,78±3,24 <sup>^#</sup>
Тестостерон загальний, нг/мл	0,35±0,01	0,28±0,03	0,29±0,02	0,33±0,02	0,31±0,02	0,36±0,02
Тестостерон вільний, пг/мл	2,61±0,11	2,14±0,12	2,21±0,14	2,89±0,12	2,89±0,12	2,84±0,11
Кортизол, нмоль/л	569,90±21,15	298,57±21,26*	322,32±31,32*	496,27±27,62	535,17±31,12	614,23±15,16 <sup>^#</sup>
ДГЕА-с, МОд/мл	6,88±0,33	3,98±1,01**	4,68±0,65	6,01±0,46	6,21±1,06	6,52±1,33
ТТГ, МОд/мл	3,13±0,61	2,74±0,26	2,98±0,21	2,98±0,23	3,12±0,63	4,76±0,82 <sup>^</sup>
Т4 вільний, нг/дл	1,14±0,2	1,18±0,2	1,20±0,1	1,20±0,02	1,12±0,02	1,019±0,4
АТПО, МО/мл	265,59±47,93	268,11±24,84	285,12±25,21	249,51±35,91	252,12±28,72	234,43±41,23

Примітки: \* — різниця вірогідна відносно групи висхідних даних ГП1 ( $p<0,01$ ); \*\* — різниця вірогідна відносно групи висхідних даних ГП1 ( $p<0,05$ ); ^ — різниця вірогідна відносно групи висхідних даних ГП2 ( $p<0,05$ ); # — різниця вірогідна відносно групи даних ГП1 через 6 місяців спостереження ( $p<0,05$ ).

Відмічено зменшення ОЯ в дівчат ГП1 через 3 місці з  $7,41 \pm 0,11 \text{ см}^3$  до  $5,13 \pm 0,42 \text{ см}^3$  через 6 місяців — до  $5,34 \pm 1,01 \text{ см}^3$  ( $p < 0,05$ ) із наближенням до нормальних параметрів, та збільшення КАФ з  $5,23 \pm 1,2$  шт до  $8,12 \pm 1,24$  шт ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати проведеного дослідження дозволяють запропонувати курсове застосування профілактичного комплексу, що складається із рослинного препарату з м'якою дофамінергічною дією, комплексного препарату з ГАМК-ергічних речовин та кофакторів ГАМК, циклічної вітамінотерапії для профілактики порушень менструальної функції у дівчат-підлітків із автоімунним тиреоїдитом та рекомендувати його до впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів гінекологічного профілю.

## ВИСНОВКИ

1. Автоімунний тиреоїдит є однією з основних причин дисфункції щитоподібної залози у підлітковому віці, спостерігається у 4 % дівчат і призводить до виникнення порушень перебігу пубертатного періоду, менструальних розладів, а також негативно впливає на подальше репродуктивне здоров'я жінки. Розробка алгоритму ведення таких пацієнок і визначення профілактичних заходів, спрямованих на збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків із АІТ, залишаються актуальними в акушерсько-гінекологічній практиці.

2. Визначена частота порушень перебігу пубертатного періоду в дівчат із автоімунним тиреоїдитом, серед яких дисгармонійний фізичний розвиток відмічений у 47,06 %, підвищення балу розвитку вторинних статевих ознак — у 30,25 %, ранній ріст молочних залоз — у 25,63 %, раннє лонне оволодіння — у 20,16 % обстежених.

3. Становлення менструальної функції в дівчат із автоімунним тиреоїдитом характеризується виникненням порушень більш ніж у третини підлітків із менархе та відсутністю регулярного менструального циклу у 28,21 % на тлі порушення психоемоційного стану за рахунок субклінічної депресії в 17,22 % обстежених та клінічних рівнів тривоги у 15,12 % дівчат. Частота порушень менструальної функції при АІТ залежить від тяжкості дисфункції щитоподібної залози та складає 57,77 % при гіпотиреозі, 44,11 % при субклінічній формі гіпотиреозу та 24,39 % при еутиреозі.

4. Менструальна дисфункція в дівчат із автоімунним тиреоїдитом пов'язана з дисбалансом гонадотропних, статевих та наднирникових гормонів, підвищенням рівнів ЛГ, пролактину, вільного тестостерону, кортизолу та ДГЕА-с зі зниженням концентрації естрадіолу та прогестерону. Ехографічне збільшення об'єму яєчників у 48,51 % дівчат з цією патологією супроводжується в 16,33 % випадків зменшення кількості антральних фолікулів та свідчить про порушення функціонального стану яєчників на тлі автоімунних процесів у щитоподібній залозі.

5. Визначений діагностично значимий рівень показника антиоваріальних антитіл (6,45 МОД/мл) у дівчат із автоімунним тиреоїдитом супроводжується змінами рівнів тропних та статевих гормонів, ехографічним збільшенням об'єму



яєчників і підтверджує безпосередній зв'язок автоімунної патології щитоподібної залози та функціонального стану яєчників, адже юні пацієнтки з АІТ та підвищенням рівня антиоваріальних антитіл входять до групи ризику розвитку синдрому передчасного виснаження яєчників автоімунної етіології.

6. Застосування запропонованого комплексу заходів, спрямованого на профілактику порушення менструальної функції в дівчат із автоімунним тиреоїдитом, привело до нормалізації показників гормонального гомеостазу та психоемоційного стану через 3 місяці у 81,13 % дівчат, через 6 місяців — у 78 % дівчат.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обстеження дівчат-підлітків із автоімунним тиреоїдитом слід проводити згідно із запропонованим алгоритмом з оцінкою факторів ризику виникнення порушення менструальної функції: наявність у матері захворювань ЩЗ, СПКЯ, ендометріозу, інших автоімунних захворювань; тривалість захворювання на автоімунний тиреоїдит; ступінь порушення функції щитоподібної залози; підвищення рівня лютеїнізуючого гормону та пролактину в сироватці крові; збільшення об'єму яєчників за даними ехографії; порушення психоемоційного стану. Поєднання зазначених факторів свідчить про високий ризик розвитку порушень менструальної функції.

2. Рекомендована тактика ведення дівчат із АІТ у відповідності до запропонованого алгоритму включає сумісне спостереження дитячого гінеколога, ендокринолога та дитячого психолога зі своєчасною корекцією тиреоїдного статусу. Моніторинг гормонального статусу пацієнток із АІТ повинен включати визначення рівнів тиреотропного гормону, пролактину, лютеїнізуючого гормону, тестостерону, ДГЕА-с, кортизолу та прогестерону в сироватці крові, при порушенні психоемоційного стану, посиленні дисменореї еутиреоїдним пацієнткам рекомендовано застосування розробленого комплексу профілактичної терапії.

3. Комплекс диференційованої профілактичної терапії для попередження порушень МФ у дівчат з АІТ включає:

- рослинний лікарський засіб із м'якою дофамінергічною дією, що містить стандартизовані за вмістом циклічних дитерпенів екстракти плодів Вітекса священного (*Vitex agnus-castus*) — 1 таблетка 1 раз на день протягом 3 місяців;
- комплексний препарат ГАМК-ергічних речовин та кофакторів ГАМК — 2 таблетки 2 рази на день упродовж 3 місяців.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бачинська ІВ, Гаврилова ІВ. Особливості становлення менструальної функції у дівчат з патологією щитоподібної залози. Таврический медико-

биологический вестник. 2011;55:29-32. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, аналіз, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

2. Татарчук ТФ, Зелинская НБ, Бачинская ИВ. Антитканевые аутоантитела у девочек препубертатного и пубертатного периода, страдающих аутоиммунным тиреоидитом. Таврический медико-биологический вестник. 2013;62:231-233. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів та підготовку статті до друку).

3. Бачинська ІВ. Аутоімунний тиреоїдит як впливовий фактор становлення репродуктивної функції дівчат в пубертатний період. Український журнал дитячої ендокринології. 2016;19:18-23.

4. Бачинська ІВ. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат-підлітків, хворих на аутоімунний тиреоїдит. Репродуктивна ендокринологія. 2016;31:60-64.

5. Татарчук ТФ, Захаренко НФ, Косей НВ, Бачинская ИВ. Формирование аутоиммунного поражения яичников в пубертатном периоде. Georgian Medical News. 2018;279:49-56. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, підготовку до друку).

6. Калугіна ЛВ, Бачинська ІВ, Яроцька НВ. Дофамінергічні препарати для профілактики порушень менструальної функції в дівчат із аутоімунним тиреоїдитом. Репродуктивна ендокринологія. 2018;43:32-37. (Здобувачем зібрано та проаналізовано літературні дані, написано окремі розділи статті).

7. Татарчук ТФ, Зелинская НБ, Бачинская ИВ. Становление репродуктивной функции у девочек с аутоиммунным тиреоидитом. Матеріали наукового симпозиуму «Фізіологія і патологія становлення репродуктивної системи». Український журнал дитячої ендокринології. 2013;2:75-76 (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

8. Бачинская ИВ, Янович ЛЕ. Особенности доплерографии сосудов малого таза девочек с нарушением течения пубертатного периода на фоне аутоиммунного тиреоидита. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми ультразвукової діагностики». 2011;3:44-45. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, підготовано тези до друку).

9. Tatarchuk TF, Bachynska IV. Anti-tissue autoantibodies in pre-pubertal and pubertal girls with autoimmune thyroiditis. Збірник матеріалів World Congress RCOG. 2013;1:52-53. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, підготовано тези до друку).

## АНОТАЦІЯ

Бачинська І. В. Перебіг, діагностика та профілактика порушень пубертатного періоду у дівчат із аутоімунним тиреоїдитом. — На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. — ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України». — Київ, 2018.

Робота присвячена зниженню частоти порушення менструальної функції в пубертатному періоді у дівчат із автоімунним тиреоїдитом шляхом розробки діагностичного алгоритму та комплексу профілактичних заходів на основі вивчення взаємозв'язку гормонального гомеостазу, психоемоційного стану та особливостей ехографічних даних.

В результаті проведених досліджень у дівчат з автоімунним тиреоїдитом було вивчено частоту порушень перебігу пубертату, особливості становлення менструальної функції та психоемоційного стану, оцінено стан гормонального гомеостазу, вивчено взаємозв'язок автоімунної патології щитовидної залози та її роль в формування автоімунного ураження яєчників, визначено ехографічні особливості органів малого таза. Методом покрокового дискримінантного аналізу визначено 7 із 31 чинників виникнення порушення менструальної функції, розроблено алгоритм обстеження і спостереження дівчат із автоімунним тиреоїдитом. На підставі виявлених особливостей розроблено та обґрунтовано комплекс диференційованої профілактичної терапії для попередження розвитку порушення менструальної функції, який включає в себе, окрім традиційної вітамінотерапії, рослинний препарат м'якої дофамінергічної дії та препарат, що містить ГАМК-ергічні речовини і кофактори ГАМК.

**Ключові слова:** дівчата-підлітки, автоімунний тиреоїдит, пубертатний період, порушення менструальної функції, антиоваріальні антитіла, профілактика порушень менструальної функції.

## АННОТАЦІЯ

Бачинская И. В. Течение, диагностика и профилактика нарушенных пубертатного периода у девочек с аутоиммунным тиреоидитом. — На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е. М. Лукьяновой НАМН Украины». — Киев, 2018.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной научной задачи — профилактике нарушения менструальной функции у девочек с аутоиммунным тиреоидитом на основании определения особенностей течения пубертатного периода, клинических, гормональных, эхографических особенностей путем разработки дифференцированного профилактического комплекса.

В ходе проведенного исследования выявлено, что физическое развитие девочек с аутоиммунным тиреоидитом почти в половине случаев (47,06%) отличается дисгармоничностью. У девочек с аутоиммунной патологией щитовидной железы отмечен более ранний старт развития молочных желез и лонного оволосения, а менструальная функция характеризуется возникновением нарушений с менархе более чем у трети девочек и остается нерегулярной у 28,15 % девочек-подростков.

Отмечено, что более чем у половины девочек с аутоиммунным поражением щитовидной железы наблюдаются нарушения психоэмоционального состояния за счет повышения уровня тревоги и депрессии до субклинических уровней.

Частота нарушений менструальной функции при аутоиммунном тиреоидите зависит от тяжести дисфункции щитовидной железы и составляет 57,77 % при гипотиреозе, 44,11 % при субклинической форме гипотиреоза и 24,39 % при эутиреозе.

Установлено, что основными патогенетическими звеньями развития нарушений менструальной функции являются нарушения взаимоотношений тиреоидных, гонадотропных, половых гормонов, пролактина на фоне изменения функции щитовидной железы и нарушения психоэмоционального статуса. Определено, что даже в случаях регулярного менструального цикла у девочек с аутоиммунным тиреоидитом наблюдаются изменения гормонального гомеостаза, сопровождающиеся снижением уровня эстрадиола, прогестерона, повышением концентрации лютеинизирующего гормона, пролактина, тестостерона, ДГЕА-с.

Выяснено, что у девочек с нарушением менструальной функции по типу гипоменструального синдрома увеличивается частота клинко-гормональных признаков, характерных для формирующегося синдрома поликистозных яичников.

Установлено, что при повышении уровней антивариальных антител до 6,45 мЕД/мл отмечаются изменения гормонального гомеостаза и функционального состояния яичников, которые могут свидетельствовать о риске формирования аутоиммунного поражения яичников в дальнейшем.

Методом пошагового дискриминантного анализа определены 7 из 31 наиболее информативных факторов возникновения нарушения менструальной функции у девочек с аутоиммунным тиреоидитом (семейный анамнез, длительность заболевания аутоиммунным тиреоидитом, нарушения функции щитовидной железы, концентрация в сыворотке крови лютеинизирующего гормона и пролактина, объем яичников и количество антральных фолликулов по данным эхографии, нарушения психоэмоционального состояния) и на основании полученных данных разработаны алгоритм и математическая модель прогнозирования возникновения нарушений менструальной функции, которая имеет высокую информативность и дает возможность выделить группу девочек, у которых с высокой или средней степенью вероятности прогнозируется возникновение нарушений менструальной функции, что даст возможность своевременно применить действенный комплекс профилактики.

На основании полученных результатов был разработан алгоритм обследования и ведения девочек с аутоиммунным тиреоидитом гинекологом детского и подросткового возраста совместно с эндокринологом и психологом именно в тот период, когда изменения в организме носят еще функциональный характер.

С целью профилактики нарушений менструальной функции у девочек с аутоиммунным тиреоидитом рекомендуется применять комплекс дифференцированной профилактической терапии, который включает в себя, кроме традиционной витаминотерапии, растительный препарат мягкого

дофаминергического действия и препарат, содержащий ГАМК-ергические вещества и кофакторы ГАМК.

**Ключевые слова:** девочки-подростки, аутоиммунный тиреоидит, пубертатный период, нарушения менструальной функции, антиовариальные антитела, профилактика нарушений менструальной функции.

## ANNOTATION

Bachynska I. V. Course, diagnostics and prevention of puberty disorders in girls with autoimmune thyroiditis. — Manuscript.

Dissertation in support of a degree of Candidate of Medicine in the specialty 14.01.01 — Obstetrics and Gynecology. — SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician Lukyanova O. M. of NAMS of Ukraine”. — Kyiv, 2018.

This work is aimed at reducing the frequency of menstrual function abnormalities during puberty in girls with autoimmune thyroiditis through development of a diagnostic algorithm and comprehensive prophylactic measures on the basis of studying the links between hormonal homeostasis, psychoemotional state and echographic data.

The study conducted in girls with autoimmune thyroiditis investigated frequency of pubertal abnormalities, the peculiarities of the onset of menstrual function and psychoemotional state, the state of hormonal homeostasis, the link between autoimmune thyroid gland pathology and its role in forming autoimmune ovary damage, and established the echographic peculiarities of the pelvis.

Via a step by step discriminant analysis seven of 31 factors in menstrual function abnormality development were identified; an algorithm for investigating and observing girls with autoimmune thyroiditis was developed. Based on the peculiarities discerned, a comprehensive course of prophylactic therapy was developed and justified to prevent development of menstrual cycle abnormalities, which includes, besides traditional vitamin therapy, a floral compound of soft dopaminergic action and a compound containing GABAergic substances and GABA cofactors.

**Key words:** adolescent girls, autoimmune thyroiditis, anti-ovarian antibodies, menstrual abnormalities, prophylaxis of menstrual abnormalities.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АІТ	– автоімунний тиреоїдит
АМК	– аномальна маткова кровотеча
АОАТ	– антиоваріальні антитіла
Г	– гіпотиреоз
ГАМК	– гамма-аміномасляна кислота
ГМС	– гіпоменструальний синдром
ДГЕА-с	– дегідроепіандростерон сульфат
Е	– еутиреоз
Е2	– естрадіол

КАФ	– кількість антральних фоллікулів
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
МФ	– менструальна функція
МЦ	– менструальний цикл
ОЯ	– об'єм яєчника
ПМФ	– порушення менструальної функції
Прл	– пролактин
РМЦ	– регулярний менструальний цикл
СГ	– субклінічний гіпотиреоз
Т	– тестостерон
Тв	– вільний тестостерон
ТМ	– тіло матки
ТТГ	– тиреотропний гормон
Т4в	– вільний тироксин
ФР	– фізичний розвиток
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ЩЗ	– щитовидна залоза