

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

БАЧИНСЬКА ІННА ВАЛЕРІЇВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідеї,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ (І.В.Бачинська)

Науковий керівник: Калугіна Людмила Вадимівна, доктор медичних наук

Київ– 2018

АНОТАЦІЯ

Бачинська І. В. Перебіг, діагностика та профілактика порушень пубертатного періоду у дівчат із автоімунним 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, 2019.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної наукової задачі – профілактиці порушень менструальної функції в дівчат із автоімунним тиреоїдитом на основі визначення особливостей перебігу пубертатного періоду, клінічних, гормональних, ехографічних особливостей шляхом розробки комплексу диференційованої профілактичної терапії.

Для вирішення поставлених задач був розроблений дизайн дослідження, який включав 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. Було проведено дослідження особливостей перебігу перинатального періоду, анамнезу життя, родинного анамнезу, визначено особливості фізичного та статевого розвитку, психоемоційного стану, вивчено параметри гормонального гомеостазу та проведено ехографічне дослідження органів малого таза.

В результаті проведеного дослідження з'ясовано, що фізичний розвиток дівчат із автоімунним тиреоїдитом у 47,06 % осіб вирізняється дисгармонічністю. У 30,25 % дівчат із автоімунною патологією щитоподібної залози відмічено підвищення балу розвитку вторинних статевих ознак, у 25,63 % – більш ранній старт розвитку молочних залоз та у 20,16 % – лонного

оволосіння.

Відзначено, що більше ніж у половини дівчат (52,10 %) із автоімунним ураженням щитоподібної залози відмічаються порушення психоемоційного стану за рахунок субклінічного рівня депресії в 17,22 % обстежених, субклінічного рівня тривоги в 36,97% та клінічного рівня тривоги в 15,12 % дівчат. Встановлено, що частота проявів порушення психоемоційного стану зростала з віком і була найвищою серед дівчат пізнього пубертатного віку, де у 42,63% дівчат був виявлений субклінічний рівень тривоги та у 19,37% - субклінічно виражений рівень депресії,

Вивчення характеру становлення менструальної функції у дівчат з АІТ показало, що менструальна функція стабілізувалась від *menarche* лише у 14,35% осіб та залишилась нерегулярною у 28,15 % дівчат-підлітків, серед яких 45,61 % склали дівчата з гіпотиреозом.

З'ясовано, що 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. Детальне вивчення характеру МФ дозволило з'ясувати, що серед дівчат з автоімунним ураженням щитоподібної залози на дисменорею скаржились 44,55 % осіб, що в 1,60 раза більше проти дівчат II групи та в 4,67 раза проти дівчат ГК. Больовий синдром у дівчат I групи відрізняється більшою тривалістю та інтенсивністю у дівчат I групи.

З'ясовано, що основними патогенетичними ланками розвитку порушень менструальної функції є порушення взаємовідносин тиреоїдних, гонадотропних, статевих гормонів на тлі зміни функції щитоподібної залози та порушення психоемоційного статусу. Встановлено, що навіть при регулярному менструальному циклі в дівчат пізнього пубертатного віку із автоімунним тиреоїдитом спостерігаються зміни гормонального гомеостазу зі зниження концентрації естрадіолу в 1,3 раза, підвищення концентрації пролактину та 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 21,7% дівчат із автоімунною патологією ЩЗ без порушення менструальної функції. Такі зміни гормонального гомеостазу та функціонального стану яєчника в дівчат із АІТ можуть бути розцінені як предиктори порушення МФ в майбутньому.

Визначено, що для дівчат пізнього пубертатного віку із автоімунним тиреоїдитом при порушенні менструальної функції за типом гіпоменструального синдрому характерно 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 повздожних (у 27,27 %) і передньо-задніх (у 18,18 %) розмірів тіла матки, збільшення ОЯ (у 31,81 %) та 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.

На II етапі дослідження для визначення впливу АІТ на формування можливого автоімунного ураження яєчників шляхом визначення рівня антиоваріальних антитіл 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.

При проведенні тертильного аналізу визначено достовірно вищий рівень АОАТ в III тертілі ОГ з АІТ ($6,06 \pm 0,10$ проти $5,56 \pm 0,17$ МО/мл дівчат ГП, $p < 0,05$), 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.

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 супроводжувалось підвищенням концентрації гонадотропних гормонів та пролактину, зниженням концентрації статевих гормонів, збільшенням ОЯ до $8,45\pm 1,65$ см³, що підтверджено прямими сильними кореляційними зв'язками між АТПО і АОАТ $r=0,88$, АОАТ і пролактином $r=0,93$, АОАТ і тестостероном $r=0,96$, АОАТ і ОЯ $r=0,94$, (у всіх випадках $p<0,05$). Отримані зміни в гормональному гомеостазі можуть свідчити про ймовірність формування автоімунного ураження яєчників.

На III етапі за результатами дослідження визначено найбільш інформативні фактори виникнення порушення менструальної функції в дівчат із автоімунним тиреоїдитом (родинний анамнез, тривалість захворювання на автоімунний тиреоїдит, порушення функції щитоподібної залози, концентрація лютеїнізуючого гормону, пролактину в сироватці крові, об'єм яєчників, порушення психоемоційного стану) та на основі отриманих даних розроблено алгоритм обстеження і спостереження дівчат із автоімунним тиреоїдитом та математичну модель прогнозування, що має високу інформативність і надає можливість виділити групу дівчат, в яких із високим чи середнім ступенем вірогідності прогнозується виникнення порушення менструальної функції, що дасть змогу вчасно застосувати дієвий комплекс профілактики.

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 ГПІ отримували диференційовану профілактичну терапію. 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.

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

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

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 of NAMS of Ukraine named after Academician Lukyanova O.M.”. – Kyiv, 2019.

This dissertation is aimed at addressing an important scientific matter – prophylaxis of menstrual function abnormalities in girls with autoimmune thyroiditis by determining the primary peculiarities of puberty, of clinical hormone, echographic peculiarities, by developing a scientifically evidence-based set of prophylactic measures.

The study design provided for three stages.

At Stage One of the study 298 girls (the primary group), were examined by a gynecologist and endocrinologist; depending on presence of AIT among them they were sub divided into two groups: I (AIT+) – 238 girls and II (AIT-) – 60 girls. The control group consisted of 84 somatically healthy girls undergoing puberty.

Research was done on the peculiarities of perinatal period, life anamnesis, family anamnesis; physical and sexual development, psycho-emotional state were investigated; hormonal homeostasis was studied and echographic study of the pelvic organs was conducted.

The study conducted showed that physical development of girls with autoimmune thyroiditis was disharmonic in 47,6% of those studied. The secondary sexual trait score was elevated in 30,25% of girls with autoimmune thyroiditis; 25,65% evinced earlier development of milk glands; 20,16% evinced early pubic hair growth; and 28,15% showed menarche disruptions and irregularity.

More than half (52,1%) of girls with autoimmune thyroid dysfunction suffered psycho-emotional state disruptions, including sub-clinical depression in 17,22%, sub-clinical anxiety in 36,97% and heightened clinical anxiety in 15,12% of girls. It was established that the frequency of psycho-emotional state abnormalities increased with age and was highest in girls of late pubertal age, where 42.63% had sub-clinical anxiety levels and 19.37% - sub-clinical depression.

When the character of menstrual function development in girls with AIT was investigated, it was established that menstrual function stabilizes after menarche in only 14,35% of persons and remained irregular in 28,15% of adolescent girls, of which 45.61% were girls with hypothyroidism.

Menstrual function abnormality frequency at AIT depends on the degree of thyroid dysfunction and is 57,77% at hypothyroidism, 44,11% at sub-clinical forms of hypothyroidism and 24,39% at euthyroidism. Detailed study of the character of the MF showed that among girls with autoimmune damage of the thyroid 44,55% of persons complained of dysmenorrhea, which confirmed prevalence of dysmenorrhea in girls in Group I of 1,6 times greater than girls in Group II and 4,67 times greater than in girls in the Control Group. Pain syndrome among the girls of Group I was

also longer in duration and more intense.

It was determined that the chief pathogenic links in the development of menstrual function abnormalities is the disruption of relations among thyroid, gonadotropic and sex hormones on the background of thyroid gland changes and psycho-emotional state disruption. It was established that there were changes in hormonal homeostasis in girls of late pubertal age with autoimmune thyroiditis and regular menstrual cycles, in particular, estradiol concentrations lowered by 1,3 times; heightened prolactin and LH levels by 1,7 times accompanied by heightened cortisol levels at 1,23 and DHEA-c at 1,35 times higher, with a background of heightened TTH at 1,96 times, which was confirmed by the correlations discovered between ATPO and LH, $r=0,46$, TTH and prolactin, $r=0,38$ and cortisol and TTH, $r=0,38$. These changes in hormonal homeostasis were accompanied by elevated OV and reduced AFC in 21,7% of girls with autoimmune thyroid pathologies without menstrual cycle abnormalities. Such changes in hormonal homeostasis and the ovaries' functional state in girls with AIT may be considered as predictors of future menstrual function abnormality.

It was determined that girls in late pubertal age with autoimmune thyroiditis and menstrual function abnormalities (hypomenstrual syndrome) exhibit elevated concentrations of LH – by 2,4 times; prolactin – by 1,63 times; free testosterone – by 1,5 times, which are accompanied by heightened cortisol and DHEA-c by 1,53 times, increased LH/FSH index > in 22,5% of girls with AIT against 6,25% in girls from CG of relevant age. Echographic characteristics of this group of girls included reduced longitudinal (in 27,27%) and front-rear (in 18,18%) size of uterine body, increased OV (in 31,81%) and increased AFC (in 36,36%), which was accompanied by moderate skin hyperandrogenic sings in 13,63%. The clinical and laboratory data allow one to conclude that this cohort of girls are at elevated risk of developing PCOS.

At Stage Two of the study, 198 girls were randomly selected to determine the influence of AIT on the formation of possible autoimmune disruption of ovaries via a determination of antiovarian antibody levels. 166 girls from Group I made the Primary Group while 32 girls from Group II and the Control Group made up the

Comparison Group.

Tertial analysis established a reliably high level of AOAB in the III tertial of the Primary Group with AIT ($6,06 \pm 0,10$ against $5,56 \pm 0,17$ IU/ml of girls in the Comparison Group, $p < 0,05$), progesterone was lowered by 3,24 times and LH elevated by 1,21 times; prolactin – by 1,58 times; testosterone by 1,19 times, which was accompanied in 18% of cases by increased OV and decreased AFC. Direct correlation was established between ATPO and AOAB ($r = 0,40$, $p < 0,05$) in the Primary Group as well as in the Comparison Group: AOAB and TTH ($r = 0,83$, $p < 0,05$), AOAB and ATPO ($r = 0,57$, $p < 0,05$) and may be evidence of the influence of the autoimmune pathology of the thyroid on forming changes in the ovary.

The tertial analysis conducted permitted elaborating a diagnostically meaningful level of AOAB in girls, which is accompanied by changes in hormonal homeostasis and echographic data. Thus, in the group of girls with sub-clinical hypothyroidism on the background of elevated TTH to $4,75 \pm 2,10$ mIU/ml and ATPO to $110,97 \pm 33,41$ IU/ml there were reliably higher levels of AOAB than in the Comparison Group ($6,45 \pm 0,37$ IU/ml against $5,56 \pm 0,17$ IU/ml, $p < 0,05$), which was accompanied with increased concentration of gonadotropic hormones and prolactin, reduced concentrations of sex hormones, increased OV to $8,45 \pm 1,65$ cm³, which was confirmed by direct strong correlation between ATPO and AOAB $r = 0,88$, AOAB and prolactin $r = 0,93$, AOAB and testosterone $r = 0,96$, and AOAB and OV $r = 0,94$, (in all cases $p < 0,05$). The data about changes in hormonal homeostasis may be evidence of the likelihood of autoimmune ovarian damage development.

At Stage Three of the study, following its results, the most informative factors of the development of menstrual function abnormalities in girls with autoimmune thyroiditis were determined (family anamnesis, length of autoimmune thyroiditis illness, thyroid function abnormalities, LH concentration, prolactin in plasma, ovary volume, psycho-emotional state abnormalities) and, based on data obtained, an algorithm was designed to investigate and observe girls with autoimmune thyroiditis, whose mathematical prognosticative model is highly informative and allows one to establish a group of girls in whom menstrual cycle disruptions can be established

with a high or medium degree of certainty, which allows us to employ timely prophylactic measures.

With the aim of preventing menstrual cycle disruptions, 88 girls of the older age group with AIT in euthyroid state were randomly divided into two groups: the Prophylactic Group One (PG1, n=58) and the Prophylactic Group Two (PG2, n=30). The girls were examined according to the proposed algorithm, and throughout three months the girls in PG1 underwent differentiated prophylactic therapy. The application of the proposed comprehensive therapy aimed at preventing menstrual function abnormalities in girls with autoimmune thyroiditis, lead to a normalization of hormonal homeostasis and psycho-emotional state indicators within three months in 81.13% of girls, and within six months – in 78% of girls.

The results of the study allow us to propose the application of comprehensive therapy that includes a floral drug of soft dopaminergic action, a compound containing GABAergic substances and GABA cofactors, cyclical vitamin therapy for prophylaxis of menstrual function abnormalities in adolescent girls with autoimmune thyroiditis, and to recommend its introduction at gynecological treatment and prevention facilities.

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

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Бачинська І.В., Гаврилова І.В. Особливості становлення менструальної функції у дівчат з патологією щитоподібної залози. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. № 55. С. 29–32.

2. Татарчук Т.Ф., Зелинская Н.Б., Бачинская И.В. Антитканевые аутоантитела у девочек препубертатного и пубертатного периода, страдающих аутоиммунным тиреоидитом. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. № 62. С. 231–233.

3. Бачинська І.В. Аутоімунний тиреоїдит як впливовий фактор становлення репродуктивної функції дівчат в пубертатний період. *Український*

журнал дитячої ендокринології. 2016. № 19. С. 18–23.

4. Бачинська І.В. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат підлітків, хворих на аутоімунний тиреоїдит. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 5 (31). С. 60–64.

5. Формирование аутоиммунного поражения яичников в пубертатном периоде / Т.Ф. Татарчук, Н.Ф. Захаренко, Н.В. Косей, И.В. Бачинская. *Georgian Medical News*. 2018. Vol. 6, Iss. 279. P. 49–56.

6. Калугіна Л.В., Бачинська І.В., Яроцька Н.В. Дофамінергічні препарати для профілактики порушень менструальної функції в дівчат із аутоімунним тиреоїдитом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 43. С. 32–37.

7. Татарчук Т.Ф., Зелинская Н.Б., Бачинская И.В. Становление репродуктивной функции у девочек с аутоиммунным тиреоидитом. Матеріали наукового симпозіуму «Фізіологія і патологія становлення репродуктивної системи», 22 травня 2013 р., м. Харків. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2013. № 2. С. 75–76.

8. Бачинская И.В., Янович Л.Е. 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. С. 44–45.

9. Tatarchuk T.F., Bachynska I.V. Anti-tissue autoantibodies in pre-pubertal and pubertal girls with autoimmune thyroiditis. Congress abstracts of World Congress RCOG. 2013. Vol. 1. P. 52–53.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів	14
Вступ.....	15
Розділ 1 Сучасний погляд на особливості формування репродуктивної системи дівчат із автоімунним тиреоїдитом.....	21
1.1 Перебіг пубертатного періоду у здорових дівчат та дівчат із автоімунним тиреоїдитом, сучасний погляд на особливості фізичного та психоемоційного розвитку.....	21
1.2 Сучасний погляд на особливості статевого розвитку	26
1.3 Особливості порушення менструальної функції у здорових дівчат та дівчат з автоімунним тиреоїдитом	30
Розділ 2 Матеріал та методи дослідження.....	39
2.1 Матеріал дослідження.....	39
2.2 Методи дослідження	41
Розділ 3 Клінічна характеристика обстежених дівчат	46
Розділ 4 Особливості фізичного, статевого розвитку та психоемоційного стану обстежених дівчат.....	57
4.1 Основні показники фізичного розвитку дівчат із автоімунним тиреоїдитом	57
4.2 Характер статевого дозрівання дівчат із автоімунним тиреоїдитом	62
4.3 Особливості психоемоційного стану дівчат обстежених груп.....	67
Розділ 5 Характер становлення менструальної функції у дівчат з автоімунним тиреоїдитом	74
Розділ 6 Гормональний гомеостаз та ехографічні особливості органів малого таза у обстежених дівчат.....	85
6.1 Особливості гормонального гомеостазу дівчат обстежених груп	86
6.2 Ехографічні показники органів малого таза у обстежених дівчат..	106
Розділ 7 Вивчення взаємозв'язку автоімунного ураження щитовидної залози та функціонального стану яєчників.....	116

7.1 Антиоваріальні антитіла та гормональний гомеостаз у дівчат обстежених груп.....	116
7.2 Дослідження взаємозв'язку автоімунного ураження щитоподібної залози з особливостями гормонального гомеостазу та ультразвуковими параметрами яєчників у дівчат з автоімунним тиреоїдитом	124
Розділ 8 Розробка алгоритму спостереження, прогнозування ризиків розвитку порушень менструальної функції та комплексу профілактичних заходів у дівчат з автоімунним тиреоїдитом	128
8.1 Математична модель прогнозування ризику розвитку порушень менструальної функції у дівчат, хворих на автоімунний тиреоїдит.....	128
8.2 Алгоритм спостереження та комплекс диференційованої профілактичної терапії для запобігання порушення менструальної функції у дівчат з автоімунним тиреоїдитом.....	136
Аналіз і узагальнення отриманих результатів.....	150
Висновки	160
Практичні рекомендації.....	162
Список використаних джерел	169
Додаток А.....	183

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
ДТМ	– довжина тіла матки
ДШМ	– довжина шийки матки
ШТМ	– ширина тіла матки
ПЗРМ	– передньо-задній розмір матки
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

ВСТУП

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 % [3, 15, 26, 27, 63, 62]. 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 [2, 35].

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 [26, 94, 178]. Існує точка зору, що автоімунні тиреопатії можуть сприяти формуванню автоімунного ураження інших ендокринних органів, в тому числі автоімунної патології репродуктивної системи [29, 167, 195].

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 [109, 116]. 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 [140, 151]. Серед жінок із АІТ та еутиреозом реєструється вищий відсоток непліддя, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), невдалих спроб екстракорпорального запліднення та невиношування вагітності [148, 177].

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 [146, 194].

Своєчасне виявлення прихованих форм гіпотиреозу на тлі автоімунного тиреоїдиту та адекватне лікування дисфункції щитоподібної залози саме в пубертатний період дозволить вчасно нормалізувати зміни гормонального гомеостазу, запобігти формуванню патологічних уражень статевих органів у дівчат, чим буде сприяти покращенню репродуктивного здоров'я.

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 184 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ДІВЧАТ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

1.1 Перебіг пубертатного періоду в здорових дівчат та дівчат із автоімунним тиреоїдитом, сучасний погляд на особливості фізичного та психоемоційного розвитку

Репродуктивне здоров'я жінки є необхідною умовою розвитку сучасного суспільства, збереження його соціально-економічного потенціалу та людських ресурсів. Жіноча репродуктивна система є чітко організованою, зі взаємопов'язаними структурними та функціональними елементами, підпорядкованими різним рівням регуляції. Весь каскад процесів, необхідних для дозрівання фолікула, овуляції, запліднення, функціонування жовтого тіла, підготовки ендометрія до імплантації, а також успішного продовження вагітності залежить від злагодженого функціонування складної нейроендокринної системи, куди входять жіночі статеві органи, ЩЗ, надниркові залози та вищі регуляторні центри (гіпоталамус, гіпофіз і центральна нервова система). Порушення функціонування будь-якої з цих ланок може призвести до розладу функціонування всієї репродуктивної системи жінки, яка забезпечує реалізацію генеративної функції [26, 55, 93].

З одного боку, оптимальні параметри фізичного та статевого розвитку є основою формування репродуктивного потенціалу індивідуума, що дозволяє прогнозувати демографічні процеси на популяційному рівні та вживати профілактичні заходи у випадку порушень. З іншого – взаємозалежність фізичного та статевого розвитку значною мірою зумовлюють психічний та емоційний статус індивідуума, що є предметом дослідження багатьох спеціалістів.

Період статевого дозрівання включає в себе препубертатний, пубертатний

і підлітковий період і характеризується активацією статевих залоз, швидким соматичним розвитком. Статеве дозрівання, згідно із сучасними уявленнями починається в 9–11 років – це початок пубертатного періоду, коли відбуваються якісні зміни гормональної сфери дівчаток: підвищується рівень кортизолу й основних метаболітів тестостерону, які стимулюють анаболічні процеси в препубертатному та ранньому пубертатному віці, посилюється секреція гонадотропінів, під впливом яких підвищується продукція статевих гормонів яєчникам. Клінічно цей період характеризується «стрибком» росту, наростанням маси тіла, ростом кісток таза, послідовною появою та розвитком вторинних статевих ознак (ВСО) і закінчується настанням *menarche* [26, 28, 84, 93].

Власне пубертатний період поділяється на «препубертатний період», який триває 2–4 роки від початку розвитку грудних залоз (*thelarche*) до появи першої менструації (*menarche*), I фаза пубертатного періоду або, якій триває протягом двох років від *menarche* та II фаза пубертатного періоду – від 2 років від *menarche* до статевої зрілості. Згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ (1978), підлітковий період варто контролювати від початку статевого дозрівання до настання фізіологічної зрілості, тобто з 10 до 19 років.

Наприкінці пубертатного періоду встановлюється циклічний ритм виділення гонадотропінів, формується овуляторний менструальний цикл, а основні розміри тіла та функціональні параметри добігають дефінітивних вершин, тому їх можна розглядати як інтегральні показники індивідуального здоров'я. Пубертатний період виступає у вигляді природної функціональної проби навантаження, зумовленої як потужною вегетативною, ендокринною та імунною перебудовою на тлі фізіологічного ростового стрибка, *menarche* і пубертатного дозрівання, так і можливими серйозними порушеннями психосоціальної адаптації, тому частота захворюваності підлітків істотно вища, ніж у дітей і дорослих. В цей час формуються численні транзиторні функціональні розлади, і стають явними всі раніше приховані органічні дефекти здоров'я.

Лабільність гомеостазу в пубертатному періоді призводить до почастищення нервових і ендокринних розладів, зниження адаптації до впливу зовнішнього середовища. Після завершення статевого дозрівання клінічна симптоматика зникає або зменшується.

Згідно з останніми даними, в статевому дозріванні підлітків відбулися істотні зміни – значно знизився вік настання пубертату. Вік *menarche* в країнах Центральної Європи та США в останні 100 років кожне десятиліття знижується на 2–3 місяці, що особливо помітно в останні 50 років [34].

Зміни в соціальній сфері, негативний екологічний вплив обумовили формування двох полярних за ознаками перебігу пубертату груп підлітків. З одного боку, це група, що має більш-менш виражену тенденцію до раннього активного пубертату і статевої соціалізації, і яка з кожним роком стає все меншою. Інший полюс становлять діти з ретардацією (затримкою) статевого та психосексуального розвитку. Прискорений і вповільнений статевий розвиток спостерігався й раніше, однак сьогодні зросло число малодиференційованих конституціональних форм, не обумовлених конкретними органічними причинами [70]. У цілому кількість дітей із нормальним перебігом пубертатного розвитку в популяції зменшилася. У сучасній популяції школярів, за даними низки авторів, збільшується відсоток дівчат, які відстають за біологічним віком від календарного. Так, серед 14-річних дівчат таких 32 %, серед 16-річних – 25 %, серед 18-річних – 22 %. Також існують численні дослідження, які вказують, що до 14–17 років, коли в цілому завершується формування організму майбутньої матері, і підлітки переходять у репродуктивний період життя, практично в кожній десятій дівчині спостерігається дисгармонійний розвиток, у кожній четвертій – порушення формування скелета, в 14 % – артеріальна гіпертензія [73]. Проведений поглиблений аналіз взаємозв'язку гармонійності фізичного розвитку й комплексної оцінки здоров'я показав, що серед дівчат пубертатного віку в 54 % випадків дисгармонійний фізичний розвиток поєднується з відхиленнями в стані здоров'я. Це є несприятливою прогностичною ознакою стосовно

подальшого погіршення фізичного розвитку й репродуктивного здоров'я [2, 27, 73].

Проте однозначної думки про перебіг пубертатного періоду в дівчат із АІТ немає. Переважно порушення перебігу пубертату в дівчат із АІТ розглядають з позиції порушення функції ЩЗ. Неоднозначні зміни рівня гонадотропних гормонів при первинному гіпотиреозі пояснюють різні клінічні варіанти їхнього статевого дозрівання – від вираженого гіпогонадізму до прискороного пубертату [116, 138, 149, 178]. Особливо різкі відхилення в репродуктивній системі виявляються при порушенні функції ЩЗ в дитячому віці. Для таких дітей характерна затримка росту та відсутність його пубертатного стрибка [109].

За даними досліджень, в дівчат пубертатного віку з АІТ достовірно вище, ніж у групі з дифузним зобом та групі здорових дітей виявлялося підвищення рівнів лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (Прл), тестостерону (Т), частіше відзначались порушення менструального циклу (МЦ), дисфункція яєчників, кістозна дегенерація яєчників, ановуляторні МЦ [5, 89, 109, 148, 177].

Дані про особливості фізичного розвитку (ФР) дівчат на тлі АІТ досить різноманітні. В літературних джерелах інформація про ФР дівчат із АІТ обмежена та суперечлива. Переважна більшість дослідників вказує на зв'язок порушення функції ЩЗ з наявністю затримки ФР або його випередження. Вплив саме аутоімунного компонента на особливості ФР дівчат досліджений недостатньо. Зокрема [214] у своєму дослідженні відзначають, що порушення ФР залежали від строків маніфестації та важкості порушення функції ЩЗ на тлі АІТ. Так, у дітей від 1 до 3 років з явними ознаками гіпотиреозу відмічалась виражена затримка росту. В більш старших дітей одночасно зі скаргами, характерними для гіпотиреозу, також могла спостерігатись затримка росту поряд із затримкою статевого розвитку, а іноді і з передчасним статевим розвитком. У підлітків на перший план виходили скарги на зниження академічної успішності, затримку кісткового дозрівання, затримку статевого розвитку. У своєму дослідженні de Vries et al. відмічали, що в третини дітей із

безсимптомним перебігом АІТ не було виявлено значних розбіжностей в антропометричних даних у порівнянні з дітьми без автоімунної патології ЩЗ [115]. Так, багато дослідників інформують про затримку фізичного та статевого розвитку на тлі гіпотиреозу, в той же час існують дані про передчасний статевий розвиток у дівчат із гіпофункцією ЩЗ [110, 149].

Дослідники з Білорусі відзначають, що ФР, темпи розвитку ВСО у дівчат із АІТ є вищими, ніж у дівчат із дифузним зобом та в дівчат контрольної групи. Водночас, за їхніми даними, в 66,7 % дівчат із АІТ відмічається дисгармонійний ФР [5, 18].

Як відзначав у своєму дослідженні Sari, 7,4 % дітей із АІТ мали затримку росту [178]. Разом із тим велика кількість науковців наводить дані, що переважна більшість дівчат із АІТ може не відрізнятися від однолітків за фізичним розвитком. Водночас Liliana R Santos у своєму дослідженні пояснює, що затримка лінійного росту без явної причини може бути одним із початкових проявів АІТ. А затримка росту з тенденцією до підвищення ваги може спостерігатися внаслідок тривалого впливу гіпотиреозу, проте в більшості дівчат АІТ виявляється в стані еутиреозу [137, 185].

На противагу вищезгаданим дослідженням, не було виявлено різниці в рості, темпах росту та темпах кісткового дозрівання серед 36 дітей із довготривалим субклінічним гіпотиреозом: отримані дані відповідали віковим параметрам та нічим не відрізнялись від дітей групи контролю, зіставної за віком [152]. Окрім того, не було зареєстровано змін у темпах росту серед великої когорти дітей із ідіопатичним чи неявно вираженим субклінічним гіпотиреозом протягом 2 років спостереження [171, 184, 185].

З іншого боку, у підлітковому віці відбуваються серйозні фізіологічні та психологічні зміни, а супутні проблеми часто призводять до емоційних порушень, нервово-психічних розладів і стресів [4, 53, 88]. Так, результати роботи Ott J, Promberger R, Kober F показали, що навіть АІТ в еутиреоїдному стані може бути причиною погіршення якості життя пацієнтів, підвищення рівня депресії та тривоги [136]. У дослідженні Mehmet Muhittin Yalcin [146]

було відмічено, що в хворих на АІТ у стані еутиреозу в порівнянні з контрольною групою за даними оцінки опитувальника Бека спостерігається підвищення рівня депресії (7,5 проти 5,0, $p=0,008$) та рівня тривоги (9,50 проти 5,0, $p=0,021$). За даними опитувальника SF-36, фізичне функціонування (26,0 (20,0–28,0) проти 29,0 (26,0–30,0), $p=0,038$), загальне здоров'я (16,4 (13,4–20,4) проти 19,4 (16,3–21,2), $p=0,026$) та ментальний стан (20,5 (16,0–23,0) проти 23,0 (21,0–25,0), $p=0,001$) були нижчими в групі з АІТ, ніж у контрольній групі. Цікавим є той факт, що не було знайдено значущої різниці в показниках рівня депресії та тривоги за опитувальником SF-36 при порівнянні показників груп пацієток із АІТ, які отримували терапію левотироксином та без корекції тиреоїдного статусу. Дослідники дійшли висновку, що саме автоімунні процеси в ЩЗ можуть впливати на психоемоційний стан в еутиреоїдних хворих із АІТ [146, 194].

1.2 Сучасний погляд на особливості статевого розвитку

Своєчасний статевий розвиток – результат злагодженої роботи функціональної нейроендокринної системи, і перш за все – гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вісі. Перебіг статевого розвитку залежить від багатьох факторів, як-от екстрагенітальні захворювання матері, патологічний перебіг антенатального періоду, інфекційні та хронічні соматичні захворювання дівчинки, стрес, ендокринопатії, в тому числі порушення функції ЩЗ [14, 16, 26, 44, 67, 84, 113, 118].

Становлення функції репродуктивної системи об'єктивно відображають вік, вірна послідовність та темпи розвитку ВСО, вік настання *menarche*. Рівень статевого розвитку дівчат, який позначається формулою $MaPAxMe$, що включає такі показники – розвиток молочних залоз (Ma), лонне оволосіння (P), пахвове оволосіння (Ax) і вік *menarche* (Me), оцінюється за шкалою J. M. Tanner (1962) і Л. Г. Тумилович (1975) [82, 186]. Нормальним індивідуальним розвитком є послідовний розвиток від I до IV стадії без відхилення більш ніж

на один рівень між всіма ознаками. На момент настання menarche дівчата переважно мають III стадію за Таннером. Для правильного перебігу пубертату важлива правильна послідовність виникнення ВСО: спершу з'являються молочні залози, лонне овоłosіння, пахвовe овоłosіння, а тоді – менструація [42, 44]. Вважається, що «критична маса тіла» – 44–47 кг маси тіла та 22–28 % жирової тканини – є пусковим механізмом menarche [26, 52, 69, 83].

Середній вік настання menarche в Україні, за даними дослідників, різниться: для дівчат у місті він складає 12,5 років, у сільській місцевості – 13 років, що відповідає параметрам розвинених країн (12,4–12,7 року) [26, 41].

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню зв'язку тиреоїдної та репродуктивної систем, ці питання залишаються актуальними і досі [2, 6, 31, 37, 62]. Переважна більшість досліджень із вивчення стану репродуктивної системи при тиреопатіях стосується в основному жінок [55, 60, 69, 77, 98, 165, 166, 198, 200].

Становлення статевого дозрівання в дівчат із АІТ розцінюється, в першу чергу, в залежності від ступеню порушення функції ЩЗ. Незважаючи на численні дослідження, дані лишаються суперечливими [164]. Так, у багатьох дослідженнях дітей та підлітків із гіпотиреозом лише відзначається, що в дівчат на тлі АІТ може виявлятися тенденція до затримки пубертату, проте одночасно існують дані щодо передчасного статевого розвитку, який може проявлятися у дівчат збільшенням молочних залоз та навіть кров'яними виділеннями [133, 149, 205].

За даними науковців, порушення статевого розвитку та дисфункція яєчників зустрічається при гіпотиреозі в 2–2,5 рази частіше, ніж при еутиреоїдному зобі [12, 137].

Отримані дані про вплив тиреоїдної дисфункції на перебіг пубертату та становлення МФ у дівчат [123, 155, 157] свідчать про тісний зв'язок між тиреоїдною та репродуктивною системою та про вагомий внесок порушення тиреоїдного гомеостазу в розлади статевого дозрівання та формування репродуктивної функції, починаючи з пубертатного періоду. Отже, проблема

корекції тиреоїдного стану та перебігу АІТ турбує не тільки ендокринологів, а й гінекологів, педіатрів та психологів [49, 71, 112].

Існує достатня кількість досліджень, що стосуються перебігу АІТ протягом пубертатного періоду. Так, у невеликої кількості дівчат АІТ маніфестує на перших етапах захворювання з гіпертиреоїдної стадії, т. зв. «хашитоксикозу», причиною якого є деструкція тироцитів, що призводить до вивільнення надмірної кількості периферичних тиреоїдних гормонів [28, 56, 169]. Тиреотоксична фаза АІТ короткотривала, в подальшому виникає еутиреоз із можливим поступовим переходом у гіпотиреоз через фазу його субклінічного перебігу [109].

Існує думка, що в хворих на АІТ зниження периферичних тиреоїдних гормонів складає 3–5 % на рік [109, 134]. АІТ може довгий час перебігати безсимптомно, і тільки розвиток гіпотиреозу може підштовхнути до подальшого обстеження і діагностування АІТ [185, 203].

Дослідження останніх часів показали, що приблизно в 25 % хворих із АІТ у стадії гіпотиреозу може спонтанно відновитися функція ЩЗ [206]. Але деякі дослідники вважають, що під час морфологічної еволюції автоімунного процесу при АІТ функція ЩЗ зазнає стадійних змін і практично обов'язково завершується гіпотиреозом [97, 144, 159]. Водночас вони відмічають, що серед пацієнтів із АІТ переважають хворі з субклінічними (40, 5%) і маніфестними (36,5 %) формами гіпотиреозу [134].

Хоча в певній кількості пацієнтів гіпотиреоз розвивається поступово – протягом місяців або років, у більшості дітей, яким було поставлено діагноз еутиреоз, він зберігся [192]. Через декілька років приблизно половина дітей із субклінічним гіпотиреозом повертається до еутиреозу, в той час як в іншій половині розвивається клінічний гіпотиреоз. Радетті і співавтори в мультицентровому дослідженні вивчали довгострокові дані щодо дітей із еутиреозом, які страждають на АІТ, і виявили, що в 64,8 % дітей зберігся еутиреоз, у 9,5 % відмічалася прогресія до гіпотиреозу, а в 25,7 % – до клінічного гіпотиреозу через 5 років [192].

За даними іншого проспективного дослідження [134], в яке було включено 98 дітей із гіпертрофічною формою АІТ, за час дослідження протягом 2 років із 24 дітей у стані еутиреозу в 3 розвинувся гіпотиреоз, у 4 – субклінічний гіпотиреоз, із 32 пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом 7 перейшли в стадію еутиреозу, в 4 розвинувся гіпотиреоз. У всіх 42 дітей із гіпотиреозом, що отримували лікування левотироксином, за час спостереження функція ЩЗ не змінилась. Враховуючи результати, за якими з 56 пацієнтів без порушення функції ЩЗ тільки в 7 (12,5 %) протягом 2 років розвинувся гіпотиреоз, автори роблять висновки про доцільність саме динамічного спостереження дітей із АІТ у стані еутиреозу та субклінічного гіпотиреозу з метою раннього виявлення гіпотиреозу для попередження його негативного впливу на ріст і статевий розвиток.

Існує й інша точка зору, яка вказує на те, що окремі твердження про схильність дитячого АІТ до спонтанноговилікування та/або тривалої ремісії не вважаються загально визнаними. До початку репродуктивного періоду функція ЩЗ при АІТ не схильна до поліпшення. Більше того, на тлі настання вагітності, при невиявленому (а тому й нелікованому) АІТ стан так званої безсимптомної гіпотироксинемії найчастіше прогресує. Все це негативно впливає не лише на стан здоров'я самої вагітної, а й о на функції фетоплацентарного комплексу та органогенез майбутньої дитини. Тому безперервна гормональна терапія АІТ, розпочата в дівчини ще в підлітковому віці, захистить від цих наслідків саме в перші тижні вагітності [59].

Отже, дані про перебіг статевого дозрівання дівчат із АІТ за різних типів порушення функції ЩЗ є різноманітними. Але в будь-якому разі саме в пубертатному періоді тиреоїдні гормони активно впливають на організм, стимулюючи спільно зі статевими стероїдами завершення фізичної, статевої і психічної диференціації і сприяючи встановленню в жіночому організмі нормального двофазного МЦ [11, 70, 74, 181, 207].

Рання діагностика і лікування порушень функції ЩЗ в період статевого дозрівання може забезпечити нормалізацію порушеного гормонального

гомеостазу, дозволить знизити частоту ускладнень та попередити виникнення ПМФ у дівчат із настанням фертильного віку, і, як наслідок – зберегти їхнє репродуктивне здоров'я та забезпечити репродуктивну функцію.

1.3 Особливості порушення менструальної функції в здорових дівчат та дівчат з автоімунним тиреоїдитом

Відомо, що менструальна функція (МФ) є інтегральним показником не тільки функціонального стану та зрілості репродуктивної системи, але й організму загалом. Висока частота ПМФ в пубертатному періоді зумовлена особливою вразливістю гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи внаслідок її незрілості та підвищеної чутливості до багатьох екзо- та ендогенних подразників, [23, 26, 31, 64, 83, 89, 93]. Багато дослідників відносять вік menarche до одного з маркерів порушень становлення репродуктивної системи [43]. В середньому вік настання menarche коливається від 12 до 14 років. Menarche до 10 років визначається як ранній статевий розвиток, пізнє menarche (після 15 років) свідчить про затримку статевого дозрівання [26, 83, 77]. Останніми часами відмічена тенденція до зменшення віку настання menarche.

Існують дані про те, що в 12 % дівчат-підлітків під час профілактичних оглядів виявляються різні гінекологічні захворювання та порушення статевого розвитку. В свою чергу, ПМФ становлять приблизно 60 % випадків загальної кількості звернень до дитячого гінеколога. Така велика частота ПМФ обумовлена тим, що протягом перших двох років після menarche від 55 до 90 % циклів (за даними різних авторів) є ановуляторними, до 5-го року після menarche такі цикли становлять менше 20 %, тобто механізми овуляції в яєчниках у дівчат-підлітків залишаються нестабільними та незрілими [26, 36, 73].

Згідно з результатами досліджень, у 15–18 річних пацієнток рецидиви пубертатної маткової кровотечі (ПМК) виявляли частіше, ніж у дівчат 10–14 років (22,3 % проти 12,7 % відповідно). При вивченні ПМК за наявності

екстрагенітальної патології встановлено, що у 89 % дівчат-підлітків кровотеча виникає на тлі обтяженої спадковості і при несприятливому преморбідному фоні, у 82 % хворих – на тлі залізодефіцитної анемії і порушень у системах згортання і протизгортання крові [35].

З огляду на те, що переважна більшість хворих на АІТ – це жінки, початок та пік захворювання припадає саме на препубертатний та пубертатний період, коли відбувається становлення репродуктивної функції дівчат, формування регулярного МЦ як запорука майбутнього материнства, питання впливу АІТ на перебіг пубертатного періоду викликають жваве зацікавлення. На жаль, вплив АІТ на формування репродуктивного здоров'я дівчат вивчений недостатньо. Адже відомо, що навіть мінімальна тиреоїдна недостатність, що виникає через АІТ у дітей, несприятливо впливає на їх фізичний і статевий розвиток, ментальні функції, імунітет і стан багатьох інших систем підростаючого організму дитини, майбутньої молодої жінки [99, 100].

Як і інші автоімунні порушення, АІТ розглядають як наслідок взаємодії генетичної схильності й впливу чинників навколишнього середовища, що надалі модифікуються під впливом таких ендогенних факторів, як вік і рівень секреції статевих гормонів [11, 28, 107, 190, 201, 213]. Підвищена частота виникнення АІТ у жінок свідчить про можливий зв'язок між генами Х-хромосоми і розвитком автоімунного процесу [54, 58, 126, 132, 162, 172].

АІТ має тенденцію проявлятися у вигляді сімейних форм хвороби. Так, спостереження за різнояйцевими близнюками свідчить про одночасне виникнення в них АІТ у 3–9 % випадків, а в однояйцевих близнюків – у 30–60 % випадків. Останній факт є переконливим доказом наявності генетичного фону для розвитку АІТ. Крім того, спостерігається поєднання АІТ у межах однієї сім'ї з іншими автоімунними захворюваннями – перніціозною анемією, автоімунним первинним гіпокортицизмом, хронічним активним гепатитом, цукровим діабетом 1-го типу, вітиліго, синдромом Шегрена, хворобою Грейвса, целіакією, ревматоїдним артритом тощо [1, 19, 111, 135, 188].

Так, у дослідженні Wasniewska і співавт., серед 608 осіб з АІТ частота

«родинних» форм у першому ступені споріднення складала 31,6 % [202]. За даними Tuhan частота виникнення АІТ в родинах складала 47,5 % [111].

При порівняльному аналізі статеві-вікових та клініко-лабораторних характеристик пацієнтів із автоімунними захворюваннями ЩЗ було визначено, що в кожного третього пацієнта є обтяжений сімейний анамнез щодо захворювання ЩЗ: серед осіб із дифузним токсичним зобом – 30 %, із АІТ – 44 % [79].

Відомо, що основною причиною розладів репродуктивної системи при зниженні функцій ЩЗ є порушення моноамінергічного контролю за секрецією люліберину гіпоталамусом і пошкодження механізмів позитивного зворотного зв'язку між яєчниками та гіпофізом. Встановлено, що тиреоїдні гормони пригнічують секрецію пролактину, проте стимулюють його накопичення в гіпофізі, впливають на оцити, а саме на гранульозні клітини. Зниження функції ЩЗ викликає посилення секреції ТРГ, який регулює продукцію ТТГ та Прл [77, 151, 166, 198]. Прл пригнічує секрецію тироксину (Т4) та посилює його конверсію у трийодтиронін (Т3). За умов підвищеного вмісту Прл порушується циклічність виділення ЛГ, знижується секреція прогестерону в яєчниках та блокується вплив гонадотропінів на яєчники. Підвищений рівень Прл впливає на овуляцію та призводить до порушення МФ в жінок [13, 25, 68, 103, 114, 180, 209].

Варто відмітити, що виявлений безпосередній вплив гормонів ЩЗ на жіночі репродуктивні органи на рівні рецепторів [155, 204]. Так, виявлено наявність рецепторів до ТТГ та Т3 в яєчнику, що свідчить про безпосередній вплив тиреоїдної дисфункції на стероїдогенез, овуляцію, функцію жовтого тіла [173]. Доведено, що тиреоїдні гормони діють односпрямовано із ФСГ, стимулюючи функцію гранульозних клітин, секрецію прогестерону, естрадіолу жовтим тілом, впливають на здатність ооцитів до запліднення, якість та життєздатність ембріонів [191]. Визначено вплив тиреоїдної дисфункції на синтез глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС) при збільшенні чи зменшенні вмісту тиреоїдних гормонів [183]. Отже, порушення балансу

тиреоїдних гормонів може змінювати концентрацію активних стероїдів всередині кліток-мішеней гіпоталамуса та гіпофіза, порушувати механізм позитивних і негативних зворотних зв'язків та призводити до порушення менструальної та репродуктивної функції в жінок із тиреопатіями. Так, при гіпотиреозі відбувається істотне зниження рівня ГЗСС, що приводить до зменшення рівня загального тестостерону й естрадіолу, підвищення вмісту біологічно активного тестостерону. Рівень метаболічного кліренсу естрадіолу знижується, що також є наслідком порушеного біосинтезу і периферичного метаболізму.

Не менш значущим є вплив статевих гормонів на функціональний стан тиреоїдної системи. Виявлено наявність рецепторів до андрогенів, естрогенів та прогестерону у ЩЗ [213]. Визначено зміну стану тиреоїдної системи під час вагітності, лактації, в жінок протягом МЦ, в жінок, що страждають на аномальні маткові кровотечі (АМК), у дівчат в період статевого дозрівання. Доведено різноспрямовану дію андрогенів та естрогенів на продукцію тироксин-зв'язуючого глобуліну (ТЗГ). Так, андрогени зменшують рівень ТЗГ, а гіперестрогенія, навпаки, його підвищує, що приводить до зменшення кількості вільних гормонів та сприяє непрямій стимуляції ЩЗ. Крім того, естрогени підвищують чутливість тиреотрофів гіпофіза до ТРГ. Тому при підвищеній продукції естрогенів може виникати посилення активності тиреотрофів, що призводить до збільшення активності ЩЗ. При тривалій гіпоестрогенії знижується чутливість тиреотрофів до ТРГ, що може бути одним із варіантів розвитку вторинного гіпотиреозу при гіпоестрогенних станах, як-от гіпогонадотропна аменорея, синдром резистентних яєчників, синдром виснажених яєчників та ін.

Відомо, що первинний гіпотиреоз супроводжується порушенням МЦ як за типом гіпоменструального синдрому ГМС або аменореї, так і поліменореї [38, 57, 99, 117], доволі часто виявляється синдром галактореї-аменореї, а порушення репродуктивної функції відмічаються навіть за регулярного МЦ [108]. Тривалий АІТ призводить до відсутності овуляції, що може бути

причиною непліддя [29, 46, 58, 59, 98]. Доведено, що за умов відсутності клінічних ознак тиреоїдної дисфункції субклінічний гіпотиреоз також може стати причиною ПМФ та безпліддя [21, 29, 131]. В таких жінок спостерігається високий ризик невиношування вагітності, порушень розвитку плода, акушерських ускладнень [3, 77, 182]. Відомий зв'язок між патологією ЩЗ та впливом на формування гіперпластичних процесів ендометрія, розвиток ендометріозу [15, 29, 77, 208].

Існують дані, що автоімунні захворювання ЩЗ можуть поєднуватись із автоімунним пошкодженням інших органів, в тому числі й репродуктивної системи [102, 105, 106, 163, 211]. Найчастіше антитіла до ЩЗ виявляють у жінок із безпліддям та ендометріозом. Встановлено, що майже в третини жінок із передчасною недостатністю яєчників (ПНЯ) присутня автоімунна патологія ЩЗ [96, 104, 150, 161, 193]. Крім того, відзначено високу частоту виявлення антитіл до ЩЗ в жінок із низькою якістю ооцитів і ембріонів, невдалими спробами застосування допоміжних репродуктивних технологій [120, 128, 130, 141, 143, 160, 196].

Так, за даними дослідження Ulrich J, Goerges J et al [142], серед жінок із АІТ та еутиреозом реєструється вищий відсоток непліддя, СПКЯ, невдалих спроб ЕКЗ та невиношування вагітності. За даними дослідження антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО) в жінок із СПКЯ, в пацієток із цим захворюванням виявлено вірогідно значно вищу наявність АІТ в порівнянні з контрольною групою жінок без СПКЯ, до того ж, жінки з СПКЯ мали підвищений індекс НОМА та вдвічі більший індекс ЛГ/ФСГ. Багато дослідників відмічають співіснування автоімунної патології ЩЗ та СПКЯ [95, 119, 122, 139, 142, 168, 195, 199, 210], навіть піднімається питання про автоімунний генез виникнення СПКЯ [158].

Проте в літературі недостатньо висвітлені порушення МЦ саме на тлі АІТ, дані з цього питання різняться. Дослідження [55] у дівчат 14–19 років із захворюваннями ЩЗ уточнює характер ПМФ в залежності від функції ЩЗ. З'ясовано, що розлади МФ в дівчат-підлітків із тиреопатіями виникають на тлі

порушення продукції гонадотропних гормонів і ПрЛ та мають свої особливості. Так, при гіпотиреозі у 66,7 % осіб відмічено ГМС, у 33,3 % – гіперполіменорею, при гіпертиреозі у 39,5 % дівчат виявлено ГМС та у 60,5 % – гіперполіменорею, при еутиреозі в 72,9 % осіб визначено ГМС та у 27,1 % – гіперполіменорею.

Останні дослідження продемонстрували, що в дівчат із АІТ в еутиреоїдному стані відмічаються порушення гормонального гомеостазу та зміни МФ. У дослідженні Mohd Ashraf Ganie та співавторів була виявлена значна більшість дівчат із ознаками СПКЯ (46,8 % проти 4,3 %, $p=0,001$) при обстеженні дівчат з АІТ в стані еутиреозу проти дівчат без патології ЩЗ, що супроводжувалось зменшенням кількості МЦ протягом року ($8,4\pm 3,5$ в групі з АІТ проти $10,1\pm 1,4$ в групі без патології ЩЗ, $p=0,001$) [140].

Отже, дослідження особливостей становлення МЦ, характер ПМФ у дівчат-підлітків на тлі АІТ залишається актуальною проблемою [90, 91, 92]. Профілактика та рання діагностика порушень становлення МФ забезпечить максимальну компенсацію нейроендокринних розладів, зменшить частоту ускладнень та важких форм ПМФ в дівчат із АІТ, чим зможе запобігти порушенню репродуктивної функції дівчат в майбутньому.

Загальноприйнятною практикою вважається оцінка ступеня статевої зрілості та функціонального стану репродуктивної системи за даними ехографії [22, 30, 40, 85].

Для правильної інтерпретації отриманих результатів необхідно мати вичерпне уявлення про вікові особливості внутрішніх статевих органів у здорових підлітків та дівчат із ПМФ. Адже відомо, що вік, ступінь статевого розвитку, «менструальний вік» – тривалість часу після menarche можуть обумовлювати ступінь зрілості внутрішніх статевих органів та спричиняти значні розбіжності в оцінці отриманих ехографічних даних.

Відомо, що в процесі статевого дозрівання розміри тіла матки значно змінюються, збільшується не тільки повздовжній розмір, але й ширина та передньо-задній розмір матки, формується кут між тілом та шийкою матки. Зазначені зміни забезпечують характерні перетворення форми матки від

циліндричної до грушоподібної, що притаманно дівчатам при завершенні статевого дозрівання. Яєчники також значно змінюються протягом статевого розвитку. За даними авторів [40] у дитячому віці вони розташовані високо біля стінок таза і мають веретеноподібну форму, в препубертатному віці вони спускаються до тіла матки і розташовані на рівні маткових кутів, при досягненні статевої зрілості – на рівні внутрішнього вічка шийки матки, змінюється їх форма, вони стають овоїдними.

Варто відмітити, що збільшення об'єму яєчників (ОЯ) залежить і від числа, і від розмірів фолікулів. В препубертатному віці діаметр фолікулів невеликий і дорівнює 2–5 мм [22, 40]. Кількість фолікулів і їхній розмір збільшуються з наближенням та початком менархе. Яєчник в цей період має мультифолікулярну структуру, що для даного вікового періоду є фізіологічною нормою. З настанням овуляційних МЦ в яєчнику формується домінуючий фолікул.

В сучасній літературі немає достатніх даних про ехографічні особливості органів малого таза підлітків із АІТ, переважна більшість публікацій стосується жінок репродуктивного віку. Водночас у літературі відзначений чіткий зв'язок між наявністю АІТ та вірогідністю формування автоімунного оофориту. Згідно із сучасними уявленнями, автоімунний оофорит прийнято вважати одним із основних факторів, що сприяють розвитку первинної яєчкової недостатності [147, 153, 154, 167, 197]. Вважається, що автоімунний оофорит може бути причиною гіпергонадотропної недостатності яєчників у 43–69 % випадків та нормогонадотропної – в 19,2–31,5 % [1].

В літературі існують дані про зміни ехографічних параметрів яєчників лише в дорослих жінок на тлі автоімунного оофориту, але вони різняться та часом навіть суперечливі. Так, за даними одного з досліджень, не було виявлено значимих змін в ОЯ у жінок із автоімунним оофоритом, що підтверджується наявністю антиоваріальних антитіл (АОАТ), але дослідник виділив три ехографічних варіанти морфоструктури яєчників [80, 81].

Так, Bakalov V.K. та співавтори відмічали нормальні або збільшені

розміри яєчників у жінок із автоімунним оофоритом [104].

Існують дані експериментального відтворення АІТ та його впливу на яєчникову тканину. За результатами дослідження доведено, що АІТ призводить до ушкодження яєчників у тварин. Встановлено, що в умовах експериментального АІТ у тварин відбувається ушкодження оваріальної функції, виявлено зменшення кількості фолікулів та їх деградація. Відмічено збільшення в порівнянні з контролем кількості ооцитів із атиповою морфологією. Показано, що пригнічення функції яєчників супроводжувалося змінами життєздатності та загибеллю кумулюсних клітин [17, 20].

Існують обмежені дані про можливість виникнення автоімунного оофориту в дівчат-підлітків. Так, у дослідженні [1] автор вважає збільшення розмірів яєчників спільно з наявністю АОАТ у периферичній крові дівчат із целиакією характерними ознаками автоімунного оофориту. Варто відмітити, що при целиакії частіше виявлялися пацієнтки зі збільшеними повздовжніми розмірами яєчників (8,7 %), а загальний ОЯ був більше середньовікових показників. Цікаво, що вивчення рівня гонадотропних гормонів у обстежених дівчат не виявило підвищення ФСГ вище вікової норми. Підвищений рівень АОАТ був виявлений у 80,5 % дівчат із целиакією, виявлені кореляційні зв'язки між ОЯ ($r=0,89$, $p<0,05$), яєчничово-матковим індексом ($r=0,83$, $p<0,05$) та підвищеним рівнем АОАТ. За результатами дослідження автор робить висновок про зниження репродуктивного потенціалу в дівчат із целиакією, який, окрім затримки статевого розвитку і високої частоти менструальних дисфункцій, проявляється ще й морфофункціональними змінами яєчників імунного генезу.

Збільшення розмірів яєчників одночасно з наявністю АОАТ в периферичній крові дівчат із целиакією вважаються характерними ознаками автоімунного оофориту [1]. Існує багато даних про зв'язок автоімунного оофориту з іншими автоімунними захворюваннями – автоімунним хронічним гастритом, недостатністю кори наднирників, цукровим діабетом, що дозволяє розглядати його як складову частину автоімунного поліендокринного

синдрому. Багато досліджень ставлять питання , про можливість виникнення автоімунного оофориту при АІТ, зважаючи на спільність патогенетичних механізмів їх співіснування є ймовірним [104, 105, 106, 121, 124, 173, 212].

Маркером функціонального стану яєчників може бути такий показник, як кількість антральних фоллікулів (КАФ) [124, 125, 189]. Так, у дослідженні Т. Мете [125] не було виявлено достовірної різниці в ОЯ, рівнях ФСГ, ЛГ, Е2 та прогестерона жінок із АІТ з еутиреозом та здорових жінок, проте виявлено зниження КАФ у жінок із АІТ, а також сильна зворотна кореляція між кількістю антральних фолікулів та рівнем АТПО ($r=-0,215, p=0,004$), рівнем АТТГ (антитіл до тпреоглобуліну) ($r=-0,251, p=0.001$). На завершення автори роблять висновок про зменшення оваріального резерву в жінок із АІТ в еутиреоїдному стані.

Відтак, рання діагностика і лікування порушень перебігу пубертатного періоду на тлі АІТ може дозволити нормалізувати порушений гормональний гомеостаз, знизити частоту ускладнень та попередити виникнення порушень МФ у дівчат, запобігти формуванню в них патологічних уражень репродуктивних органів, зберегти репродуктивне здоров'я та забезпечити реалізацію репродуктивної функції в майбутньому.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Відповідно до мети і завдань даного наукового дослідження було обстежено 382 дівчат від 10 до 18 років. Обстеження проводилися серед дівчат, що перебували на стаціонарному та/або амбулаторному лікуванні в Національній дитячій спеціалізованій лікарні «Охматдит» і в консультативно-діагностичній поліклініці «Охматдит» м. Києва.

Діагноз АІТ, стан функції ЩЗ були верифіковані ендокринологом. Дівчата, які потребували корекції тиреоїдного стану, отримували подальшу терапію в дитячого ендокринолога.

Критеріями виключення з дослідження були наявність ожиріння, підтверджений діагноз СПКЯ, наднирникова гіперандрогенія, дисгенезія гонад, важкі соматичні захворювання, наявність вузлової патології ЩЗ.

Дизайн дослідження складався з III етапів.

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.

Серед дівчат виділених груп було проведено дослідження особливостей перебігу перинатального періоду, анамнезу життя, родинного анамнезу, наявності соматичних та інфекційних захворювань. Також було вивчено особливості фізичного та статевого розвитку, оцінено психоемоційний стан дівчат.

Для деталізації аналізу особливостей гормонального гомеостазу та ехографічних даних в 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), Іс (n=129) – група пізнього пубертатного віку (понад 2 роки від menarche), Ів (n=31) – група раннього пубертатного віку, Іс (n=29) – група пізнього пубертатного віку.

З метою вивчення особливостей становлення і характеру менструальної функції (МФ) з'ясовували вік настання menarche, регулярність МФ, термін її стабілізації, тривалість менструального циклу (МЦ), термін виникнення порушень МФ, наявність дисменореї.

Для вивчення впливу АІТ на характер порушень менструальної функції (ПМФ) обстежені дівчата були поділені на наступні групи: Ів ПМФ+ (n=58), Ів ПМФ- (n=15), Іс ПМФ+ (n=37), Іс ПМФ- (n=92), Ів ПМФ+ (n=31), Іс ПМФ+ (n=29).

Для визначення впливу функції ЩЗ на порушення гормонального гомеостазу дівчат І 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 за допомогою визначення рівня антиоваріальних антитіл (АОАТ) серед обстежених дівчат методом випадкової вибірки було відібрано 198, з яких основну групу (ОГ) склали 166 дівчат І групи, групу порівняння (ГП) – 32 дівчини з II групи та ГК. Вивчали взаємозв'язок даних гормонального гомеостазу та ехографічних даних з наявністю АОАТ залежно від наявності АІТ, порушення функції ЩЗ та МФ.

На III етапі дослідження було здійснено розробку математичної моделі прогнозування порушення менструальної функції в дівчат із АІТ, розроблено алгоритм діагностичних заходів для їх обстеження і супроводження та комплекс профілактичних заходів.

З метою профілактики порушення МФ 88 дівчат старшої вікової групи з АІТ в 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, дівчата ГП2

– комплекс циклічної вітамінотерапії, який традиційно застосовується в практиці дитячих гінекологів.

Під час оцінки результатів застосування розробленого комплексу профілактичних заходів були проаналізовані дані гормонального гомеостазу, ехографічні дані, дані про регулярність МФ, наявність дисменореї, визначено психоемоційний стан через 3 місяці на тлі застосування вищезазначеної диференційованої профілактичної терапії та через 3 місяці після її закінчення (через 6 місяців від початку застосування диференційованої профілактичної терапії).

2.2 Методи дослідження

В ході роботи за допомогою спеціально розробленої анкети серед дівчат виділених груп було проведено дослідження особливостей перебігу перинатального періоду, анамнезу життя, родинного анамнезу (а саме з'ясовувався соматичний анамнез та стан репродуктивної системи в матерів дівчат), наявність соматичних та інфекційних захворювань.

Після збору анамнестичних даних проводили об'єктивний огляд, під час якого визначали антропометричні дані та гармонійність фізичного розвитку (ФР). Оцінка параметрів ФР проводилась згідно з рекомендаціями, представленими в Протоколах надання спеціалізованої допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія [66].

Для оцінки ФР враховувались показники росту, маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), який розраховувався за формулою:

$$ІМТ = \text{вага(кг)}/\text{зріст(м)}^2,$$

де ІМТ <18,5 відповідав недостатній масі тіла, 18,5–24,9 – нормальній масі тіла, 25–29,9 – підвищеній масі тіла, 30 та вище – ожирінню.

Затримку росту встановлювали при відставанні довжини тіла від 1 до 2 SDS від середніх показників, низькорослість – при відставанні більше ніж у 2 SDS, високорослість – при випередженні росту від 1 до 2 SDS від середніх показників, гігантизм – при випередженні більше ніж у 2 SDS.

Аналіз гармонійності ФР проводився згідно з Наказом МОЗ України № 802 від 13.09.2013 року «Про затвердження Критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку» [48].

Статевий розвиток оцінювався на підставі послідовності появи і вираженості вторинних статевих ознак (BCO). Ступінь статевого розвитку визначали за сукупністю розвитку вторинних статевих ознак: волосистості на лобку і в пахвовій області; розвитку молочних залоз і характеру менструацій за J. M. Tanner (1962) [186], Л. Г. Тумилович (1975) [82].

Для комплексної оцінки статевого розвитку застосовували методику підсумовування балів за Л.Г. Тумилович і співавт. (1975) [82], що враховує ступінь розвитку кожної зі вторинних статевих ознак. Згідно з цією методикою, кожна ознака оцінювалася з урахуванням поправочного коефіцієнту. Коефіцієнт для молочних залоз (Ma) становив 1,2 бала, для ступеня оволосіння лобка (P) – 0,3 бала, для пахвового оволосіння (Ax) – 0,4 бала, для оцінки менструальної функції (Me) – 2,1 бала. Таким чином, при повній (дефінітивній) стадії розвитку вторинних статевих ознак статева формула мала наступний вигляд: $A_3Ma_3P_3Me_3$, і сума балів розвитку окремої ознаки складала 12.

Для оцінки інтенсивності больового синдрому під час менструації застосовувалась візуальна аналогова шкала (ВАШ), що являє собою лінію довжиною 10 см з нанесеними на неї мітками. Початкова точка лінії «0» означає відсутність болю, «1–2» – біль слабкої інтенсивності, «3–4» – помірний біль, «5–6» – біль середньої інтенсивності, «7–8» – сильний біль та «9–10» – нестерпний біль [179].

Разом із загальноприйнятими клінічними, гінекологічним та лабораторними дослідженнями всім 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 – Т4в, 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 в сироватці периферичної крові було проведено імуноферментним методом за допомогою наборів «Nova Tec Immunodiagnosics» (Німеччина) на напіваавтоматичному імуноферментному аналізаторі Sunrise Tecan (Австрія).

Дослідження АОАТ виконувалось методом ELISA з використанням тест-систем Bioserv Diagnostics (Німеччина) в лабораторії «Діла». Значення АОАТ, які перевищували 10 Од/мл, вважались патологічними та свідчили про імунну агресію до тканини яєчників.

Ехографічне дослідження органів малого таза проводилось на апараті Philips HD11-HE (Німеччина) конвексним багаточастотним датчиком з діапазоном частот 2–9,5 МГц, вимірювання виконувались зранку при наповненому сечовому міхурі. [40]. Визначали положення та розміри тіла матки, а саме довжину тіла матки (ДТМ), довжину шийки матки (ДШМ), ширину тіла матки (ШТМ), передньо-задній розмір тіла матки (ПЗРМ), оцінювалась структура міометрія.

При дослідженні яєчників вимірювали їх розміри, структуру та стан фолікулярного апарату. Для кожного яєчника при скануванні визначали об'єм яєчника (ОЯ) за формулою $0,5236 \times L \times W \times T$, де L – повздовжній, W – поперечний, T – передньо-задній розмір яєчника. Середній ОЯ вираховувався як середнє арифметичне даних об'ємів правого та лівого яєчників. Проводився підрахунок 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 користувались шкалою Феррімана-Голлвея [129], за означеннями якої критерії гірсутизму визначались наступним чином: гірсутизм практично відсутній – менше 4 балів, незначні прояви гірсутизму – від 4 до 14 балів, виражені прояви – більше 15 балів.

Для оцінки психоемоційного стану застосовувалась Госпітальна шкала тривоги та депресії HADS, яка була розроблена A. S. Zigmond та R. P. Snaitth у 1983 р. [215]. Шкала HADS складена з 14 тверджень, які розділені на 2 підшкали: підшкала А – «тривога», їй відповідають непаристі пункти 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13; підшкала В – «депресія», їй відповідають паристі пункти 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14. Кожне твердження має 4 варіанти відповіді, що відображають градацію важкості ознаки за наростанням симптомів від 0 до 3 балів. Під час інтерпретації відповідей враховують сумарний показник за кожною підшкалою від А до D, при цьому виділяються 3 ділянки відповіді: 0–7 балів – норма; 8–10 балів – субклінічно виражена депресія або тривога; 11 балів і більше – клінічно виражена депресія або тривога.

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 у 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 5 % ($p < 0,05$). Для оцінки результатів профілактичного застосування препарату при порівнянні груп застосовувався t -критерій Стьюдента для залежних груп. Кореляційний аналіз у разі нормального розподілу даних проводився з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона (r). Позитивне значення коефіцієнта кореляції вказувало на прямий зв'язок між ознаками, тобто зростання числових величин однієї ознаки

супроводжувалося підвищенням числових величин іншої. Негативне значення коефіцієнта вказувало на зворотну залежність, коли числові величини другої ознаки зменшувалися зі зростанням значень першої. Оцінку сили кореляції здійснювали відповідно до наступної схеми: показник кореляції від 0 до 0,3 – кореляційний зв'язок незначущий; від 0,3 до 0,5 – слабкий, від 0,5 до 0,7 – середній; від 0,7 до 1,0 – виражений. У разі невідповідності нормальному розподілу даних проводився кореляційний аналіз із визначенням величини рангової кореляції Спірмена (R).

Для прогнозування ймовірності виникнення порушень МФ у дівчат із АІТ використовували багатофакторний покроковий дискримінантний аналіз, завдяки чому було розроблено алгоритм та створено математичну прогностичну модель. Розраховували величини двох дискримінантних функцій, де f_1 – дискримінантна функція, яка визначає ймовірність розвитку порушення МФ, f_2 – виключає ймовірність виникнення даної патології. Тому при $f_1 > f_2$ прогнозували ймовірність виникнення порушення МФ, а при значенні $f_2 > f_1$ цю можливість вважали малою ймовірною. Рівень вірогідності (F1) виникнення порушення МФ розраховувався за формулою (2.1):

$$F1 = \frac{1}{e^{K1} + e^{K2}} \quad (2.1)$$

Величини e^{K1} та e^{K2} визначали за допомогою табличних показників функції e^{-x} за таблицями А. К. Митропольского, 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 $F1 > 0,8$ – високою.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ДІВЧАТ

Як відомо, в генезі патології пубертатного періоду істотну роль відіграють наявність соматичних та гінекологічних захворювань матері, особливості преморбідного фону, клінічного перебігу вагітності та пологів, неонатального періоду, перенесені дитячі інфекції, хронічні соматичні захворювання дитини, вплив фізичних та психологічних навантажень та інше.

З'ясовано, що серед дівчат I групи 181 (76,05 %) дівчинка була народжена від першої вагітності, 34 (14,28 %) – від другої, 23 (9,66 %) – від третьої та більше. В II групі 42 (70,00 %) дівчинки були народжені від першої вагітності, 10 (16,67 %) – від другої, 8 (13,33 %) – від третьої. В ГК 71 (84,52 %) дівчинка була народжена від першої вагітності, 11 (13,09 %) – від другої, 2 (2,38 %) – від третьої.

Під час збору анамнезу пренатального періоду дівчат обстежених груп з'ясовано, що майже в половини (52,1 %) матерів дівчат I групи реєструвались ускладнення перебігу вагітності, що в 2,5 раза вище, ніж у матерів дівчат II групи (21,66 %) та в 4,37 раза вище, ніж у ГК, де патологія перебігу вагітності реєструвалась у 11,90 % матерів. Дані особливостей перебігу вагітності та пологів матерів обстежених дівчат наведені в таблиці 3.1. За отриманими даними, ускладнення перебігу вагітності реєструвались у 1,5 раза частіше в матерів дівчат I групи проти матерів II групи та в 5 разів частіше, ніж у матерів дівчат з ГК. Частота гестозу 2 половини вагітності та передчасних пологів була в 2 рази вищою в групі матерів дівчат із АІТ, а частота гестаційного діабету та дистресу плода в них у 3 рази перевищувала аналогічний показник в II групі. Частота оперативного розродження була в 3,5 раза вищою в групі матерів дівчат із аутоімунною патологією ЩЗ.

За даними аналізу з'ясовано, що середня маса тіла при народженні в дівчат I групи вірогідно не відрізнялася від дівчат II групи та ГК і склала $3025 \pm 778,6$ г в групі дівчат із АІТ проти $3455 \pm 552,3$ г у II групі. Нормальні

показники маси тіла при народженні (2,5–4,0 кг) мали 78,57 % дівчат I групи, 86,67 % дівчат II групи та 91,66 % дівчат із ГК, з масою тіла при народженні менше 2,5 кг зареєстровано 15,54 % дівчат I групи, що в 2 рази більше, ніж у II групі (6,67 %), з масою тіла більше 4 кг – 5,89 % дівчат I групи, 5,0 % дівчат II групи та 3,57 % дівчат ГК.

Таблиця 3.1

Структура патології перебігу вагітності та пологів у матерів обстежених дівчат

Перебіг вагітності	Значення показника по групах					
	I група, n=238		II група, n=60		ГК, n=84	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ускладнення перебігу вагітності	124	52,1 [^]	13	21,66 [*]	10	11,90
Загроза переривання вагітності	62	26,05 [^]	17	28,33 [^]	6	7,14
Гестоз 2 половини вагітності	41	17,22 [^]	10	16,67 [^]	1	1,19
Гестаційний діабет	27	11,34	2	3,33 [*]	-	
Дистрес плода	56	23,52 [^]	10	16,67 [^]	3	3,57
Передчасні пологи	24	10,08	3	5,00 [*]	-	
Оперативне розродження	50	21,00 [^]	4	6,67 [*]	3	3,57

Примітки:

1. * – різниця вірогідна відносно показника I групи ($p < 0,05$);
2. ^ – різниця вірогідна відносно показника ГК ($p < 0,05$).

При аналізі МФ матерів дівчат I групи виявлено, що її порушення відзначалися в 47,89 % проти 25 % матерів II групи та 4,76 % матерів дівчат ГК. При цьому в матерів дівчат I групи в 1,5 рази частіше в порівнянні з II групою реєструвалось раннє менархе, в 3 рази частіше – пізнє менархе, в 1,5 та 2 рази частіше – олігоменорея й аменорея, в 2 рази частіше – АМК в пубертатному періоді.

Відомо, що соматичне здоров'я матері може впливати як на перебіг вагітності та пологів, так і на здоров'я і розвиток дитини в її подальшому житті. Доведено, що АІТ – генетично детерміноване захворювання, отже, звертає на себе увагу достовірно більший відсоток матерів дівчат I групи, в яких було

діагностовано патологію ЩЗ, АІТ, інші автоімунні захворювання. Особливості соматичної патології матерів дівчат обстежених груп наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Структура соматичної патології матерів дівчат обстежених груп

Нозологія	Значення показника по групах					
	І група, n=238		ІІ група, n=60		ГК, n=84	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цукровий діабет	26	10,92*	3	5,0	1	1,19
Інші автоімунні захворювання	20	8,4*	1	1,67^	3	3,57
Дифузний невузловий зоб	33	13,86*	2	3,33^	2	2,38
Дифузний вузловий зоб	4	1,68	1	1,67	3	3,57
Гіпотиреоз	19	7,98*	1	1,67^	3	3,57
АІТ	89	37,39*	3	5,0^	4	4,76
Недиференційована дисплазія сполучної тканини	15	6,30	3	5,0		–

Примітки:

1. * – різниця вірогідна відносно показника ГК ($p < 0,05$);

2. ^ – різниця вірогідна відносно показника І групи ($p < 0,05$).

За даними родинного анамнезу, порушений тиреоїдний статус у матерів дівчат І групи реєструвався в 4,5 раза частіше в порівнянні з іншими групами дослідження. Зокрема в них у 6 разів частіше відмічався АІТ (37,39 % проти 5,0 % матерів дівчат ІІ групи та 4,76 % матерів ГК, $p < 0,001$), більш ніж у 2,5 раза частіше – гіпотиреоз (7,98 % проти 1,67 % матерів дівчат ІІ групи та 3,57 % матерів ГК, $p < 0,05$), більш ніж в 2 рази частіше – дифузний зоб (15,54 % проти 3,33 % матерів дівчат ІІ групи та 5,32 % матерів ГК, $p < 0,05$), більш ніж у 2,7 раза частіше виявлялися інші автоімунні захворювання (8,4 % проти 1,67 % матерів дівчат ІІ групи та 3,57 % матерів ГК, $p < 0,05$).

Відомо, що в жінок репродуктивного віку на тлі АІТ частіше зустрічається така патологія, як СПКЯ, ендометріоз, непліддя, невиношування вагітності. Дані аналізу гінекологічної патології матерів дівчат обстежених груп наведені в таблиці 3.3.

Структура гінекологічної патології матерів дівчат обстежених груп

Нозологія	Значення показника по групах					
	І група, n=238		ІІ група, n=60		ГК, n=84	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фіброміома матки	26	(10,92)	7	11,67	8	9,52
Ендометриоз	34	14,28	3	5,00*	3	3,57
ПНЯ	4	1,67		–		–
Непліддя	24	10,08	2	3,33*	3	3,57
СПКЯ	56	23,52	9	15,00*	3	3,57
АМК	48	20,16	10	16,67	4	4,76

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника групи І ($p < 0,05$).

Дані аналізу гінекологічної патології матерів дівчат обстежених груп свідчать, що в матерів дівчат І групи в 2,5 раза вища частота ендометріозу (14,28 % проти 5,00 % в матерів дівчат ІІ групи та 3,57 % матерів ГК, $p < 0,05$), в 3 рази – непліддя (10,08 % проти 3,33 % в ІІ групі та 3,57 % в ГК, $p < 0,05$), в 1,6 рази частіше реєструвався СПКЯ (23,52 % проти 15,00 % в ІІ групі та 3,57 % в ГК, $p < 0,05$). Варто відмітити, що в 1,68 % матерів дівчат І групи виявлена передчасна недостатність яєчників (ПНЯ).

Під час аналізу анамнезу життя обстежених у дівчат обох груп виявлена висока інфекційна захворюваність. Інфекційний індекс (відношення кількості перенесених дитиною респіраторних інфекцій протягом року до віку дитини в роках) у ІІ групі склав $1,6 \pm 0,04$, що вірогідно вище, ніж у І групі, де інфекційний індекс склав $0,8 \pm 0,02$ ($p < 0,05$).

Тільки 25,21 % дівчат із АІТ, 25,00 % дівчат ІІ групи та 23,80 % дівчат ГК не вказували на перенесені інфекційні захворювання. Варто відзначити, що в обох групах відсоток таких дівчат в середньому був зівставним.

Отримані дані про частоту інфекційних захворювань в обстежених дівчат наведені в таблиці 3.4.

Наведені дані підтверджують існуючу думку про негативний вплив частих інфекційних захворювань на перебіг періоду статевого дозрівання та становлення менструальної функції пубертатного періоду.

Дані про інфекційну захворюваність дівчат

Нозологія	Значення показника по групах					
	I група, n=238		II група, n=60		ГК, n=84	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Не хворіли	60	25,21	15	25,00	20	23,8
ГРВІ	128	71,91	38	84,44	48	75,00
Гострий тонзиліт	18	10,11	8	17,78	4	6,25
Вітряна віспа	76	42,69	21	46,67	26	40,62
Краснуха	20	11,23	4	8,89	3	4,68
Пневмонія	5	2,8	3	6,67	1	1,56
Пієлонефрит	7	3,93	1	2,22	1	1,56

Примітка. p в усіх випадках >0,05.

Під час аналізу даних супутньої соматичної патології з'ясовано, що в 153 (64,70 %) дівчат I групи та 45 (75,00 %) дівчат II групи виявлені супутні соматичні захворювання. Варто відмітити, що незважаючи на високу частоту супутньої екстрагенітальної патології, хронічні захворювання не мали тяжкого характеру. ГК склали соматично здорові дівчата.

Дані про структуру соматичної патології в обстежених групах наведені в таблиці 3.5.

Під час аналізу даних супутньої соматичної патології з'ясовано, що у I групі найчастіше реєструвались порушення нервової системи у вигляді вегетосудинної дисфункції, при цьому цефалгії напружи відмічались в 2 рази частіше в порівнянні з II групою. Не було знайдено вірогідних відмінностей у частоті виявлення патології шлунково-кишкового тракту, але звертає на себе увагу те, що функціональні розлади жовчовивідних шляхів реєструвались удвічі частіше серед дівчат із АІТ, а хронічний гастродуоденіт – в 1,7 рази частіше серед дівчат II групи. Патологія ЛОР органів була виявлена більше ніж у половини дівчат обох груп, в структурі ЛОР патології в обох групах більше третини складає хронічний тонзиліт.

Згідно з отриманими даними, серед дівчат I групи у 4 (1,68 %) було виявлено вітиліго, у 2 (0,84 %) – ювенільний ревматоїдний артрит у стадії

стійкої ремісії, що додатково може свідчити про наявність аутоімунних захворювань у дівчат основної групи.

Таблиця 3.5

Структура соматичної патології в обстежених групах

Нозологія	Значення показника по групах			
	І група, n=238		ІІ група, n=60	
	абс.	%	абс.	%
Порушення нервової системи, з них:	94	61,43	57	57,78
- вегетосудинна дисфункція	70	74,47	41	80,39
- церебральна ангіодистонія	11	11,70	6	11,76
- цефалгії напруги	13	13,83	4	7,84*
Захворювання ШКТ, з них:	71	46,40	23	51,11
- хронічний гастродуоденіт	22	30,99	12	52,17*
- функціональні розлади жовчовивідних шляхів	44	61,97	8	34,78*
- інше	5	7,04	3	13,04
Захворювання ЛОР органів, з них:	86	56,20	22	48,89
- хронічний тонзиліт	32	37,20	8	36,36
- вазомоторний риніт	13	15,11	4	18,18
- хронічний фарингіт	23	26,74	4	18,18
- інше	15	17,44	5	22,72
Недиференційована дисплазія сполучної тканини	22	14,37	3	6,67*
Пролапс мітрального клапана	29	18,95	6	13,33
Вітиліго	4	2,61	–	–
Сколіотична постава	13	8,49	5	11,11
ЮРА	2	1,03	–	–

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника І групи ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу, що в І групі вдвічі частіше реєструвалась недиференційована дисплазія сполучної тканини. Такі дані є особливо цінними з огляду на те, що за останніми дослідженнями частота аутоімунних уражень ЩЗ у хворих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини сягає 39,6 % [32].

З'ясовано, що майже половина обстежених дівчат, а саме 47,05 % дівчат I групи та 48,88 % дівчат II групи мали поєднання двох та більше соматичних захворювань. Найчастіше одночасно реєструвались ЛОР та неврологічна патологія.

Отже, ускладнений перебіг вагітності та пологів, наявність хронічної соматичної патології, порушення МФ та репродуктивної функції матерів дівчат із АІТ можуть суттєво впливати на перебіг перинатального періоду, а також стан здоров'я дівчинки як у дитинстві, так і в пубертатний період, призводячи до різних порушень його перебігу та в подальшому – до формування порушень становлення менструальної функції. Висока питома вага «родинного анамнезу» патології ЩЗ, зокрема АІТ, має розцінюватись як фактор ризику виникнення патології ЩЗ у дівчинки в майбутньому.

За своїм основним захворюванням – автоімунний тиреоїдит – дівчата I групи знаходились під спостереженням ендокринолога. Під час вивчення перебігу захворювання на АІТ з'ясовано, що серед дівчат I групи провідними скаргами були втомлюваність – 120 (50,42 %), нервозність – 125 (52,52 %), непереносимість холоду – 102 (42,85 %), у 82 дівчат перебіг АІТ був безсимптомним. Основні скарги дівчат I групи представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Основні скарги дівчат із автоімунним тиреоїдитом

Скарги	Значення показника в групі, n=238	
	абс.	%
Дискомфорт при ковтанні	12	(5,04)
Нестабільна вага	35	(14,70)
Непереносимість холоду	102	(42,85)
Нервозність	125	(52,52)
Закрепи	68	(28,57)
Зниження академічної успішності	38	(15,96)
Втомлюваність	120	(50,42)

На момент участі в дослідженні рівень ТТГ в дівчат із АІТ складав $11,49 \pm 5,25$ мОд/мл, рівень Т4в – $1,01 \pm 0,31$ нг/дл, рівень АТПО – $384,76 \pm 25,90$ МО/мл. За функціональним станом ЩЗ у 59 дівчат був виявлений гіпотиреоз, у 44 – субклінічний гіпотиреоз, у 135 – еутиреоз.

Під час аналізу анамнестичних даних встановлено, що у 81 (34,03 %) дівчини захворювання маніфестувало з проявів гіпотиреозу, з коливаннями ТТГ від 12 до 85 мОд/мл, в середньому $27,96 \pm 11,74$ мОд/мл, що привело до необхідності застосування гормональної терапії під контролем ендокринолога. Після стабілізації функції ЩЗ в еутиреоїдному стані (рівень ТТГ $2,59 \pm 0,12$ мОд/мл) дівчата продовжують спостерігатися в спеціаліста без отримання гормональної терапії. У 3 (1,26 %) дівчат захворювання маніфестувало з проявів «хашитоксикозу», в подальшому функція ЩЗ стабілізувалась в еутиреоїдному стані. У 72 (30,25 %) дівчат аутоімунна патологія ЩЗ була виявлена в стані субклінічного гіпотиреозу, спостереження і лікування проводилось ендокринологом на підставі Протоколів надання спеціалізованої допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [66]. За даними анамнезу, в 30 дівчат функціональний стан ЩЗ покращився до еутиреозу, в 42 – лишився без змін. У 82 (34,45 %) перебіг АІТ був безсимптомний, захворювання було діагностовано випадково під час ехографічного дослідження і підтверджено в подальшому лабораторними дослідженнями вмісту гормонів ЩЗ та АТПО. Під час дослідження дівчата, які потребували корекції тиреоїдного стану, після обстеження отримували подальшу терапію в дитячого ендокринолога.

За даними анамнезу з'ясовано, що тривалість захворювання на АІТ серед дівчат І групи коливалась від 6 місяців до 7,5 року і в середньому склала $3,5 \pm 1,9$ року. Очевидно, що найдовші терміни захворювання на АІТ реєструвались у старшій віковій групі. Отримані дані представлені на рис. 3.1.

Очевидно, що з віком збільшувалась питома вага дівчат з найдовшими термінами захворювання на АІТ.

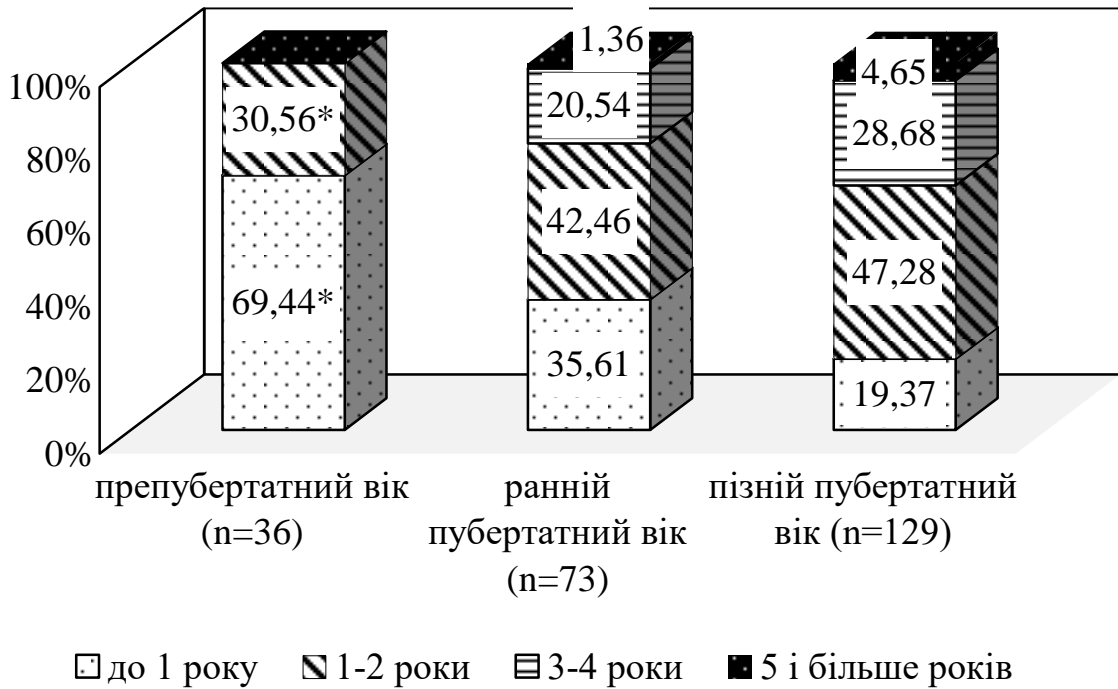


Рисунок 3.1. Частота виявлення АІТ залежно від віку

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з показником у пізньому пубертатному віці

Проведення ехографічного дослідження ЩЗ дозволило встановити, що серед дівчат I групи реєструвалось збільшення розмірів ЩЗ та зміни її ехоструктури, серед дівчат II групи та ГК ехографічних змін структури та розмірів ЩЗ виявлено не було. Встановлено, що у 161 (65,12 %) обстеженої об'єм ЩЗ перевищував нормативні показники менше ніж на 30 %, у 57 (23,94 %) – від 30 % до 60 % та у 20 (8,40 %) – більше, ніж на 60 %. Дані ступеня збільшення ЩЗ, визначені за даними ехографії в групах, показані на рис. 3.2.

Звертає на себе увагу, що збільшення об'єму ЩЗ більше ніж на 60 % реєструвалось в 1,64 раза частіше в дівчат раннього пубертатного віку, ніж у дівчат препубертатного віку, та в 2,5 раза частіше, ніж у дівчат пізнього пубертатного віку. Збільшення об'єму ЩЗ від 30 до 60 % виявлено у вдвічі більшої кількості дівчат раннього пубертатного віку в порівнянні з дівчатами пізнього пубертатного віку.

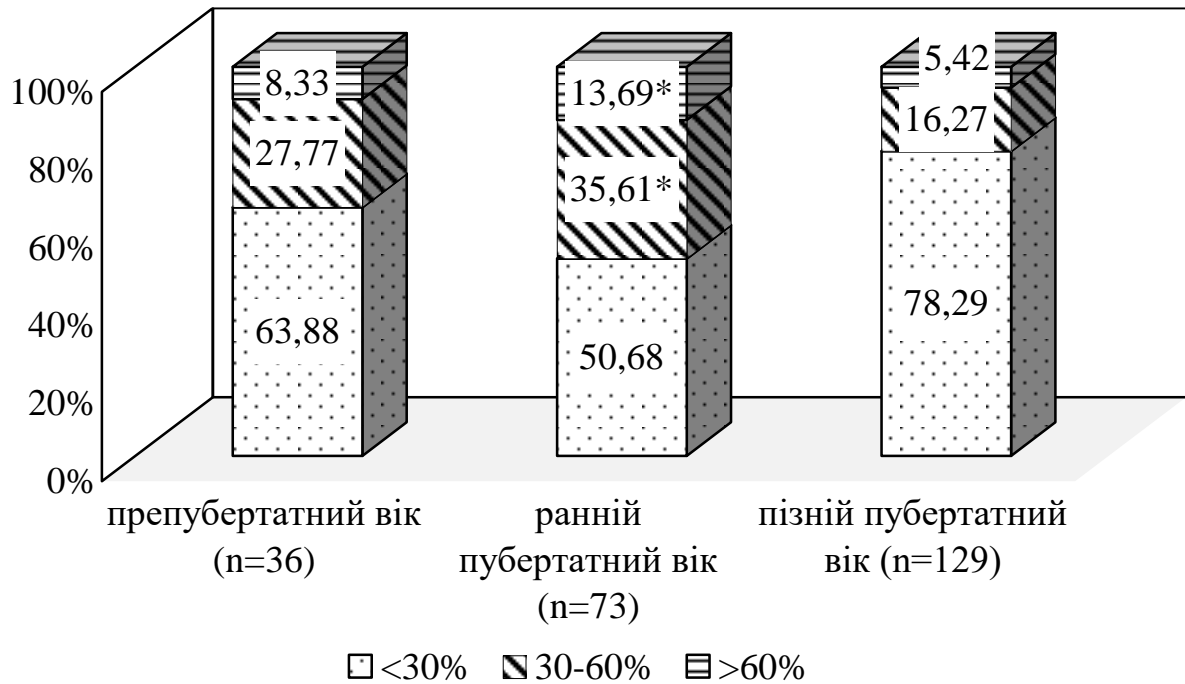


Рисунок 3.2. Результати оцінки об'єму щитоподібної залози залежно від віку

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з показником у пізньому пубертатному віці

Цікавим виявилися дані про те, що серед обстежених із терміном захворювання на АІТ до 1 року дівчата зі збільшенням об'єму ЩЗ понад 60 % реєструвались з приблизно однаковою частотою: 12 % у групі препубертатного віку, 19,27 % у групі раннього пубертатного віку та 16 % у групі пізнього пубертатного віку. Серед дівчат із терміном захворювання більше 5 років значних перебільшень об'єму ЩЗ не виявлено.

Варто відмітити, що в усіх дівчат із АІТ були виявлені ехографічні ознаки, характерні для тиреоїдиту: неоднорідність структур за рахунок гіпер- та гіпоехогенних включень, гіпоехогенні тіні, гіперваскуляризація. Вірогідних відмінностей ехоструктурних даних у групах залежно від віку виявлено не було.

Дані про перебіг пубертатного періоду, становлення МФ та її порушення в дівчат обстежених груп будуть викладені в окремому розділі.

Отже, внаслідок неспецифічності скарг, високої частоти безсимптомного перебігу захворювання в дівчат-підлітків можлива тривала прихована дисфункція ЩЗ, у зв'язку з чим педіатри, ендокринологи, гінекологи мають

приділяти особливу увагу питанню своєчасної діагностики даної патології. Адже вчасна корекція та профілактика порушення функції ЩЗ – запорука стабільного перебігу пубертатного періоду дівчат, здорового репродуктивного майбутнього.

Основні наукові результати опубліковані в працях автора [8, 10].

Публікації:

1. Бачинська І.В., Гаврилова І.В. Особливості становлення менструальної функції у дівчат з патологією щитоподібної залози. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. № 55. С. 29–32.

2. Бачинська І.В. Аутоімунний тиреоїдит як впливовий фактор становлення репродуктивної функції дівчат в пубертатний період. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2016. № 19. С. 18–23.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО, СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ОБСТЕЖЕНИХ ДІВЧАТ

4.1 Основні показники фізичного розвитку дівчат із автоімунним тиреоїдитом

Відомо, що фізичний і статевий розвиток – це взаємозалежні і взаємозумовлені процеси, що існує тісний зв'язок між функцією гіпоталамуса і статевих залоз з одного боку і характером фізичного розвитку – з іншого, тобто статеве дозрівання настає на певному рівні фізичного розвитку.

Порушення статевого дозрівання часто поєднується з уповільненням процесів соматичного росту та розвитку окремих систем організму і, навпаки, фактори, що спричинюють порушення фізичного розвитку, прямо чи опосередковано впливають і на статеве дозрівання.

Середній вік обстежених дівчат при розподілі на групи в залежності від пубертатного віку наведений в таблиці. 4.1.

Таблиця 4.1

Середній вік у групах обстежених дівчат залежно від пубертатного віку

Обстежені групи	Препубертатний вік	Ранній пубертатний вік	Пізній пубертатний вік
I група (n=238)	11,49±1,59	13,33±1,53	15,66±1,32
II група (n=60)		13,41±1,33	16,01±1,10
Група контролю (n=84)	11,39±1,02	13,11±1,74	16,21±1,02

Примітка. p в усіх випадках >0,05.

Для визначення фізичного розвитку обстежених дівчат було виміряно їхній зріст та масу тіла, вираховано ІМТ, отримані дані наведено в таблиці 4.2.

Антропометричні дані обстежених дівчат в групах

	Групи дівчат	Зріст, см	Вага, кг	ІМТ, кг/м ²
Препубертатний вік	Ia, n=36	148,7±3,10	40,52±3,16*	18,53±3,01
	ГК 1, n=21	146,1±4,47	36,28±3,11	17,03±2,13
Ранній пубертатний вік	Iв, n=73	164,0±6,50	53,86±4,79	19,75±3,02
	Пв, n=31	163,3±5,71	51,23±2,21	19,31±2,78
	ГК 2, n=31	165,4±3,11	52,66±5,31	19,35±3,14
Пізній пубертатний вік	Iс, n=129	166,4±6,10	56,94±6,95*	20,52±2,67*
	Пс, n=29	165,5±5,01	54,64±5,98	20,08±2,37
	ГК 3, n=32	168,3±5,12	50,23±3,28	17,81±2,76

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника ГК ($p < 0,05$).

Згідно з отриманими даними, дівчата з АІТ препубертатного віку мають достовірно вищу масу тіла, ніж здорові однолітки ($p < 0,05$). Натомість дівчата з АІТ пізнього пубертатного віку мають достовірно вищу вагу та ІМТ, ніж дівчата ГК ($p < 0,05$).

Враховуючи численні літературні дані про негативний вплив тиреоїдної патології на зріст, вагу та темпи фізичного розвитку дітей, проведено аналіз даних росту та ваги дівчат у групах в залежності від порушення функції ЩЗ.

Дані наведені в таблиці 4.3.

Звертає на себе увагу те, що серед дівчат з АІТ препубертатного віку І групи найменший зріст та найбільшу масу тіла мають дівчата з Г, відповідно ІМТ в дівчат цієї підгрупи достовірно вищий у порівнянні зі здоровими дівчатами ГК ($p < 0,05$). Найбільший зріст мають дівчата з Е, що достовірно більше при порівнянні з даними дівчат ГК ($p < 0,05$).

Серед дівчат раннього пубертатного віку з АІТ збереглася тенденція до зниження росту та маси тіла в дівчат із Г при зіставленні з підгрупою Е ($p < 0,05$).

**Антропометричні дані обстежених хворих у залежності від функції
щитоподібної залози**

Вік	Групи дівчат		Зріст, см	Вага, кг	ІМТ, кг/м ²
Препубертатний вік	Ia, n=36	Г, n=14	144,8±4,3 [^]	42,20±1,17*	20,31±1,07* [^]
		СГ, n=10	147,6±3,8	39,33±0,50	18,20±0,73
		Е, n=12	153,6±1,8*	40,03±1,83*	17,10±0,53
	ГК 1, n=21		146,1±4,47	36,28±3,11	17,03±2,13
Ранній пубертатний вік	Iв, n=73	Г, n=18	160,8±4,21 [^]	50,08±1,20 [^]	19,35±2,25
		СГ, n=20	165,2±3,31	55,88±1,31	20,15±0,94
		Е, n=35	168,2±4,13	55,69±2,57	19,75±1,95
	IIв, n=31		163,3±5,71	51,23±2,21	19,31±2,78
	ГК 2, n=31		165,4±3,11	52,66±5,31	19,35±3,14
Пізній пубертатний вік	Iс, n=129	Г, n=27	163,7±3,04 [^]	59,03±3,61* [^]	21,7±2,95*
		СГ, n=14	166,5±3,06	56,80±1,22*	20,65±1,68*
		Е, n=88	169,2±5,05	55,00±2,48	19,23±1,44
	IIс, n=29		165,5±5,01	54,64±5,98	20,08±2,37
	ГК 3, n=32		168,3±5,12	50,23±3,28	17,81±2,76

Примітки:

- * – різниця вірогідна відносно показника ГК ($p < 0,05$).
- [^] – різниця вірогідна відносно показника групи Е ($p < 0,05$).

При зіставленні антропометричних даних дівчат пізнього пубертатного віку звертає на себе увагу достовірне підвищення маси тіла і, відповідно, ІМТ в дівчат із Г та СГ у порівнянні з ГК ($p < 0,05$). Серед дівчат із АІТ найвищий зріст зафіксовано в дівчат із підгрупи Е, а найбільшу вагу – в дівчат із підгрупи Г ($p < 0,05$).

Отже, в результаті проведеного аналізу з'ясовано, що найбільші зміни в антропометричних даних відбуваються в групах із порушенням функції ЩЗ, а саме в підгрупах Г та СГ в усіх трьох групах дівчат.

Відомо, що фізичний розвиток є показником рівня функціональної зрілості організму. А співвідношення між показниками росто-вагових даних та даних окружності грудної клітини дозволяє визначити гармонійність ФР дівчини. Гармонійність включає взаємозв'язок антропометричних та функціональних показників ФР дитини в конкретний період розвитку і надає повноцінне уявлення щодо порушень стану її здоров'я.

При проведенні аналізу з'ясовано, що гармонійний фізичний розвиток (ГФР) було виявлено лише у 52,94 % дівчат I групи проти 70,23 % дівчат ГК ($p < 0,05$).

Дані гармонійності ФР обстежених дівчат за групами представлені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Гармонійність фізичного розвитку обстежених дівчат

	I група, n=238		II група, n=60		Група контролю, n=84	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гармонійний фізичний розвиток	126	52,94*	40	66,66	59	70,23
Низький зріст	24	10,08	5	8,33	4	4,76
Високий зріст	35	14,7*	3	5	5	5,95
Зниження маси тіла	17	7,56*	4	6,66*	14	16,67
Надлишок маси тіла	36	15,12*	8	13,33*	2	2,38

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показників ГК ($p < 0,05$).

Дисгармонійний ФР з надлишком маси тіла мали 15,2 % дівчат I групи та 13,33 % дівчат II групи проти 2,4 % дівчат ГК ($p < 0,05$). Частка дівчат із дисгармонійним ФР через низьку масу тіла переважала серед дівчат ГК (16,67 %) та була більше ніж вдвічі вищою в порівнянні з дівчатами I групи

(7,56 %) та II групи (6,66 %) ($p < 0,05$). Варто відмітити, що дисгармонійний ФР за рахунок високого росту виявлено у 14,7 % дівчат I групи, що вірогідно більше, ніж у ГК (5,95 %) ($p < 0,05$).

Таким чином, у дівчат із АІТ дисгармонійний ФР обумовлений в першу чергу збільшенням маси тіла та високим ростом.

При детальному аналізі гармонійності ФР в залежності від порушення функції ЩЗ виявлено, що гармонійний ФР спостерігався в 45,76 % дівчат із Г, у 52,27 % дівчат із СГта в 56,29 % дівчат із Е. Отримані дані представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Гармонійність фізичного розвитку в залежності від порушення функції щитоподібної залози, абс. ч., %

	Гіпотиреоз, n=59		Субклінічний гіпотиреоз, n=44		Еутиреоз, n=135	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гармонійний фізичний розвиток	27	45,76	23	52,27	76	56,29
Низький зріст	9	15,25*	4	9,09	11	7,40
Високий зріст	4	6,77*	7	15,9	25	18,51
Зниження маси тіла	4	6,77	4	9,09	9	6,06
Надлишок маси тіла	15	25,42*	7	15,9	14	10,77

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показників підгрупи Е ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу, що серед дівчат із АІТ із Г дисгармонійний ФР, обумовлений низьким ростом, був виявлений в 2 рази частіше, ніж у групі з Е, а дисгармонійний ФР, обумовлений надлишком маси тіла – в 1,5 рази частіше, ніж серед дівчат із Е ($p < 0,05$). Навпаки, серед дівчат із Е дисгармонійний ФР у зв'язку з високим ростом реєструвався в 2,73 рази частіше в порівнянні з групою дівчат із Г ($p < 0,05$).

Отже, отримані дані свідчать про залежність ФР від супутньої патології

ЩЗ. Так, серед учасниць обстеження з автоімунною патологією ЩЗ переважали дівчата з дисгармонійним ФР, прояви якого збільшувались у залежності від порушення функції ЩЗ, а дисгармонійність ФР була обумовлена надлишком маси тіла у дівчат із гіпотиреозом, високим ростом у дівчат із еутиреозом та низьким – у дівчат із гіпотиреозом.

4.2 Характер статевого дозрівання дівчат із автоімунним тиреоїдитом

Становлення функції репродуктивної системи об'єктивно відображають вік, правильна послідовність та темпи розвитку вторинних статевих ознак (ВСО), вік настання menarche. Рівень статевого розвитку дівчат, який позначається формулою МаРАхМе і включає такі показники – розвиток молочних залоз (Ма); лонне оволосіння (Р); пахвовe оволосіння (Ах) і вік менархе (Ме), оцінювався за шкалою J. M. Tanner (1962) і Л. Г. Тумилович (1975).

Результати обстеження дівчат I групи, II групи та ГК представлені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Середній вік появи вторинних статевих ознак в групах дослідження,

$M \pm m$, бали

Ознака	Група I, n=238	Група II, n=60	Група контролю, n=84
Ма	9,4±1,2*	10,8±0,2	11,0±0,4
Р	10,1±0,2*	11,1±0,2	11,3±0,3
Ах	11,6±0,2	12,0±0,2	12,2±0,4

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника ГК ($p < 0,05$).

За отриманими даними виявлено, що в дівчат із АІТ достовірно раніше почався ріст молочних залоз та лонне оволосіння.

Середній вік дівчат препубертатного віку складав у Ia групі 11,48±1,21

року, в ГК 1 – $11,39 \pm 1,02$ року. До I групи були включені дівчата, які мали статевий розвиток I–III ступеня за шкалою Таннера до настання менархе, таким чином, у цій групі ми зможемо розглянути лише ступінь розвитку ВСО.

Враховуючи те, що в кожній групі були дівчата з більше чи менше вираженими ВСО, з метою виявлення відповідності розвитку ВСО віку було запропоновано розраховувати бали статевого розвитку (БСР) з урахуванням коефіцієнту його біологічної значимості шляхом помноження ступеня виразності кожної ознаки на коефіцієнт ($Ma \times 1,2$, $Ax \times 0,4$, $P \times 0,3$, $Me \times 2,1$) та підсумовування результату за методикою Л. Г. Тумилович (1975). Отримані дані наведені в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Розвиток ВСО в обстежених дівчат препубертатного віку, $M \pm m$, бали

Групи обстежених	Вік	Значення показника статевого розвитку			
		Ma	P	Ax	БСР
Група Ia, n=36	$11,48 \pm 1,21$	$2,04 \pm 0,03^*$	$0,29 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,06$	$2,98 \pm 1,12$
Група контролю 1, n=21	$11,39 \pm 1,02$	$1,46 \pm 0,05$	$0,21 \pm 0,05$	$0,16 \pm 0,05$	$2,45 \pm 0,98$

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника ГК ($p < 0,05$).

З огляду на отримані дані, серед обстежених препубертатного віку в дівчат із АІТ достовірно більше виражений розвиток молочних залоз ($p < 0,05$), бал розвитку лонного та аксиллярного оволосіння також є дещо вищим, але вірогідність не виявлена.

Вік настання менархе в групах дослідження був зіставний. Так, в групах раннього пубертатного віку він складав у I групі $11,43 \pm 3,06$ року, в II групі – $12,01 \pm 1,04$ року, в ГК 2 – $12,3 \pm 1,15$ року. В групах пізнього пубертатного віку настання менархе реєструвалося в I групі в $11,39 \pm 3,07$ року, в II групі – в $12,43 \pm 2,18$ року, в ГК 3 – в $12,51 \pm 1,8$ року ($p > 0,05$).

Результати даних розвитку ВСО в балах для різних вікових груп представлені в таблицях 4.8 та 4.9.

Таблиця 4.8

Розвиток ВСО у дівчат раннього пубертатного віку, $M \pm m$, бали

Групи обстежених	Вік	Значення показнику статевого розвитку				
		Ma	P	Ax	Me	БСР
Група Ів, n=73	13,33±1,51	3,12±0,03*	0,89±0,03	0,74±0,03*	4,3±0,03*	9,12±0,25
Група Пв, n=31	13,41±1,31	2,86±0,03	0,82±0,02	0,86±0,0	4,11±0,04	8,98±0,11
Група контролю 2, n=31	13,11±1,74	2,88±0,05	0,84±0,05	0,88±0,03	4,01±0,02	8,87±0,24

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника ГК 2 ($p < 0,05$).

Таблиця 4.9

Розвиток ВСО у дівчат пізнього пубертатного віку, $M \pm m$, бали

Групи обстежених	Вік	Значення показнику статевого розвитку				
		Ma	P	Ax	Me	БСР
Група Іс, n=129	15,66±1,32	4,21±0,03*	0,89±0,03	1,3±0,03*	4,8±0,33	12,13±0,25*
Група Пс, n=29	16,01±1,10	3,64±0,05	0,82±0,05	1,08±0,03	4,72±0,41	11,62±0,31
Група контролю 3, n=32	16,21±1,02	3,51±0,08	0,91±0,02	1,09±0,05	4,9±0,21	11,12±0,23

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника ГК 3 ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що в дівчат раннього пубертатного віку з АІТ бали Ma та Me достовірно вищі, а бали Ax – достовірно нижчі, ніж у ГК ($p < 0,05$).

Отримані результати вираховування балів розвитку ВСО серед дівчат пізнього пубертатного віку вказують на те, що дівчата з АІТ вірогідно

випереджали дівчат без АІТ та дівчат ГК 3 за показниками розвитку молочних залоз, аксиллярного оволосіння та БСР в цілому.

Отже, аналізуючи результати обстеження дівчат з'ясовано, що серед дівчат з АІТ ранній ріст молочних залоз спостерігався у 61 (25,63 %), в той час, як серед дівчат II групи ранній ріст молочних залоз спостерігався у 10 (16,66%), а в ГК 5 (5,95%) ($p < 0,05_{I-GK}$). Раннє лонне оволосіння спостерігалось у 48 (20,16 %) обстежених I групи, проти 11 (18,33%) дівчат II групи та 2 (2,38%) дівчат ГК ($p < 0,05_{I-GK, II-GK}$).

Відомо, що в 7,6 % дівчат відмічається порушення послідовності появи ВСО [42]. Це так званий неправильний або інвертований пубертат.

Результатами дослідження встановлено, що серед дівчат із АІТ інвертований пубертат реєструвався в 10 (4,20 %) випадків, що в 2 рази менше, ніж серед дівчат II групи – 8 (9,63 %). У ГК дівчат із інвертованим пубертатом виявлено не було.

Відомо, що важливе значення для оцінки репродуктивного здоров'я має не тільки термін появи ВСО, але й темп їхнього розвитку. Адже відставання або затримка темпів формування ВСО може вказувати на те, що регулярна МФ не буде встановлена протягом довгого часу, можуть залишитися гіпопластичними статеві органи, що в подальшому може призвести до формування статевого інфантилізму, проблем із настанням та виношуванням вагітності. [42]. З огляду на вищезазначене, було вирішено проаналізувати темп розвитку ВСО в групах. Дані темпу розвитку ВСО в I групі наведені на рисунку 4.1.

Дані аналізу вивчення темпу розвитку ВСО дозволили встановити, що дівчата I групи випереджають однолітків із ГК (у 30,25 % проти 3,58 % в ГК, $p < 0,05$), а відповідність темпів розвитку ВСО віку в дівчат із АІТ була в 1,55 раза меншою, ніж у ГК (60,5 % проти 94,04 %, $p < 0,05$). Отже, серед дівчат із АІТ зустрічаються як дівчата з відставанням розвитку ВСО, так і з випередженням, при цьому останнє зустрічається майже в 2 рази частіше.

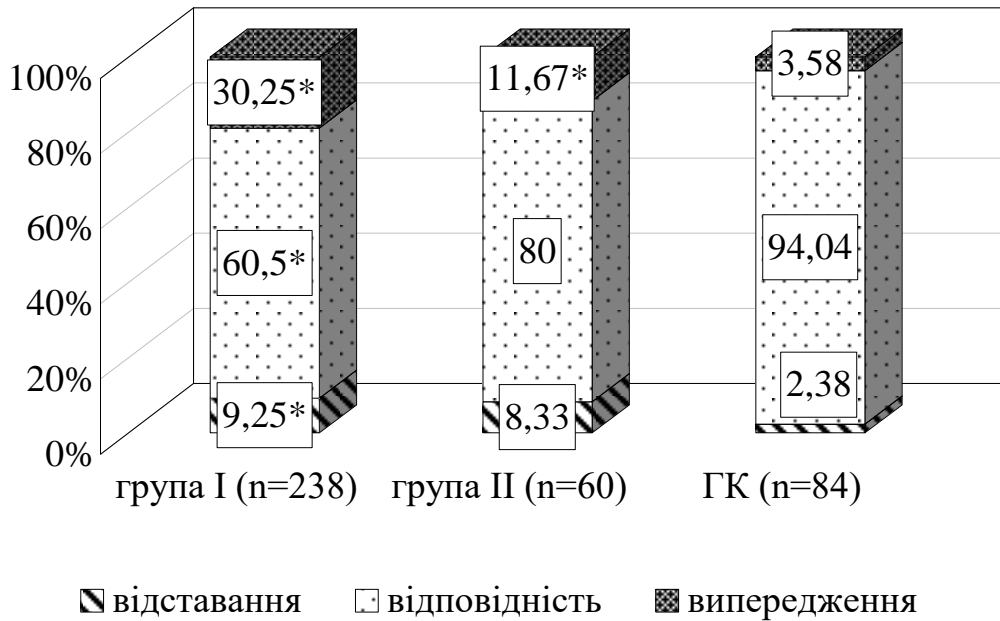


Рисунок 4.1. Дані темпу розвитку вторинних статевих ознак в обстежених дівчат, абс. ч., %

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника ГК ($p < 0,05$).

Відомо, що дисбаланс тиреоїдних гормонів може негативно позначатись на статевому розвитку, призводячи до його затримки. Водночас існують дані щодо передчасного статевого розвитку та більш раннього початку статевого дозрівання дівчат на тлі гіпофункції ЩЗ [99, 110, 149].

Дані аналізу відповідності темпів розвитку ВСО залежно від порушення функції ЩЗ наведені на рисунку 4.2.

З огляду на представлені на рисунку дані, в усіх трьох підгрупах Г, СГ та Е зустрічаються дівчата як із відставанням, так і з випередженням розвитку ВСО. Проте в підгрупі Г частота відставання темпу розвитку ВСО зустрічається в 3,27 раза частіше, а в підгрупі СГ – в 2,19 раза частіше, ніж у підгрупі Е ($p < 0,05$). Частота випередження темпів розвитку ВСО є доволі високою в усіх трьох підгрупах, найвищою – в підгрупі Е, але вірогідності виявлено не було.

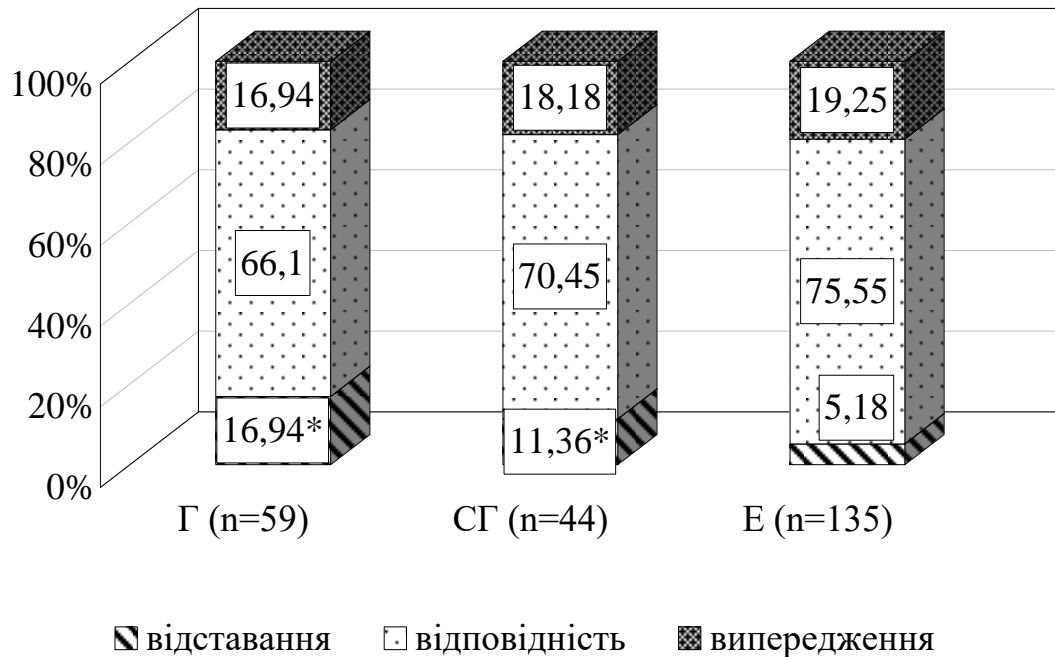


Рисунок 4.2. Дані темпу розвитку вторинних статевих ознак дівчат пізнього пубертатного віку, абс.ч., %

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника підгрупи Е ($p < 0,05$).

Таким чином, можна зробити висновок, що на тлі АІТ у дівчат спостерігається більш ранній розвиток ВСО, який відбувається швидшими темпами в порівнянні з дівчатами такого ж віку. Разом із тим в I і II групах обстеження спостерігається й відставання темпів розвитку ВСО, що може свідчити про негативний вплив на темпи статевого розвитку дівчат-підлітків як патології ЩЗ, так і супутньої соматичної патології й інших факторів.

В залежності від функції ЩЗ в усіх трьох підгрупах (Е, СГ та Г) спостерігаються вищі темпи розвитку ВСО, відставання розвитку вірогідно частіше виявляється в підгрупах гіпотиреозу та субклінічного гіпотиреозу проти підгрупи Е ($p < 0,05$).

4.3 Особливості психоемоційного стану дівчат обстежених груп

Вплив стресу на гормональний гомеостаз полягає у виробництві великої кількості кортизолу, який вважається «гормоном стресу», що пригнічує синтез

ЛГ, як конкуруючого гормону. В результаті підвищується синтез пролактину, який, в свою чергу, впливає на продукування гонадами прогестерону – його синтез зменшується. При цьому пригнічується активність ферментів, прискорюючи синтез ГАМК. Знижується виробництво серотоніну та ендорфінів, підвищується синтез адренкортикотропного гормону, і таким чином закладається «порочне коло» синтезу кортизолу.

І якщо при гострому стресі найчастіше виробляються гормони, що мають короткотривалий вплив на організм (адреналін, норадреналін), то при довготривалому (хронічному) стресі виробляється кортизол, підвищується пролактин, організм піддається впливу стресорних факторів досить тривалий час. Отже, ці фактори разом із підвищеним рівнем гормонів чинять значний вплив на різні органи, в тому числі на ЦЗ, і можуть призвести до змін в її функціонуванні, що в подальшому спричиняє порушення гормональної рівноваги в організмі.

В свою чергу, порушення функції ЦЗ не лише обумовлює зміни в соматичній сфері, але й позначається на психологічному стані. Так, відомо, що психіатричними «масками» гіпотиреозу є астено-депресивні стани, когнітивні розлади. [71, 78, 112].

Психоемоційний стан обстежених дівчат був оцінений за опитувальником із застосуванням Госпітальної шкали тривоги та депресії HADS, яка була розроблена А. S. Zigmond та R. P. Snaithe у 1983 р.

Отримані дані представлені в таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Результати оцінювання психоемоційного стану обстежених дівчат

Обстежені групи	Рівень тривоги	Рівень депресії
I група (n=238)	10,1±2,1	8,1±1,6
II група (n=60)	9,4±1,8	7,2±1,2
Група контролю (n=84)	7,6±0,9	6,2±1,1

Примітка. в усіх випадках $p > 0,05$.

З'ясовано, що рівень тривоги в балах був в 1,32 раза вищий, а рівень депресії – в 1,3 раза вищий у I групі при зіставленні з ГК, але вірогідності виявлено не було. Варто відмітити, що рівень тривоги в II групі був в 1,23 раза вищий при порівнянні з ГК ($p>0,05$), що може свідчити про підвищення тривожності не тільки на тлі соматичного захворювання, але й на тлі порушення МФ.

Під час детальнішого розгляду отриманих даних виявлено, що питома вага порушень психоемоційного стану склала 52,10 % в групі дівчат з АІТ, 36,99 % в II групі та 11,90 % в ГК ($p_{1-3,2-3}<0,05$). Дані порушень психоемоційного стану в групах представлені на рисунку 4.3.

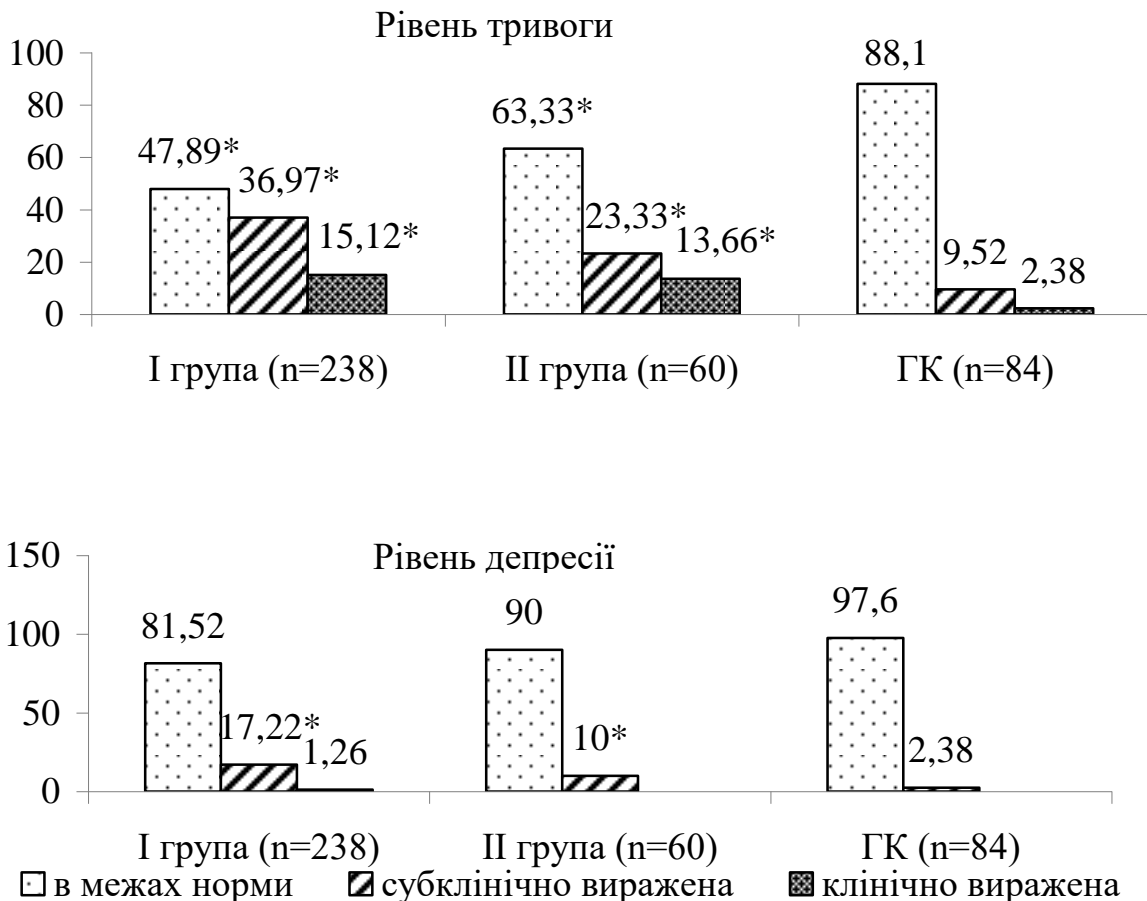


Рисунок 4.3. Питома вага субклінічних та клінічних рівнів тривоги та депресії в групах.

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника ГК ($p<0,05$).

Так, частка дівчат із субклінічно вираженим рівнем тривоги була в 1,58 раза вищою серед дівчат I групи (36,97 % проти 23,33 % в II групі) та в 2,3 раза вищою проти дівчат ГК (9,52 %) ($p_{1-3,2-3}<0,05$). Частка дівчат із клінічно вираженим рівнем тривоги також була в 6 разів більшою в I групі (15,12 % проти 2,38 % в ГК, $p<0,05$). Субклінічно виражений рівень депресії також реєструвався в 1,7 раза частіше в I групі (17,22 % проти 10 % в II групі) та в 7 разів частіше в порівнянні з ГК (2,4 %) ($p_{1-3,2-3}<0,05$).

Доведено, що в залежності від віку дівчата по-різному сприймають психоемоційні подразнювачі. Підвищені вимоги в навчанні, особливості підліткового віку, загострення соматичних хвороб, захоплення надмірним фізичним навантаженням та тренажерами, проблемні відносини з однолітками, проблеми взаєморозуміння з батьками – всі ці фактори можуть бути тригерами для запуску стресорного механізму у відповідь на сильні психоемоційні переживання.

В нашому дослідженні виявлено, що частота проявів порушення психоемоційного стану збільшується з віком.

З'ясовано, що показники рівня тривоги та депресії були найнижчими в Ia групі та ГК 1 і відповідали нормі. Показники рівня тривоги та депресії збільшувались від I до III групи, причому показник рівня тривоги в групах Ib та Ic відповідав верхній межі норми, а в групі Ic перевищував її, що відповідало показникам клінічно вираженої тривоги. За рівнем депресії дані всіх груп не виходили за межі критеріїв субклінічної депресії (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Дані згідно з Госпітальною шкалою тривоги та депресії HADS серед дівчат залежно від порушення функції ЩЗ

Обстежені групи, n		Рівень тривоги, бали	Рівень депресії, бали
I група (n=238)	Ia група, n=36	6,2±1,1	4,6±0,6
	Ib група, n=73	9,8±1,4	8,0±1,3
	Ic група, n=129	11,2±2,0	8,8±1,2
II група (n=60)	Iв група, n=31	7,8±1,4	7,8±1,1
	Iс група, n=29	9,8±1,6	7,4±0,9
Група контролю (n=84)	ГК 1, n=21	5,0±0,5	4,2±0,1
	ГК 2, n=31	7,4±1,3	7,0±1,1
	ГК 3, n=32	7,8±1,4	7,2±1,5

Примітка. в усіх випадках $p>0,05$.

Питома вага порушень психоемоційного стану дівчат у віковому аспекті представлена на рисунку 4.4.

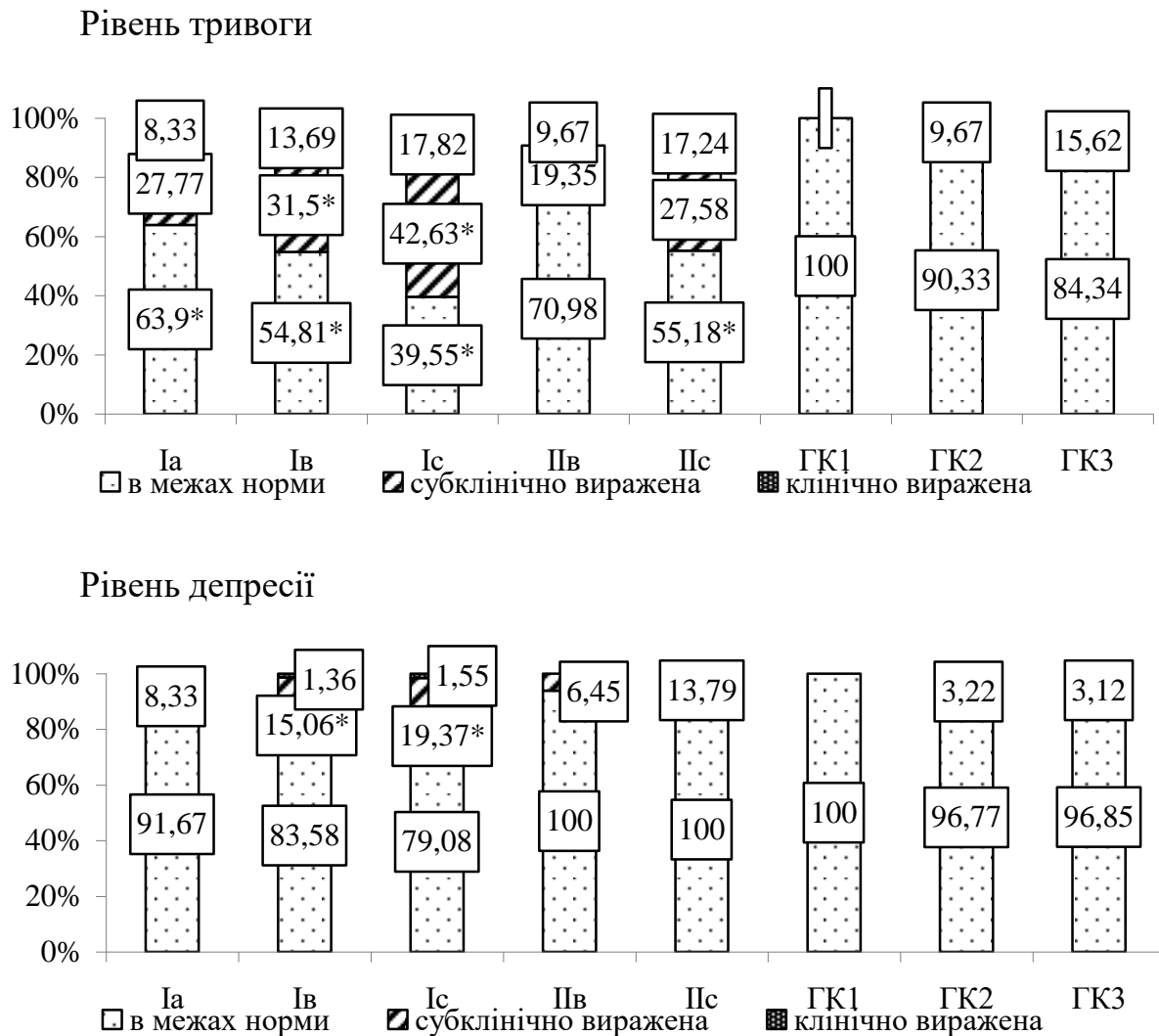


Рисунок 4.4. Питома вага порушень психоемоційного стану дівчат у віковому аспекті.

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника ГК ($p < 0,05$).

Залежно від віку виявлено зростання питомої ваги рівнів тривоги та депресії від наймолодшої до найстаршої вікової групи. Так, серед обстежених групи Ia частка дівчат з підвищеним рівнем тривоги склала 36,11 %, в Ib та Ic групах – 45,20 % та 60,46 % відповідно, з підвищеним рівнем депресії – 8,33 %, 16,42 % та 20,93 % відповідно.

Як відомо, порушення тиреоїдного гомеостазу може негативно впливати на психоемоційну сферу людини. Так, результати роботи Ott J та співавторів

показали, що АІТ навіть в еутиреоїдному стані може бути причиною погіршення якості життя пацієнтів, підвищення рівня депресії та тривоги [194].

Дані порушення психоемоційного стану обстежених дівчат залежно від порушення функції ЩЗ представлені на рис. 4.5.

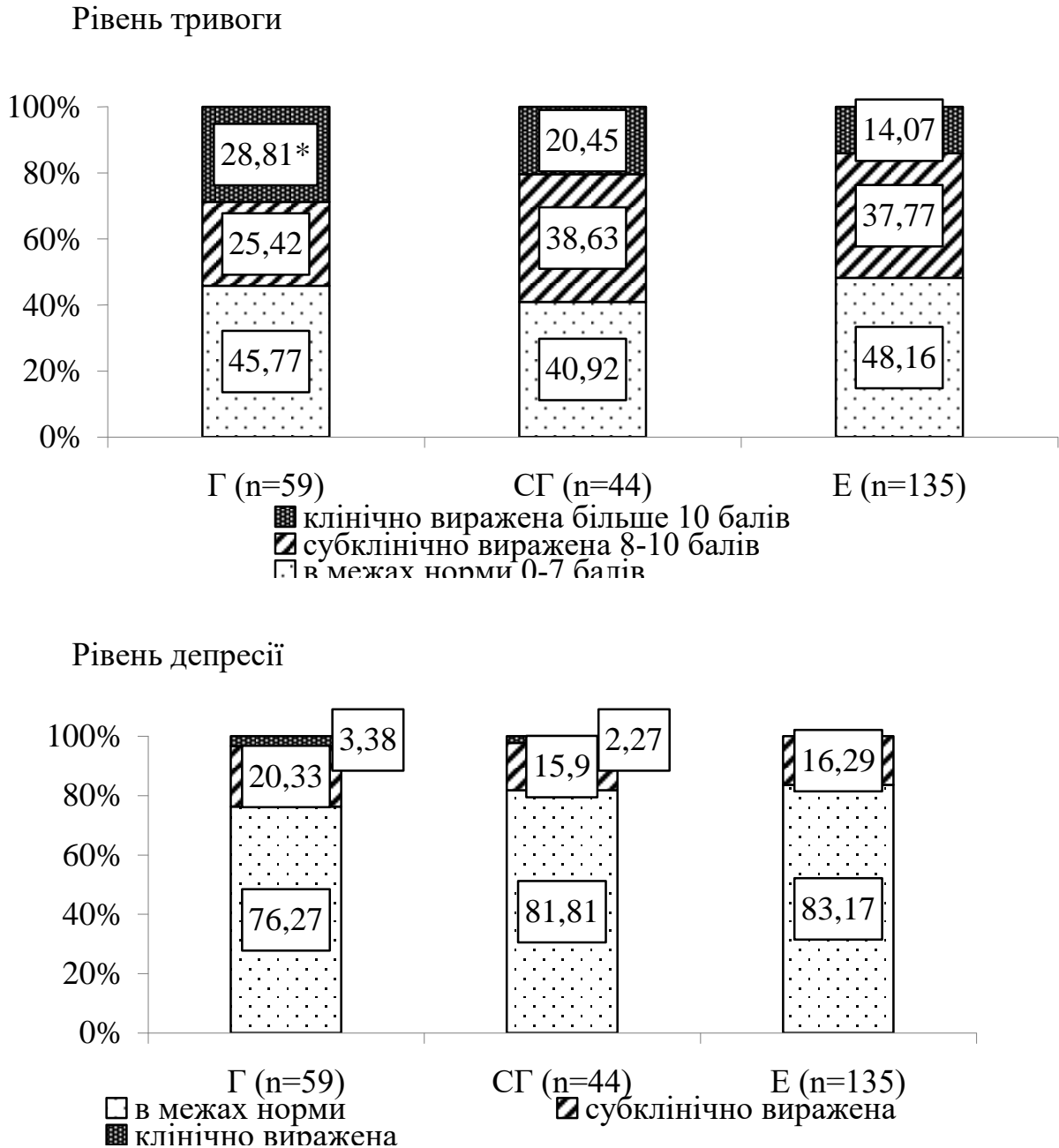


Рисунок 4.5. Питома вага порушень психоемоційного стану дівчат залежно від функції ЩЗ.

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника підгрупи Е ($p < 0,05$).

Звертають на себе увагу отримані дані про те, що в підгрупі Г вірогідно вищий рівень клінічно вираженої тривоги в порівнянні з підгрупою Е, а рівень депресії перевищує аналогічний показник дівчат підгрупи Е в 1,24 раза (20,33 % проти 16,29 %), а підгрупи СГ – в 1,27 раза (20,33 % проти 15,90 %), хоча вірогідність не була виявлена.

Таким чином, з'ясовано, що порушення психоемоційного стану є більш вираженим у дівчат із АІТ, ніж у підлітків без аутоімунної патології ЩЗ. Питома вага дівчат із порушенням психоемоційного стану збільшується з віком, найбільше виражена в ранньому та пізньому пубертатному віці, що збігається з даними щодо схильності до стресу дітей у віковому аспекті.

Отримані дані повинні привертати увагу як батьків, так і спеціалістів, як-то психологів, ендокринологів, гінекологів, у поле зору яких потрапляють дівчата-підлітки з АІТ. Результати обстеження вказують на необхідність психологічного супроводження та застосування лікувально-профілактичних засобів.

Основні наукові результати опубліковані в працях автора [8, 9, 33, 76].

Публікації:

1. Бачинська І.В. Аутоімунний тиреоїдит як впливовий фактор становлення репродуктивної функції дівчат в пубертатний період. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2016. № 19. С. 18–23.

2. Бачинська І.В. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат підлітків, хворих на аутоімунний тиреоїдит. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 5 (31). С. 60–64.

3. Калугіна Л.В., Бачинська І.В., Яроцька Н.В. Дофамінергічні препарати для профілактики порушень менструальної функції в дівчат із аутоімунним тиреоїдитом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 43. С. 32–37.

4. Татарчук Т.Ф., Зелінська Н.Б., Бачинська І.В. Становлення репродуктивної функції у дівчаток з аутоімунним тиреоїдитом. Матеріали наукового симпозіуму «Фізіологія і патологія становлення репродуктивної системи», 22 травня 2013 р., м. Харків. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2013. № 2. С. 75–76.

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕР СТАНОВЛЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ДІВЧАТ ІЗ АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

За результатами дослідження з'ясовано, що вік настання менархе обстежених дівчат достовірно не відрізнявся і складав $11,41 \pm 3,03$ в I групі, $12,18 \pm 1,61$ в II групі та $12,8 \pm 0,7$ в ГК, що істотно не розбігалось з середнім віком настання менархе в Україні [41].

Проте під час детального аналізу віку настання менархе в залежності від порушення функції ЩЗ було з'ясовано, що ранній початок менархе реєструвався в підгрупі дівчат із гіпотиреозом в 1,96 раза частіше (10,16 % проти 5,18 % в підгрупі дівчат із еутиреозом, $p < 0,05$), а пізній початок менархе – в 2,67 раза частіше (11,86 % проти 4,44 % в підгрупі еутиреозу, $p < 0,05$) (рис. 5.1).

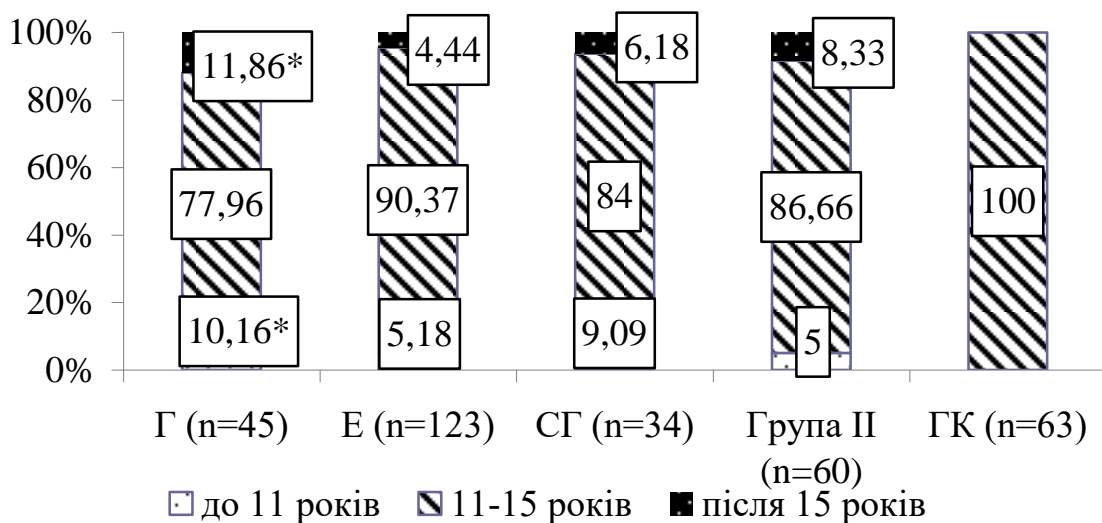


Рисунок 5.1. Аналіз настання менархе в дівчат у залежності від порушення функції ЩЗ

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника групи еутиреозу ($p < 0,05$).

Отже, отримані результати свідчать про те, що саме ступінь порушення функції ЩЗ може прискорювати чи гальмувати початок МФ в дівчат із АІТ.

Злагоджену роботу всіх рівнів регуляції МФ відображає наявність

регулярного ритму МЦ. Варто відмітити, що термін встановлення регулярних менструацій в групах дослідження різнився. Отримані дані наведені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

**Характер становлення менструальної функції обстежених дівчат,
абс. ч (%)**

Становлення ритму менструацій	Група I, n=202	Група II, n=60	Група контролю, n=63
Встановились відразу	29 (14,35 %) ^{a,б}	23 (38,33 %)	40 (63,49 %)
Встановились протягом 1 року	33 (16,33 %) ^{a,б}	19 (31,66 %)	20 (31,74 %)
Встановились протягом 2 років	83 (41,08 %) ^{a,б}	12 (20 %)	3 (4,76 %)
Не встановились	57 (28,21 %) ^{a,б}	6 (10 %)	—

Примітки:

1. * –різниця вірогідна відносно показника ГК ($p < 0,05$);
2. ^ –різниця вірогідна відносно показника групи II ($p < 0,05$).

Характер становлення МФ у дівчат I групи відрізнявся тим, що лише в 14,35 % із них МЦ встановився відразу, що в 2,6 раза менше в порівнянні з дівчатами II групи (38,33 %) та в 4,4 раза менше в порівнянні з ГК (63,49 %). З'ясовано, що серед дівчат I групи протягом року МЦ став регулярним лише у 16,33 %, що в 1,9 раза менше, ніж серед дівчат II групи та ГК (31,66 % та 23,81 % відповідно). Особливістю дівчат з АІТ виявилось те, що МЦ залишився нерегулярним у 2,8 раза більшого відсотка дівчат I групи (28,21 % проти 10 % дівчат II групи, $p < 0,05$).

Серед дівчат із I групи, в яких МЦ залишився нерегулярним, 45,61 % (26 осіб) склали дівчата з порушенням функції ЩЗ за типом гіпотиреозу, що в 1,7 раза більше, ніж у підгрупі субклінічного гіпотиреозу, де частка таких дівчат склала 26,3 % (15 осіб) та в 1,62 раза більше, ніж серед дівчат із еутиреозом, де частка обстежених із нерегулярним МЦ склала 28,07 % (16 осіб) ($p < 0,05$ Г-СГ, Г-Е).

Термін виникнення порушень МФ в дівчат із нерегулярним МЦ різнився. Отримані дані представлені на рисунку 5.2.

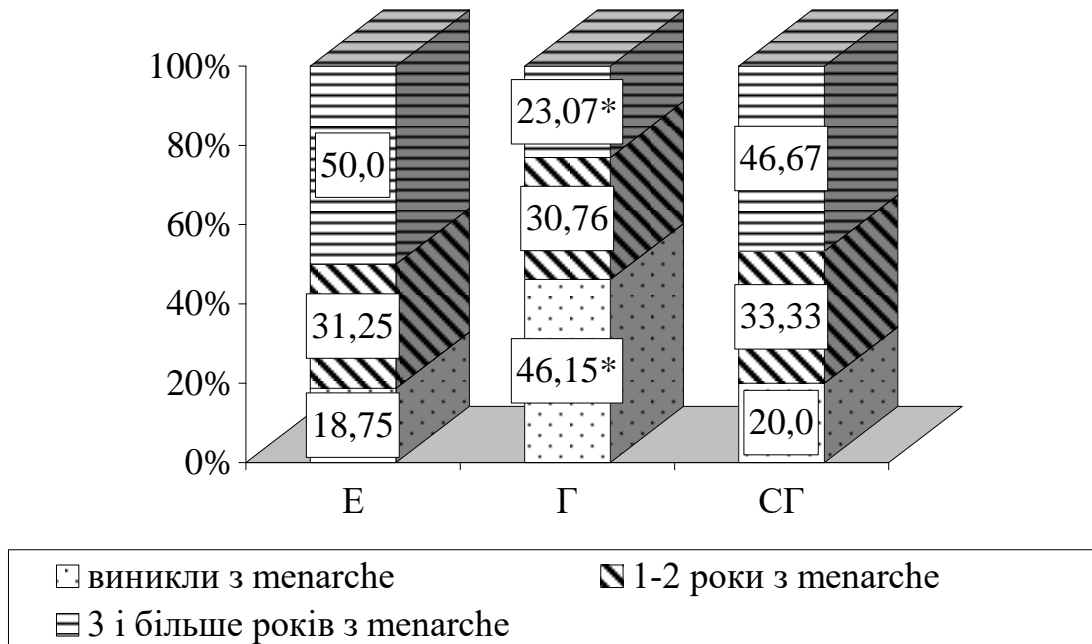


Рисунок 5.2 – Терміни виникнення порушень менструальної функції в дівчат із нерегулярним менструальним циклом

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника підгрупи з еутиреозом ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу, що у 46,15 % дівчат із гіпотиреозом порушення МФ виникли з menarche, що в 2 рази більше, ніж в дівчат з еутиреозом та субклінічним гіпотиреозом, і може свідчити про труднощі встановлення стабільних гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи на тлі дисбалансу тиреоїдних гормонів. Навпаки, в 50 % дівчат із еутиреозом та в 46,67 % дівчат із субклінічним гіпотиреозом порушення МФ виникли через 3 та більше років від menarche. Отримані дані можуть свідчити про напруження регуляторних механізмів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи та в кінцевому результаті про їхнє розбалансування на тлі захворювання на АІТ.

Аналіз характеру порушень МФ дозволив встановити, що більшість дівчат із АІТ (130 осіб, 64,39 %) мали регулярний МЦ (РМЦ), а в 72 (35,61 %) були відзначені ПМФ: 40 дівчат (19,80 %) страждали на ГМС, у 32 (15,84 %) обстежених виникли аномальні маткові кровотечі (АМК).

Серед дівчат II групи 32 страждали на АМК, у 28 було діагностовано ГМС.

Серед дівчат ГК всі дівчата мали регулярну МФ.

До I групи дівчат з ПМФ+ за типом ГМС входили 40 дівчат із наступними порушеннями: олігоменорея – 35 осіб, вторинна аменорея – 3 особи (код за МКХ-10 N91.3 Первинна олігоменорея, N91.5 Олігоменорея, неуточнена, N91.1 Вторинна аменорея).

До I групи дівчат з ПМФ+ за типом АМК входили 32 дівчинки з такими порушеннями: меноррагія – 10 осіб, менометроррагія – 17, поліменорея – 5 осіб (код за МКХ-10 N92.0 Надмірні часті менструації з регулярним циклом, N92.1 Надмірні часті менструації з нерегулярним циклом, N92.2 Надмірні часті менструації в період статевого дозрівання).

Особливості порушення МФ в залежності від порушення функції ЩЗ представлені на рисунку 5.3.

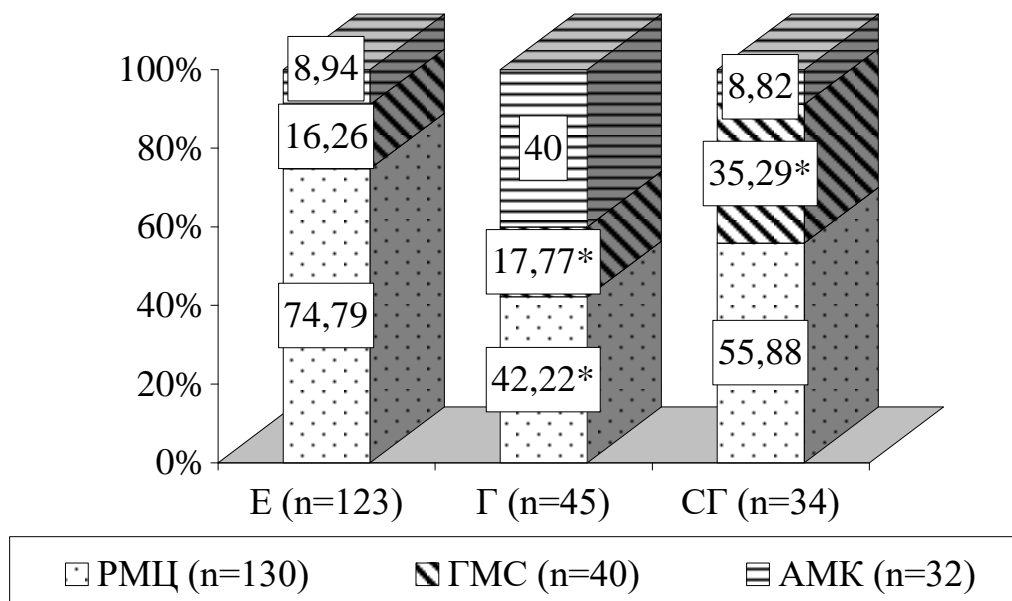


Рисунок 5.3. Питома вага характеру порушень МФ у дівчат основної групи в залежності від типу порушення функції ЩЗ

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показника підгрупи з еутиреозом ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу, що кількість дівчат з РМЦ в підгрупі Г в 1,77 раза менша, ніж у підгрупі ($p < 0,05$) та в 1,33 раза менша, ніж у підгрупі

субклінічного гіпотиреозу. Кількість дівчат із АМК найбільша в підгрупі гіпотиреозу і перевищує аналогічний показник в підгрупах еутиреозу та субклінічного гіпотиреозу більше ніж у 4 рази ($p < 0,05$). Питома вага дівчат з ГМС найбільша в підгрупі субклінічного гіпотиреозу і в 2 рази перевищує аналогічний показник у підгрупах еутиреозу та гіпотиреозу ($p < 0,05$).

МФ в дівчат із АІТ з РМЦ характеризувалась тим, що циклічність та тривалість менструації були збережені, але мали свої нюанси. Так, тривалість МЦ коливалась від 22 до 32 днів, в середньому $26,3 \pm 3,2$ дня, а тривалість менструації – від 3 до 7 днів, в середньому $5,2 \pm 1,1$ дня. При зборі анамнезу жодна дівчина не вказала на рясні або мізерні менструальні виділення, в усіх дівчат менструації проходили з невеликою або помірною крововтратою.

Варто відмітити, що в дівчат без порушення МФ із гіпотиреозом тривалість МЦ складала $24,2 \pm 1,6$ дня, а тривалість менструації – $6,2 \pm 1,2$ дня. У дівчат із субклінічним гіпотиреозом тривалість МЦ складала $30,1 \pm 1,2$ дня, а тривалість менструації – $4,2 \pm 1,2$ дня, з еутиреозом – $29,1 \pm 2,3$ дня та $4,8 \pm 1,1$ дня відповідно.

Отже, в межах нормальних показників МФ у дівчат із гіпотиреозом відмічається тенденція до зменшення тривалості МЦ і збільшення тривалості менструації.

Однією з найважливіших причин ПМФ за типом ГМС серед підлітків є гіперандрогенія, клінічним проявом якої є гірсутизм. За літературними даними, існують повідомлення про високу частоту жінок із СПКЯ серед хворих на АІТ та навіть припущення про автоімунне походження СПКЯ. Оцінку клінічних явищ гіперандрогенії у вигляді її шкірних проявів, а саме у вигляді гірсутного синдрому в обстежених групах було проведено за шкалою Феррімана-Голлвея.

При обстеженні дівчат I та II груп з'ясовано, що шкірні прояви гіперандрогенії були виявлені у 72 (30,25 %) дівчат I групи та у 13 (21,66 %) дівчат II групи, що вірогідно більше у порівнянні з дівчатами ГК, де аналогічні шкірні прояви гіперандрогенії були виявлені у 4 осіб (4,76 %) ($p_{1-3,2-3} < 0,05$).

При цьому середній показник гірсутного числа за шкалою Феррімана-

Голлвея складав в I групі $11,6 \pm 4,2$, в II групі – $8,3 \pm 3,4$, тоді як у ГК – $5,5 \pm 1,3$ ($p_{1-3} < 0,05$).

Встановлено, що гірсутизм був практично відсутній (менше 4 балів за згаданою шкалою) в усіх дівчат групи препубертатного віку (Ia група) та у відповідної за віком ГК.

Середній показник гірсутного числа за шкалою Феррімана-Голлвея серед дівчат раннього пубертатного віку склав у Ib групі $9,5 \pm 4,4$, серед дівчат Pв групи – $8,1 \pm 4,2$, в ГК 2 – $4,8 \pm 1,3$. Середній показник гірсутного числа серед дівчат пізнього пубертатного віку був вищим і склав в Ic групі $12,5 \pm 3,2$, в Pв групі – $9,3 \pm 4,2$, в ГК 3 – $5,6 \pm 1,3$.

Частота гіперандрогенних проявів серед дівчат з АІТ складала 42,5 % в групі ГМС, 37,5 % – в групі АМК та 10,76 % – в групі РМЦ проти 25 % в групі ГМС, 18,75 % – в групі АМК дівчат II групи та 4,76% – в ГК ($p < 0,05$).

Отже, в дівчат із АІТ становлення МФ з її одночасною стабілізацією з менархе відбувається лише в 14,35 % осіб, а у 28,12 % МФ залишається нерегулярною. Серед дівчат, в яких МФ залишається нерегулярною, більшу частину – 46,15 % – складають дівчата з гіпотиреозом. ПМФ серед дівчат з АІТ реєструються в 35,61 % випадків: за типом ГМС – в 19,80 %, за типом АМК – в 15,84 %. При цьому в підгрупі гіпотиреозу виявлена найбільша кількість дівчат із АМК та найменша – з РМЦ, а в підгрупі субклінічного гіпотиреозу – найбільша кількість дівчат із ГМС. При вивченні клінічних проявів гіперандрогенії вірогідно вищий бал виявлений у дівчат із АІТ.

Таким чином, отримані дані свідчать про вплив тиреоїдної патології та ступеня тяжкості її порушення на становлення МФ та прояви її розладів.

За сучасними науковими даними, розповсюдженість дисменореї серед підлітків коливається від 5 до 85 % [16, 24, 83]. Відомо, що передумовами появи первинної дисменореї є: гіпоестрогенія, недостатність лютеїнової фази, недостатній рівень ендогенних опіатів, вегетосудинна дисфункція, надмірна кількість простагландинів і лейкотрієнів у крові та низка інших факторів [4, 9, 14, 26]. Варто зазначити, що немаловажним фактором є також особисте

сприйняття та переживання підлітком стресогенної ситуації, яка може негативно впливати на перебіг дисменореї, підсилюючи больові відчуття [33, 112].

Вивчення характеру МФ дівчат із АІТ дозволило з'ясувати, що серед дівчат І групи дисменорея реєструвалась у 44,55 % випадків, що в 1,6 раза частіше, ніж серед дівчат ІІ групи (26,66 %) та в 4,6 раза частіше проти дівчат ГК (9,52 %) ($p_{1-3,2-3,1-2} < 0,05$). Отримані дані представлені на рисунку 5.4.

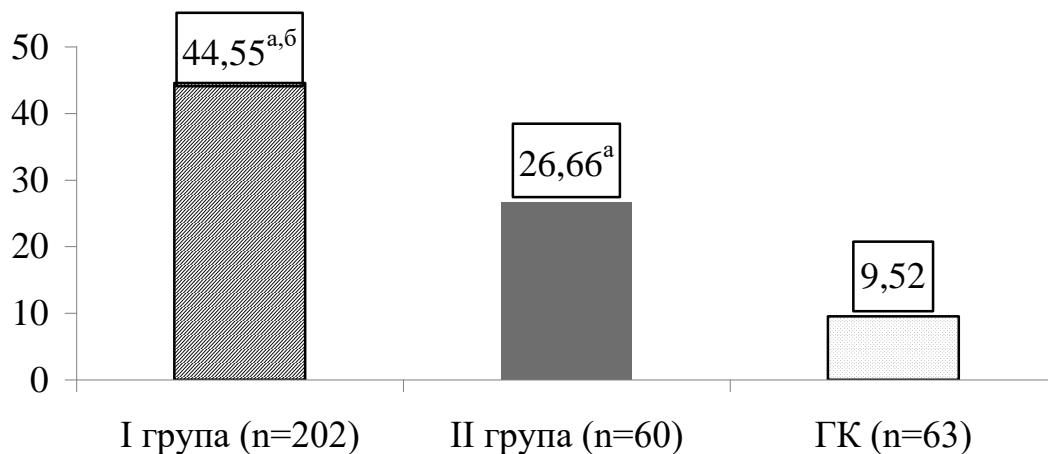


Рисунок 5.4. Питома вага проявів дисменореї в групах дослідження, %.

Примітки:

- ^а – різниця вірогідна відносно показника ГК ($p < 0,05$);
- ^б – різниця вірогідна відносно показника ІІ групи ($p < 0,05$).

Визначено, що тривалість дисменореї в дівчат І групи була достовірно більшою: вона тривала $4,3 \pm 0,36$ дня, що в 2 рази довше в порівнянні з дівчатами ІІ групи, де тривалість дисменореї склала $2,1 \pm 0,41$ дня, та в 3 рази довше в порівнянні з дівчатами ГК, які відмічали скарги на дисменорею протягом $1,3 \pm 0,21$ дня ($p_{1-3,1-2} < 0,05$).

Детальне вивчення характеру МФ дозволило з'ясувати достовірне превалювання частки дисменореї в дівчат І групи в 1,60 раза проти дівчат ІІ групи та в 4,67 раза проти дівчат ГК – 90 осіб (44,55 %) в І групі проти 16 осіб (26,66 %) в ІІ групі та 6 осіб (9,52 %) в ГК. Сильний больовий синдром відмічався в 3 рази частіше в дівчат І групи проти ІІ групи.

За даними опитування за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), більш

інтенсивний больовий синдром відмічали дівчата І групи.

Відмічено, що легкі прояви дисменореї реєструвались вдвічі частіше в дівчат І та ІІ груп у порівнянні з ГК, помірний біль – у 2,46 раза частіше в дівчат І групи проти ІІ групи та в 6,24 раза частіше проти дівчат ГК ($p < 0,05$). Сильний больовий синдром відмічався в 3 рази частіше в дівчат І групи (22,22 %) проти дівчат ІІ групи (12,5 %), у ГК сильного больового синдрому зареєстровано не було.

Одночасно з дисменореєю головний біль відмічали достовірно більше дівчат І групи – 25 (12,37 %,) проти 3 (5 %) дівчат ІІ групи ($p < 0,05$), на блювоту або нудоту одночасно з дисменореєю скаржилися достовірно більше дівчат І групи: 18 (8,91 %) проти 2 (3,33 %) дівчат ІІ групи ($p < 0,05$). Вищезазначених симптомів серед дівчат ГК виявлено не було.

При вивченні частоти проявів дисменореї залежно від порушення функції ЩЗ з'ясовано, що серед дівчат із гіпотиреозом дисменорея спостерігалась у 48,88 % (22 особи), із субклінічним гіпотиреозом – у 44,18 % (15 осіб) та з еутиреозом – у 43,08 % (53 особи).

Зважаючи на отримані результати, з'ясовано, що біль легкого ступеня відмічали в 2,76 раза більше дівчат підгрупи Е проти дівчат підгрупи СГ ($p < 0,05$). Помірний біль також частіше реєструвався в підгрупі Е (у 56,6 % випадків), що в 2,49 раза більше, ніж у підгрупі Г (22,72 %) ($p < 0,05$). Сильний больовий синдром відмічали в 8,83 раза більше дівчат підгрупи Г (50,0 %) та в 7,0 разів більше дівчат підгрупи СГ (40,0 %) у порівнянні з дівчатами підгрупи Е (5,66 %) ($p_{1-3,2-3} < 0,05$), дуже сильний біль реєструвався з однаковою частотою в підгрупі Г (9,09 %) та підгрупі СГ (13,33 %).

Під час аналізу отриманих даних з'ясовано, що питома вага дисменореї була майже однаково високою серед дівчат І групи, з невеликим превалюванням серед дівчат із ГМС. Проте показники І групи вірогідно відрізнялись від показників ІІ групи: так, серед осіб із ГМС дисменорея зустрічалась в 2,33 раза частіше в дівчат І групи, ніж у дівчат ІІ групи ($p < 0,05$). Серед осіб із АМК дисменореєю реєстрували в 1,49 раза частіше у дівчат І

групи, ніж у дівчат II групи з аналогічним ПМФ ($p < 0,05$). Серед дівчат із АІТ без ПМФ дисменорею відмічали в 4,57 раза більше осіб, ніж серед дівчат ГК ($p < 0,05$). Отримані результати представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Частота проявів інтенсивності дисменореї серед дівчат обстежених груп залежно від порушення менструальної функції, абс. ч. (%)

Прояви дисменореї	Групи дівчат					Група контролю, ПМФ- (РМЦ), n=63
	Група I, n=202			Група II, n=60		
	ПМФ+, n=72		ПМФ-	ПМФ+, n=60		
	ГМС, n=40	АМК, n=32	РМЦ, n=130	ГМС, n=28	АМК, n=32	
Дисменорея	20 (50,0%) ^{a,b}	15 (46,87*) ^{b,b}	55 (42,30%) ^b	6 (21,42%) ^b	10 (31,25%) ^b	6 (9,25%)
Легкий біль	5 (25,0%) ^b	2 (13,3%)	19 (34,5%) ^b	4 (66,7%)	3 (30,0%)	4 (66,7%)
Помірний біль	9 (45,0%) ^a	2 (13,3%)	29 (52,7%) ^b	2 (33,3)	3 (30,0%)	2 (33,3%)
Сильний біль	5 (25,0%)	9 (60,1*) ^b	6 (10,9%)	-	2 (20,0%)	-
Дуже сильний біль	1 (5,0%)	2 (13,3%)	1 (1,8%)	-	2 (20,0%)	-

Примітки:

- ^a – різниця достовірна при зіставленні групи ГМС I групи та ГМС II групи ($p < 0,05$);
- ^b – різниця достовірна при зіставленні групи АМК I групи та АМК II групи ($p < 0,05$);
- ^b – різниця достовірна при зіставленні з ГК ($p < 0,05$).

Прояви інтенсивності больового синдрому залежали від виду ПМФ. Так, помірний больовий синдром був вірогідно частіше зареєстрований серед дівчат із ГМС I групи проти дівчат II групи та ГК ($p < 0,05$). Серед дівчат із АІТ та збереженим РМЦ прояви легкої дисменореї відмічались в 1,93 раза рідше, ніж у ГК ($p < 0,05$), при цьому помірно виражена дисменорея зустрічалась майже в половини обстежених дівчат, проте в ГК таких дівчат не було. Серед дівчат із АІТ та РМЦ були такі, що скаржились на сильні та дуже сильні прояви дисменореї, однак у ГК дівчат з подібними скаргами зареєстровано не було. Найінтенсивніші прояви дисменореї було зареєстровано серед дівчат із АМК:

так, у I групі з АМК відмічався доволі високий відсоток дівчат із сильним больовим синдромом – їх було в 4,56 рази більше, ніж дівчат із АМК без автоімунної патології ЩЗ ($p < 0,05$).

Таким чином, дисменорея є доволі розповсюдженою серед дівчат із АІТ, характеризується більшою тривалістю й інтенсивністю в порівнянні з дівчатами без патології ЩЗ та з дівчатами ГК.

Частота виникнення дисменореї не відрізнялась у групах із різним ступенем порушення функції ЩЗ, проте супутня патологія ЩЗ негативно впливала на інтенсивність проявів дисменореї. Так, сильний біль вірогідно частіше виявлявся в дівчат, що страждають на гіпотиреоз, а дисменорея з легким та помірним больовим синдромом частіше реєструвалась серед дівчат у стані еутиреозу.

Залежно від порушення МФ, найчастіше дисменорея виявляється в дівчат I групи з ГМС, а інтенсивність больового синдрому найвища серед дівчат із АМК та АІТ. Варто відмітити, що серед дівчат I групи навіть за збереженої регулярності МФ больові прояви під час менструації реєструються достовірно частіше, ніж у дівчат із ГК.

Основні наукові результати опубліковані в працях автора [8, 9, 10, 33, 76, 187].

Публікації:

1. Бачинська І.В., Гаврилова І.В. Особливості становлення менструальної функції у дівчат з патологією щитоподібної залози. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. № 55. С. 29–32.

2. Бачинська І.В. Аутоімунний тиреоїдит як впливовий фактор становлення репродуктивної функції дівчат в пубертатний період. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2016. № 19. С. 18–23.

3. Бачинська І.В. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат підлітків, хворих на аутоімунний тиреоїдит. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 5 (31). С. 60–64.

4. Калугіна Л.В., Бачинська І.В., Яроцька Н.В. Дофамінергічні препарати

для профілактики порушень менструальної функції в дівчат із автоімунним тиреоїдитом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 43. С. 32–37.

5. Татарчук Т.Ф., Зелінська Н.Б., Бачинська І.В. Становлення репродуктивної функції у дівочек с аутоімунним тиреоїдитом. Матеріали наукового симпозіуму «Фізіологія і патологія становлення репродуктивної системи», 22 травня 2013 р., м. Харків. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2013. № 2. С. 75–76.

6. Tatarchuk T.F., Bachynska I.V. Anti-tissue autoantibodies in pre-pubertal and pubertal girls with autoimmune thyroiditis. Congress abstracts of World Congress RCOG. 2013. Vol. 1. P. 52–53.

РОЗДІЛ 6

ГОРМОНАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ ТА ЕХОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА В ОБСТЕЖЕНИХ ДІВЧАТ

6.1 Особливості гормонального гомеостазу в дівчат обстежених груп

Відомо, що гармонійний розвиток статевої системи відбувається тільки за умов нормального функціонування ЩЗ. Основною причиною розладів репродуктивної системи при зниженні функцій ЩЗ є порушення моноамінергічного контролю за секрецією люліберину гіпоталамусом і пошкодження механізмів позитивного зворотного зв'язку між яєчниками та гіпофізом [46, 55, 93]. Як відомо, внаслідок підвищення рівнів Прл збільшується число рецепторів гіпоталамуса, чутливих до естрогенів, що приводить до зниження виділення гонадотропін-рилізинг-гормону, в гіпофізі зменшується секреція ФСГ та ЛГ, блокується пік секреції ЛГ. Крім того, Прл конкурентно зв'язується з рецепторами ФСГ та ЛГ в яєчнику, гальмує їх вплив на стероїдогенез, внаслідок чого недостатність жовтого тіла призводить до зниження секреції прогестерону. Існують дані про негативний вплив стрес-індукованої гіперпролактинемії на гормональний гомеостаз [68, 71, 78].

Для вирішення поставлених задач був визначений вміст гормонів крові в досліджуваних групах.

Параметри гормональної панелі I, II груп та ГК представлені в таблиці 6.1.

Як показали результати дослідження, групи були зіставні за віком. За даними аналізу були виявлені певні розбіжності в показниках гормонів крові в обстежених групах. Так, було виявлено, що в дівчат I групи рівень E2 в сироватці крові був у 1,34 раза меншим, а рівень прогестерону – в 1,5 раза нижчим в порівнянні з ГК ($p < 0,05$).

Варто відмітити, що не було виявлено вірогідної різниці між рівнями ФСГ в усіх групах, але концентрація ЛГ в дівчат I групи майже в 3 рази, а в дівчат II групи – майже в 2 рази перевищувала показники ГК ($p < 0,05$).

Дані гормонального гомеостазу в дівчат обстежених груп в залежності від наявності АІТ, М±SE

Показник	Значення показника по групах		
	I група, n=238	II група, n=60	Група контролю, n=84
Вік, роки	13,83±0,16	13,84±0,21	13,84±0,21
Естрадіол, пг/мл	48,99±1,15 ^a	58,33±4,97	65,33±6,97
Прогестерон, пг/мл	1,49±0,23 ^a	1,55±0,17 ^a	2,31±0,28
Пролактин, нг/мл	18,08±0,79 ^a	14,86±0,63 ^a	7,38±0,65
ФСГ, МОд/мл	4,64±3,15	4,82±2,19	5,01±1,19
ЛГ, МОд/мл	16,91±4,45 ^a	11,23±4,57 ^a	5,65±3,51
Тестостерон, нг/мл	0,34±0,12 ^a	0,28±0,09	0,22±0,04
Тестостерон вільний, пг/мл	2,97±1,10 ^a	2,50±1,03	1,70±0,21
Кортизол, нмоль/л	539,12±15,37 ^{a,б}	409,43±11,81	325,43±11,20
ДГЕА-с, МОд/мл	6,65±0,19 ^a	5,33±0,27	4,31±0,27
ТТГ, МОд/мл	11,49±5,25 ^{a,б}	2,67±1,09	2,35±0,79
Т4 вільний, нг/дл	1,01±0,31	1,19±0,14	1,21±0,16
АТПО, МО/мл	384,76±25,90 ^{a,б}	12,96±2,76	8,35±2,15

Примітки:

1. ^a – різниця вірогідна при порівнянні з ГК (p<0,05);
2. ^б – різниця вірогідна при порівнянні з II групою (p<0,05).

Під час детального аналізу з'ясовано, що помірно знижений рівень ФСГ був виявлений у 14,70% (35) дівчат I групи, у 8,33% (5) дівчат II групи та 4,76% (4) дівчат ГК, (p>0,05). Проте підвищений рівень ЛГ реєструвався у 34,87% (83) дівчат I групи, 11,66 % (7) дівчат II групи та 2,38% (2) дівчат ГК (p<0,05 I-II, I-ГК, II-ГК).

Також не було виявлено вірогідної різниці в рівні Т, але показник Тв був вірогідно вищим у дівчат I групи та перевищував показник ГК більше ніж у 1,5 рази, так само показник дівчат II групи був вірогідно вищим від аналогічного показника ГК (p<0,05).

При більш детальному аналізі з'ясовано, що підвищений рівень Прл мали 41,17% (98) дівчат I групи, 18,33% (11) дівчат II групи, (p<0,05). Серед дівчат

ГК рівень Прл в був в межах вікової норми.

Підвищений рівень кортизолу виявлено у 25,21% (60) дівчат I групи та у 8,33% (5) дівчат II групи, ($p < 0,05$), підвищений рівень ДГЕА-с виявлено у 10,92% (26) дівчат I групи та 8,33% (5) дівчат II групи, ($p > 0,05$). Серед дівчат ГК осіб з підвищеним рівнем ДГЕА-с та кортизолу не було виявленою

Підвищення рівня Прл серед дівчат I групи можна розцінити, як результат порушеного тиреоїдного гомеостазу, так і результат порушеного психоемоційного стану. Результати достовірно підвищених у I групі рівнів кортизолу та ДГЕА-с можна пов'язати з підвищеними рівнями субклінічної та клінічної тривоги та субклінічної депресії в дівчат цієї групи, що було викладено в розділі 4.3.

Таким чином, аналіз даних гормонального гомеостазу дозволив виявити відмінності в рівнях гонадотропних, статевих, тиреоїдних, наднирникових гормонів у залежності від наявності АІТ.

Виявлені в I групі зворотній кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та ФСГ ($R = -0,39$, $p < 0,05$), прямий кореляційний зв'язок між рівнями ТТГ та ЛГ ($R = 0,40$, $p < 0,05$), ТТГ та Т ($R = 0,42$, $p < 0,05$), ТТГ та Тв ($R = 0,40$, $p < 0,05$) вказує на залежність рівня гонадотропних та статевих гормонів від функції ЩЗ. Наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнем АТПО та ТТГ ($R = 0,38$, $p < 0,05$) та зворотного кореляційного зв'язку між рівнем АТПО та Т4в ($R = -0,19$, $p < 0,05$) вказують на вплив аутоімунної патології ЩЗ на тиреоїдний гомеостаз.

У зв'язку з відмінностями фізіологічного перебігу препубертатного, раннього та пізнього пубертатного періодів нами було розглянуто особливості секреції досліджуваних гормонів у дівчат у вищезазначені періоди.

За умовами розподілу на групи дівчата групи Ia та ГК 1 не мали МФ. Дані гормонального обстеження дівчат препубертатного віку груп Ia та ГК 1 подані в таблиці 6.2.

Вивчення даних гормонального гомеостазу у дівчат Ia групи дозволило з'ясувати, що в дівчат з АІТ препубертатного віку відмічено підвищення концентрації Е2 в 1,2 рази, ЛГ – в 2,3 рази, ФСГ – в 1,41 рази, Прл – в 1,44 рази, ДГЕА-с – в 1,83 рази в порівнянні з ГК 1 ($p < 0,05$).

Особливості гормонального гомеостазу дівчат обстежених груп

Показник	Значення показника по групах		Рівень достовірності розбіжностей
	Ia, n=36	ГК 1, n=21	
Естрадіол, пг/мл	27,08±0,17	22,45±0,12	p<0,05
Прогестерон, пг/мл	0,37±0,03	0,38±0,08	p>0,05
Пролактин, нг/мл	11,35±0,69	7,88±0,83	p<0,05
ФСГ, мОд/мл	4,59±0,11	3,26±0,10	p<0,05
ЛГ, мОд/мл	3,99±0,83	1,73±0,51	p<0,01
Тестостерон, нг/мл	0,15±0,02	0,08±0,01	p>0,05
Тестостерон вільний, пг/мл	1,07±0,11	1,05±0,09	p>0,05
Кортизол, нмоль/л	292,40±13,55	278,43±20,23	p>0,05
ДГЕА-с, мОд/мл	3,85±0,18	2,10±0,10	p<0,05
ТТГ, мОд/мл	12,54±2,16	2,28±0,1	p<0,01
Т4 вільний, нг/дл	1,07±0,34	1,13±0,26	p>0,05
АТПО, МО/мл	388,92±60,03	7,49±0,82	p<0,01

Виявлені кореляційні зв'язки в I групі між рівнями АТПО та Прл ($R = 0,76$, $p < 0,05$), ТТГ та ДГЕА-с ($R = 0,85$, $p < 0,05$), ТТГ та ФСГ ($R = 0,85$, $p < 0,05$) вказують на взаємозв'язок цих параметрів з автоімунними процесами в ЩЗ. Виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями ДГЕА-с та ЛГ ($R = 0,40$, $p < 0,05$), Т ($R = 0,42$, $p < 0,05$), між рівнями Прл та Т ($R = 0,41$, $p < 0,05$), ОЯ ($R = 0,39$, $p < 0,05$).

Варто відзначити, що в ГК 1 не було виявлено кореляційних зв'язків між параметрами гормонального гомеостазу та рівнем АТПО, проте були виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями ДГЕА-с та Т ($R = 0,80$, $p < 0,05$), між рівнем Прл та Т ($R = 0,48$, $p < 0,05$), ОЯ ($R = 0,50$, $p < 0,05$), що може свідчити про вплив факторів стресу на гормональний гомеостаз навіть у дівчат ГК.

Оскільки за умовами розподілу на групи в дівчат групи препубертатного віку немає МФ, особливості гормонального гомеостазу можна розглядати з огляду на тип порушення функції ЩЗ. Отримані дані наведено в таблиці 6.3.

Відомо, що з початком пубертату відмічається активація гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи та наднирників. Так, рівень кортизолу є достовірно вищим в групі Іа з Е, перевищуючи показник ГК 1 на 15 %.

Таблиця 6.3

Особливості гормонального гомеостазу дівчат І групи в залежності від порушення функції ЩЗ

Показник	Група Іа, n=36			ГК 1, n=21
	Е, n=12	Г, n=14	СГ, n=10	
Естрадіол, пг/мл	34,45±6,00 ^а	22,34±3,00 ^б	27,12±0,94 ^а	22,45±2,82
ФСГ, мОд/мл	5,49±0,51 ^{а,б}	3,95±0,86 ^б	4,47±0,35	3,46±0,40
ЛГ, мОд/мл	3,89±0,41 ^а	4,97±1,43 ^а	2,50±0,68	1,73±0,51
Пролактин, пг/мл	10,78±0,83	14,52±3,11 ^а	10,16±1,78	7,88±1,83
Тестостерон вільний, пг/мл	0,84±0,06	1,5±0,83 ^{а,б}	1,15±0,29	1,05±0,09
Кортизол, нмоль/л	318,7±10,43 ^а	263,54±29,02 ^б	305,46±15,76	278,43±20,23
ТТГ, мОд/мл	1,95±0,17	25,96±11,74 ^{а,б}	4,37±0,24 ^а	2,28±0,1

Примітки:

1. ^а – різниця вірогідна при порівнянні з ГК 1 (p<0,05);
2. ^б – різниця вірогідна при порівнянні з підгрупою Е (p<0,05).

Виявлено, що рівні гонадотропних гормонів ФСГ та ЛГ в групі Іа з Е наближаються до пубертатних значень в порівнянні з даними показниками в ГК 1, де рівні ЛГ та ФСГ відповідають допубертатним.

За даними детального аналізу з'ясовано, що рівень Е2 в підгрупі Е в 1,5 раза, а в підгрупі СГ – в 1,2 раза перевищує відповідні показники в ГК 1. Поряд із підвищеними рівнями ФСГ та ЛГ дані, отримані в підгрупі Е, вказують на більш ранній початок статевого дозрівання в цій групі в порівнянні з ГК 1.

Варто відзначити, що в підгрупі Г відмічено найвищі значення ЛГ та Прл, які більш ніж у 2 рази перевищують відповідні показники в ГК 1, а також найвищий рівень Тв на тлі високих рівнів ТТГ в підгрупі Іа з Г. Отримані результати можуть свідчити про безпосередній вплив порушення функції ЩЗ

на гормональний гомеостаз.

Під час вивчення гормонального гомеостазу дівчат Іа групи залежно від порушення функції ЩЗ з'ясовано, що в підгрупі Е найбільш збалансовані рівні статевих та гонадотропних гормонів, рівні Е2 та ФСГ достовірно вищі в порівнянні з підгрупами Г та СГ, в підгрупі Г найнижчий рівень Е2 та ФСГ, найвищий – Тв та ЛГ.

Виявлені прямі кореляційні зв'язки в підгрупі Е між рівнями ТТГ та ФСГ ($R = 0,85$; $p < 0,05$), ТТГ та ДГЕА-с ($R = 0,94$, $p < 0,05$), ФСГ та ДГЕА-с ($R = 0,94$, $p < 0,05$), рівнем ТТГ та тривалістю захворювання ($R = 0,72$; $p < 0,05$), рівнем ЛГ та тривалістю захворювання ($R = 0,72$, $p < 0,05$), рівнем Е2 та ОЯ ($R = 0,73$ $p < 0,05$), рівнем АТПО та пролактину ($R = 0,76$, $p < 0,05$), зворотні зв'язки між АТПО та Т4в ($R = -0,72$, $p < 0,05$), можуть вказувати на те, що ТТГ безпосередньо впливає на рівні гонадотропних та наднирникових гормонів, тим самим прискорюючи пубертат. Кореляційні зв'язки між рівнями АТПО та пролактину і Т4в вказують на зв'язок між автоімунним процесом у ЩЗ та порушенням тиреоїдного гомеостазу, що супроводжується змінами рівня Прл.

В підгрупі Г виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями ТТГ та АТПО ($R = 0,85$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та ЛГ ($R = 0,90$, $p < 0,05$), ЛГ та Прл ($R = 0,77$, $p < 0,05$) та зворотні кореляційні зв'язки між рівнями ТТГ та прогестерону ($R = -0,59$, $p < 0,05$), ФСГ та АТПО ($R = -0,61$, $p < 0,05$), що доводить вплив саме автоімунної патології ЩЗ на вміст гонадотропних гормонів у дівчат із Г та свідчить про те, що підвищення рівня Прл може залежати як від змін гонадотропних гормонів, так і від впливу наднирникових гормонів.

В групі СГ виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями ТТГ та Прл ($R = 0,99$, $p < 0,05$), ТТГ та АТПО ($R = 0,79$, $p < 0,05$), рівнем ЛГ та тривалістю захворювання ($R = 0,99$, $p < 0,05$) можуть свідчити про те, що саме від рівнів тиреоїдних гормонів та аутоантитіл залежить вміст гонадотропних та статевих гормонів.

Варто відзначити, що в групах із порушенням функції ЩЗ (підгрупах Г та СГ) виявлені взаємозв'язки між рівнями ТТГ та АТПО, що підтверджує саме автоімунний компонент в генезі порушення функції ЩЗ, а виявлені зв'язки між

рівнями ТТГ і ЛГ та тривалістю захворювання приводять до висновку, що з часом зміни гормонального гомеостазу можуть поглиблюватись.

За умовами розподілу на групи відомо, що МФ мали дівчата Ів та Пв груп (дівчата «раннього» пубертатного віку) та Іс та Пс груп (дівчата «пізнього пубертатного віку»), ГК 2 та ГК 3 склали соматично здорові дівчата, зіставні за календарним та «менструальним» віком. Аналіз характеру порушень МФ дозволив встановити, що в групі дівчат із АІТ більшість (64,35 %) мали регулярний менструальний цикл (РМЦ), 19,80 % страждали на гіпоменструальний синдром (ГМС), у 15,84 % обстежених відзначались аномальні маткові кровотечі (АМК).

Варто відмітити, що частота порушень МФ при АІТ залежить від тяжкості дисфункції ЩЗ та складає 57,77 % при гіпотиреозі, 44,11 % при субклінічній формі гіпотиреозу та 24,39 % при еутиреозі.

Показники гормонального гомеостазу дівчат Ів та Пв груп представлені в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Параметри гормонального гомеостазу дівчат раннього пубертатного віку в залежності від наявності АІТ, М±SE

Показник	Значення показника по групах		
	Ів, n=73	Пв, n=31	ГК 2, n=31
Естрадіол, пг/мл	44,93±3,07	48,02±4,77	52,23±3,03
Прогестерон, пг/мл	1,04±0,23	0,73±0,10*	1,34±0,27
Пролактин, нг/мл	15,53±0,98*	12,44±1,02	8,72±0,91
ФСГ, мОд/мл	4,46±0,2	5,20±0,28	5,64±0,41
ЛГ, мОд/мл	6,58±0,66	6,12±0,58	5,29±0,86
Тестостерон, нг/мл	0,27±0,02*	0,24±0,02	0,17±0,03
Тестостерон вільний, пг/мл	1,60±0,08	1,72±0,10	1,52±0,12
Кортизол, нмоль/л	392,39±18,39	439,95±22,51*	373,20±41,25
ДГЕА-с, мОд/мл	5,16±0,26	5,48±0,37*	3,72±0,59
ТТГ, мОд/мл	12,83±1,34*	2,17±0,11	2,57±0,13
Т4 вільний, нг/дл	1,18±0,19	1,22±0,24	1,24±0,04
АТПО, МО/мл	250,45±47,93*	10,81±1,55	8,77±0,93

Примітка. * – різниця вірогідна при порівнянні з ГК 2 (p<0,05).

З'ясовано, що концентрація прогестерону в 1,83 раза менша серед дівчат Пв групи та в 1,24 раза менша серед дівчат Ів групи в порівнянні з ГК 2 ($p < 0,05$), також виявлена тенденція до зниження рівня Е2 в групі Ів проти ГК 2. Концентрація Прл серед дівчат Ів групи більша в 1,78 раза в порівнянні з ГК 2 та в 1,24 раза – в порівнянні з дівчатами Пв групи ($p < 0,05$). Концентрація Т в групі Ів в 1,58 раза вища, ніж в ГК 2 ($p < 0,05$).

Рівні кортизолу та ДГЕА-с відповідно в 1,2 та в 1,5 раза вищі в групі дівчат Пв у порівнянні з ГК 2 ($p < 0,05$) та перевищують показники групи Ів, але достовірності не виявлено. Враховуючи, що в групі Пв відмічена тенденція до підвищення Тв в порівнянні з ГК 2, можна зробити висновок про вплив порушеного психоемоційного стану не тільки на дівчат з АІТ, а й на дівчат без тиреоїдної патології, що потребує своєчасної консультації психолога, уваги батьків, лікарів, педагогів.

При проведенні кореляційного аналізу серед дівчат Ів групи виявлені взаємозв'язки між рівнями кортизолу та Прл ($R = 0,41$, $p < 0,05$), кортизолу та ДГЕА-с ($R = 0,38$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та ЛГ ($R = 0,43$, $p < 0,05$), ЛГ та Т ($R = 0,39$, $p < 0,05$). У дівчат Пв групи виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями АТПО та ЛГ ($R = 0,37$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та ЛГ ($R = 0,40$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та Т ($R = 0,37$, $p < 0,05$), що може свідчити про вплив порушення психоемоціонального стану на гормональний гомеостаз. У ГК 2 подібні зв'язки не виявлені.

Дані аналізу рівнів гормонів дівчат Ів та Пв груп в залежності від порушення функції ЩЗ надані в таблиці 6.5.

Вивчення гормонального гомеостазу дівчат Ів групи показало, що саме в підгрупі Г спостерігався найбільше виражений гормональний дисбаланс у порівнянні з підгрупою Е, що характеризувалося зниженням концентрації Е2 ($38,40 \pm 3,98$ пг/мл проти $43,72 \pm 4,35$ пг/мл, $p < 0,05$), концентрації 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 $5,50 \pm 0,66$ мОд/мл, $p < 0,05$).

**Особливості гормонального гомеостазу дівчат раннього пубертатного віку
в залежності від порушення функції щитоподібної залози, М±SE**

Група	Група Ів, n=73			ГК 2, n=31
	Е, n=35	Г, n=18	СГ, n=20	
Естрадіол, пг/мл	43,72±4,35	38,40±3,98 ^а	52,74±7,33	52,23±3,03
Прогестерон, пг/мл	0,86±0,14	0,61±0,07 ^а	1,93±0,81 ^б	1,34±0,27
Пролактин, нг/мл	12,86±0,80	14,91±1,31 ^{а,б}	18,91±2,91 ^{а,б}	8,72±0,91
ФСГ, мОд/мл	4,12±0,31	4,90±0,53	4,65±0,50	5,64±0,41
ЛГ, мОд/мл	5,50±0,66	8,71±2,10 ^{а,б}	6,54±0,88	5,29±0,86
Тестостерон, нг/мл	0,22±0,09	0,29±0,04	0,34±0,05 ^а	0,17±0,03
Тестостерон вільний, пг/мл	1,56±0,11	1,47±0,12	1,78±0,20 ^б	1,52±0,12
Кортизол, нмоль/л	327,18±19,43	425,88±29,49	476,38±44,49 ^{а,б}	373,20±41,25
ДГЕА-с, мОд/мл	4,30±0,42	3,93±0,50	4,12±0,44	4,72±0,59
ТТГ, мОд/мл	3,33±0,17	25,30±5,36 ^{а,б}	8,19±0,29 ^{а,б,в}	2,57±0,13
Т4 вільний, нг/дл	1,19±0,02	1,15±0,06	1,18±0,03	1,24±0,04
АТПО, МО/мл	303,86±58,78 ^а	244,43±53,41 ^а	162,42±30,59 ^а	8,77±0,93

Примітки:

- ^а – різниця вірогідна в порівнянні з ГК 2 (p<0,05);
- ^б – різниця вірогідна в порівнянні з підгрупою Е (p<0,05);
- ^в – різниця вірогідна в порівнянні з підгрупою Г (p<0,05).

Найвищий рівень Прл в даній віковій групі виявлено в підгрупі СГ (18,91±2,91 нг/мл) проти підгрупи Г (14,91±1,31 нг/мл) та підгрупи Е (12,86±0,80 нг/мл). Також серед дівчат Ів групи в підгрупі СГ відмічалось підвищення концентрації кортизолу в 1,45 раза та Т в 1,54 раза проти підгрупи Е (p<0,05).. Варто відмітити, що серед дівчат підгрупи СГ у 25% (5) відмічався підвищений рівень Прл, у 20% (4) підвищений рівень коритзола. Виявлені

зміни можна пояснити порушенням психоемоційного стану, адже саме в підгрупі СГ у 40 % дівчат було виявлено субклінічно виражений рівень тривоги, у 10 % – клінічно виражений рівень тривоги та у 5 % – субклінічно виражений рівень депресії

Виявлені в підгрупі Г прямі кореляційні зв'язки між рівнями ДГЕА-с та кортизолу ($R = 0,58$, $p < 0,05$), Прл та кортизолу ($R = 0,63$, $p < 0,05$), ЛГ та Т ($R = 0,53$, $p < 0,05$), а в підгрупі СГ – прямі корелятивні зв'язки між рівнями ДГЕА-с та кортизолу ($R = 0,62$, $p < 0,05$), Прл та кортизолу ($R = 0,52$, $p < 0,05$), ЛГ та Тв ($R = 0,54$, $p < 0,05$), рівнем Т та ОЯ ($R = 0,45$, $p < 0,05$), рівнем пролактину та ТТГ ($R = 0,40$, $p < 0,05$) свідчать про вплив на підвищення рівня Прл як тиреоїдної патології, так і змін психоемоційного стану.

Дані гормонального гомеостазу дівчат раннього пубертатного віку представлені в таблиці 6.6.

Під час аналізу отриманих даних з'ясовано, що серед дівчат із ГМС рівень Е2 був найнижчий в групі Пв – в 1,44 раза менше в порівнянні з ГК 2 та в 1,17 раза менше, ніж у дівчат з групи Ів ($p < 0,05$). Рівень прогестерону також був найнижчий у цій групі – в 1,88 раза менше, ніж в ГК 2 та в 1,29 раза менший, ніж в групі Ів ($p < 0,05$). Варто відмітити, що рівень прогестерону в Ів групі також був знижений в 1,45 раза проти ГК 2. Не було виявлено вірогідної різниці у вмісті ФСГ серед дівчат трьох груп, проте вміст ЛГ в сироватці крові був найвищим в групі Ів та перевищував дані ГК 2 в 1,55 раза ($p < 0,05$), а групи Пв – в 1,39 раза, проте вірогідності виявлено не було.

Виявлено, що рівні Прл були найвищими серед дівчат з ГМС групи Пв і перевищували показники ГК 2 в 1,76 раза, а аналогічний показник групи Ів перевищував вміст Прл в ГК 2 в 1,49 раза ($p < 0,05$).

Під час аналізу рівнів андрогенів з'ясовано, що серед дівчат із ГМС рівні Т і Тв були зіставні в Ів та Пв групах та вірогідно вищі проти ГК 2 ($p < 0,05$).

Рівні ДГЕА-с та кортизолу в групі з ГМС були достовірно вищі в групі Пв у порівнянні з ГК 2 ($p < 0,05$), а в групі Ів незначно збільшені в порівнянні з ГК 2, але вірогідності виявлено не було.

Особливості гормонального гомеостазу дівчат раннього пубертатного віку залежно від порушення МФ, М±SE

Показник	Група Ів, n=73			Група Ів, n=31		ГК 2, n=31
	ГМС, n=18	АМК, n=17	РМЦ, n=38	ГМС, n=14	АМК, n=17	
Естрадіол, пг/мл	42,22±3,9 ^{а,в}	46,24±5,5 ^{б,в}	48,18±7,97	36,07±6,14 ^в	52,64±8,48	52,23±3,03
Прогестерон, пг/мл	0,92±0,16 ^в	0,80±0,18 ^{б,в}	1,73±1,07	0,71±0,11 ^в	0,54±0,07 ^в	1,34±0,27
Пролактин, нг/мл	12,71±0,84 ^в	17,65±2,29 ^в	12,69±1,15 ^в	15,08±2,05 ^в	13,98±1,90 ^в	8,72±0,91
ФСГ, мОд/мл	4,62±0,37	4,43±0,42	4,16±0,49 ^в	4,92±0,51	4,99±0,52	5,64±0,41
ЛГ, мОд/мл	8,22±1,4	5,23±0,46	5,60±0,91	7,40±1,40	5,90±0,79	5,29±0,86
Тестостерон, нг/мл	0,30±0,03	0,29±0,03	0,19±0,02	0,27±0,03	0,30±0,04	0,17±0,03
Тестостерон вільний, пг/мл	1,71±0,15 ^в	1,49±0,12	1,56±0,11	1,75±0,20 ^в	1,89±0,20 ^в	1,22±0,12
Кортизол, нмоль/л	399,26±30,00 ^а	399,10±31,82	366,13±32,12	476,03±36,62 ^в	476,98±34,28 ^в	373,20±41,25
ДГЕА-с, мОд/мл	4,92±0,38 ^а	3,70±0,45 ^б	3,42±0,38 ^в	6,13±0,62 ^в	5,69±0,69	4,72±0,59
ТТГ, мОд/мл	13,32±3,13 ^{а,в}	16,02±0,43 ^{б,в}	4,23±0,43 ^в	1,72±0,17	2,13±0,21	2,57±0,13
Т4 вільний, нг/дл	1,19±0,03	1,18±0,03	1,16±0,03	1,23±0,03	1,18±0,04	1,24±0,04
АТПО, МО/мл	340,98±63,43 ^{а,в}	185,82±38,16 ^{б,в}	179,71±43,25 ^в	9,68±1,49	13,77±4,10	8,77±0,93

Примітки:

- ^а – різниця достовірна при зіставленні групи ГМС Ів групи та ГМС Ів групи (p<0,05);
- ^б – різниця достовірна при зіставленні групи АМК Ів групи та АМК Ів групи (p<0,05);
- ^в – різниця достовірна при зіставленні з ГК 2 (p<0,05).

Отже, дівчатам раннього пубертатного віку з ГМС притаманно в різних ступенях вираженості підвищення рівнів ЛГ, Прл, андрогенів, зниження рівнів статевих гормонів. Вочевидь, причиною даних змін можна вважати не тільки тиреоїдну патологію, а й інші фактори, які можуть впливати на гормональний баланс дівчат раннього пубертатного віку під час становлення МФ, в тому числі вплив стресу і психогенних ситуацій, що підтверджено наявністю підвищених рівнів кортизолу, ДГЕА-с та Прл в групах із АІТ та без нього, що підтверджено наявністю кореляційних зв'язків в групі з АІТ між рівнями ЛГ та ОЯ ($R = 0,43$, $p < 0,05$), ЛГ та ТТГ ($R = 0,58$, $p < 0,05$), ЛГ та Т ($R = 0,55$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та Тв ($R = 0,40$, $p < 0,05$), а в групі без АІТ – між рівнями ТТГ та кортизолу ($R = 0,71$, $p < 0,05$), ТТГ та E2 ($R = 0,68$, $p < 0,05$), ЛГ та Прл ($R = 0,62$, $p < 0,05$).

Під час аналізу результатів вмісту гормонів крові в дівчат із АМК не було виявлено вірогідного зниження E2 серед дівчат груп Ів, Пв та ГК 2. Проте концентрація прогестерону була значно знижена в Пв групі – в 2,48 раза проти ГК 2 та в 1,7 раза проти Ів групи ($p < 0,05$). Концентрація прогестерону також була знижена і в Ів групі – в 1,45 раза проти ГК 2 ($p < 0,05$). Не було виявлено достовірних відмінностей між групами в рівнях гонадотропних гормонів, проте рівень Прл в групі Ів був найвищий та в 2 рази перевищував відповідний показник ГК 2 ($p < 0,05$). Рівень Прл у Пв групі був в 1,6 раза вищий, ніж в ГК 2 ($p < 0,05$).

Варто відмітити, що рівні андрогенів також були підвищені в групах Ів та Пв в порівнянні з ГК 2. Так, концентрація Т як в групі Ів, так і в групі Пв майже в 2 рази перевищувала показник ГК 2 ($p < 0,05$), а концентрація Тв у Пв групі в 1,54 рази перевищувала показник ГК 2, та в 1,26 рази – групи Ів ($p < 0,05$). Рівень Тв у Ів групі перевищував показник ГК 2 в 1,22 рази ($p > 0,05$).

Не було виявлено достовірної різниці в рівнях кортизолу в Ів та Пв групах, проте при порівнянні даних показники Пв групи перевищували показники ГК 2 в 1,27 рази ($p < 0,05$). Концентрація ДГЕА-с була найвищою в

групі Пв та в 1,53 рази перевищувала цей показник в групі Ів ($p < 0,05$), хоча при порівнянні результатів вмісту ДГЕА-с в групах Ів та Пв достовірної різниці з ГК 2 виявлено не було.

Отже, в дівчат раннього пубертатного періоду з АМК виявлено різке зниження прогестерону на тлі підвищених рівнів Прл, що може призводити до ановуляторних циклів, і тим самим до порушення МФ. Супутня тиреоїдна патологія поглиблює гормональний дисбаланс, про що свідчить виявлений найвищий рівень Прл в дівчат із АІТ на тлі підвищеного рівня ТТГ. Підвищення рівнів андрогенів та наднирникових гормонів може свідчити про вплив стресу та інші причини гіперандрогенії в генезі порушення МФ за типом АМК.

Під час аналізу даних дівчат із РМЦ з'ясовано, що рівні статевих гормонів, Т, гонадотропних гормонів були зіставними. Концентрація прогестерону в групі дівчат з АІТ була навіть вищою, хоча вірогідної різниці виявлено не було, а от концентрація Прл в цій групі була в 1,45 рази вищою проти дівчат ГК 2 ($p < 0,05$). Такі зміни гормонального гомеостазу можна пояснити наявністю тиреоїдної патології, адже концентрація ТТГ в сироватці крові дівчат із АІТ перевищувала показник ГК 2 в 1,64 рази ($p < 0,05$), що підтверджено прямими взаємозв'язками між рівнями АТПО та ТТГ ($R = 0,40$, $p < 0,05$), ЛГ та Прл ($R = 0,54$, $p < 0,05$) цій групі.

Показники гормонального гомеостазу дівчат групи пізнього пубертатного віку представлені в таблиці 6.7.

Виходячи з даних, представлених в таблиці, відмічено зниження концентрації Е2 в групі Іс в 1,55 рази, прогестерону в 1,73 рази, підвищення концентрації Прл в 1,76 рази, ЛГ в 2,36 рази, Тв та кортизолу в 1,25 рази, ДГЕА-с в 1,76 рази в порівнянні з ГК 3 ($p < 0,05$), що може свідчити про пригнічення стероїдопродукуючої функції яєчників на тлі змін тиреоїдного гомеостазу, підвищення рівня стресорних гормонів, ЛГ та андрогенів, що підтверджено прямими кореляційними зв'язками між рівнями АТПО та ЛГ ($R = 0,48$, $p < 0,05$), АТПО та ДГЕА-с ($R = 0,47$, $p < 0,05$), кортизолу та Тв ($R = 0,45$, $p < 0,05$).

Показники гормонального гомеостазу в дівчат пізнього пубертатного віку залежно від наявності АІТ, M±SE

Показник	Значення показника по групах		
	Іс, n=129	Іс, n=29	ГК 3, n=32
Вік, роки	15,88±0,16	16,01±0,17	15,87±0,31
Естрадіол, пг/мл	74,04±6,50 ^a	79,91±11,23 ^a	115,61±22,91
Прогестерон, пг/мл	2,60±0,45 ^a	3,25±1,13	4,52±1,72
Пролактин, нг/мл	21,61±3,16 ^a	18,34±1,04 ^a	12,24±1,27
ФСГ, мОд/мл	4,88±0,22	5,09±0,32	4,87±0,40
ЛГ, мОд/мл	10,88±0,79 ^a	7,23±1,08	4,61±1,08
Тестостерон, нг/мл	0,35±0,01	0,33±0,02	0,38±0,04
Тестостерон вільний, пг/мл	2,61±0,06 ^a	2,24±0,07 ^a	2,08±0,04
Кортизол, нмоль/л	480,90±18,15 ^a	443,27±23,62 ^a	382,41±20,49
ДГЕА-с, мОд/мл	7,82±0,33 ^a	6,37±0,46 ^a	4,42±0,83
ТТГ, мОд/мл	7,33±2,91 ^{a,в}	1,96±1,13	1,79±0,21
Т4 вільний, нг/дл	1,18±0,2	1,20±0,02	1,22±0,03
АТПО, МО/мл	265,59±47,93 ^{б,в,г}	10,25±0,76	10,91±1,64

Примітки:

- ^a – різниця вірогідна при порівнянні з ГК 3 ($p < 0,05$);
- ^б – різниця вірогідна при порівнянні з ГК 3 ($p < 0,01$);
- ^в – різниця вірогідна при порівнянні з групою Іс ($p < 0,05$);
- ^г – різниця вірогідна при порівнянні з групою Іс ($p < 0,01$).

Рівні тиреоїдних гормонів відповідають наявності порушення функції ЩЗ: так, концентрації ТТГ та АТПО достовірно підвищені, а Т4в – знижена в І групі проти ІІ групи та ГК 3.

Серед дівчат Іс групи виявлені кореляційні зв'язки між рівнями АТПО та ЛГ ($R = 0,48$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та Т ($R = 0,47$, $p < 0,05$), кортизолом та Тв ($R = 0,45$, $p < 0,05$). ДГЕА-с та Тв ($R = 0,55$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та кортизолу ($R = 0,39$, $p < 0,05$), Прл та тривалістю АІТ ($R = 0,46$, $p < 0,05$) та зворотний зв'язок між ТТГ та Т4в ($R = -0,48$, $p < 0,05$). Серед дівчат Іс групи виявлені прямі зв'язки між рівнями АТПО та ЛГ ($R = 0,46$, $p < 0,05$), ТТГ та Прл ($R = 0,38$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та Т ($R = 0,42$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та Тв ($R = 0,44$, $p < 0,05$). Варто відмітити, що серед дівчат ГК 3 не було виявлено зв'язків між рівнями ДГЕА-с та інших гормонів. Наявність численних зв'язків між ДГЕА-

с, Т, Тв та кортизолом на тлі високого рівня порушення психоемоційного стану в дівчат пізнього пубертатного віку свідчить про значний вплив стресу на гормональний гомеостаз.

Дані гормонального гомеостазу дівчат пізнього пубертатного віку з детальним вивченням показників у залежності від порушення функції ЩЗ представлені в таблиці 6.8.

Таблиця 6.8

Показники гормональної гомеостазу дівчат пізнього пубертатного віку залежно від порушення функції щитоподібної залози, М±SE

Показник	Група Іс, n=129			ГК 3, n=32
	Е, n=88	Г, n=27	СГ, n=11	
Естрадіол, пг/мл	63,08±7,40 ^a	82,58±11,03 ^a	75,93±21,52 ^a	115,61±22,91
Прогестерон, пг/мл	1,72±0,57 ^a	2,81±0,66 ^a	4,59±1,70 ^b	4,52±1,72
Пролактин, нг/мл	20,31±1,13 ^a	25,04±3,65 ^a	19,49±11,12 ^a	12,24±1,27
ФСГ, МОд/мл	4,67±0,30	5,03±0,37	5,09±0,66	4,87±0,40
ЛГ, МОд/мл	10,54±0,90 ^a	11,68±1,36 ^a	10,41±2,46 ^a	4,61±2,10
Тестостерон, нг/мл	0,34±0,02	0,36±0,02	0,34±0,03	0,38±0,04
Тестостерон вільний, пг/мл	2,71±0,18 ^a	2,53±1,27	2,56±0,66	2,08±0,20
Кортизол, нмоль/л	570,81±25,58 ^a	488,00±29,04 ^a	392,34±45,47	382,41±31,49
ДГЕА-с, МОд/мл	7,01±0,54 ^a	8,21±0,46 ^a	6,21±2,85	4,42±0,89
ТТГ, МОд/мл	2,89±0,17	13,33±1,97 ^{b,в}	6,10±0,48 ^{a,в}	1,79±0,21
Т4 вільний, нг/дл	1,27±0,03	1,08±0,04	1,19±0,07	1,22±0,03
АТПО, МО/мл	257,62±22,49 ^b	346,72±109,28 ^b	367,76±92,67 ^b	10,91±1,64

Примітки:

- ^a – різниця вірогідна при порівнянні з ГК 3 (p<0,05);
- ^b – різниця вірогідна при порівнянні з ГК 3 (p<0,01);
- ^в – різниця вірогідна при порівнянні з підгрупою Е (p<0,05).

Звертає на себе увагу, що в усіх трьох підгрупах Е, Г та СГ достовірно знижені рівні Е2 і підвищені рівні Прл та ЛГ, які є найвищими в підгрупі Г в порівнянні з ГК 3 ($p < 0,05$). Концентрація прогестерону достовірно нижча в 2,62 раза в підгрупі Е проти підгрупи СГ та ГК 3 ($p < 0,05$), а в підгрупі Г його показники в 1,6 раза нижчі, ніж у ГК 3.

Варто відмітити, що в підгрупі Г достовірно вищі рівні Тв, кортизолу та ДГЕА-с в порівнянні з ГК 3 ($p < 0,05$). Отримані результати можуть свідчити про пригнічення стероїдопродукуючої функції яєчників на тлі дисбалансу тиреоїдних гормонів. А підвищення рівнів Прл та ЛГ можна пояснити як впливом підвищених рівнів ТТГ, так і наявністю порушень психоемоційного стану, що підтверджено підвищеними рівнями кортизолу та ДГЕА-с і представленими даними оцінки психоемоційного стану.

Серед дівчат з Е виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями ДГЕА-с та Т ($R=0,48$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та Тв ($R=0,68$, $p < 0,05$), ЛГ та Прл ($R=0,50$, $p < 0,05$), в підгрупі Г виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями АТПО та ЛГ ($R=0,79$, $p < 0,05$), рівнем Прл та тривалістю захворювання на АІТ ($R=0,46$, $p < 0,05$), зворотний зв'язок між рівнем ТТГ та Т4в ($R=-0,68$, $p < 0,05$). В підгрупі СГ виявлені кореляції між рівнями АТПО та Прл ($R=0,79$, $p < 0,05$), АТПО та Т ($R=0,72$, $p < 0,05$), АТПО та ДГЕА-с ($R=0,71$, $p < 0,05$), рівнем Прл та тривалістю захворювання на АІТ ($R=0,52$, $p < 0,05$), рівнем ТТГ та тривалістю захворювання на АІТ ($R=0,52$, $p < 0,05$). Отримані дані підтверджують вплив порушеного психоемоційного стану на гормональний баланс. Варто відмітити, що в двох групах з порушенням функції ЩЗ виявлено зв'язок між рівнем Прл та тривалістю захворювання на АІТ, що вказує на ймовірність формування взаємозв'язків зі зростанням тривалості захворювання.

При більш детальному аналізі даних гормонального гомеостазу були виявлені певні особливості, пов'язані з типом порушення МФ. Отримані дані наведені в таблиці 6.9.

Під час аналізу даних було з'ясовано, що для дівчат пізнього пубертатного віку з АІТ із ГМС (Іс) було характерне підвищення концентрації ЛГ в 2,4 раза ($p < 0,05$), Прл – в 1,88 раза ($p < 0,05$), Тв – в 1,5 раза ($p < 0,05$), що супроводжувалось підвищенням рівня кортизолу в 1,12 раза ($p < 0,05$) та ДГЕА-с – в 1,53 раза ($p < 0,05$).

Особливості гормонального гомеостазу дівчат пізнього пубертатного віку залежно від порушення МФ, М±SE

Показник	Група Іс, n=129			Група Іс, n=29		ГК 3, n=32
	ГМС, n=22	АМК, n=15	РМЦ, n=92	ГМС, n=14	АМК, n=15	
Естрадіол, пг/мл	69,87±8,79 ^{а,в}	64,74±13,42 ^в	87,70±11,61 ^в	52,07±10,28 ^в	63,72±14,65 ^в	115,61±22,91
Прогестерон, пг/мл	2,15±0,69 ^в	1,57±0,77 ^в	3,57±0,80	3,21±2,46	1,18±0,46 ^в	4,52±1,72
Пролактин, нг/мл	23,05±3,83 ^{а,в}	17,58±2,45 ^в	21,8±3,70 ^в	19,18±1,29	17,96±3,16 ^в	12,24±1,27
ФСГ, мОд/мл	5,18±0,40	4,89±0,41	4,61±0,34	5,36±0,73	5,05±0,39	4,87±0,40
ЛГ, мОд/мл	11,15±1,67 ^{а,в}	7,85±1,36 ^в	7,85±0,76 ^в	6,07±1,26	8,40±2,39	4,61±2,10
Тестостерон, нг/мл	0,38±0,02 ^а	0,33±0,03	0,33±0,02	0,31±0,03 ^в	0,30±0,05	0,38±0,04
Тестостерон вільний, пг/мл	3,13±0,55 ^в	2,48±0,22 ^б	2,34±0,13	2,25±0,14	2,22±0,12	2,08±0,20
Кортизол, нмоль/л	430,46±29,14 ^в	400,76±30,50	472,50±31,49 ^в	504,02±39,86	450,22±64,12	382,41±31,49
ДГЕА-с, мОд/мл	6,79±0,11 ^в	4,62±0,26	6,11±0,16 ^в	6,24±0,14 ^в	4,83±0,87	4,42±0,09
ТТГ, мОд/мл	7,87±1,51 ^{а,в}	9,93±2,84 ^{б,в}	3,52±0,54 ^в	1,76±0,18	2,55±0,23	1,79±0,21
Т4 вільний, нг/дл	1,20±0,03	1,05±0,05 ^в	1,24±0,04	1,17±0,03	1,21±0,07	1,22±0,03
АТПО, МО/мл	333,78±123,55 ^{а,в}	247,26±61,92 ^{б,в}	217,68±34,93 ^в	9,66±0,66	10,05±1,51	10,91±1,64

Примітки:

^а – різниця достовірна при зіставленні групи ГМС Іс групи та ГМС Іс групи (p<0,05);

^б – різниця достовірна при зіставленні групи АМК Іс групи та АМК Іс групи (p<0,05);

^в – різниця достовірна при зіставленні з ГК 3 (p<0,05).

В групі дівчат із ГМС без АІТ (Іс) рівень Е2 був найнижчим: в 1,34 раза меншим від показників групи Іс і в 2,2 раза меншим від ГК 3 ($p < 0,05$). Рівень Прл був нижчим, ніж у групі Іс, але в 1,56 раза перевищував даний показник ГК 3 ($p < 0,05$). Не було виявлено достовірної різниці між групами Іс та ГК 3 в рівнях ФСГ та ЛГ, проте відмічалась тенденція до підвищення рівнів Тв та ДГЕА-с на тлі достовірного підвищення рівня кортизолу в 1,31 раза проти ГК 3 ($p < 0,05$).

При порівнянні даних гормонального гомеостазу дівчат Іс та Іс груп виявлено, що в дівчат із ГМС та АІТ, на відміну від однолітків із ГМС без тиреоїдної патології, відмічено більш виражене зниження рівня прогестерону ($p > 0,05$), підвищення рівнів Прл, ЛГ, Т ($p < 0,05$), Тв та кортизолу ($p > 0,05$) на тлі підвищення рівнів ТТГ ($p < 0,05$) та АТПО ($p < 0,01$).

Отримані дані свідчать про більш виражений гормональний дисбаланс на тлі тиреоїдної патології.

Варто відмітити, що серед дівчат із ГМС питома вага осіб, в яких індекс ЛГ/ФСГ перевищував 2,5, була найбільшою в групі Іс та складала 22,48 % (29 осіб) проти 13,79 % (4 особи) в групі Іс та 6,25 % (2 особи) в ГК 3 ($p < 0,05$). Отримані дані представлені на рис. 6.1.

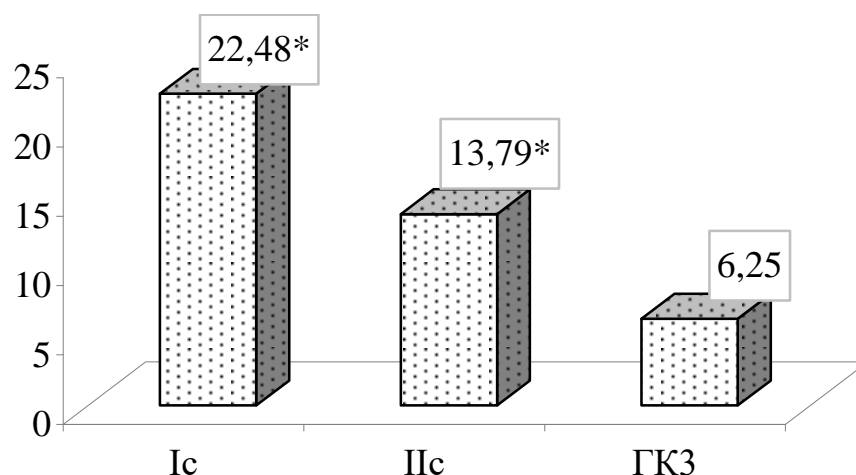


Рисунок 6.1 – Питома вага дівчат з гіпоменструальним синдромом, в яких індекс з ЛГ/ФСГ перевищував 2,5

Примітка. * – різниця вірогідна відносно ГК 3 ($p < 0,05$).

Відомо, що підвищення даного індексу відзначається у 95 % дорослих жінок із СПКЯ [72].

Шкірні прояви гіперандрогенії у вигляді акне відмічали 31,78 % дівчат Іс групи, 27,58 % дівчат Іс групи та 9,37 % дівчат ГК 3 ($p < 0,05$). Помірні прояви гіперандрогенії відмічали 13,63% дівчат Іс групи, 14,28% дівчат Іс групи, серед дівчат ГК осіб з помірно вираженими проявами гіперандрогенії не було.

Гірсутне число було дещо вищим серед дівчат Іс групи та складало $11,5 \pm 0,6$, а в групі Іс – $10,3 \pm 0,2$, що достовірно вище, ніж показник $3,4 \pm 0,3$ в ГК 3 ($p < 0,05$).

Отримані клінічні та лабораторні дані дозволяють зробити висновок про підвищення ризику формування СПКЯ в дівчат із ГМС на тлі АІТ.

Під час детального аналізу даних гормонального гомеостазу дівчат пізнього пубертатного віку з АМК з'ясовано, що концентрація Е2 та прогестерону як в групі з АІТ, так і в групі без тиреоїдної патології були вірогідно меншими, ніж в ГК 3 ($p < 0,05$). Концентрації Прл та ЛГ були найвищі в групі Іс, перевищували аналогічні показники в групі Іс, але вірогідності виявлено не було. Варто відмітити, що показники концентрації Прл в групі дівчат з АІТ були більшими в 1,68 раза, а показники рівня ЛГ – в 2,35 раза від показників ГК 3 ($p < 0,05$), показник рівня Прл в групі дівчат без АІТ був більшим у 1,46 раза, а ЛГ – в 1,88 раза проти даних ГК 3 ($p < 0,05$). Не було виявлено достовірних відмінностей між групами в показниках наднирникових гормонів та андрогенів, рівень Тв в групі дівчат із АІТ був в 1,19 раза вищий проти ГК 3, але достовірність не була виявлена.

Концентрації ТТГ та АТПО були очевидно достовірно вищими в групі дівчат із АІТ ($p < 0,05$), при цьому показник Т4в був також достовірно знижений ($p < 0,05$), що вказує на виражений дисбаланс тиреоїдних гормонів у групі дівчат із АМК та АІТ, що і може бути причиною порушеного гормонального гомеостазу гіпофізарних та статевих гормонів.

Слід відмітити, що відсоток дівчат із проявами гіперандрогенії спостерігався в обох групах із АМК. Так, серед дівчат із АІТ питома вага осіб, в яких індекс ЛГ/ФСГ перевищував 2,5, склала 22,48 %, а в групі без АІТ –

13,79 % проти 6,25 % в ГК 3 ($p < 0,05$).

Отже, дівчатам із АМК та АІТ притаманно зниження рівня статевих гормонів, підвищення концентрації Прл та ЛГ внаслідок впливу тиреоїдної патології та порушення психоемоційного стану.

За результатами порівняння показників дівчат групи пізнього пубертату з АІТ без порушення МФ з показниками дівчат контрольної групи виявлено: зниження концентрації Е2 в 1,3 раза ($p < 0,05$), підвищення концентрації Прл в 1,78 раза і ЛГ в 1,7 раза ($p < 0,05$), що супроводжувалось підвищенням концентрації кортизолу в 1,23 раза та ДГЕА-с в 1,35 раза ($p < 0,05$) на тлі підвищеного рівня ТТГ в 1,96 раза ($p < 0,05$), що підтверджено виявленими кореляційними зв'язками між рівнями АТПО та ЛГ ($R = 0,46$, $p < 0,05$), ТТГ та Прл ($R = 0,40$, $p < 0,05$), кортизолу та ТТГ ($R = 0,38$, $p < 0,05$). Виявлені зміни гормонального гомеостазу в дівчат із АІТ можуть бути розцінені як предиктори порушення МФ в майбутньому.

Серед дівчат без АІТ із ГМС виявлені наступні кореляційні зв'язки між рівнями ЛГ та Прл ($R = 0,40$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та Т ($R = 0,64$, $p < 0,05$), ЛГ та Т ($R = 0,68$, $p < 0,05$).

Серед дівчат із АІТ та ГМС виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями АТПО та ЛГ ($R = 0,65$, $p < 0,05$), рівнем АТПО та тривалістю АІТ ($R = 0,42$, $p < 0,05$), рівнем ТТГ та ОЯ ($R = 0,44$, $p < 0,05$), рівнями ДГЕА-с та Т ($R = 0,60$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та кортизолу ($R = 0,47$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та Тв ($R = 0,67$, $p < 0,05$), кортизолу та Т ($R = 0,48$, $p < 0,05$), кортизолу та Тв ($R = 0,56$, $p < 0,05$), а також зворотний кореляційний зв'язок між рівнем Т4в та ТТГ ($R = -0,52$, $p < 0,05$), що може свідчити про вплив тиреоїдної патології на зміни гонадотропних гормонів, а також порушеного психоемоційного стану на формування патологічних змін в гормональному гомеостазі.

Серед дівчат без АІТ та з АМК виявлені наступні прямі кореляційні зв'язки: між рівнями ТТГ та Прл ($R = 0,75$, $p < 0,05$), ТТГ та кортизолу ($R = 0,83$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та ЛГ ($R = 0,79$, $p < 0,05$), ДГЕА-с та Т ($R = 0,76$, $p < 0,05$), ЛГ та Т ($R = 0,85$, $p < 0,05$), Прл та кортизолу ($R = 0,68$, $p < 0,05$), а також зворотній кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та Тв ($R = -0,75$, $p < 0,05$).

У дівчат з АМК та АІТ відмічена наявність зв'язків між рівнями АТПО та Прл ($R=0,71$, $p<0,05$), ДГЕА-с та Прл ($R=0,59$, $p<0,05$), кортизолу та ЛГ ($R=0,55$, $p<0,05$), Т та ЛГ ($R=0,61$, $p<0,05$), ЛГ та Прл ($R=0,62$, $p<0,05$), та зворотнього зв'язку між ТТГ та Т4в ($R=-0,80$, $p<0,05$), що свідчить про високу роль Прл в генезі патологічних змін гормонального гомеостазу.

У дівчат ГК 3 були виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем ТТГ та віком ($R=0,52$, $p<0,05$), рівнями ДГЕА-с та ЛГ ($R=0,52$, $p<0,05$), Тв та ОЯ ($R=0,61$, $p<0,05$).

У дівчат із АІТ та РМЦ виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями ТТГ та Прл ($R=0,58$, $p<0,05$), ДГЕА-с та Тв ($R=0,41$, $p<0,05$), кортизолу та Тв ($R=0,58$, $p<0,05$), Прл та Тв ($R=0,48$, $p<0,05$), рівнем АТПО та тривалістю АІТ ($R=0,40$, $p<0,05$), рівнем АТПО та ОЯ ($R=0,65$, $p<0,05$) та зворотній зв'язок між рівнями ТТГ та Прл ($R=-0,41$, $p<0,05$). Таким чином, навіть при збереженій регулярності МФ у дівчат із АІТ наявний прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та Прл та зворотній зв'язок між рівнем ТТГ та прогестерону, що свідчить про вплив тиреоїдного гомеостазу на формування РМЦ та вплив Прл на підвищення концентрації андрогенів у даної групи дівчат. Варто відмітити, що в групі дівчат із АІТ та РМЦ та в групі ГМС виявлений зв'язок між наявністю аутоімунної патології ЩЗ та тривалістю перебігу АІТ, отже, з часом можна припустити поглиблення патологічних змін у гормональному гомеостазі даної групи дівчат.

Підсумовуючи вищесказане, відзначимо, що в дівчат пубертатного періоду на тлі АІТ в цілому відмічено зміни гормонального гомеостазу зі зниженням концентрацій статевих гормонів, підвищенням рівнів Прл, ЛГ, Т, кортизолу та ДГЕА-с, що може бути результатом впливу як тиреоїдної патології, так і порушень психоемоційного стану. З'ясовано, що частота порушень МФ при АІТ залежить від тяжкості дисфункції ЩЗ і складає 57,77 % при гіпотиреозі. Вищезазначені зміни гормонального гомеостазу в різні вікові періоди підлітків можуть бути значимими факторами формування сталих порушень МФ в майбутньому.

6.2 Ехографічні показники органів малого таза обстежених дівчат

Ехографічне дослідження органів малого таза як безболісний, нешкідливий та високоінформативний метод вважається «золотим стандартом» в дитячій гінекології, що дозволяє швидко і точно обстежити органи репродуктивної системи дітей та підлітків, вчасно діагностувати патологічні зміни. Відомо, що вік, ступінь статевого розвитку, «менструальний вік», можуть обумовлювати ступінь зрілості внутрішніх статевих органів та спричиняти значні розбіжності в оцінці отриманих ехографічних даних.

З огляду на вищезазначене ми вважали за доцільне відразу подавати отримані результати дослідження залежно від розподілу на пубертатний вік. Ехографічні особливості наймолодшої групи представлені в таблиці 6.10.

Таблиця 6.10

Параметри ехографічного дослідження органів малого таза в дівчат групи препубертатного віку

Розміри матки, мм	Група Ia, n=36	ГК 1, n=21	Рівень достовірності розбіжностей
ДТМ	32,50±1,13	26,85±1,68	p<0,05
ДШМ	19,83±0,53	19,85±0,71	p>0,05
ШТМ	25,91±1,24	21,28±0,71	p<0,05
ПЗРТМ	18,33±0,86	14,57±1,26	p<0,05

Збільшення повздовжніх, передньо-задніх та поперечних розмірів тіла матки дівчат I групи ОГ можна пояснити тим, що підлітки цієї групи переважно вищі за зростом та мають більший ІМТ, раніше від однолітків вступають в період статевого розвитку, що підтверджено даними гормонального дослідження.

Множинні кореляційні зв'язки між ФСГ, Е2, ДТМ, ДШМ, ПЗРТМ, ШТМ, ОЯ ($r=0,40-0,64$) ($p<0,05$ у всіх випадках) підтверджують наявність тісного зв'язку між рівнями гонадотропних, статевих гормонів та їхній безпосередній вплив на статевий розвиток.

За даними детального аналізу, у 12 (33,33 %) дівчат групи Ia розміри тіла матки більші за вікову норму, в 4 (11,1 %) – менші за вікову норму в порівнянні з дівчатами ГК 1, де збільшені розміри тіла матки мають 4 (14,28 %) дівчат ($p < 0,05$), зменшені – 1 (4,76 %) дівчина.

Враховуючи, що за результатами дослідження гормонального гомеостазу було виявлено підвищення рівнів гонадотропних гормонів, Е2 в підгрупі дівчат із Е, видалося доцільним дослідити ехографічні параметри тіла матки в дівчат наймолодшої групи залежно від порушення функції ЩЗ. Отримані результати подані в таблиці 6.11.

Таблиця 6.11

**Дані ехографічного дослідження параметрів тіла матки дівчат
препубертатного віку залежно від функції ЩЗ**

Розміри матки, мм	Група Ia, n=36			ГК 1, n=21
	Е, n=12	Г, n=14	СГ, n=10	
ДТМ	33,00±1,69*	25,80±2,19 [^]	28,12±1,69	26,85±1,68
ДШМ	22,25±0,75*	17,00±0,87* [^]	18,025±0,50	18,85±0,71
ШТМ	30,25±1,60*	20,19±2,00 [^]	22,33±1,45 [^]	21,28±0,71
ПЗРТМ	18,75±1,28*	14,6±1,24 [^]	16,00±0,76	14,57±1,26

Примітки:

- * – різниця вірогідна при порівнянні з ГК 1 ($p < 0,05$);
- [^] – різниця вірогідна при порівнянні з підгрупою Е ($p < 0,05$).

Під час аналізу отриманих даних з'ясовано, що розміри тіла матки дівчат підгрупи Е достовірно перевищували показники дівчат ГК 1 ($p < 0,05$), а розміри тіла матки дівчат підгрупи Г були достовірно меншими в порівнянні з підгрупою Е ($p < 0,05$). В підгрупі СГ в порівнянні з підгрупою Е розміри тіла матки були зменшені, але вірогідність виявлена лише за параметром ШТМ.

Отримані дані підтверджують результати дослідження гормонального гомеостазу і свідчать про залежність фізичного і статевого розвитку від типу порушення функції ЩЗ.

Результати обстеження дівчат групи раннього пубертатного віку

вказують на те, що середні розміри тіла матки дівчат I групи були більшими, ніж у дівчат II групи та ГК 2, але не мали достовірних відмінностей. Отримані дані наведені в таблиці 6.12.

Таблиця 6.12

**Параметри ехографічного дослідження органів малого таза в дівчат
раннього пубертатного віку**

Розміри матки, мм	Група Ів, n=73	Група Ів, n=31	ГК 2, n=31
ДТМ	45,50±1,13	42,65±1,23	43,35±0,71
ДШМ	24,13±0,13	21,42±0,11	23,05±0,82
ШТМ	36,91±1,24	34,21±1,71	35,68±0,81
ПЗРТМ	29,33±0,86	25,57±1,26	26,20±0,79

Примітка. $p > 0,05$ в усіх випадках.

Не було виявлено вірогідної різниці між показниками розмірів тіла матки під час їх розгляду за групами залежно від порушення функції ЩЗ.

При дослідженні розмірів тіла матки залежно від порушення МФ були виявлені певні особливості. Результати обстеження представлені в таблиці 6.13.

Таблиця 6.13

**Параметри ехографічного дослідження органів малого таза в дівчат
раннього пубертатного віку в залежності від порушень МФ**

Розміри матки, мм	Група Ів, n=73			Група Ів, n=31		ГК 2, n=31 (РМЦ)
	ГМС, n=18	АМК, n=17	РМЦ, n=38	ГМС, n=14	АМК, n=17	
ДТМ	40,00± 0,17*	46,77± 1,03 ^{б,*}	44,00± 0,92	39,92± 0,16*	44,29± 1,55	43,35±0,71
ДШМ	23,93± 0,53	25,59± 0,66	24,46± 0,77	25,71± 0,93	24,47± 0,91	23,05±0,82
ШТМ	35,31± 0,81	38,33± 0,87 ^{б,*}	35,13± 0,54	35,07± 1,23	35,47± 1,59	35,68±0,81
ПЗРТМ	23,77± 0,73*	34,62± 0,79 ^{б,*}	26,26± 0,48	25,50± 1,29*	27,29± 1,33	26,20±0,79

Примітки:

- ^б – різниця вірогідна при зіставленні показників групи АМК Ів та АМК Ів;
- * – різниця вірогідна при зіставленні з показниками ГК 2.

Так, при зіставленні параметрів тіла матки ДТМ та ПЗРТМ в дівчат із ГМС як у Ів, так і в Пв групах є достовірно меншими від показників ГК 2. А ДТМ, ШТМ та ПЗРТМ в дівчат з АМК І групи достовірно перевищує ці показники в групі ГК 2, тоді як достовірної різниці між цими ж показниками в дівчат із АМК Пв групи в порівнянні з ГК 2 виявлено не було.

Звертає на себе увагу те, що серед дівчат із ГМС Ів групи 27,7 % мали зменшену ДТМ, а 33,33 % – зменшений ПЗРТМ, в той час як дівчата з ГМС Пв групи мали зменшені ДТМ у 28,57 % та ПЗРТМ у 28,57 % , а дівчата ГК 3 – у 6,45 % ($p < 0,05_{\text{ГМС Ів-ГК 3, ГМС Пв-ГК 3}}$); та 9,97 % відповідно ($p < 0,05_{\text{ГМС Ів-ГК 3}}$).

Серед дівчат із групи АМК 29,41 % мали збільшення ПЗРТМ, а співвідношення ДТМ/ПЗРТМ наближалось до 1 (тобто матка набувала кулеподібної форми) у 23,52 % дівчат. Серед дівчат із АМК Пв групи зареєстровано 2 дівчини зі збільшеними показниками ДТМ, що склало 11,76 %, та не було зареєстровано дівчат із перевищенням ПЗРТМ. Під час проведення ехографічного дослідження не було зареєстровано значущих змін міометрія в дівчат раннього пубертатного віку.

Під час вивчення ехографічних параметрів тіла матки дівчат пізнього пубертатного віку з'ясовано, що вірогідна різниця була виявлена лише в розмірах ПЗРТМ. Отримані дані представлені в таблиці 6.14.

Таблиця 6.14

Параметри ультразвукового дослідження органів малого таза в дівчат пізнього пубертатного віку

Розміри матки, мм	Група Іс, n=129	Група Іс, n=29	Група контролю 3, n=32
ДТМ	47,74±0,54	46,53±1,92	49,02±1,86
ДШМ	28,89±0,43	27,00±0,56	27,34±0,48
ШТМ	40,59±0,49	42,66±1,22	42,21±0,69
ПЗРТМ	34,35±0,48*	27,8±1,06	30,22±0,69

Примітка: * – різниця вірогідна при порівнянні з показниками ГК 3 ($p < 0,05$).

Під час вивчення отриманих ехографічних даних дівчат групи пізнього пубертатного періоду залежно від порушення МФ з'ясовано, що як ДТМ та

ПЗРТМ в дівчат із ГМС групи Іс, так і ПЗРМ в дівчат групи Іс достовірно менші від відповідних параметрів ГК 3. А ШТМ та ПЗРТМ в дівчат із АМК групи Іс достовірно перевищують ці показники в ГК 3, тоді як показники розмірів тіла матки серед дівчат із АМК групи Іс перевищують ГК 3 лише за даними ДТМ. Отримані дані наведено в таблиці 6.15.

Таблиця 6.15

Параметри ехографічного дослідження органів малого таза в дівчат пізнього пубертатного віку в залежності від порушень МФ

Розміри матки, мм	Група Іс, n=129			Група Іс, n=29		ГК 3, n=32 (РМЦ)
	ГМС, n=22	АМК, n=15	РМЦ, n=92	ГМС, n=14	АМК, n=15	
ДТМ	42,64± 0,78*	47,33± 1,20	47,62± 0,81	41,85± 1,43	49,00± 1,32	47,02± 1,86
ДШМ	26,37± 0,56	27,80± 1,06	26,85± 1,06	27,42± 0,71	27,77± 0,66	27,34± 0,48
ШТМ	38,41± 0,68	42,40± 1,37*	40,18± 0,68	37,28± 1,21	41,88± 0,99	42,21± 0,69
ПЗРТМ	25,47± 0,92*	36,53± 0,96 ^{б,*}	29,00± 0,68	26,7± 0,90*	30,33± 1,77	30,22± 0,69

Примітки:

- ^б – різниця вірогідна при зіставленні показників групи АМК Іс та АМК Іс;
- * – різниця достовірна при зіставленні з показниками ГК 3.

Звертає на себе увагу, що серед дівчат із ГМС Іс групи 27,27 % мали зменшену ДТМ, а 18,18 % – зменшений ПЗРТМ, тоді як дівчата з ГМС Іс групи в 14,28 % мали зменшені ДТМ та ПЗРТМ, серед дівчат з РМЦ Іс групи та дівчат з ГК осіб зі зменшеними розмірами тіла матки не було.

Серед дівчат із АМК Іс групи у 13,33 % спостерігалось збільшення ПЗРТМ, а співвідношення ДТМ/ПЗРТМ наближалось до 1 (тобто матка набувала кулеподібної форми) у 33,33 % дівчат. Серед дівчат з АМК Іс групи у 33,33 % було зареєстровано збільшення ДТМ та у 13,33 % з перевищенням ПЗРМ. Під час проведення ехографічного дослідження значущих змін міометрія в дівчат пізнього пубертатного віку зареєстровано не було.

Визнано, що кулеподібна форма ТМ з характерними змінами міометрія можуть розцінюватись, як ехографічні ознаки ендометріозу [40, 85]. За даними нашого дослідження серед осіб із АМК дисменореєю реєстрували в 1,49 раза частіше у дівчат І групи, ніж у дівчат ІІ групи з аналогічним ПМФ ($p < 0,05$). Найінтенсивніші прояви дисменореї було зареєстровано серед дівчат із АМК: так, у І групі з АМК відмічався доволі високий відсоток дівчат із сильним больовим синдромом – їх було в 4,56 раза більше, ніж дівчат із АМК без автоімунної патології ЩЗ ($p < 0,05$). Отже, можна припустити, що за умов погіршення клінічних проявів дисменореї, поглибленні змін гормонального гомеостазу зі зниження прогестерону, дисбалансом ЛГ, ФСГ на тлі порушення тиреоїдного стану дана група дівчат може скласти групу ризику по розвитку ендометріозу. Проте наразі йдеться лише про припущення, що, можливо, буде потребувати подальшого більш ретельного спостереження за дівчатами протягом пубертатного періоду.

При дослідженні ехографічних параметрів яєчників дівчат із АІТ було з'ясовано, що в цілому ОЯ в цих дівчат був вірогідно більшим від дівчат без АІТ. Визначено, що питома вага дівчат із АІТ зі збільшеними розмірами яєчників склала 48,51 % (115 дівчат), в той час як частка дівчат зі збільшеним ОЯ склала 16,66 % (10 дівчат) у ІІ групі та 3,57 % (6 дівчат) в ГК.

Так, серед дівчат групи препубертатного віку середній ОЯ склав $3,82 \pm 0,26 \text{ см}^3$ та був у 1,26 раза більший проти дівчат ГК 1, де середній ОЯ склав $3,01 \pm 0,25 \text{ см}^3$. Отримані результати можна пояснити більш раннім початком статевого дозрівання дівчат цієї групи. З'ясовано, що залежно від порушення функції ЩЗ в групі препубертатного віку ОЯ в дівчат підгрупи Е склав $4,03 \pm 0,29 \text{ см}^3$, в підгрупі Г – $3,51 \pm 0,54 \text{ см}^3$ та в підгрупі СГ – $3,78 \pm 0,1 \text{ см}^3$ проти дівчат ГК 1 – $3,01 \pm 0,25 \text{ см}^3$ ($p_{\text{Е-ГК1}} < 0,05$). Питома вага дівчат групи Іа зі збільшеним ОЯ склала 55,55 % (19 дівчат) проти 23,80 % (5 дівчат) в ГК 1.

Під час аналізу ехографічної структури яєчників було виявлено, що 91,6 % (33 дівчини) групи препубертатного віку та 66,66 % (14 дівчат) ГК 1 мали мультифолікулярну структуру яєчників, що відповідало варіанту вікової норми.

Ехографічна структура яєчників дівчат раннього та пізнього пубертатного віку відрізнялася від ехографічної структури яєчників дівчат препубертатного віку. В міру дорослішання та становлення МФ менструальний цикл більшості дівчат ставав все впорядкованішим, що позначалось і на ехографічних даних, які представлені в таблиці 6.16.

Таблиця 6.16

Ехографічні параметри об'єму яєчників у дівчат раннього та пізнього пубертатного віку в залежності від наявності АІТ

Показники		Група I, n=202	Група II, n=60	Група контроля, n=63
Група раннього пубертатного віку	Об'єм яєчника, см ³	6,31±0,43*	4,12±0,56	3,98±0,27
	КАФ, шт.	5,58±1,91	6,95±1,01	8,1±2,9
Група пізнього пубертатного віку	Об'єм яєчника, см ³	9,82±2,11*	7,95±0,31	4,91±0,61
	КАФ, шт.	5,52±2,01*	6,2±0,3	8,3±1,9

Примітка. * – різниця вірогідна при порівнянні з ГК (p<0,05).

В групі дівчат з АІТ раннього пубертатного віку показники ОЯ в 1,58 раза перевищували аналогічний показник дівчат ГК 1 відповідного віку (p<0,05), КАФ була меншою в 1,45 раза в дівчат Ів групи проти ГК 2. А серед дівчат із АІТ пізнього пубертатного періоду показник ОЯ в 2 рази перевищував аналогічний показник дівчат ГК 3 (p<0,05), КАФ була меншою в 1,5 раза в дівчат Іс групи проти ГК 3. Не було виявлено достовірної різниці між показниками ОЯ та КАФ в групі дівчат раннього пубертатного віку залежно від функції ЩЗ та МФ.

Під час вивчення кореляційних зв'язків серед дівчат І групи виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем АТПО та ОЯ (r=0,55, p<0,05) і ДТМ (r=0,55, p<0,05), рівнем Прл та ОЯ (r=0,55, p<0,05) і ДТМ (r=0,55, p<0,05), рівнем кортизолу та ОЯ (r=0,40, p<0,05), віком дівчини та ОЯ (r=0,50, p<0,05), що свідчить про залежність ОЯ як від автоімунної патології, так і від гіперпролактинемії та факторів стресу, а також від віку дитини.

Під час вивчення кореляційних зв'язків серед дівчат ІІ групи виявлені

прямі кореляційні зв'язки між ОЯ та рівнями ЛГ ($r=0,58$, $p<0,05$), Т ($r=0,56$, $p<0,05$), Тв ($r=0,40$, $p<0,05$), Прл ($r=0,55$, $p<0,05$), а також між ДТМ та рівнями Е2 ($r=0,64$, $p<0,05$), ДГЕА-с ($r=0,42$, $p<0,05$), ФСГ ($r=0,82$, $p<0,05$) та зворотні кореляційні зв'язки між рівнем Тв та ПЗРТМ ($r=-0,40$, $p<0,05$). Виявлені залежності вказують на тісний зв'язок між ОЯ та рівнем гонадотропних гормонів і тестостерону.

Під час аналізу взаємозв'язків у ГК виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем ФСГ та ПЗРТМ ($r=0,60$, $p<0,05$), рівнем Е2 та ОЯ ($r=0,47$, $p<0,05$) і ДТМ ($r=0,48$, $p<0,05$), рівнем ТТГ та ОЯ ($r=0,38$, $p<0,05$).

Натомість у групі дівчат пізнього пубертатного віку були виявлені певні ехографічні особливості в залежності від порушення МФ. Отримані дані представлені в таблиці 6.17.

Таблиця 6.17

	Група Іс, n=129			Група Іс, n=29		Група контролю 3, n=32 (РМЦ)
	ГМС, n=22	АМК, n=15	РМЦ, n=92	ГМС, n=22	АМК, n=15	
Об'єм яєчника, см ³	9,47±1,6*	7,98±1,01	8,3±2,03*	6,55±1,03	5,98±1,12	4,91±0,61
КАФ, шт.	10,31±3,2*^	6,51±1,01	4,52±2,01*	11,31±1,2*	7,96±2,13	8,32±1,9

Примітки:

- * – різниця вірогідна при порівнянні з ГК 3 ($p<0,05$);
- ^ – різниця вірогідна при порівнянні з групою ГМС групи Іс ($p<0,05$).

Отже, ОЯ був достовірно збільшений серед дівчат з ГМС, АМК та РМЦ в групі ГМС Іс та Іс груп в порівнянні з ГК 3, водночас КАФ була вірогідно збільшена в групі ГМС Іс та Іс груп та зменшена в групі РМЦ Іс групи в порівнянні з ГК 3 ($p<0,05$). Питома вага дівчат зі збільшенням ОЯ склала 31,81 % в групі ГМС ($p<0,05_{\text{ГМС-ГК 3}}$), 20 % в групі АМК, 21,73 % в групі РМЦ ($p<0,05_{\text{РМЦ-ГК 3}}$), серед дівчат Іс групи та 14,28 % в групі ГМС, 13,33 % в групі АМК серед дівчат Іс групи та 6% в ГК 3.

Питома вага дівчат зі зменшенням КАФ склала 9,09 % в групі ГМС, 13,33 % в групі АМК та 21,73 % в групі РМЦ ($p<0,05_{\text{РМЦ-ГК 3}}$), серед дівчат Іс

групи, 7,14 % серед дівчат із ГМС, 6,66 % серед дівчат із АМК в групі Іс та 6,25 % в ГК 3. Питома вага дівчат зі збільшенням КАФ склала 36,36 % в групі ГМС ($p < 0,05_{\text{ГМС-РМЦ, ГМС-ГК 3}}$), 13,33 % в групі АМК та 2,17 % в групі РМЦ серед дівчат Іс групи, а також у 28,57 % дівчат із ГМС ($p < 0,05_{\text{ГМС-ГК 3}}$), 6,66 % дівчат із АМК в групі Іс та 3,12 % в ГК 3.

Під час вивчення кореляційних зв'язків у групі дівчат старшого пубертатного віку з'ясовано, що серед дівчат із АІТ та ГМС виявлені прямі кореляційні зв'язки між ОЯ та рівнями АТПО ($R=0,55, p < 0,05$), Т ($R=0,42, p < 0,05$), Прл ($R=0,40, p < 0,05$), ДГЕА-с ($R=0,40, p < 0,05$), тривалістю АІТ ($R=0,72, p < 0,05$) та зворотні кореляції між рівнем Т та ДТМ ($R=-0,58, p < 0,05$) і ПЗРТМ ($R=-0,44, p < 0,05$), а в дівчат із АІТ та РМЦ – прямі кореляційні зв'язки між рівнем ТТГ та АТПО ($R=0,68, p < 0,05$), ОЯ та рівнями ТТГ ($R=0,76, p < 0,05$), Прл ($R=0,82, p < 0,05$), ДГЕА-с ($R=0,66, p < 0,05$),), тривалістю АІТ ($r=0,64, p < 0,05$) та зворотній кореляційний зв'язок між рівнем кортизолу та ШТМ ($R=-0,72, p < 0,05$), що свідчить про вплив як тиреоїдної патології, так і рівня Прл та андрогенів на розвиток тіла матки і параметри яєчників. Виявлений взаємозв'язок між тривалістю АІТ та ОЯ серед дівчат І групи з ГМС та РМЦ може підтверджувати припущення про збільшення ОЯ у дівчат зі зростанням терміну захворювання. АІТ.

Підсумовуючи вищесказане, зазначимо, що на тлі АІТ у дівчат препубертатного періоду відмічаються зміни ехографічних даних, як-от збільшення повздовжніх, поперечних та передньо-задніх розмірів тіла матки та ОЯ, що супроводжується більш раннім фізичним і статевим розвитком. Достовірне зменшення розмірів тіла матки в дівчат із гіпотиреозом свідчить про залежність фізичного і статевого розвитку від типу порушення функції ЩЗ.

Залежно від порушення МФ встановлено, що в дівчат із ГМС з Ів та Іс груп відмічено зменшення повздовжніх та передньо-задніх розмірів тіла матки, збільшення ОЯ та КАФ. Це дає можливість припустити, що при відповідних клініко-лабораторних показниках в даного контингенту дівчат висока вірогідність формування СПКЯ.

У дівчат із АМК на тлі АІТ відмічено збільшення передньо-задніх розмірів тіла матки, вірогідної різниці в ОЯ та КАФ виявлено не було. З огляду

на результати дослідження, такі дівчата потребують подальшого спостереження та при подальшому поглибленні патологічних змін гормонального гомеостазу можуть скласти групу ризику з розвитку ендометріозу.

У дівчат із РМЦ на тлі АІТ не було виявлено вірогідної різниці в розмірах тіла матки, проте виявлено вірогідне збільшення ОЯ та зменшення КАФ, що може свідчити про порушення функціонального стану яєчників на тлі автоімунних процесів у ЩЗ.

Таким чином, проведене дослідження вказує на доцільність ретельного ультразвукового обстеження дівчат із АІТ. При цьому необхідно звертати увагу не лише на розміри тіла матки, а й на об'єм та структуру яєчників.

Основні наукові результати опубліковані в працях автора [7, 8, 9, 10, 76].

Публікації:

1. Бачинська І.В., Гаврилова І.В. Особливості становлення менструальної функції у дівчат з патологією щитоподібної залози. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. № 55. С. 29–32.

2. Бачинська І.В. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат підлітків, хворих на автоімунний тиреоїдит. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 5 (31). С. 60–64.

3. Бачинська І.В. Аутоімунний тиреоїдит як впливовий фактор становлення репродуктивної функції дівчат в пубертатний період. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2016. № 19. С. 18–23.

4. Бачинская И.В., Янович Л.Е. 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. С. 44–45.

5. Татарчук Т.Ф., Зелинская Н.Б., Бачинская И.В. Становление репродуктивной функции у девочек с аутоиммунным тиреоидитом. Матеріали наукового симпозіуму «Фізіологія і патологія становлення репродуктивної системи», 22 травня 2013 р., м. Харків. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2013. № 2. С. 75–76.

РОЗДІЛ 7

ВИВЧЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ АВТОІМУННОГО УРАЖЕННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЯЄЧНИКІВ

7.1 Антиоваріальні антитіла та гормональний гомеостаз у дівчат обстежених груп

Наявність автоімунного ураження яєчників є одним із дискусійних питань сучасної гінекології. Практично немає робіт про автоімунне ураження яєчників у дівчат, не відстежено зв'язки виникнення автоімунного оофориту на тлі АІТ. Не існує даних, чи впливає термін захворювання на АІТ на формування автоімунного ураження яєчників.

Саме ці питання потребують подальшого дослідження, адже відомо, що формування репродуктивного потенціалу відбувається саме в підліткові роки, а його реалізація – роками пізніше, коли відмічаються наслідки негативного впливу наявної в дитинстві соматичної патології у вигляді субфертильності та безпліддя.

На другому етапі дослідження серед обстежених дівчат, хворих на АІТ та без нього, методом випадкової вибірки було відібрано 198 дівчат, з яких основну групу (ОГ) склали 166 дівчат I групи, групу порівняння (ГП) – 32 дівчини з II групи та ГК, яких було обстежено на рівень АОАТ.

Клінічна та гормональна характеристика дівчат ОГ та ГП наведені в таблиці 7.1.

Під час аналізу даних дівчат обстежених груп була виявлена вірогідна різниця між рівнями ТТГ та АТПО в порівнянні з ГП, що вочевидь пояснюється наявністю тиреоїдної патології. Відомо, що зміни в рівні ТТГ при Г у дівчат можуть призвести до цілого каскаду змін в гормональному гомеостазі, найбільш характерними є зниження ФСГ, ЛГ, підвищення Прл, Т [151, 166, 177]. Так, рівні ЛГ, Прл, Т вірогідно вищі в ОГ. Але не було знайдено вірогідної різниці між рівнями ФСГ, Е2, Т при порівнянні цих двох груп.

Клінічна та гормональна характеристика дівчат обстежених груп

Гормони крові	Основна група, n=166	Група порівняння, n=32	Достовірність розбіжностей, p
Вік, роки	13,50±2,36	13,05±2,75	p>0,05
Естрадіол, пг/мл	48,45±2,88	48,75±7,09	p>0,05
Прогестерон, пг/мл	1,24±0,207	2,26±1,10	p<0,05
Пролактин, нг/мл	12,63±0,79	10,13±1,05	p<0,05
ФСГ, мОд/мл	4,63±0,15	4,71±0,32	p>0,05
ЛГ, мОд/мл	6,27±0,47	4,50±0,62	p<0,05
Тестостерон, нг/мл	0,25±0,01	0,21±0,02	p>0,05
Тестостерон вільний, пг/мл	1,65±0,73	1,49±0,94	p<0,05
ДГЕА-с	4,24±0,16	3,86±0,38	p>0,05
АОАТ, МО/мл	4,68±0,09	4,48±0,18	p>0,05
ТТГ, мкМО/мл	9,05±1,80	2,31±0,12	p<0,001
Т4 вільний, нг/дл	1,13±0,01	1,19±0,03	p>0,05
АТПО, МО/мл	383,06±33,41	12,89±2,99	p<0,001
АОАТ, МО/мл	4,68±0,09	4,48±0,18	p>0,05
ОЯ, см ³	6,48±3,43	4,89±2,80	p<0,05
КАФ, шт.	7,24±3,21	8,33±2,24	p>0,05

Дослідження вмісту автоімунних антитіл в сироватці крові показало, що концентрація АОАТ в ОГ складала 4,68±0,09 МО/мл, а в ГП – 4,48±0,18 МО/мл, достовірної різниці виявлено не було.

Для проведення подальшого аналізу взаємозв'язків АОАТ з різними ланцюгами гормонального гомеостазу групи були поділені на три тертілі. В першому тертілі (n=75) рівень АОАТ становив 3,38±0,15 МО/мл, в другому тертілі (n=54) – від 4,62±0,10 МО/мл, в третьому тертілі (n=69) – від 5,62±0,10 МО/мл.

Клінічна та гормональна характеристика дівчат ОГ та ГП в залежності від тертілів наведені в таблиці 7.2.

Клінічна та гормональна характеристика дівчат основної групи та групи порівняння в залежності від тертілів

Дані гормонів крові	1 тертіль		2 тертіль		3 тертіль	
	Основна група, n=64	Група порівняння, n=11	Основна група, n=44	Група порівняння, n=10	Основна група, n=58	Група порівняння, n=11
Естрадіол, пг/мл	45,37±1,1*	39,83±1,9	39,06±1,91	35,41±3,06	58,98±1,6*	66,57±2,1
Прогестерон, пг/мл	0,92±0,28	0,30±0,05	1,08±0,18*	0,33±0,24	1,70±3,55*	5,51±2,55
Пролактин, нг/мл	11,35±4,36	8,32±3,09	12,45±4,00	13,25±5,14	14,39±1,1*	9,08±1,50
ФСГ, мОд/мл	4,06±2,27	4,87±1,89	5,31±1,43*	2,99±1,0	4,75±0,18*	5,71±0,29
ЛГ, мОд/мл	3,84±1,90	4,34±2,87	7,47±3,23*	1,59±1,64	8,03±0,28*	6,61±0,54
Тестостерон, нг/мл	0,20±0,06	0,20±0,01	0,24±0,05*	0,14±0,02	0,31±0,017*	0,26±0,02
Тестостерон вільний, пг/мл	1,39±0,82	1,29±0,63	1,58±0,91	1,07±0,63	1,99±1,01	1,98±0,64
ДГЕА-с,	3,42±1,31	2,86±1,61	4,36±2,27	3,13±1,32	5,05±2,36	5,34±2,34
ТТГ, мкМО/мл	14,61±2,69*	2,10±0,76	7,48±0,58*	2,29±0,88	4,11±0,28*	2,54±0,11
Т4 вільний, нг/дл	1,10±0,26	1,14±0,10	1,17±0,27	1,26±0,29	1,12±0,22	1,19±0,09
АТПО, МО/мл	441,36±40,28*	21,63±8,75	456,58±59,02*	7,63±3,32	262,96±26,78*	7,67±1,79
АОАТ, МО/мл	3,46±0,44	3,30±0,15	4,62±0,27	4,62±0,33	6,06±0,10*	5,56±0,17
ОЯ, см ³	4,93±3,23	3,99±2,53	6,69±0,33*	4,84±0,41	8,03±0,41*	5,69±0,37
КАФ, шт.	8,24±3,12	7,13±2,75	6,23±2,13	8,56±1,17	7,31±2,26	9,42±3,16

Примітка. * - $p < 0,05$ при зіставленні з групою порівняння.

Саме до найвищого інтервалу належали найбільш цікаві 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, $p < 0,05$) відмічається зниження прогестерону в 3,24 раза, підвищення ЛГ в 1,21 раза, пролактину в 1,58 раза, тестостерону в 1,19 раза, що супроводжується в 18 % збільшенням ОЯ, зменшенням КАФ.

Варто відзначити, що рівень АОАТ збільшувався у відповідності до віку дитини. Так, рівні АОАТ найменші в I тертілі, найбільші – в III тертілі, причому в ОГ рівні АОАТ вірогідно більші, ніж у ГП в III тертілі. Можливо, таким чином можна пояснити те, що рівні АОАТ у дітей рідко досягають референтних значень, тоді як у дорослих жінок рівні АОАТ входять у референтний інтервал. Спираючись на отримані дані, можна припустити, що з часом, у міру дорослішання і збільшення терміну захворювання на АІТ, підлітки з АОАТ-негативних перетворюються на АОАТ-позитивних, у той час як руйнівний механізм автоімунного процесу буде вже запущено.

У відповідності до отриманих даних, в I тертілі вірогідної різниці між ОЯ та КАФ між групами знайдено не було, в II та III тертілях ОЯ був вірогідно більшим у дівчат ОГ, вірогідної різниці в КАФ не було виявлено.

Також в міру збільшення віку підвищуються і рівні E2, що можна пояснити процесами дорослішання. Проте в III тертілі рівні E2, прогестерону, ФСГ вірогідно нижчі, а рівні Прл, ЛГ, Т вірогідно вищі в ОГ у порівнянні з ГП. Враховуючи, що рівень АОАТ вірогідно вищий в III тертілі ОГ в порівнянні з ГП, можна припустити, що дисбаланс гормонального гомеостазу в ОГ пояснюється як дисфункцією ЩЗ, так і автоімунним компонентом.

Отже, на етапах формування репродуктивної функції АІТ негативно впливає на механізми формування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи в підлітків, що призводить до дисбалансу взаємодії гонадотропних та статевих гормонів.

Отримані дані дозволяють зробити припущення, що наявність аутоантитіл до ЩЗ сприяє формуванню автоімунного ураження яєчників із віком, що проявляється змінами в структурі та розмірах яєчників за даними УЗД та може бути непрямою ознакою автоімунного оофориту, що формується.

Для більш детального вивчення взаємозв'язку АІТ з характером порушень менструальної функції була вивчена частота виникнення ПМФ в залежності від тертілей. Даний аналіз дав змогу з'ясувати, що частота ПМФ найнижча в I тертілі – 37,5 %, вище в II тертілі – 48,19 % і найвища в III тертілі – 50,72 % (рис. 7.1).

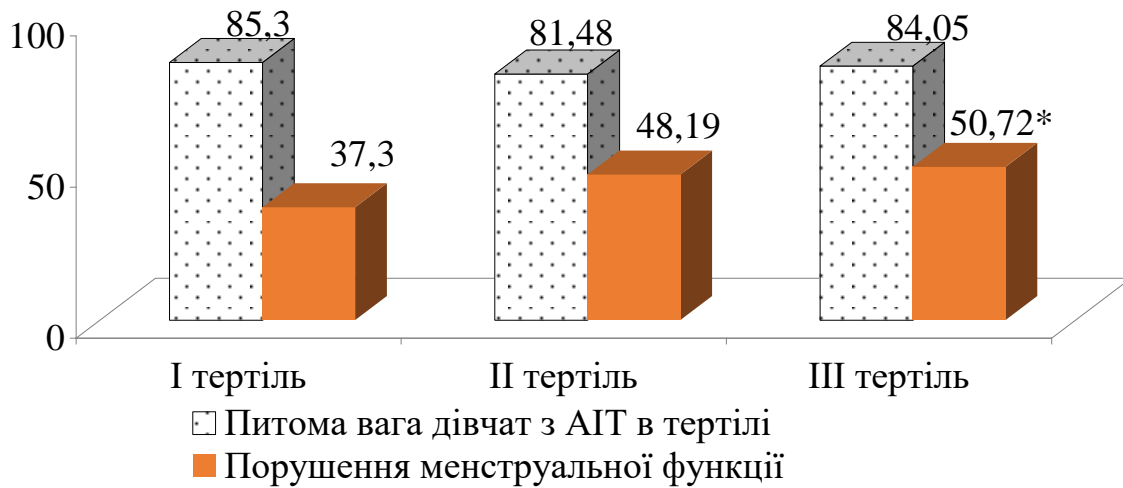


Рисунок 7.1. Частота порушень менструальної функції в групах у залежності від тертілів.

Примітка. * – $p < 0,05$ у порівнянні з I тертілем.

З метою поглибленого вивчення взаємозв'язків рівнів гормонів та аутоантитіл вирішено вивчити особливості гормонального гомеостазу в тертілях в залежності від ступеня порушення функції ЩЗ. Дані обстеження дівчат I тертіля наведені в таблиці 7.3.

Під час аналізу отриманих даних в I тертілі виявлено достовірне підвищення АОАТ в підгрупі Г, що супроводжувалось підвищенням Е2, Прл, Тв на тлі різко підвищеного ТТГ та зниженого Т4в. При цьому виявлений ОЯ має тенденцію до збільшення, проте вірогідності не виявлено. Дані обстеження дівчат II тертіля наведені в таблиці 7.4.

**Клінічна та гормональна характеристика дівчат I третіля основної групи
та групи порівняння в залежності від функції ЩЗ**

Дані обстеження	Основна група, n=64			Група порівняння, n=11
	Е, n=26	Г, n=20	СГ, n=18	
Естрадіол, пг/мл	38,95±6,87	46,92±3,1 ^a	54,70±5,4 ^a	37,83±3,9
Прогестерон, пг/мл	0,41±0,24	0,37±0,32	2,27±0,32 ^a	0,30±0,05
Пролактин, нг/мл	9,86±1,63	11,84±1,09 ^a	12,95±1,08 ^a	8,32±1,2
ФСГ, мОд/мл	5,31±0,12 ^a	3,09±0,16 ^a	3,34±0,76	4,87±0,06
ЛГ, мОд/мл	3,96±1,40	4,61±0,21	2,82±0,21	4,34±3,87
Тестостерон, нг/мл	0,20±0,01	0,15±0,01	0,25±0,03	0,20±0,21
Тестостерон вільний, пг/мл	1,52±0,07 ^a	1,54±0,08 ^a	1,05±0,03 ^a	1,29±0,06
ДГЕА-с, нмоль/л	3,91±0,52 ^a	3,23±0,76	2,94±0,49	2,86±0,61
ТТГ, мкМО/мл	2,45±0,62	39,40±5,75	4,62±0,82	2,10±0,76
Т4 вільний, нг/дл	1,21±0,11	0,92±0,34	1,15±0,22	1,14±0,10
АТПО, МО/мл	225,63±33,41 ^a	612,72±33,41 ^{a,б}	562,56±33,41 ^{a,б}	21,63±25,75
АОАТ, МО/мл	3,51±0,31	3,61±0,05 ^a	3,24±0,19	3,30±0,08
ОЯ, см ³	4,75±1,17 ^a	4,91±0,24 ^a	4,94±0,23 ^a	3,99±0,13
КАФ, шт.	6,94±0,23	5,14±0,11	6,94±0,13	7,13±0,75

Примітки:

- ^a – різниця вірогідна відносно показника ГП (p<0,05);
- ^б – різниця вірогідна відносно показника підгрупи Е (p<0,05).

Під час проведення аналізу рівнів статевих гормонів в II третілі ОГ було виявлено, що рівень E2 достовірно вище в підгрупах Г та СГ в порівнянні з ГП.

Рівні ФСГ та ЛГ достовірно вищі в підгрупах Е, Г, та СГ в порівнянні з ГП. Найвищий рівень ЛГ відмічений в підгрупі Г, в цій же підгрупі виявлений достовірно високий рівень Тв. Найвищий рівень Тв виявлений в підгрупі СГ: це може свідчити про те, що навіть незначні зміни в функції ЩЗ можуть негативно впливати на вищі ланцюги регуляції МФ .

Клінічна та гормональна характеристика дівчат II тертіля основної групи та групи порівняння в залежності від функції ЩЗ

Дані обстеження	Основна група, n=44			Група порівняння, n=10
	Е, n=20	Г, n=14	СГ, n=10	
Естрадіол, пг/мл	35,33±16,99	41,04±0,24*	60,30±7,9*	35,41±3,68
Прогестерон, пг/мл	0,97±0,24	1,23±0,32	0,89±0,32	0,33±0,24
Пролактин, нг/мл	13,30±4,66	11,71±3,22	10,60±3,22	13,25±11,14
ФСГ, мОд/мл	5,54±0,67*	5,05±0,20*	5,35±0,76*	2,99±0,71
ЛГ, мОд/мл	6,95±1,17*	8,14±0,12*	6,60±0,21*	1,59±1,64
Тестостерон, нг/мл	0,25±0,01	0,21±0,13	0,280,03	0,14±0,12
Тестостерон вільний, пг/мл	1,47±0,64	1,64±0,20*	2,10±0,39*	1,07±0,12
ДГЕА-с, нмоль/л	5,05±2,52	3,41±1,69	6,10±0,49	3,13±1,32
ТТГ, мкМО/мл	2,38±1,38 ^а	13,43±0,29*	4,10±0,82 ^а	2,29±0,88
Т4 вільний, нг/дл	1,29±0,29	1,04±0,27	1,12±0,22	1,26±0,29
АТПО, МО/мл	333,50,63±33,41* ^а	608,65±21,33*	289,30±33,41* ^а	7,63±3,32
АОАТ, МО/мл	4,61±0,28	4,60±0,25	4,90±0,59	4,62±0,33
ОЯ, см ³	6,46±1,21	6,61±2,32	8,21±0,42	4,84±1,80
КАФ, шт.	6,32±0,21	4,16±0,13	5,12±0,12	8,56±1,17

Примітки:

- ^а – різниця вірогідна відносно показника ГП (p<0,05);
- ^б – різниця вірогідна відносно показника підгрупи Г (p<0,05).

Рівні АОАТ дещо вищі в підгрупі Г, без виявлення достовірності. Дані обстеження дівчат III тертіля наведені в таблиці 7.5.

Під час аналізу отриманих даних в III тертілі виявлено, що в підгрупі СГ на тлі підвищення ТТГ до 4,75±2,10 мкМО/мл та АТПО до 110,97±33,41 МО/мл визначались достовірно вищі рівні АОАТ, ніж у ГП (6,45±0,37 МО/мл проти 5,56±0,27 МО/мл, p<0,05), що супроводжувалось підвищенням рівня ФСГ (в 1,7

раза проти підгрупи Е та в 1,25 раза проти ГП), підвищенням концентрації ЛГ (в 2,02 раза проти підгрупи Е та в 2,42 раза проти ГП), тенденцією до зниження естрадіолу (в 1,12 раза проти підгрупи Е та в 1,28 раза проти ГП), зниженням прогестерону (в 2,38 раза проти підгрупи Е та в 5,56 раза проти ГП), підвищенням пролактину (в 1,29 раза проти підгрупи Е та в 1,48 раза проти ГП), збільшенням ОЯ до $8,45 \pm 0,65 \text{ см}^3$ проти $7,63 \pm 0,24 \text{ см}^3$ в підгрупі Е та $5,69 \pm 0,18 \text{ см}^3$ в ГП.

Таблиця 7.5

Клінічна та гормональна характеристика дівчат ІІІ тертіля основної групи та групи порівняння в залежності від функції ЩЗ

Дані обстеження	Основна група, n=58			Група порівняння, n=11
	Е, n=20	Г, n=23	СГ, n=15	
Естрадіол, пг/мл	$58,18 \pm 2,87^{a,b}$	$60,42 \pm 1,5^{a,b}$	$51,80 \pm 2,0^a$	$66,57 \pm 3,14$
Прогестерон, пг/мл	$2,36 \pm 0,04^{a,b}$	$1,34 \pm 0,08^{a,b}$	$0,99 \pm 0,09^a$	$5,51 \pm 1,55$
Пролактин, нг/мл	$11,30 \pm 0,56^a$	$16,11 \pm 0,83^a$	$14,66 \pm 0,37^a$	$9,88 \pm 1,50$
ФСГ, мОд/мл	$4,19 \pm 1,03$	$4,83 \pm 1,09$	$7,15 \pm 0,06^a$	$5,71 \pm 0,47$
ЛГ, мОд/мл	$7,90 \pm 1,19^{a,b}$	$7,12 \pm 0,21^{a,b}$	$16,02 \pm 6,81^a$	$6,61 \pm 2,67$
Тестостерон, нг/мл	$0,28 \pm 0,09$	$0,31 \pm 0,22$	$0,42 \pm 0,10$	$0,26 \pm 0,10$
Тестостерон вільний, пг/мл	$1,86 \pm 0,92^b$	$1,90 \pm 0,02^b$	$3,40 \pm 0,34^a$	$1,98 \pm 0,64$
ДГЕА-с, нмоль/л	$5,21 \pm 1,54$	$5,16 \pm 1,86$	$3,34 \pm 0,86^a$	$5,34 \pm 1,34$
ТТГ, мкМО/мл	$1,99 \pm 0,90$	$5,49 \pm 3,61$	$4,75 \pm 2,10$	$2,54 \pm 0,41$
Т4 вільний, нг/дл	$1,21 \pm 0,21$	$1,06 \pm 0,22$	$1,07 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,09$
АТПО, МО/мл	$283,02 \pm 33,41^{a,b}$	$268,16 \pm 176,72^{a,b}$	$110,97 \pm 33,41^a$	$7,67 \pm 1,79$
АОАТ, МО/мл	$6,01 \pm 0,78$	$6,04 \pm 0,62$	$6,45 \pm 0,37^a$	$5,56 \pm 0,27$
ОЯ, см^3	$7,63 \pm 0,24^a$	$8,20 \pm 0,78^a$	$8,45 \pm 0,65^a$	$5,69 \pm 0,18$
КАФ, шт	$6,12 \pm 0,13$	$5,13 \pm 0,11$	$4,52 \pm 0,11^a$	$9,42 \pm 0,16$

Примітки:

- ^a – різниця вірогідна відносно показника ГП ($p < 0,05$);
- ^b – різниця вірогідна відносно показника підгрупи СГ ($p < 0,05$).

Отже, проведений тертільний аналіз дозволив визначити діагностично значимий для дівчаток рівень АОАТ, що супроводжується змінами

гормонального гомеостазу та ехографічних даних.

Виявлені зміни в гормональному гомеостазі можуть свідчити про можливість формування автоімунного ураження яєчників.

7.2 Дослідження взаємозв'язку автоімунного ураження щитоподібної залози з особливостями гормонального гомеостазу та ультразвуковими параметрами яєчників у дівчат з автоімунним тиреоїдитом

Підсумовуючи отримані результати вивчення гормонального гомеостазу дівчат із АІТ з урахуванням наявності АОАТ та отриманих ехографічних даних, ми провели вивчення корелятивних зв'язків і встановили наступні особливості.

В результаті проведеного кореляційного аналізу в ОГ були виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями АТПО і ЛГ $r=0,40$, ТТГ $r=0,42$, зворотні кореляційні зв'язки між рівнями АТПО і Е2 $r=-0,72$, АТПО і ФСГ $r=-0,47$, АТПО і Т4в $r=-0,38$ (у всіх випадках $p<0,05$), що може вказувати на можливий механізм саме автоімунного компонента, який негативно впливає на гормональний гомеостаз дівчат із АІТ.

Також знайдені прямі кореляційні зв'язки між рівнем АОАТ і віком дівчинки $r=0,40$, рівнем Е2 $r=0,40$, прогестерону $r=0,37$, між ОЯ і рівнем ЛГ $r=0,41$, концентрацією Тв $r=0,54$ і Т $r=0,55$, (у всіх випадках $p<0,05$).

Серед дівчат ГП були виявлені кореляційні зв'язки між рівнями АТПО і Е2 $r=0,41$, ЛГ $r=0,38$; між концентрацією Т і ОЯ $r=0,51$. Також виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем АОАТ і віком дівчинки $r=0,57$, рівнем прогестерону $r=0,37$, Тв $r=0,35$; між рівнями ЛГ та Т $r=0,86$, Тв $r=0,72$, (у всіх випадках $p<0,05$).

Заслуговеє на увагу той факт, що кореляційний зв'язок між рівнем АОАТ і віком дівчинки виявлено як в ОГ, так і в ГП.

Аналізуючи отримані дані, можна відзначити, що рівень АОАТ збільшувався відповідно до віку дівчат: так, рівні АОАТ найменші в I тертілі, найбільші – в III тертілі, причому в ОГ рівень АОАТ достовірно вищий, ніж в

ГП. Можливо, таким чином можна пояснити те, що в дітей рівні АОАТ рідко досягають референтних значень, тоді як у дорослих жінок рівні АОАТ входять у референтний інтервал. Грунтуючись на таких даних, можна припустити, що в міру дорослішання і збільшення тривалості захворювання на АІТ дівчатка-підлітки з АОАТ-негативних перетворюються на АОАТ-позитивних, до цього моменту пошкоджуючий механізм автоімунного процесу буде вже запущений.

Відповідно до отриманих даних, в I тертілі достовірної різниці в ОЯ і КАФ між групами не було знайдено, в II та III тертілях ОЯ був достовірно більшим у дівчат ОГ, достовірної різниці в КАФ не було виявлено.

Також в міру збільшення віку підвищуються і рівні Е2, ФСГ, ЛГ, Т і ОЯ, що можна пояснити процесами дорослішання. Однак у III тертілі рівні Е2, прогестерону, ФСГ достовірно нижчі, а рівні Прл, ЛГ, Т достовірно вищі в ОГ, ніж у ГП. З огляду на наявність достовірно підвищеного рівня АОАТ в III тертілі ОГ в порівнянні з ГП можна припустити, що дисбаланс гормонального гомеостазу в ОГ у порівнянні з ГП обумовлений як дисфункцією ЩЗ, так і наявністю автоімунного компонента.

В результаті проведеного кореляційного аналізу в I тертілі групи ОГ був виявлений прямий кореляційний взаємозв'язок між Е2 і віком дівчинки $r=0,56$, рівнем прогестерону $r=0,64$, ЛГ $r=0,70$, ОЯ $r=0,70$, а також між рівнем прогестерону і Т4в $r=0,32$, ОЯ $r=0,66$ (у всіх випадках $p<0,05$). Також були виявлені прямі кореляційні взаємозв'язки між рівнями Прл і прогестерону $r=0,65$, Т4в $r=0,35$, між рівнями ФСГ та ЛГ $r=0,46$, між рівнями ЛГ і Т $r=0,69$, Тв $r=0,72$, ОЯ $r=0,56$, зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ТТГ і Т4в $r=-0,80$, ФСГ і ПРЛ $r=-0,46$ (у всіх випадках $p<0,05$).

Під час аналізу взаємовідносин рівнів аутоантитіл в I тертілі ОГ був виявлений прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнями АОАТ і Прл $r=0,59$, ОЯ $r=0,56$, а також прямі кореляційні зв'язки між рівнями АТПО і ТТГ $r=0,48$, зворотний кореляційний взаємозв'язок між рівнями АТПО і Т4в $r=-0,49$, (у всіх випадках $p<0,05$).

У II тертілі групи ОГ були виявлені прямі кореляційні взаємозв'язки між

рівнем Е2 і ОЯ ($r=0,37$, $p<0,05$), рівнями ЛГ і Тв ($r=0,30$, $p<0,05$), АТПО і ЛГ ($r=0,85$, $p<0,05$), АТПО і Тв ($r=0,38$, $p<0,05$) і зворотний кореляційний зв'язок між рівнями АТПО і ФСГ ($r=-0,53$, $p<0,05$). Також виявлено прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнями АОАТ і ФСГ ($r=0,40$, $p<0,05$), зворотний кореляційний зв'язок між рівнями АОАТ і ТТГ ($r=-0,37$, $p<0,05$).

У ІІІ тертілі групи ОГ були виявлені кореляційні взаємозв'язки між рівнями ЛГ і Т ($r=0,78$, $p<0,05$), АТПО і АОАТ ($r=0,40$, $p<0,05$) і зворотний кореляційний взаємозв'язок між рівнями АОАТ і ЛГ ($r=-0,39$, $p<0,05$).

У І тертілі ГП були виявлені наступні прямі кореляційні зв'язки: між рівнем Е2 і віком ($r=0,70$, $p<0,05$), рівнем ЛГ ($r=0,73$, $p<0,05$), ОЯ ($r=0,91$, $p<0,05$), між рівнями АТПО і Е2 ($r=0,97$, $p<0,05$), АТПО і ЛГ ($r=0,67$, $p<0,05$), АТПО і Т ($r=0,88$, $p<0,05$), рівнем АТПО і ОЯ ($r=0,96$, $p<0,05$), а також зворотні кореляційні взаємозв'язки між рівнями АОАТ і прогестерону ($r=-0,65$, $p<0,05$), АОАТ і ФСГ ($r=-0,73$, $p<0,05$).

У ІІ тертілі ГП були виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем Е2 і ОЯ ($r=0,73$, $p<0,05$), рівнями ФСГ і ЛГ ($r=0,99$, $p<0,05$), Т ($r=0,99$, $p<0,05$), ОЯ ($r=0,83$, $p<0,05$), рівнями АТПО і Е2 ($r=0,78$, $p<0,05$), АОАТ і прогестерону ($r=0,71$, $p<0,05$), АОАТ і ТТГ ($r=0,95$, $p<0,05$).

У ІІІ тертілі ГП були виявлені прямі кореляційні взаємозв'язки між рівнями ТТГ і ФСГ ($r=0,73$, $p<0,05$), Т ($r=0,74$, $p<0,05$), Т4в ($r=0,68$, $p<0,05$), віком ($r=0,61$, $p<0,05$), між рівнями Е2 і ЛГ ($r=0,64$, $p<0,05$), ОЯ ($r=0,78$, $p<0,05$), між рівнями АОАТ і ТТГ ($r=0,83$, $p<0,05$), АОАТ і АТПО ($r=0,57$, $p<0,05$).

Під час аналізу отриманих даних було відзначено наявність численних кореляційних взаємозв'язків між рівнями АТПО, АОАТ, гонадотропних, статевих гормонів, ТТГ, ОЯ у всіх тертілях як ОГ, так і ГП. Це дозволяє зробити висновок про те, що на тлі АІТ відбуваються порушення на всіх рівнях регуляції гормонального гомеостазу, а також у структурі яєчників.

Кореляційний зв'язок між рівнем АОАТ і ОЯ був виявлений тільки в І тертілі ОГ, також було виявлено кореляційний зв'язок між рівнями АОАТ і АТПО в ІІІ тертілі груп ОГ та ГП, що може свідчити про виникнення

автоімунних змін у яєчниках на тлі АІТ. Такий механізм не виникає моментально та може бути розтягнутий у часі, і з роками призводить до зміни стероїдогенезу в яєчниках, зриву компенсаторних механізмів і виникнення патологічних взаємозв'язків між центрами регуляції МФ в дівчинки, зміни МФ, а згодом, можливо, і розвитку передчасної недостатності яєчників, коли дівчина досягне дорослого віку.

Таким чином, наявність АОАТ можна розцінювати як предиктор порушення функції яєчників до початку клінічних проявів, що особливо важливо для прогнозування реалізації репродуктивної функції дівчаток-підлітків із АІТ.

Основні наукові результати опубліковані в працях автора [7, 8, 75, 76, 87].

Публікації:

1. Формирование аутоиммунного поражения яичников в пубертатном периоде / Т.Ф. Татарчук, Н.Ф. Захаренко, Н.В. Косей, И.В. Бачинская. *Georgian Medical News*. 2018. Vol. 6, Iss. 279. P. 49–56.

2. Татарчук Т.Ф., Зелинская Н.Б., Бачинская И.В. Антитканевые аутоантитела у девочек препубертатного и пубертатного периода, страдающих аутоиммунным тиреоидитом. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. № 62. С. 231–233.

3. Бачинская И.В., Янович Л.Е. 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. С. 44–45.

4. Tatarchuk T.F., Bachynska I.V. Anti-tissue autoantibodies in pre-pubertal and pubertal girls with autoimmune thyroiditis. Congress abstracts of World Congress RCOG. 2013. Vol. 1. P. 52–53.

5. Бачинська І.В. Аутоімунний тиреоїдит як впливовий фактор становлення репродуктивної функції дівчат в пубертатний період. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2016. № 19. С. 18–23.

РОЗДІЛ 8

РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ, ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКІВ РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА КОМПЛЕКСУ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ДІВЧАТ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

8.1 Математична модель прогнозування ризику розвитку порушень менструальної функції в дівчат, хворих на автоімунний тиреоїдит

З метою визначення сукупності факторів, що впливають на становлення МФ у дівчат із АІТ та прогнозування ймовірності виникнення порушень МФ нами було вирішено провести багатофакторний покроковий дискримінантний аналіз, що дозволяє: виявити вірогідність різниці між групами порівняння за величиною F статистики Фішера, розробити алгоритм прогнозу і провести математичне моделювання. Саме метод багатофакторного математичного аналізу з урахуванням усіх найбільш інформативних чинників та варіантів їх вираженості дає можливість створити прогностичну модель розвитку порушень МФ у дівчат із АІТ з визначенням ступеня ймовірності розвитку даної патології.

Використання алгоритму та математичної моделі з прогнозування дозволить виділити групи дівчат із АІТ, в яких існує ризик виникнення порушень МФ, та надасть можливість розробити диференційні підходи до їх ведення з метою своєчасної профілактики та призначення індивідуальних схем лікування, що є дуже важливим для збереження репродуктивної функції в даного контингенту пацієнток.

Для вирішення поставленої задачі нами за спеціально розробленою анкетною з прогнозування було обстежено 97 дівчат віком від 10 до 18 років, з яких 59 дівчат з АІТ (дослідна ретроспективна група) з порушенням МФ та 38 дівчат лише з АІТ (контрольна група). Методом покрокового дискримінантного аналізу визначено 7 із 31 чинників, що найбільше впливали на становлення МФ

в даного контингенту обстежуваних дівчат. Індксація визначених факторів наведена в таблиці 8.1.

Таблиця 8.1

Фактори, що найбільше впливали на становлення МФ у дівчат із АІТ, та їх індксація

№ п/п	Фактори ризику	Індекс
1	2	3
X ₁	Родинний анамнез: <ul style="list-style-type: none"> - Без патології - Ендометріоз - СПКЯ - Патологія ЩЗ, в тому числі АІТ - Аутоімунні захворювання - ПНЯ - Поєднання декількох захворювань 	0 1 2 3 4 5 6
X ₂	Тривалість захворювання на АІТ <ul style="list-style-type: none"> - До року - 1–3 роки - 3–5 років - Більше 5 років 	1 2 3 4
X ₃	Функція ЩЗ <ul style="list-style-type: none"> - Е - СГ - Г 	1 2 3
X ₄	Концентрація ЛГ в сироватці крові <ul style="list-style-type: none"> - <9 - >9 	1 2
X ₅	Концентрація Прл в сироватці крові <ul style="list-style-type: none"> - <20 - >20 	1 2
X ₆	Об'єм яєчників за даними УЗД <ul style="list-style-type: none"> - <8см³ - >8см³ 	1 2
X ₇	Порушення психоемоційного стану <ul style="list-style-type: none"> - немає - є 	0 1

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

$$f_1 = - 17,8 + 3,1 \cdot X_1 + 2,5 \cdot X_2 + 4,7 \cdot X_3 + 5,1 \cdot X_4 + 2,9 \cdot X_5 + 1,8 \cdot X_6 + 1,8 \cdot X_7; \quad (8.1)$$

$$f_2 = - 9,1 + 2,1 \cdot X_1 - 1,8 \cdot X_2 + 0,3 \cdot X_3 + 4,3 \cdot X_4 + 5,8 \cdot X_5 + 3,7 \cdot X_6 + 1,4 \cdot X_7, \quad (8.2)$$

де f_1 – дискримінантна функція, яка визначає ймовірність розвитку порушення МФ, f_2 – виключає ймовірність виникнення даної патології, тобто порушення МФ не розвинулось. Тому при $f_1 > f_2$ прогнозували ймовірність виникнення порушення МФ, а при значенні $f_2 > f_1$ цю можливість вважали малою ймовірною. 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 , $K_2 = 0$.

Визначено 3 ступені ймовірності прогнозу на основі кривої залежності частоти виникнення порушень МФ в дівчат із АІТ від величини $F1$. При $F1 < 0,5$ ймовірність виникнення порушень МФ вважали низькою, при $F1 = 0,5 - 0,8$ – середньою, а при $F1 > 0,8$ ймовірність виникнення порушення вважали високою. Різниця виникнення порушення МФ в групах низького, середнього та високого ризику (рис. 8.1, табл. 8.2) була вірогідною ($p < 0,001$).

В ході застосування математичної моделі з прогнозування встановлена висока її чутливість: 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 %. Так, із 61 дівчини, в яких прогнозувалось виникнення даної патології з високим або середнім ступенем імовірності, у 58 розвинулись порушення МФ. В підгрупі дівчат із низьким ступенем виникнення порушень МФ патологію діагностовано лише у 5, а у 31 вона не розвинулась, тобто точність даного алгоритму для цієї підгрупи склала 86,11 %.



Рисунок 8.1. Залежність частоти виникнення порушень МФ у дівчат із АІТ від величини F1

Виявлена також висока чутливість математичної моделі з прогнозування – 98,02 % (ДІ 2,39-4,43; ВШ 3,56) при перевірці збігу реальних результатів з теоретично очікуваними в підгрупі високого та середнього ступеня виникнення порушень МФ у дівчат із АІТ (таблиця 8.3), що доводить високу прогностичну цінність розробленої математичної моделі.

Збіг реальних результатів з теоретично очікуваними в дослідній ретроспективній групі в групі високого ризику зафіксовано в 92,0 %, в групі середнього ризику – в 84,0 %, а в групі дівчат із низькою ймовірністю виникнення даної патології, тобто в якій не прогнозувалось виникнення порушень МФ – в 77,78 % випадків.

**Частота виникнення порушень МФ у дівчат із АІТ
при ретроспективному аналізі**

Вірогідність	F1	Загальна кількість	Дослідна ретроспективна група			
			З порушеннями МФ		Без порушень МФ	
			абс. ч.	%	абс. ч.	%
Низька	<0,1	8	0	0	8	100
	0,1–0,2	6	1	16,67	5	83,33
	0,2–0,3	9	2	22,22	7	77,78
	0,3–0,4	6	1	16,67	5	83,33
	0,4–0,5	7	5	71,43	2	28,57
Всього		36	9	25	27	75
Середня	0,5–0,6	10	7	70	3	30
	0,6–0,7	11	9	81,82	2	18,18
	0,7–0,8	12	9	75	3	25
Всього		33	25	75,76^a	8	24,24^a
Висока	0,8–0,9	15	13	86,67	2	13,33
	>0,9	13	12	92,31	1	7,692
Всього		28	25	89,29^{a,б}	3	10,71^{a,б}
Всього		97	59		38	

Примітки:

- ^a – різниця вірогідна відносно показника в групі з низькою вірогідністю ($p < 0,001$);
- ^б – різниця вірогідна відносно показника в групі з середньою вірогідністю ($p < 0,05$).

З метою перевірки надійності розробленого алгоритму та прогностичної моделі виникнення порушень МФ у дівчат із АІТ нами додатково було обстежено ще 83 дівчини (контрольна ретроспективна група), з яких 44 дівчини з порушеннями МФ на тлі АІТ та 39 дівчат лише з АІТ (табл. 8.4, рис. 8.1).

При перевірці чутливості та інформативності розробленої прогностичної моделі доведено, що з 39 дівчат із АІТ, в яких діагностовано порушення МФ, у 36 (92,3 %) за даними анамнезу прогнозувалось його виникнення з високим або середнім ступенем імовірності. Це підтверджує високу чутливість прогностичної системи. Доведена також висока точність математичної моделі: з 41 дівчини, в яких очікувалось виникнення порушень МФ з високим або середнім ступенем імовірності, у 34 (82,92 %) було діагностовано дану

патологію. Збіг реально спостережених даних з теоретично очікуваними складав в групі високого ризику 89,5 %, середнього – 68,8 %, а в групі пацієток із $FI < 0,5$, де виникнення порушення МФ не прогнозувалось, збіг зафіксований у 82,7 % випадків.

Таблиця 8.3

Збіг реального виникнення порушень МФ у дівчат із АІТ з прогнозом в дослідній ретроспективній групі

Прогноз виникнення	Частота виникнення патології		Всього
	Дівчата з порушеннями МФ	Дівчата з нормальною МФ	
Кількість дівчат згідно з прогнозом	50	9	59
Кількість дівчат, в яких реально спостерігались порушення МФ	47	3	50
Всього	97	12	218

На етапі завершення дослідження ми ще раз перевірили точність прогностичної математичної моделі на проспективній виборці, що складалась із 117 дівчат із АІТ віком від 10 до 18 років з високим та середнім ризиком виникнення порушень МФ, які знаходились під нашим спостереженням від 1 до 3 років. В період спостереження ознаки порушень МФ виникли у 96 дівчат, тобто точність математичної моделі в прогностичній групі становила 82,05 %. Таким чином, довгострокові спостереження також довели прогностичну цінність розробленої математичної моделі.

Наводимо приклади використання математичної моделі прогнозування МФ у дівчат із АІТ.

Приклад 1. При анкетуванні пацієтки А., 15,6 років, встановлено, що її мати перебуває на обліку в ендокринолога з приводу ЩЗ та спостерігається в гінеколога з приводу ендометріозу ($X_1=6$); дівчина перебуває на обліку в ендокринолога з приводу АІТ більше 5 років ($X_2=4$); патологія ЩЗ за типом Г

($X_3=3$); концентрація рівня ЛГ > 9 ($X_4=2$); відмічається також підвищення рівня Прл в сироватці крові ($X_5=2$); згідно з даними УЗД, ОЯ складає $8,7 \text{ см}^3$ ($X_6=2$); дівчина відчуває постійну тривогу за навчання, відмічає наявність тривалих стресів у школі та вдома ($X_7=1$).

Таблиця 8.4

Частота виникнення порушень МФ у дівчат із АІТ в контрольній ретроспективній групі

Вірогідність	F1	Загальна кількість	Контрольна ретроспективна група			
			З порушеннями МФ		Без порушень МФ	
			абс. ч.	%	абс. ч.	%
Низька	<0,1	6	0	0	6	100
	0,1–0,2	7	0	0	7	100
	0,2–0,3	6	2	33,33	4	66,67
	0,3–0,4	6	1	16,67	5	83,33
	0,4–0,5	4	2	50	2	50
Всього		29	5	17,24	24	82,76
Середня	0,5–0,6	10	7	70	3	30
	0,6–0,7	11	7	63,64	4	36,36
	0,7–0,8	14	8	72,73	6	42,86
Всього		32	22	68,75^а	13	37,14^а
Висока	0,8–0,9	10	9	90	1	10
	>0,9	9	8	88,89	1	11,11
Всього		19	17	89,47^{а,б}	2	10,53^{а,б}
Всього		83	44		39	

Примітки:

- ^а – різниця вірогідна відносно показника в групі з низькою вірогідністю ($p < 0,001$);
- ^б – різниця вірогідна відносно показника в групі з середньою вірогідністю ($p < 0,05$).

За вищезгаданими формулами обчислюємо:

$$f_1 = - 17,8 + 3,1 \cdot X_1 + 2,5 \cdot X_2 + 4,7 \cdot X_3 + 5,1 \cdot X_4 + 2,9 \cdot X_5 + 1,8 \cdot X_6 + 1,8 \cdot X_7 = - 17,8 + 3,1 \cdot 6 + 2,5 \cdot 4 + 4,7 \cdot 3 + 5,1 \cdot 2 + 2,9 \cdot 2 + 1,8 \cdot 2 + 1,8 \cdot 1 = 48,2;$$

$$f_2 = - 9,1 + 2,1 \cdot X_1 - 1,8 \cdot X_2 + 0,3 \cdot X_3 + 4,3 \cdot X_4 + 5,8 \cdot X_5 + 3,7 \cdot X_6 + 1,4 \cdot X_7 = 24,9.$$

Оскільки $f_1 > f_2$, а $F1=0,99$, то виникнення порушення МФ прогнозувалось з високим ступенем імовірності.

Через 2 роки спостереження у дівчини не було відмічено встановлення МФ, менструації були один раз на 2 місяці, помірні, за даними УЗД було відзначено збільшення ОЯ, рівні гормонів залишалися без змін. Дівчині був поставлений діагноз порушення МФ за типом ГМС.

Приклад 2. При анкетуванні дівчини С., 14 років, за розробленою анкетой, згідно з родинним анамнезом у матері виявлений СПКЯ ($X_1=2$); дівчина перебуває на обліку в ендокринолога з приводу АІТ більше 1 року ($X_2=1$); патологія ЩЗ за типом Е ($X_3=1$); концентрація рівня ЛГ < 9 ($X_4=1$); рівень Прл в сироватці крові < 14 ($X_5=1$); за даними УЗД, ОЯ складає $5,4 \text{ см}^3$ ($X_6=1$); дівчина відмічає відсутність стресів та тривоги ($X_7=0$).

За вищезгаданими формулами обчислюємо:

$$f_1 = - 17,8 + 3,1 \cdot X_1 + 2,5 \cdot X_2 + 4,7 \cdot X_3 + 5,1 \cdot X_4 + 2,9 \cdot X_5 + 1,8 \cdot X_6 + 1,4 \cdot X_7 = - 17,8 + 3,1 \cdot 2 + 2,5 \cdot 1 + 4,7 \cdot 1 + 5,1 \cdot 1 + 2,9 \cdot 1 + 1,8 \cdot 1 + 1,4 \cdot 0 = 5,4;$$

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

Оскільки $f_1 < f_2$, а $F1=0,091$, то виникнення порушень МФ не прогнозувалось. І дійсно, впродовж чотирирічного спостереження симптомів даної патології у дівчинки не спостерігалось, МФ не порушувалась.

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

8.2 Алгоритм спостереження та комплекс диференційованої профілактичної терапії для запобігання порушенню менструальної функції в дівчат із автоімунним тиреоїдитом

Результати наших попередніх досліджень дівчат із АІТ, викладені в розділах 4, 5, 6, показали необхідність ретельного моніторингу тиреоїдного статусу в період пубертату. До того ж, доведений негативний вплив стресу на психоемоційний стан підлітка обумовлює необхідність оцінки рівнів тропних та стероїдних гормонів, а саме Прл, ЛГ, а також андрогенів (ДГЕА-с, Т) та Е2, з обов'язковою оцінкою психоемоційного стану з метою ранньої діагностики ПМФ та їх своєчасної корекції.

Загальновідомо, що в 40 % пацієток із гіпотиреозом виявляють підвищений рівень Прл та позитивні проби на стимуляцію його секреції [165]. Згідно із сучасними даними [178], тиреоїдні гормони прискорюють реакцію перетворення діоксифенілаланіна в дофамін, отже порушення такої реакції може бути однією з причин розвитку гіперпролактинемії при первинному гіпотиреозі. Прл бере участь у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, впливає на секрецію гонадотропних рилізінг-гормонів та частоту імпульсної секреції ЛГ, і, відповідно, на ріст та дозрівання фолікулів, овуляцію, функцію жовтого тіла [13, 78]. Разом із наднирковими гормонами Прл є одним із найактивніших учасників енергетичного та пластичного забезпечення стресової реакції, збільшує активність фосфатаз та кількість глікогена в клітинах, зменшує споживання глюкози та кисню, активуючи анаболічні процеси в організмі [13, 112].

Висока частота ПМФ в дівчат-підлітків також може бути пов'язана саме з розвитком стрес-індукованої гіперпролактинемії. Адже відомо, що в період дорослішання, коли в організмі відбуваються різноманітні зміни, підлітки часто піддаються впливу різних стресових факторів. Водночас існують дослідження, які доводять, що саме автоімунні процеси в ЩЗ можуть впливати на психоемоційний стан еутиреоїдних хворих із АІТ [101, 136, 146, 194].

На підставі даних, отриманих під час дослідження, які свідчать про високу частоту дисменореї та порушень МЦ, високий рівень психоемоційного напруження, порушення гормонального гомеостазу та підвищення рівня стрес-реактивного гормону пролактину було розроблено комплекс диференційованої профілактичної терапії для попередження ПМФ в дівчат із АІТ.

Нами також розроблено алгоритм обстеження та спостереження дівчат з АІТ дитячим гінекологом спільно з ендокринологом саме в той період, коли зміни в організмі ще носять функціональний характер. Алгоритм представлений на рисунку 8.2.



Рисунок 8.2. Алгоритм обстеження та амбулаторного спостереження дівчат із АІТ

Необхідно згадати, що сучасна світова тенденція розвитку профілактичної медицини диктує необхідність приділяти більше уваги комплексному підходу до корекції порушень, що виникають саме в пацієнток із АІТ в еутиреоїдному статусі з урахуванням їхнього віку та стану гормонального фону.

Слід зазначити, що в пацієнток із АІТ дисменорея та порушення МЦ

виникали на тлі стрес-індукованої гіперпролактинемії [13, 33]. Саме хронічний стрес через розвиток функціональної гіперпролактинемії веде до зниження пікових амплітуд ЛГ, неповноцінної овуляції та гіпофункції жовтого тіла, а також супроводжується підвищенням концентрації наднирникових андрогенів, що є субстратом для перетворення в естрогени в жировій та інших тканинах. Описаний механізм розвитку порушень МЦ переконливо обґрунтовує необхідність корекції навіть субпорогового підвищення рівня Прл в дівчат із АІТ в еутиреоїдному статусі шляхом призначення препаратів м'якої дофамінергічної дії рослинного походження.

Такими властивостями володіє рослинний препарат, діючою речовиною якого є спеціальний екстракт лікарської рослини прутняка звичайного (*Vitex Agnus-castus*). Дофамінергічна активність препарату з *Vitex Agnus-castus* сприяє зниженню продукції Прл та нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, ліквідує дисбаланс між E2 та прогестероном, стимулює власну продукцію прогестерону яєчниками, тим самим «добудовуючи» другу фазу МЦ. Навіть незначне зниження рівня Прл нормалізує секрецію гонадотропінів та ритмічність продукції гонадотропних гормонів. Крім того, перевагою препаратів рослинного походження є низька токсичність і можливість тривалого застосування без ризику розвитку серйозних побічних реакцій [13, 33, 78].

Доведено, що довготривалий стрес, під дією якого часто знаходяться молоді дівчата, веде до виснаження саме ГАМК внаслідок активації ГАМК-трансамінази, що призводить до надмірного збудження та психоемоційного неспокою з порушенням балансу системи «збудження-гальмування». Слід зазначити, що основна фізіологічна роль ГАМК – це забезпечення стабільної рівноваги між збуджуючими і гальмівними системами, нормалізація сну та забезпечення мозку енергією, підвищення його стійкості до гіпоксії та інших шкідливих впливів, у тому числі і до стресу. Зниження рівня ГАМК порушує рівновагу збуджуваних і гальмівних нейронів, що призводить до дисонансу нейротрансмісії, порушення балансу нейроендокринної регуляції і, як наслідок, до гіпоталамічної дисфункції. Таким чином, дефіцит або блокування синтезу

ГАМК знижує продуктивність мислення і пам'ять, також відмічається порушення когнітивних функцій, підвищується тривожність і дратівливість, з'являється агресивність, знижується стійкість до гіпоксії та дії стресорів, витривалість організму, порушується цикл сну і, як наслідок, циркадний ритм вироблення гормонів [61, 112].

Зниження активності ГАМК призводить до підвищення синтезу кортикотропін-рилізинг-гормону, тиреотропін-рилізинг-гормону, Прл та зниження синтезу гонадоліберинів і соматоліберину. При зниженні ГАМК на тлі хронічного стресу, ендогенної депресії чи недосипання відбувається значне підвищення рівня гіпофізарних гормонів: адренкортикотропного гормону, ЛГ, ФСГ, ТТГ і гормону росту з відповідним підвищенням концентрації гормонів периферичних ендокринних залоз, що регулюються цими тропними гормонами гіпофіза, в першу чергу, кортизолу, ДГЕА-с, інсуліноподібного фактора росту-1 та тиреоїдних гормонів. Також існують дані, що нейротензін та γ -аміномасляна кислота (ГАМК) беруть участь в регуляції вироблення Прл [61].

В цьому контексті становить інтерес багатокомпонентний препарат Гамалате В6, що містить комбінацію активних речовин: ГАМК γ -аміно- β -оксимасляну кислоту (ГАБОМ), вітамін В6 (піридоксину гідрохлорид), які є природними компонентами тканин головного мозку, та магнію глутамат гідробромід. Препарат чинить нейрорегулюючу дію на процеси в головному мозку, викликає легкий седативний та церебротонічний ефект. ГАМК утворюється в мозку за рахунок декарбоксілювання глутамінової кислоти. Ця реакція каталізується ферментом глутаміндекарбоксилазою та коензимом – вітаміном В6. У результаті реакції утворюється γ -аміно- β -оксимасляна кислота - ГАБОМ. ГАБОМ чинить антиконвульсантну дію, що реалізується через холінергічний механізм та покращує пам'ять і здатність до навчання. Піридоксин (вітамін В6) є складовою трансаміназ – коферментів, які необхідні для синтезу амінокислот, в тому числі серотоніну та ацетилхоліну. Завдяки вітаміну В6 відбувається зниження високого рівня гомоцистеїну, який, за останніми даними, пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку тривоги та депресії, особливо у осіб молодого віку [39, 50, 115].

Нами було обстежено 88 дівчат пізнього пубертатного віку (менструальний вік більше 2 років) із АІТ у статусі еутиреозу з підвищеним рівнем ПрЛ до 20,34 нг/мл.

Усі пацієнтки методом випадкової вибірки були розподілені на дві групи: групу профілактики 1 (ГП 1) – 58 дівчат та групу профілактики 2 (ГП 2) – 30 дівчат, які не відрізнялися суттєво за віком та ІМТ. Середній вік дівчат ГП 1 становив $15,42 \pm 0,16$ року, ІМТ – $21,36 \pm 1,35$ кг/м², дівчат ГП 2 – $16,01 \pm 0,12$ року та $20,68 \pm 3,12$ кг/м² відповідно.

З метою профілактики ПМФ дівчатам ГП 1 був запропонований профілактичний комплекс, що складався з препарату з м'якою дофамінергічною дією Циклодинон (40 крапель 1 раз на добу), комбінованого препарату Гамалате В6 та базової циклічної вітамінотерапії, яка традиційно застосовується в практиці дитячої гінекології згідно рекомендованих протоколів [47]: вітамін Е – 200 мг (1 капсула 1 раз на добу через день), фолієва кислота – 1 мг (3 рази на добу в 1–14 дні МЦ), вітамін С – 100 мг (2 рази на добу в 15–28 дні МЦ) [47]. Дівчатам ГП 2 призначалася тільки базова вітамінотерапія. Обидві обстежені групи отримували профілактичну корекцію протягом 3 місяців, наступна оцінка стану дівчат проводилася через 3 місяці подальшого спостереження (рис. 8.3).

Оцінка ефективності профілактичних заходів проводилася на основі показників гормонального гомеостазу, ехографічних даних, регулярності МФ, наявності дисменореї через 3 та 6 місяців спостереження. Вибули з дослідження 3 (8,6 %) дівчат ГП 1 та 1 (3,3 %) учасниця ГП 2.

Детальне вивчення характеру менструацій та регулярності МФ в обстежених дівчат виявило певні особливості, а саме: тривалість МЦ 32–35 днів мали 16 % дівчат ГП 1 та 18 % дівчат ГП 2, 29–31 день – 35 % дівчат ГП 1 та 30 % дівчат ГП 2, 24–28 днів – 40 % дівчат ГП 1 та 42 % дівчат ГП 2, 21–23 дні – 9 % дівчат ГП 1 та 10 % дівчат ГП 2. Тривалість менструації 3–5 днів мали 72 % дівчат ГП 1 та 80 % дівчат ГП 2, 6–8 днів – 28 % дівчат ГП 1 та 20 % дівчат ГП 2. Перебіг менструації характеризувався проявами дисменореї, а саме скаргами на болі під

час та напередодні менструації в 41,37 % дівчат ГП 1 та в 43,3 % ГП 2. Тривалість дисменореї складала $3,3 \pm 1,1$ дня в ГП 1 та $2,9 \pm 1,4$ дня в ГП 2.



Рисунок 8.3. Алгоритм застосування комплексу профілактичних заходів, спрямованого на запобігання порушення менструальної функції дівчат на тлі АІТ

Серед дівчат ГП 1, які скаржились на дисменорею, 8,37 % відмічали дуже сильний біль, 16,66 % – сильний біль, 33,33 % – помірний біль, 41,66 % дівчат відзначали легкий біль. На дуже сильний біль скаржились 7,14 % обстежених дівчат, сильний – 14,28 %, помірний біль відзначали 35,71 %, легкий – 42,85 %.

Цікаво відзначити, що протягом спостереження характер МФ в дівчат ГП 1 набув певних особливостей. Зменшення тривалості МЦ від 32–35 днів до оптимального в 26–28 днів відмітили 17,24 % дівчат ГП 1 проти 6,66 % дівчат ГП 2 ($p < 0,05$). Скорочення тривалості менструації від 6–8 до 3–5 днів відмітили 5,17 % дівчат ГП 1 проти 3,33 % дівчат ГП 2 ($p > 0,05$).

Протягом 3 місяців частка дівчат, що скаржились на дисменорею, скоротилась в ГП 1 з 41,37 % до 29,31 % та незначно знизилась до 25,86 % через 6 місяців спостереження, що вірогідно менше ($p < 0,05$) в порівнянні з ГП 2, де через 3 місяці спостереження прояви дисменореї відмічали 40 % дівчат, а

через 6 місяців – 36,6 %. Тривалість дисменореї в дівчат ГП 1 теж була вірогідно меншою: $1,3 \pm 0,15$ дня проти $2,4 \pm 0,35$ дня в дівчат ГП 2 ($p < 0,05$).

Протягом спостереження також було відзначено зменшення інтенсивності больового синдрому. Так, у ГП 1 через 3 місяці спостереження частка дівчат, які відмічали сильний біль, знизилась у 2 рази до 8,33 %, помірний біль – також у 2 рази, до 20,83 %, легкий біль – у 3 рази, до 12,5 % ($p < 0,05$). Варто зауважити, що дуже сильний біль протягом менструації не відмічала жодна дівчина з ГП 1. Через 6 місяців частка дівчат, які відмічали сильний біль під час менструації, склала 4,16 %, помірний біль – 8,33 %, легкий біль – 8,33 %.

Слід відзначити, що в дівчат ГП 2 не було виявлено вірогідних змін у проявах дисменореї. Так, через 3 місяці спостереження на дуже сильний та сильний біль продовжували скаржитись по 7,14 % дівчат відповідно, на помірний біль – 35,71 %, легкий біль відчували 35,71 % дівчат. Через 6 місяців сильний біль відмічали 7,14 %, помірний – 28,75 % та легкий – 50 %, на дуже сильний біль не скаржилась жодна з обстежених дівчат ГП 2.

Протягом періоду спостереження лише в 1,72 % дівчат ГП 1 діагностовано ПМФ, що достовірно менше, ніж у ГП 2, де вони спостерігалися у 10 % дівчат ($p < 0,05$). Отже, в дівчат ГП 1 застосування запропонованого профілактичного комплексу оптимізувало стан МФ та привело до зменшення проявів дисменореї, зі збереженням ефекту через 3 місяці подальшого спостереження.

Загальновідомим є негативний вплив стресогенних факторів в генезі формування ПМФ, тому надзвичайно важливою була оцінка психоемоційного стану дівчат.

Аналіз результатів опитування за Госпітальною шкалою тривоги та депресії HADS (рис. 8.4, 8.5) дівчат, які отримували профілактичний комплекс, виявив позитивну динаміку щодо зміни їхнього психоемоційного стану наприкінці спостереження. Так, кількість дівчат ГП 1 з субклінічно вираженим рівнем тривоги зменшилася з 36,67 % до 14,54 % ($p < 0,05$), з клінічно вираженим рівнем тривоги – з 15,51 % до 3,63 % ($p < 0,05$). Також достовірно меншою стала кількість дівчат із субклінічно вираженим рівнем депресії – з 17,24 % до 4 % ($p < 0,05$).

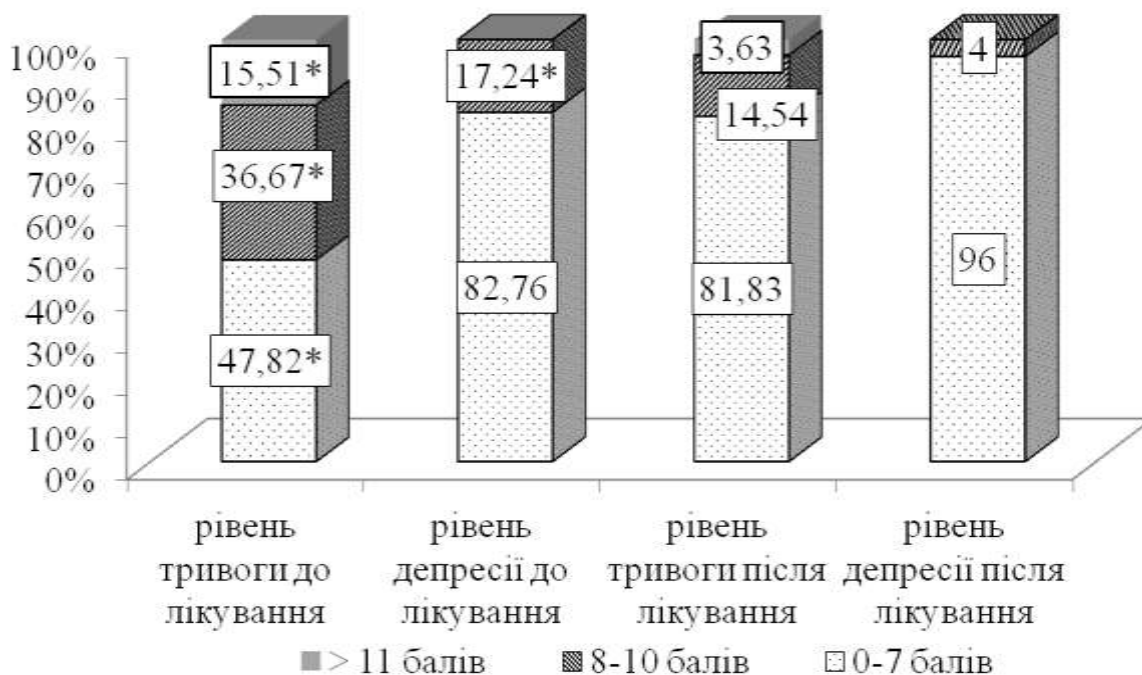


Рисунок 8.4. Оцінка психоемоційного стану дівчат групи профілактики 1 до та після застосування профілактичного комплексу

Примітка. * – різниця вірогідна відносно показників до лікування ($p < 0,05$).

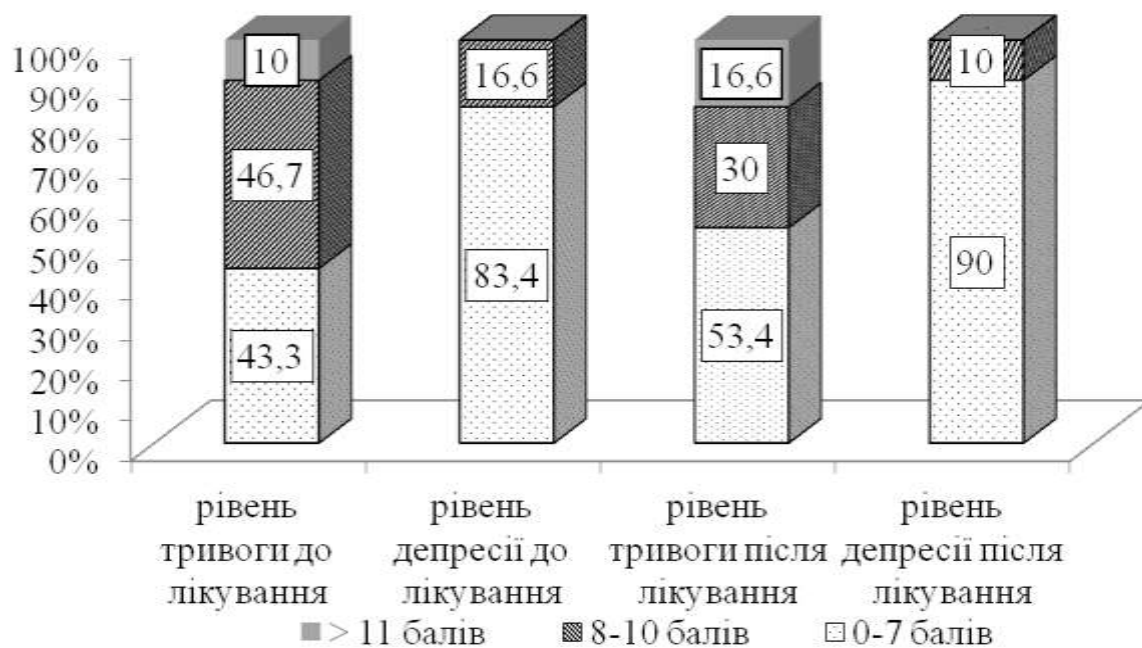


Рисунок 8.5. Оцінка психоемоційного стану дівчат групи профілактики 2 до та після застосування профілактичного комплексу

Примітка. – у всіх випадках $p > 0,05$.

Результати аналізу психоемоційного стану дівчат ГП 2 були менш обнадійливими: так, кількість осіб із субклінічно вираженим рівнем тривоги зменшилась з 46,7 % до 30 % ($p < 0,05$), проте збільшилась кількість дівчат із клінічно вираженим рівнем тривоги – з 10 % до 16,6 % ($p > 0,05$), а кількість дівчат із субклінічно вираженим рівнем депресії зменшилась незначно – з 16,6 % до 10 % ($p > 0,05$).

Вивчення впливу запропонованого профілактичного комплексу на гормональний гомеостаз дівчат ГП 1 продемонструвало збільшення рівня Е2 на 41 % через 3 місяці спостереження та 31,4 % через 6 місяців ($p < 0,01$), підвищення рівня прогестерону на 67,4 % через 3 місяці від початку застосування комплексу профілактичних заходів ($p < 0,01$) та на 57,8 % від вихідного рівня наприкінці спостереження ($p < 0,05$).

Динаміка рівнів ЛГ характеризувалась зниженням його концентрації вдвічі (на 52,8 %) через 3 місяці спостереження та на 37,9 % – через 6 місяців спостереження. Відзначено зниження рівнів кортизолу майже вдвічі – на 47,6 % через 3 місяці та на 43,4 % через 6 місяців спостереження ($p < 0,05$), зниження рівнів ДГЕА-с на 42,15 % від вихідного рівня через 3 місяці ($p < 0,05$) та на 31,9 % наприкінці спостереження. Також на тлі запропонованої корекції відзначено стійке зниження рівня Прл більш ніж удвічі (на 59,48 %) через 3 місяці та на 54,5 % наприкінці спостереження ($p < 0,05$). Концентрація ТТГ залишилась на тому ж рівні, незначно коливаючись, а саме знижуючись на 12,46 % через 3 місяці спостереження та на 4,79 % від вихідного рівня через 6 місяців дослідження ($p > 0,05$).

За даними результатів аналізу показників гормонального гомеостазу дівчат ГП 2, навпаки, спостерігалось підвищення рівнів Прл на 1,86 % через 3 місяці та на 8,16 % ($p > 0,05$) через 6 місяців спостереження. Також відзначалось підвищення рівня ЛГ на 50,04 % через 3 місяці та на 64,07 % через 6 місяців спостереження ($p < 0,05$). Рівень кортизолу поступово підвищився на 7,83 % через 3 місяці та на 23,7 % наприкінці спостереження ($p < 0,05$). Також у дівчат ГП 2 спостерігалось підвищення рівня Е2 на 2,51 % через 3 місяці та на 7,32 % наприкінці спостереження ($p < 0,05$). Концентрація ДГЕА-с залишилась на тому

ж рівні, незначно коливаючись, а саме підвищуючись на 3,32 % через 3 місяці спостереження та на 8,31 % від вихідного рівня через 6 місяців дослідження ($p > 0,05$).

Протягом спостереження в дівчат ГП 2 було відзначено поступове підвищення рівнів ТТГ на 4,69 % через 3 місяці та більше ніж удвічі (на 59,73 %) від вихідного рівня через 6 місяців ($p < 0,01$), що може свідчити про посилення дисфункції ЩЗ на тлі негативного впливу стрес-реактивних факторів. Порушення функції ЩЗ через 3 місяці спостереження виявили в 1,72 % дівчат ГП 1 проти 6,66 % дівчат ГП 2 ($p < 0,05$).

Таким чином, в результаті застосування комплексу профілактичних заходів у дівчат ГП 1 відзначена стійка оптимізація рівнів гонадотропних гормонів із достовірним підвищенням рівнів Е2 та прогестерону, що свідчить про покращення стероїдопродукуючої функції яєчників. Разом із тим зниження концентрації стрес-реактивних гормонів, а саме кортизолу та Прл, вказує на зменшення впливу стресу на психоемоційний стан дівчат.

Показники гормонального гомеостазу дівчат обстежених груп до початку застосування комплексу профілактичних заходів, через 3 та 6 місяців спостереження представлені в таблиці 8.5.

У цілому застосування запропонованого комплексу заходів, спрямованого на профілактику ПМФ в дівчат із АІТ, привело до нормалізації показників гормонального гомеостазу та психоемоційного стану через 3 місяці у 81,13 % дівчат, через 6 місяців – у 78 % дівчат.

Оцінка ехографічних особливостей структури яєчників у дівчат обстежених груп дозволила отримати цікаві результати. Відомо, що функціональний стан яєчників можливо оцінити за даними ехографії, а саме за даними розмірів яєчників, їхньої структури, стану фолікулярного апарату.

Так, зіставлення розмірів тіла та шийки матки в дівчат обох груп не виявило достовірної різниці. Натомість у дівчат ГП 1 було відзначено зменшення ОЯ з $7,41 \pm 0,11 \text{ см}^3$ до $5,13 \pm 1,14 \text{ см}^3$ через 3 місяці спостереження та наближення їх до нормальних параметрів ($5,34 \pm 0,42 \text{ см}^3$) через 6 місяців застосування профілактичного комплексу, тоді як достовірної різниці в ОЯ серед дівчат ГП 2 не спостерігалось (рис. 8.6).

Таблиця 8.5

Показники гормонального гомеостазу дівчат групи профілактики 1 та групи профілактики 2 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 ^{^#}
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 [#]
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 ^{^#}
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 ^{^#}
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 [^]
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:

- 1.* – різниця вірогідна відносно вихідних даних ГП 1 ($p < 0,01$);
- 2.** – різниця вірогідна відносно вихідних даних ГП 1 ($p < 0,05$);
- 3.^ – різниця вірогідна відносно вихідних даних ГП 2 ($p < 0,05$);
- 4.# – різниця вірогідна відносно даних ГП 1 через 6 місяців спостереження ($p < 0,05$).

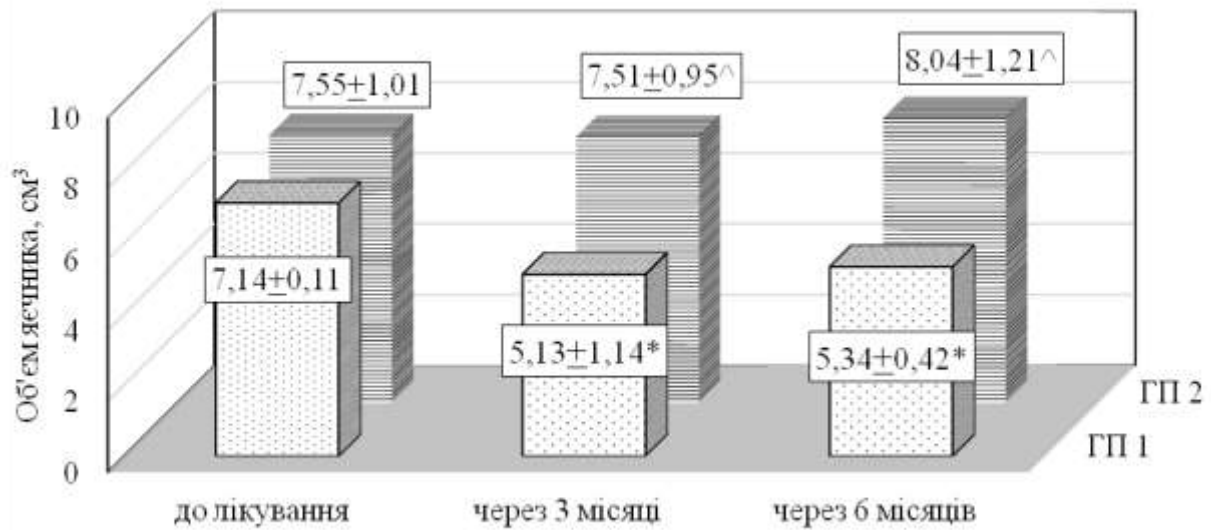


Рисунок 8.6. Показники ехографічного обстеження органів малого таза обстежених дівчат у динаміці спостереження

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна в порівнянні з вихідними даними ($p < 0,05$);
- 2.^ – різниця вірогідна в порівнянні з показниками ГП 1 ($p < 0,05$).

Дослідження V. Bakalov та співавторів [104] констатують можливе збільшення розмірів яєчників у жінок із автоімунним оофоритом, тому наближення ОЯ у дівчат ГП 1 після профілактичного лікування до нормальних показників було оцінено нами як позитивна прогностична ознака.

Варто відмітити, що за результатами аналізу ехографічних даних дівчат ГП 1 було відзначено достовірне збільшення КАФ з $5,23 \pm 1,2$ до $8,12 \pm 1,24$ шт. наприкінці 6 місяців спостереження, тоді як серед дівчат ГП 2 вірогідної різниці в КАФ виявлено не було. Цікавими виявилися наступні дані: через 3 місяці застосування комплексу профілактичних заходів КАФ дівчат ГП 1 була достовірно більшою, ніж в ГП 2 – $10,01 \pm 2,32$ проти $7,05 \pm 2,36$ шт. (рис. 8.7), що, на наш погляд, свідчить про нормалізацію функціонального стану яєчників.

Отже, висока частота АІТ у підлітковому віці, яка, за нашими даними, у 40,57 % випадків супроводжується розвитком стресової гіперпролактинемії та в 43,5 % реалізується різними порушеннями оваріально-менструального циклу, є

мультидисциплінарною патологією, що потребує сумісного ведення гінекологом дитячого та підліткового віку, ендокринологом та психологом. Результати проведеного дослідження дозволяють рекомендувати курсове застосування запропонованого комплексу, що складається з рослинного препарату м'якої дофамінергічної дії, комплексного препарату ГАМК-ергічних речовин та кофакторів ГАМК та циклічної вітамінотерапії для профілактики порушень МФ в дівчат-підлітків із АІТ.

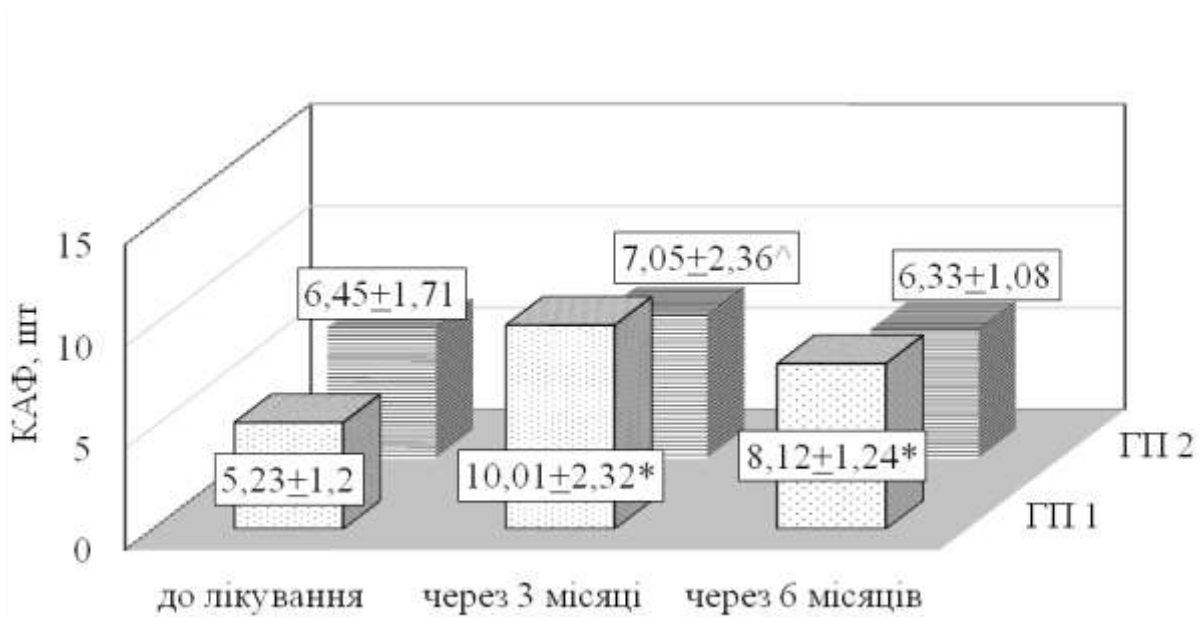


Рисунок 8.7. Динаміка показників КАФ обстежених дівчат у динаміці спостереження

Примітки:

- 1.* – різниця вірогідна в порівнянні з вихідними даними ($p < 0,05$);
- 2.^ – різниця вірогідна в порівнянні з показниками ГП 1 ($p < 0,05$).

Основні наукові результати опубліковані в працях автора [7, 9, 33, 76].

Публікації:

1. Бачинська І.В. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат підлітків, хворих на автоімунний тиреоїдит. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 5 (31). С. 60–64.

2. Калугіна Л.В., Бачинська І.В., Яроцька Н.В. Дофамінергічні препарати для профілактики порушень менструальної функції в дівчат із автоімунним

тиреоїдитом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 43. С. 32–37.

3. Татарчук Т.Ф., Зелінська Н.Б., Бачинська І.В. Становлення репродуктивної функції у дівочек с аутоімунним тиреоїдитом. Матеріали наукового симпозіуму «*Фізіологія і патологія становлення репродуктивної системи*», 22 травня 2013 р., м. Харків. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2013. № 2. С. 75–76.

4. Бачинська І.В., Янович Л.Е. Особенности доплерографії судів малого таза дівочек с порушенням течення пубертатного періода на фоні аутоімунного тиреоїдита. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «*Актуальні проблеми ультразвукової діагностики*». 2011. № 3. С. 44–45.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останнім часом внаслідок зменшення питомої ваги здорових дівчат-підлітків до 6–7 % питання формування та збереження репродуктивного здоров'я дівчат пубертатного віку набувають все більшого значення та напряду торкаються соціальної сфери [2, 16, 26, 27, 41, 62].

Питання про порушення перебігу пубертатного періоду в дівчат із АІТ, а саме фізичного, статевого розвитку, порушення МФ є дискусійними й надзвичайно актуальними з позиції майбутньої реалізації репродуктивної функції. Актуальність вивчення обумовлена тим, що АІТ вражає переважно жінок (4:1), а дебют і пік захворювання припадає саме на препубертатний і пубертатний вік – період становлення репродуктивної системи [109, 116] та є найчастішою причиною набутого гіпотиреозу в дитячому й підлітковому віці [26, 138, 178].

Відомо, що тиреоїдні гормони мають критичний вплив на розвиток мозку, соматичний ріст, дозрівання кісток, статеве дозрівання; вони відіграють роль у синтезі більше 100 білків, які постійно регулюють кожну функцію в організмі. Оптимальна кількість гормонів ЩЗ є важливою, оскільки тривалий гіпотиреоїдний стан у дітей може призвести до вповільнення фізичного розвитку, передчасного статевого дозрівання або його затримки, надмірної ваги тіла, порушення психоемоційного стану та МФ. Існує точка зору, що автоімунні тиреопатії можуть сприяти формуванню автоімунного ураження інших ендокринних органів, в тому числі автоімунної патології репродуктивної системи [29, 167, 195].

Рання діагностика та профілактика порушень статевого дозрівання може забезпечити нормалізацію порушеного гормонального гомеостазу, дозволить знизити частоту ускладнень, попередити виникнення порушень МФ у дівчат-підлітків, і відповідно зберегти їхнє репродуктивне здоров'я та забезпечити репродуктивну функцію в майбутньому.

Тому метою нашого дослідження стало зниження частоти ПМФ в дівчат

із АІТ 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.

Для досягнення мети були поставлені і виконані наступні завдання дослідження: визначити особливості становлення МФ в дівчат, хворих на АІТ залежно від тяжкості порушення тиреоїдного статусу, вивчити стан гормонального гомеостазу та ехографічні особливості органів малого таза в дівчат залежно від характеру ПМФ та наявності патології ЩЗ, дослідити синергізм автоімунного ураження ЩЗ та яєчників у дівчат із автоімунною патологією ЩЗ і з'ясувати роль автоімунних факторів в генезі ПМФ, на основі отриманих результатів розробити алгоритм обстеження та комплекс профілактичних заходів для попередження ПМФ в дівчат пубертатного періоду з АІТ.

В роботі використовувались загальноклінічні, антропометричні, ехографічні, імунохемілюмінесцентні (визначення рівнів гормонів крові), імуноферментні, психологічні, статистичні методи дослідження, анкетування.

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

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 в дівчат виділених груп, визначено особливості фізичного та статевого розвитку, психоемоційного стану, вивчено параметри гормонального гомеостазу та проведено ехографічне дослідження органів малого таза.

З'ясовано, що 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, $p < 0,05$), що збігається зі світовими даними [202]. 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 ФР показало достовірне зменшення виявлення гармонійного типу розвитку в дівчат I групи (52,94 %), що в 1,3 рази менше, ніж серед дівчат ГК (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 ($p < 0,05$) [137,185].

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 ($p < 0,05$) [205, 214].

Вивчення психоемоційного стану дівчат із АІТ виявило його порушення у 52,10 % осіб I групи проти 36,99 % II групи та 11,90 % ГК [101]. 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 із клінічно вираженим рівнем тривоги була в 6 разів більшою в I групі (15,12 %) проти дівчат в ГК (2,38 %) ($p < 0,05$). Субклінічно виражений рівень депресії також виявлявся в 1,7 раза частіше серед дівчат I групи (17,22 %), ніж серед дівчат II групи (10 %) та був у 7 разів вищим проти ГК (2,38 %) ($p < 0,05$). Частота проявів порушення психоемоційного стану збільшувалась із віком: так, у групі Ia частка дівчат із підвищеним рівнем тривоги склала 36,11 %, в Ib та Ic групах – 45,2 % та 60,45 % 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 із 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 лише в 14,35 % із них МЦ встановився відразу, що в 2,6 раза менше, ніж серед дівчат II групи (38,33 %) та в 4,4 раза менше, ніж у дівчат ГК (63,49 %). З'ясовано, що серед дівчат I групи протягом року МЦ став регулярним лише у 16,33 %, що в 1,9 раза менше проти дівчат II групи та ГК (31,66 % та 31,74 % відповідно). Особливістю дівчат із АІТ виявилось те, що МЦ залишився нерегулярним у 2,8 раза більшого відсотка дівчат I групи (28,21 %) проти 10 % дівчат II групи ($p < 0,05$) [144].

Детальне вивчення характеру МФ дозволило з'ясувати достовірно превалювання частки дисменореї в дівчат I групи – в 1,60 раза проти дівчат II групи та в 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 II групи. Аналіз характеру порушень МФ дозволив встановити, що в групі дівчат із АІТ більшість (64,39 %) мали РМЦ, 19,80 % страждали на ГМС, у 15,84 % обстежених виникли АМК.

Вивчення гормонального гомеостазу в групі дівчат із АІТ

препубертатного віку встановило достовірно вищі в порівнянні з ГК показники концентрації E2 – в 1,2 раза ($27,08 \pm 0,17$ пг/мл проти $22,45 \pm 0,12$ 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 ($4,59 \pm 0,11$ мОд/мл проти $3,26 \pm 0,10$ мОд/мл, $p < 0,05$), а також Прл – в 1,44 раза ($11,35 \pm 0,69$ проти $7,88 \pm 0,83$, $p < 0,05$) та ДГЕА-с в 1,83 рази ($3,85 \pm 0,18$ проти $2,10 \pm 0,10$, $p < 0,05$). 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 Прл, $r=0,76$ ($p < 0,05$ 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 E2 ($38,40 \pm 1,18$ 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 $5,50 \pm 0,66$ мОд/мл, $p < 0,05$). Найвищий рівень Прл в даній віковій групі виявлено в групі субклінічного гіпотиреозу ($18,91 \pm 2,91$ нг/мл) проти групи гіпотиреозу ($14,91 \pm 1,31$ нг/мл) та еутиреозу ($12,86 \pm 0,80$ нг/мл). Також серед дівчат Ів групи в групі субклінічного гіпотиреозу відмічалось підвищення концентрації кортизолу в 1,45 раза проти групи з еутиреодним статусом та підвищення концентрації Т 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 [203,

Особливостями дослідження рівнів гормонів в групах Іс та Іс стало зниження концентрації E2 в групі Іс (в 1,55 раза проти ГК), прогестерону (в 1,73 раза), підвищення концентрації Прл (в 1,75 раза), ЛГ (в 1,92 раза), тенденція до підвищення рівня Тв на тлі підвищення концентрації кортизолу (в

1,25 раза) та ДГЕА-с, що може свідчити про пригнічення стероїдопродуруючої 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 Тв, $r=0,45$. 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 ГК ($p<0,05$) [202].

За результатами обстеження дівчат групи пізнього пубертату з АІТ без порушення МФ з показниками дівчат ГК виявлено: зниження концентрації Е2 в 1,3 раза, підвищення концентрації Прл 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 Прл, $r=0,38$, кортизолом та ТТГ, $r=0,38$. Дані зміни гормонального гомеостазу супроводжувалися збільшенням ОЯ та зменшенням КАФ у групі дівчат із автоімунною патологією ЩЗ без порушення МФ проти дівчат ГК відповідного віку. Такі зміни гормонального гомеостазу в дівчат із АІТ можуть бути розцінені як предиктори порушення МФ в майбутньому [170, 197].

Для дівчат пізнього пубертатного віку з АІТ із ГМС було характерним підвищення концентрації таких показників, як ЛГ – в 2,4 раза, Прл – в 1,63 раза, Тв – 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 повздожніх (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 [158, 210].

На II етапі дослідження для визначення впливу АІТ на формування можливого автоімунного ураження яєчників шляхом визначення рівня 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 вмісту автоімунних антитіл в сироватці крові показало, що концентрація АОАТ в ОГ складала $4,68 \pm 0,09$ МО/мл, а в ГП – $4,48 \pm 0,18$ МО/мл. Прямі кореляційні зв'язки між рівнем 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 рівнем АОАТ та ОЯ ($r=0,40$, $p<0,05$) – тільки в ГП, і це дозволило припустити, що концентрація АОАТ може зростати з віком.

Для проведення подальшого аналізу взаємозв'язків рівня АОАТ з різними ланцюгами гормонального гомеостазу групи були поділені на три тертілі (I – $3,38 \pm 0,15$ МО/мл; II – $4,62 \pm 0,10$ МО/мл та III – $5,62 \pm 0,10$ МО/мл). 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 концентрації 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 рівня прогестерону в 3,24 раза та підвищення рівнів ЛГ – в 1,21 раза, Прл – в 1,58 раза, Т – в 1,19 раза, що у 18 % випадків супроводжувалося збільшенням ОЯ і зменшенням КАФ. Встановлені як в ОГ, так і в ГП прямі кореляційні зв'язки між рівнями АТПО і АОАТ ($r=0,40$, $p<0,05$), 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 [167].

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 підвищених рівнів ТТГ до $4,75 \pm 2,10$ мкМО/мл та АТПО до $110,97 \pm 33,41$ МО/мл визначались достовірно вищі рівні

АОАТ у порівнянні з ГП ($6,45 \pm 0,37$ МО/мл проти $5,56 \pm 0,27$ МО/мл, $p < 0,05$), що супроводжувалось 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 Е2 (в 1,12 раза проти групи еутиреозу та в 1,28 проти ГП), зниженням рівня прогестерону (в 2,38 раза проти групи еутиреозу та в 5,56 проти ГП), підвищенням рівня Прл (в 1,29 раза проти групи еутиреозу та в 1,48 проти ГП), збільшенням ОЯ до $8,45 \pm 1,65$ см³ проти $7,63 \pm 1,24$ см³ в групі еутиреозу та $5,69 \pm 0,38$ см³ в ГП. Виявлені зміни в гормональному гомеостазі можуть свідчити про ймовірність формування аутоімунного ураження яєчників. Дане припущення підтверджено встановленими в групі СГ прямими корелятивними сильними зв'язками між рівнями АТПО і АОАТ ($r=0,88$, $p < 0,05$), АОАТ і Прл ($r=0,93$, $p < 0,05$), АОАТ і Т ($r=0,96$, $p < 0,05$), АОАТ і Тв ($r=0,88$, $p < 0,05$), рівнем АОАТ і ОЯ ($r=0,94$, $p < 0,05$) [213].

На III етапі дослідження 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 ПМФ (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 ПМФ у дівчат, серед них: обтяжений родинний анамнез, тривалість АІТ, функція ЩЗ, концентрація ЛГ в сироватці крові, концентрація Прл в сироватці крові, ОЯ та порушення психоемоційного стану.

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.

З метою профілактики порушення МФ в дівчат із АІТ в еутиреоїдному статусі після консультації психолога та оцінки психоемоційного стану учасницям першої групи профілактики (ГП1) 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 вітамінотерапії, яка традиційно застосовується в практиці дитячої гінекології. Дівчатам із другої групи профілактики (ГП2) призначалася тільки циклічна вітамінотерапія. Результати впливу профілактичного комплексу визначали через 3 місяці застосування та 6 місяців спостереження.

Протягом 3 місяців частка дівчат із дисменореєю скоротилась в ГП1 з 41,37 % до 29,31 % та знизилась 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 ($p < 0,05$). Також відмічено зменшення інтенсивності больового синдрому: так, в ГП1 через 3 місяці частка дівчат, що відмічала сильний біль, знизилась у 2 рази до 8,33 %, помірний біль – теж у 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 під час 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 % ($p < 0,05$) [61, 68].

Вивчення впливу запропонованого профілактичного комплексу на гормональний гомеостаз дівчат ГП1 продемонструвало: збільшення рівня Е2 на 41 % через 3 місяці від початку застосування комплексу профілактичних заходів та на 31,4 % через 6 місяців спостереження ($p < 0,01$), підвищення рівня прогестерону на 67,4 % через 3 місяці ($p < 0,01$) та на 57,8 % від вихідного 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 вихідного рівня через 3 місяці ($p < 0,05$) та на 31,9 % наприкінці спостереження, стійке зниження рівня Прл – на 59,48 % через 3 місяці та на 54,5 % наприкінці спостереження ($p < 0,05$).

Крім того, у дівчат ГПІ відмічено зменшення ОЯ: з $7,41 \pm 0,11 \text{ см}^3$ до $5,13 \pm 0,42 \text{ см}^3$ через 3 місяці і до $5,34 \pm 1,01 \text{ см}^3$ через 6 місяців ($p < 0,05$) із наближенням до нормальних параметрів та збільшення КАФ з $5,23 \pm 1,2$ шт до $8,12 \pm 1,24$ шт через 6 місяців застосування комплексу профілактичних заходів ($p < 0,05$).

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 та циклічної вітамінотерапії для профілактики порушень МФ у дівчат-підлітків із АІТ 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 пацієнток 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 оволосіння — 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*) — 40 крапель 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдул-Заде И.Э.К. Состояние репродуктивного статуса у девочек-подростков при целиакии и хроническом гастродуодените : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.09. СПб., 2009. 24 с.
2. Актуальні питання здоров'я дівчат-підлітків України / Т.Ф. Татарчук, З.А. Шкіряк-Нижник, Н.К. Сіліна, Л.В. Калугіна. Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К. : Поліграф плюс, 2015. С. 297-300.
3. Акушерство: учебное пособие / В.К. Чайка, Э.Б. Яковлева, А.А. Железная и др. / Под ред. чл.-корр. НАМНУ, д.мед.н. проф. В.К.Чайки. Харьков : Изд-во НТМТ, 2016. 650 с.
4. Альферович Е.Н. Клинико-психологические особенности личности у девочек подростков с патологией щитовидной железы. *Мед. журнал.* 2010. № 1. С. 25–27.
5. Альферович Е.Н. Особенности репродуктивной функции и соматического здоровья девочек и женщин при патологии щитовидной железы, реабилитация и профилактика выявленных нарушений : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01, 14.01.08. Минск, 2013. 25 с.
6. Альферович Е.Н. Становление репродуктивной функции у девочек-подростков с патологией щитовидной железы. *Мед. журн.* 2009. № 1. С. 25–29.
7. Бачинская И.В., Янович Л.Е. 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. С. 44–45.
8. Бачинська І.В. Аутоімунний тиреоїдит як впливовий фактор становлення репродуктивної функції дівчат в пубертатний період. *Український журнал дитячої ендокринології.* 2016. № 19. С. 18–23.
9. Бачинська І.В. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат підлітків, хворих на аутоімунний тиреоїдит. *Репродуктивна*

ендокринологія. 2016. № 5 (31). С. 60–64.

10.Бачинська І.В., Гаврилова І.В. Особливості становлення менструальної функції у дівчат з патологією щитоподібної залози. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. № 55. С. 29–32.

11.Бобирьова Л.Є., Городинська О.Ю. Особливості розвитку і перебігу аутоімунного тиреоїдиту, що обумовлений йододефіцитом в Полтавській області. *Світ медицини та біології*. 2013. № 3. С. 79–82.

12.Буралкина Н.А., Уварова Е.В. Влияние соматической патологии на некоторые параметры физического развития девочек в возрасте 10-14 лет. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2009. № 4. С. 78–84.

13.Венцковская И.Б., Загородняя А.С. Стресс-индуцированные нарушения репродуктивной и сексуальной функции. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2013. № 2 (26). С. 113–119.

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

15.Вовк І.Б., Горбань Н.Е., Борисюк О.Ю. Гиперплазия эндометрия (клиническая лекция). *Здоровье женщины*. 2016. № 5 (111). С. 10–18.

16.Вовк І.Б., Кондратюк В.К., Петербурзька В.Ф. Порухення статевого розвитку у дівчаток. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2015. № 3. С. 5–11.

17.Вознесенська Т.Ю. Функціональний стан органів репродуктивної системи в умовах експериментального імунного ушкодження яєчників у мишей. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 3, ч. 2 (59). С. 313.

18.Войтович Т.Н., Альферович Е.Н. Особенности физического и полового развития девочек раннего пубертатного возраста с патологией щитовидной железы. *Мед. журн*. 2012. № 2. С. 39–42.

19.Войтович Т.Н., Альферович Е.Н. Роль наследственных факторов в формировании тиреоидной патологии. *Мед. журн*. 2012. № 1. С. 21–25.

20.Вплив експериментального аутоімунного тиреоїдиту на геном клітин кумулюсного оточення ооцитів у мишей / Т. Ю. Вознесенська, Т. М. Бризгіна, В. С.

Сухіна та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2013. № 4 (27). С. 12.

21. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції / Н.В. Пасечко, С.В. Гнат, І.І. Свистун, Л.В. Наумова. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015. № 1 (65). С. 98–101.

22. Гаврилова І. В. Ультразвукові та гормональні критерії вибору лікування ювенільних маткових кровотеч : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. К., 2000. 20 с.

23. Герасимова Т.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2017. № 6 (111). С. 9–18.

24. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина абдоминального синдрома / Л.В. Адамян, Е.А. Богданова, Т.М. Глыбина и др. *Проблемы репродукции*. 2013. № 1. С. 28–34.

25. Гиперпролактинемия как междисциплинарная проблема: от причин к последствиям / Т. Ф. Татарчук, Н. А. Гук, С. Р. Галич и др. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2015. № 10. С. 10–18.

26. Гінекологія дитячого і підліткового віку : підруч. для студ. вищ. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / Г. М. Абабкова, О. А. Андрієць, А. М. Білоченко та ін.; за ред.: І. Б. Вовк, О. М. Юзько, В. П. Вдовиченко. К. : ВСВ «Медицина», 2011. 424 с.

27. Гнатко О.П., Чубатий А.І., Семенюк Л.Л. Вплив соматичної та гінекологічної патології на репродуктивне здоров'я дівчат-підлітків. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2016. № 1. С. 52–55.

28. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебник. 2-е изд. М. : Медиа, 2009. 432 с.

29. Демина Т.Н., Алипова Н.Ф. Аутоиммунный тиреоидит и репродуктивная функция женщины. *Новости медицины и фармации*. 2009. № 275. С. 5.

30. Динник В.О. Ехосонографічна характеристика органів малого таза у дівчат-підлітків із пубертатними матковими кровотечами. *Український радіологічний журнал*. 2007. № 15. С. 421–425.

31. Диннік О.О. Характер соматичної патології у дівчат-підлітків із

пубертатними матковими кровотечами. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 2, ч. 2 (58). С. 99–101.

32.Иванова Л.А., Король И.В., Выткалова Н.В. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани и эндокринная патология. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2008. № 5 (104). С. 63–68.

33.Калугіна Л.В., Бачинська І.В., Яроцька Н.В. Дофамінергічні препарати для профілактики порушень менструальної функції в дівчат із автоімунним тиреоїдитом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 43. С. 32–37.

34.Карева М.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с преждевременным половым развитием. *Проблемы эндокринологии*. 2013. № 6. С. 50–56.

35.Клинико-гормональная характеристика и терапия девушек с гиперплазией эндометрия на фоне анемии / И. А. Тучкина, Ж. О. Гиленко, Н. В. Калашник, Л. А. Выговская. *Международный медицинский журнал*. 2014. № 3. С. 87–91.

36.Козловський І.В. Аномальні маткові кровотечі у підлітків: особливості лікування. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 3 (29). С.19–23.

37.Корреляция соматических заболеваний у девочек-подростков с зубной трансформацией / В.А. Шаваева, Р.М. Захохов, З.Х. Узденова и др. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014. № 1. С. 50–58.

38.Косілова С.Е. Вплив порушень стану щитоподібної залози на репродуктивну функцію жіночого організму. *Буковинський медичний вісник*. 2013. Т. 17, № 2 (66). С. 61–63.

39.Кувічка І.Б. Комплексний підхід до лікування психічних і психо-емоційних розладів у дітей та підлітків у вигляді фізіотерапевтичного лікування на фоні прийому препарату «Гамалате В6». Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Сьогодні та майбутнє підліткової медицини». Харків, 2018. С. 68.

40.Кулаков В.И., Кузнецова М.Р., Мартыш Н.С. Ультразвуковая диагностика в гинекологии детского и подросткового возраста. Нижний Новгород : НГМА,

1997. 112 с.

41.Левенец С.А., Дынник В.А., Начетова Т.А. Нарушение менструальной функции девочек подростков. Харьков : [б. и.], 2012. 196 с.

42.Левенец С.А., Шевченко В.Н. Частота инвертированного пубертата среди девочек и их антропометрические характеристики. *Здоровье женщины*. 2007. № 3. С. 126–127.

43.Левенец С.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков. *Здоров'я України*. 2011. Грудень. С. 26–28.

44.Медведева И.Б. Оценка репродуктивного потенциала девочек-подростков. *Пробл. репродукции*. 2009. Спец. выпуск. С. 153–154.

45.Мельников С.М. Лікування дисменореї: акцент на фармакотерапії больового синдрому. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2016. № 1. С. 56–60.

46.Механизмы нарушения менструальной функции у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом / Н.М. Подзолкова, В.В. Фадеев, Г.Г. Гвасалия и др. *Проблемы репродукции*. 2009. № 1. С. 52–56.

47.Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011 року «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». К., 2011.

48.Наказ МОЗ України № 802 від 13.09.2013 року «Про затвердження Критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку». К., 2013.

49.Нормогонадотропна оваріальна недостатність у підлітковому віці (огляд літератури й клінічний випадок) / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, П.М. Молдован, Н.О. Попелюк. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. Т. 13, № 5. С. 366–373.

50.Нуньес Синтас Д., Лопес Поуса С. Головная боль напряжения: использование препарата Гамалате-В₆. *Ліки України*. 2013. № 3 (169). С. 50–53.

51.Особливості порушення менструальної функції у жінок із дифузним нетоксичним зобом / О.О. Литвак, В.Б. Хабрат, Б.М. Лисенко та ін. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2012. № 4 (40). С. 76–78.

52.Особливості фізичного розвитку та статевого дозрівання дівчаток підліткового віку залежно від індексу маси тіла / О.А. Цодікова, О.Б. Крилова, О.О. Рожнов, К.Б. Гарбар. *Вісник Вінницького національного медичного*

університету. 2017. Т. 21, № 1 (2). С. 227–230.

53.Павлютенков Є.М. Конфлікти: сутність і подолання. Стрес у педагогічній діяльності. Х. : Вид. група «Основа», 2008. 224 с.

54.Паньків В.И., Литвак Е.О. Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщины. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2011. № 7 (47). С. 62–65.

55.Паньків В.І. Вплив дисфункції щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки. Сучасні можливості фітотерапії. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 1 (27). С. 52–57.

56.Паньків В.І. Практична тиреоїдологія. Донецьк : Видавець Заславський О.Ю., 2011. 224 с.

57.Паньків В.І. Синдром гіпотиреозу. *Международный эндокринологический журнал*. 2012. № 5 (45). С. 136–148.

58.Паньків В.І. Взаємозв'язок дефіциту вітаміну d та автоімунної патології щитоподібної залози. *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т. 19, № 4 (76). С. 132–136.

59.Паньків І.В. Тиреоїдити. *Международный эндокринологический журнал*. 2012. № 6 (46). С. 139–146.

60.Пасечко Н.В., Гнат С.В. Порушення репродуктивної функції жінки на тлі дисфункції щитоподібної залози (огляд проблеми). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014. № 4 (60). С. 97–102.

61.Пилипенко В.М. Роль гама-аміномасляної кислоти в етіопатогенезі дисфункції гіпоталамуса. Методи корекції та попередження нейромедіаторних порушень. *Здоров'я України*. 2017. № 3. С. 44–47.

62.Пирогова В.І., Цьолко О.Р. Репродуктивне здоров'я підлітків: соціально-медичні аспекти. *Здоров'я України*. 2014. № 4. С. 8–9.

63.Потапов В.О., Степанова Д.Ю. Вміст гормонів і фази менструального циклу та передовуляторного періоду у жінок репродуктивного віку. *Український медичний альманах*. 2012. Т. 14, № 5. С. 159–161.

64.Поширеність розладів функції статевої системи серед сучасних дівчаток та дівчат-підлітків та чинники ризику їх виникнення / С.О. Левенець,

Т.А. Начьотова, В.В. Перевозчиков та ін. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2010. № 6. С. 94–96.

65. Применение комбинированного препарата Гамалае-В6 при функционально-органических заболеваниях нервной системы у детей и взрослых (обзор литературы и личные наблюдения) / С.К. Евтушенко, Д.А. Филимонов, О.С. Евтушенко и др. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2015. № 5 (75). С. 23–30.

66. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» / Під ред. Н.Б. Зелинської. К. : МОЗ України, 2006. 94 с.

67. Репродуктивне здоров'я дівчат-підлітків, що проживають в умовах впливу несприятливих факторів оточуючого середовища Кривбасу / П.М. Веропотвелян, С.В. Арсентьєва, М.П. Веропотвелян та ін. *Жіночий лікар*. 2009. № 1. С. 40.

68. Роль гиперпролактинемии в генезе стрессиндуцированного бесплодия и возможности ее коррекции / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, С. И. Регеда и др. *Здоровье женщины*. 2017. № 6. С. 31–39.

69. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. 4-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2012. 528 с.

70. Скролл Т.О. Статеве дозрівання й підліткова вагітність. *Новости медицины и фармации*. 2010. № 317. С. 10.

71. Стрес-індуковані морфофункціональні порушення паренхіми щитоподібної залози / А. Ходоровська, Т.М. Бойчук, Ю.Ю. Малик, Н.П. Пентелейчук. *Світ медицини та біології*. 2011. № 2. С. 85–87.

72. Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням / Т.Ф. Татарчук, І.Ю. Ганжій, Н.Ю. Педаченко, І.М. Капшук. *Репродуктивная эндокринология*. 2013. № 3. С. 14–21.

73. Сучасні погляди на проблему пубертатного періоду / Е.Б. Яковлева, М.Ю. Сергієнко, Н.В. Касьянова, О.В. Лоскутова. *Новости медицины и фармации*. 2011. № 369. С. 12.

74. Татарчук Т.Ф., Давыдова Ю.В., Косянчук Н.Ю. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2007. № 3 (9). С. 66–70.

75. Татарчук Т.Ф., Зелинская Н.Б., Бачинская И.В. Антитканевые аутоантитела у девочек препубертатного и пубертатного периода, страдающих аутоиммунным тиреоидитом. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. № 62. С. 231–233.

76. Татарчук Т.Ф., Зелинская Н.Б., Бачинская И.В. Становление репродуктивной функции у девочек с аутоиммунным тиреоидитом. Матеріали наукового симпозиуму «Фізіологія і патологія становлення репродуктивної системи», 22 травня 2013 р., м. Харків. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2013. № 2. С. 75–76.

77. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Исламова А.О. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины. *Эндокринная гинекология. Клинические очерки*. 2003. № 1. С. 303.

78. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Тутченко Т.Н. Лечение стресс-индуцированной недостаточности лютеиновой фазы. *Здоровье женщины*. 2016. № 3. С. 18–23.

79. Ткаченко В.І., Максимець Я.А. Фактори ризику виникнення та прогресування аутоімунних захворювань щитоподібної залози: систематичний аналіз даних за останнє 10-річчя. *Сімейна медицина*. 2017. № 5 (73). С. 20–26.

80. Тохунц К.А. Гормональные параметры менструального цикла и гистоструктура яичников при аутоиммунном оофорите. *Вопросы теоретической и клинической медицины*. Т. 15, № 3 (70). С. 69–71.

81. Тохунц К.А. Особенности эхоморфоструктуры яичников у больных с аутоиммунным оофоритом. *Вопросы теоретической и клинической медицины*. 2012. Т. 15, № 3 (70). С. 62–64.

82. Тумилович Л.Г., Сальникова Г.П., Дзюба Г.И. Оценка степени полового развития девочек. *Акуш. и гин.* 1975. № 3. С. 54–56.

83. Уварова Е.В. Патология репродуктивной системы в детском и подростковом возрасте. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 186–193.

84. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек подросткового возраста.

Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. № 5. С.8–9.

85. Ультразвуковая диагностика аденомиозу матки / А.В. Чайка, О.М. Носенко, М.Р. Оразов, О.Г. Білоусов. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2013. Т. 18, № 4. С. 46–49.

86. Уровень тревоги и депрессии у детей с бронхиальной астмой в г. Алматы / М.А. Асимов, А.О. Курбанова, С.В. Чой и др. *Вестник КазНМУ*. 2014. № 1. С. 100–102.

87. Формирование аутоиммунного поражения яичников в пубертатном периоде / Т.Ф. Татарчук, Н.Ф. Захаренко, Н.В. Косей, И.В. Бачинская. *Georgian Medical News*. 2018. Vol. 6, Iss. 279. P. 49–56.

88. Царькова О.В., Величко Н.И. Стресс в подростковом возрасте и пути его преодоления. *Наука і освіта*. 2010. № 3. С. 157–161.

89. Цисар Ю. В., Андрієць О. А. Вплив патології щитоподібної залози на менструальну функцію у дівчат пубертатного віку. *Буковинський медичний вісник*. 2011. Т. 15, № 2 (58). С. 130–132.

90. Чеботарева Ю.Ю. Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика и лечение. *Эндокринная гинекология*. 2011. № 6. С. 105–114.

91. Шамина И.В., Дудкова Г.В. Комплексный подход к проблемам становления репродуктивной функции у девочек. Новые возможности применения фитопрепаратов. *Здоровье женщины*. 2015. № 7 (103). С. 152–156.

92. Шулятицька С. М. Особливості клінічної характеристики дівчат-підлітків з тиреоїдною патологією та порушеннями менструальної функції. *Здоров'я жінки*. 2018. № 2 (128). С. 49–52.

93. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Часть I / Под ред. Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольского. К. : Заповіт, 2006. 303 с.

94. Юзько А.М., Алешина А.М. Разные подходы к лечению первичной дисменореи. *Репродуктивна ендокринологія*. 2014. № 1 (15). С. 56–60.

95. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1

/ N.F. Goodman, R.H. Cobin, W. Futterweit et al. *Endocr Pract.* 2015. Vol. 21, Iss. 11. P. 1291–1300.

96. An immunological insight into premature ovarian failure (POF) / S. Dragojević-Dikić, D. Marisavljević, A. Mitrović et al. *Autoimmun. Rev.* 2010. Vol. 9. P. 771–774.

97. Analysis of the factors affecting the evolution over time of subclinical hypothyroidism in children / M. Valenzise, T. Aversa, G. Zirilli et al. *Ital J Pediatr.* 2017. Vol. 43, Iss. 1. P. 2.

98. Andreeva P. Thyroid gland and fertility. *Akush Ginekol.* 2014. Vol. 53. P. 18–23.

99. Arbuckle J.L., Hoover K.H. Acute Heavy Menstrual Bleeding as Presenting Symptom of Hashimoto's Thyroiditis. *J Ped Adol Gynecol.* 2015. Vol. 28, Iss. 2. P. e63–e64.

100. Aslan I.R., Cheung C.C. Early and late endocrine effects in pediatric central nervous system diseases. *J Pediatr Rehabil Med.* 2014. Vol. 7, Iss. 4. P. 281–294.

101. Association of depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis. A systematic review and meta-analysis / E.-M. Siegmann, H.O. Müller, C. Luecke et al. *JAMA Psychiatry.* 2018. Vol. 75, Iss. 6. P. 577–584.

102. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care / T.I.M. Korevaar, L. Mínguez-Alarcón, C. Messerlian et al. *Thyroid.* 2018. Vol. 28, Iss. 10. P. 1349–1358.

103. Association of Thyroid Profile and Prolactin Level in Patient with Secondary Amenorrhea / S. Shrestha, S. Neupane, N. Gautam et al. *Malays J Med Sci.* 2016. Vol. 23, Iss. 5. P. 51–56.

104. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure / V. Bakalov, J. Anasti, K. Calis et al. *Fertil Steril.* 2005. Vol. 84. P. 958–965.

105. Autoimmune oophoritis: Clinical presentation of an unusual clinical entity / M. Varras, A. Anastasiadis, J. Panelos et al. *OA Case Rep.* 2013. Vol. 2. P. 7.

106. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology / T. Forges, P. Monnier-Barbarino, G. Faure, M. Bene. *Hum Reprod Update.* 2004. Vol. 10. P. 163–175.

107. Brent G.A. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2010. Vol. 20. P. 755–761.
108. Brent G.A., Larsen P.R., Davies T.F. Hypothyroidism and thyroiditis / Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Karsen P.R. eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, Pa : Saunders Elsevier, 2008. Chap. 12.
109. Brown R. S. Autoimmune Thyroiditis in Childhood. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2013. Vol. 5. P. 45–49.
110. Cabrera S.M., DiMeglio L.A., Eugster E.A. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. *J Pediatr*. 2012. Vol. 162, Iss. 3. P. 637–639.
111. Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis / H. Tuhan, S. Işık, A. Abacı et al. *Turk Pediatri Ars*. 2016. Vol. 51, Iss. 2. P. 100–105.
112. Chatterjee A., Chatterjee R. How stress affects female reproduction: An overview. *Biomedical Research*. 2009. Vol. 20, Iss. 2. P. 79–83.
113. *Clinical Management of Thyroid Disease* / Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick. Baltimore, Maryland : John Hopkins University School of Medicine, 2009. 860 p.
114. Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women / G. Binita, P. Suprava, C. Mainak et al. *J Reprod Infertil*. 2009. Vol. 10, Iss. 3. P. 207–212.
115. Cunha C., Monfils M.-H., Ledoux J.E. GABA(C) Receptors in the Lateral Amygdala: A Possible Novel Target for the Treatment of Fear and Anxiety Disorders?. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2010. Vol. 4. P. 6.
116. de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child*. 2009. Vol. 94, Iss. 1. P. 33–37.
117. Development of autoimmune overt hypothyroidism is highly associated with live births and induced abortions but only in premenopausal women / A. Carlé, I.B. Pedersen, N. Knudsen et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Vol. 99, Iss. 6. P. 2241–2249.
118. *Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management* /

D.A. Klein, J.E. Emerick, J.E. Sylvester, K.S. Vogt. *Am Fam Physician*. 2017. Vol. 96, Iss. 9. P. 590–599.

119. Du D., Li X. The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2013. Vol. 6, Iss. 10. P. 880–889.

120. Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis / H. He, S. Jing, F. Gong et al. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 55, Iss. 2. P. 159–165.

121. Effect of thyroid hormone replacement therapy on ovarian volume and androgen hormones in patients with untreated primary hypothyroidism / I. I. Muderris, A. Boztosun, G. Oner, F. Bayram. *Ann Saudi Med*. 2011. Vol. 31, Iss. 2. P. 145–151.

122. Endocrinal and autoimmune linkage: Evidences from a controlled study of subjects with polycystic ovarian syndrome / S. Arora, K. Sinha, S. Kolte, A. Mandal. *J Hum Reprod Sci*. 2016. Vol. 9, Iss. 1. P. 18–22.

123. Endocrine Abnormalities in Adolescents with Menstrual Disorders / S.R. Rajiwade, H. Sagili, R. Soundravally, L. Subitha. *J Obstet Gynaecol India*. 2018. Vol. 68, Iss. 1. P. 58–64.

124. Evaluation of ovarian reserve in Hashimoto's thyroiditis / A. Tuten, E. Hatipoglu, M. Oncul et al. *Gynecol Endocrinol*. 2014. Vol. 30, Iss. 10. P. 708–711.

125. Evaluation of ovarian reserve in terms of ovarian volume, antral follicle count and hormonal tests in Hashimoto's thyroiditis / T. Mete, A. B. Ozbalci, E. K. Kan et al. *Endocrine Abstracts*. 2016. Abstract ID EP1079.

126. Fairweather D., Frisancho-Kiss S., Rose N.R. Sex Differences in Autoimmune Disease from a Pathological Perspective. *The American Journal of Pathology*. 2008. Vol. 173. P. 600–609.

127. Feldman A.Z., Shrestha R.T., Hennessey J.V. Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2013. Vol. 42. P. 453–476.

128. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis / P. Monteleone, D. Parrini, P. Faviana et al. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2011. Vol. 66, Iss. 2. P. 108–114.

129. Ferriman D., Gallwey J.D. Clinical assessment of body hair growth in

women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961. Vol. 21. P. 1440–1447.

130. Follicular fluid thyroid autoantibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcome / S. Medenica, E. Garalejic, B. Arsic et al. *PLoS One.* 2018. Vol. 13, Iss. 10. Article ID e0206652.

131. Garg A., Vanderpump M.P. Subclinical thyroid disease. *Br Med Bull.* 2013. Vol. 107. P. 101–116.

132. Gender in endocrine diseases: role of sex gonadal hormones / R. Lauretta, M. Sansone, A. Sansone et al. *International Journal of Endocrinology.* 2018. Vol. 2018. Article ID 4847376. 11 p.

133. Ghaemi N., Vakili R., Bagheri S. Precocious Puberty: An Unusual Presentation of Hypothyroidism. *International Journal of Pediatrics.* 2013. Vol. 1, Iss. 2. P. 51–54.

134. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study / S. Gopalakrishnan, P.K. Chugh, M. Chhillar et al. *Pediatrics.* 2008. Vol. 122. Iss. 3. P. e670-e674.

135. Graves' disease in children / J. Léger, I. Oliver, D. Rodrigue et al. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018. Vol. 79, Iss. 6. P. 647–655.

136. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter / J. Ott, R. Promberger, F. Kober et al. *Thyroid.* 2011. Vol. 21. P. 161–167.

137. Hashimoto's Thyroiditis in Adolescents / L.R. Santos, P. Fonseca, R. Cardoso, P. Soares. *US Endocrinology.* 2015. Vol. 11, Iss. 2. P. 85–88.

138. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time / F. De Luca, S. Santucci, D. Corica et al. *Ital J Pediatr.* 2013. Vol. 39. P. 8.

139. High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome / S. Garelli, S. Masiero, M. Plebani et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013. Vol. 169. P. 248–251.

140. High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: a case-control study / M.A. Ganie, R.K. Marwaha, R. Aggarwal, S. Singh. *European Journal of Endocrinology.* 2010.

Vol. 162, Iss. 6. P. 1117–1122.

141. Idiopathic Low Ovarian Reserve Is Associated with More Frequent Positive Thyroid Peroxidase Antibodies / C.W. Chen, Y.L. Huang, C.R. Tzeng et al. *Thyroid*. 2017. Vol. 27, Iss. 9. P. 1194–1200.

142. Impact of Autoimmune Thyroiditis on Reproductive and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome / J. Ulrich, J. Goerges, C. Keck et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018. Vol. 126, Iss. 4. P. 198–204.

143. Impact of thyroid autoimmunity in euthyroid women on live birth rate after IUI / D. Unuane, B. Velkeniers, B. Bravenboer et al. *Hum Reprod*. 2017. Vol. 32, Iss. 4. P. 915–922.

144. In children with Hashimoto's thyroiditis the evolution over time of thyroid status may differ according to the different presentation patterns / G. Zirilli, M.R. Velletri, F. Porcaro et al. *Acta Biomed*. 2015. Vol. 86, Iss. 2. P. 137–141.

145. Increased Familial Clustering of Autoimmune Thyroid Diseases / M. Dittmar, C. Libich, T. Brenzel, G.J. Kahaly. *Horm Metab Res*. 2011. Vol. 43. P. 200–204.

146. Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? / M.M. Yalcin, A.E. Altinova, B. Cavnar et al. *Endocr J*. 2017. Vol. 64, Iss. 4. P. 425–429.

147. Jacob S., Koc M. Autoimmune oophoritis: A rarely encountered ovarian lesion. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015. Vol. 58. P. 249–251.

148. Jefferys A., Vanderpump M., Yasmin E. Thyroid dysfunction and reproductive health. *The Obstetrician & Gynecologist*. 2015. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/tog.12161>.

149. Kasem S.B. Precocious Puberty with Primary Hypothyroidism due to Autoimmune Thyroiditis. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*. 2016. Vol. 34, Iss. 1, P. 45–47.

150. Khole V. Does ovarian autoimmunity play a role in the pathophysiology of premature ovarian insufficiency? *J Midlife Health*. 2010. Vol. 1. P. 9–13.

151. Krassas G.E., Poppe K., Glinoeer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrinology Review*. 2010. Vol. 31. P. 702–755.

152. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic

subclinical hypothyroidism / M. Cerbone, C. Bravaccio, D. Capalbo et al. *Eur J Endocrinol*. 2011. Vol. 164. Iss. 4. P. 591–597.

153. Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. *J. Women's Health Gend. Based Med*. 2002. Vol. 11. P. 585–599.

154. Luborsky J., Roussev R., Coulam C. Ovarian antibodies, FSH and inhibin are markers associated with unexplained infertility. *Hum Reprod*. 2000. Vol. 15. P. 1046–1051.

155. Mansourian A.R. Female reproduction physiology adversely manipulated by thyroid disorders: a review of literature. *Pak J Biol Sci*. 2013. Vol. 16, Iss. 3. P. 112–120.

156. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child*. 1969. Vol. 44. P. 291–303.

157. Menstrual disturbances in various thyroid diseases / Y. Kakuno, N. Amino, M. Kanoh et al. *Endocr J*. 2010. Vol. 57, Iss. 12. P. 1017–1022.

158. Mobeen H., Afzal N., Kashif M. Polycystic Ovary Syndrome May Be an Autoimmune Disorder. *Scientifica*. 2016. Article ID 4071735. 7 p. URL: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2016/4071735/>.

159. Natural course of congenital hypothyroidism by dual oxidase 2 mutations from the neonatal period through puberty / Y. Maruo, K. Nagasaki, K. Matsui et al. *Eur J Endocrinol*. 2016. Vol. 174, Iss. 4. P. 453–463.

160. Negro R. Thyroid and Assisted Reproduction Technologies: A Brief Clinical Update with Recommendations for Practice. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018. Vol. 18, Iss. 3. P. 194–200.

161. Nelson L. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009. Vol. 360. P. 606–614.

162. Ngo S.T., Steyn F.J., McCombe P.A. Gender differences in autoimmune disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014. Vol. 35, Iss 3. P. 347–369.

163. Parity and 11-Year Serum Thyrotropin and Thyroid Autoantibody Change: A Longitudinal Population-Based Study / L. Bjergved, A. Carlé, T. Jørgensen et al. *Thyroid*. 2016. Vol. 26, Iss. 2. P. 203–211.

164. Phenotypic presentation of adolescents with overt primary hypothyroidism / N. Devru, P. Dharmshaktu, G. Kumar et al. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018. Vol. 31,

Iss. 4. P. 415–420.

165. Poppe K., Velkeniers B., Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008. Vol. 4, Iss. 7. P. 394–405.

166. Poppe K., Velkeniers B., Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007. Vol. 66. P. 309–321.

167. Possible role of autoimmunity in patients with premature ovarian insufficiency / R.K. Pogačnik, H.M. Vrtovec, A. Vizjak et al. *Int J Fertil Steril.* 2014. Vol. 7, Iss. 4. P. 281–290.

168. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome / M. Kachuei, F. Jafari, A. Kachuei, A.H. Keshteli. *Arch Gynecol Obstet.* 2012. Vol. 285. P. 853–856.

169. Prolonged Duration of Hashitoxicosis in a Patient with Hashimoto's Thyroiditis: A Case Report and Review of Literature / A. Shahbaz, K. Aziz, M. Umair, I. Sachmechi. *Cureus.* 2018. Vol. 10, Iss. 6. P. e2804.

170. Promberger R., Hermann M., Ott J. Hashimoto's Thyroiditis in Patients With Normal Thyroid-stimulating Hormone Levels. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2012. Vol. 7, Iss. 2. P. 175–179.

171. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence / M. Wasniewska, M. Salerno, A. Cassio et al. *Eur J Endocrinol.* 2009. Vol. 160, Iss. 3. P. 417–421.

172. Puberty is associated with a marked increase of the female sex predominance in chronic autoimmune thyroiditis / S. Mariotti, A. Prinzis, M. Ghiani et al. *Horm Res.* 2009. Vol. 72, Iss. 1. P. 52–56.

173. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue / L. Aghajanova, M. Lindeberg, I.B. Carlsson et al. *Reprod Biomed Online.* 2009. Vol. 18, Iss. 3. P. 337–347.

174. Role of Thyroid Dysfunction in Patients with Menstrual Disorders in Tertiary Care Center of Walled City of Delhi / N.S. Ajmani, V. Sarbhai, N. Yadav et al. *J Obstet Gynaecol India.* 2016. Vol. 66, Iss. 2. P. 115–119.

175. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.

Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004. Vol. 81. P. 19–25.

176. Rudolph U., Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA(A) receptor subtypes. *Nature reviews. Drug discovery*. 2011. Vol. 9, Iss. 10. P. 685–697.

177. Saran S., Gupta B.S., Philip R. Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016. Vol. 20. P. 108–113.

178. Sari E., Karaoglu A., Yesilkaya E. Autoimmune Disorders – Current Concepts and Advances from Bedside to Mechanistic Insights. *Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents*. InTechOpen. 2011. P. 27–40.

179. Scott J., Huskisson E.C. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976. Vol. 2, Iss. 2. P. 175–184.

180. Serum Prolactin Level of Subfertile Women / S.A. Anwary, P. Fatima, M. Alfazzaman et al. *Mymensingh Med J*. 2016. Vol. 25, Iss. 1. P. 91–95.

181. Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels and Body Mass Index Percentiles in Children with Primary Hypothyroidism on Levothyroxine Replacement / A. Shaoba, S. Basu, S. Mantis, C. Minutti. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017. Vol. 9, Iss. 4. P. 337–343.

182. Seungdamrong A. The Impact and Management of Subclinical Hypothyroidism for Improving Reproductive Outcomes such as Fertility and Miscarriage. *Semin Reprod Med*. 2016. Vol. 34, Iss. 6. P. 331–336.

183. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility / M. Abalovich, L. Mitelberg, C. Allami et al. *Gynecol Endocrinol*. 2007. Vol. 23. P. 279–283.

184. Subclinical hypothyroidism in childhood – current knowledge and open issues / M. Salerno, D. Capalbo, M. Cerbone, F. De Luca. *Nat Rev Endocrinol*. 2016. Vol. 12, Iss. 12. P. 734–746.

185. Subclinical hypothyroidism in children: is it always subclinical? / R. Gallizzi, C. Crisafulli, T. Aversa et al. *Ital J Pediatr*. 2018. Vol. 44. P. 25.

186. Tanner J.M. Growth at Adolescence. 2nd ed. Oxford : Blackwell Scientific

Publications, 1962. 325 p.

187. Tatarchuk T.F., Bachynska I.V. Anti-tissue autoantibodies in pre-pubertal and pubertal girls with autoimmune thyroiditis. Congress abstracts of World Congress RCOG. 2013. Vol. 1. P. 52–53.

188. The association of autoimmune thyroid disease (AITD) with psoriatic disease: a prospective cohort study, systematic review and meta-analysis / S.R. Khan, A. Bano, M. Wakkee et al. *Eur J Endocrinol*. 2017. Vol. 177, Iss. 4. P. 347–359.

189. The effect of serum vitamin D levels on ovarian reserve markers: a prospective cross-sectional study / P. Drakopoulos, A. van de Vijver, V. Schutyser et al. *Hum Reprod*. 2017. Vol. 32, Iss. 1. P. 208–214.

190. The Etiology of Autoimmune Thyroid Diseases / C.E. Deirdre, H. Alia, T. Yaron, E. Cutting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010. Vol. 17. P. 437–439.

191. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study / A. Weghofer, E. Himaya, V.A. Kushnir et al. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015. Vol. 13. P. 43.

192. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children / G. Radetti, E. Gottardi, G. Bona et al. *Journal of Pediatrics*. 2006. Vol. 149. P. 827–832.

193. The Presence of Anti Thyroid and Anti Ovarian Auto-Antibodies in Familial Premature Ovarian Failure / A. Mahnaz, F. Masoumeh, E. Babak, S.Y. Reza. *IJFS*. 2008. Vol. 4. P. 171–174.

194. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: a comparative study / A.M. Giynas, F. Uguz, R. Askin, M.S. Gonen. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014. Vol. 36. P. 95–98.

195. The prevalence of non organ specific and thyroid autoimmunity in patients with polycystic ovary syndrome / J. Petrikova, I. Lazurova, I. Dravecka et al. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015. Vol. 159, Iss. 2. P. 302–306.

196. Thyroid autoantibodies and the effect on pregnancy outcomes / S. Nazarpour, F. Ramezani Tehrani, M. Simbar, F. Azizi. *J Obstet Gynaecol*. 2016. Vol. 36, Iss. 1. P. 3–9.

197. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values / N.P. Polyzos, E. Sakkas,

A. Vaiarelli et al. *Hum Reprod.* 2015. Vol. 30, Iss. 7. P. 1690–1696.

198. Thyroid diseases and female reproduction / G. Mintziori, P. Anagnostis, K.A. Toulis, D.G. Goulis. *Minerva Med.* 2012. Vol. 103, Iss. 1. P. 47–62.

199. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome / K. Kowalczyk, G. Franik, D. Kowalczyk et al. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2017. Vol. 21. P. 346–360.

200. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility / S. Medenica, O. Nedeljkovic, N. Radojevic et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015. Vol. 19, Iss. 6. P. 977–987.

201. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase (TPO) and anti-thyroglobulin (Tg) antibodies in outpatients hospital setting in an area with sufficient iodine intake: influences of age and sex / I. Legakis, M. Manousaki, S. Detsi et al. *Acta Med Iran.* 2013. Vol. 51, Iss. 1. P. 25–34.

202. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age / M. Wasniewska, A. Corrias, M. Salerno et al. *Horm Res Paediatr.* 2012. Vol. 78. P. 232–236.

203. Thyroid function test evolution in children with Hashimoto's thyroiditis is closely conditioned by the biochemical picture at diagnosis / G. Crisafulli, R. Gallizzi, T. Aversa et al. *Ital J Pediatr.* 2018. Vol. 44, Iss. 1. P. 22.

204. Thyroid hormone receptors and reproduction / R. Dittrich, M.W. Beckmann, P.G. Oppelt et al. *J Reprod Immunol.* 2011. Vol. 90, Iss. 1. P. 58–66.

205. Thyroid Hormones and Timing of Pubertal Onset in a Longitudinal Cohort of Females, Northern California, 2006-11 / J.A. Wilken, L.C. Greenspan, L.H. Kushi et al. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016. Vol. 30, Iss. 3. P. 285–293.

206. Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects / A. Roos, T.P. Links, L.T. de Jong-van den Berg et al. *Eur. J. Intern. Med.* 2010. Vol. 21, Iss. 6. P. 555–559.

207. Thyroid-stimulating hormone is not the primary regulator of thyroid development in euthyroid children and adolescents living in an iodine-replete area / M.A. Michalaki, I. Mamali, A. Tsekouras et al. *Hormones (Athens).* 2018. Vol. 17, Iss. 3. P. 391–396.

208. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology / L. Aghajanova, A. Stavreus-Evers, M. Lindeberg et al. *Fertil Steril*. 2011. Vol. 95, Iss. 1. P. 230–237.

209. Turankar S., Sonone K., Turankar A. Hyperprolactinaemia and its comparison with hypothyroidism in primary infertile women. *J Clin Diagn Res*. 2013. Vol. 7, Iss. 5. P. 794–796.

210. Utlu M., Timur O., Carlioglu A. Polycystic ovary syndrome and euthyroid hashimoto's thyroiditis: possible influence of thyroid autoantibodies. *Endocrine Abstracts*. 2017. Abstract ID EP1113.

211. Vallotton M., Forbes A. Antibodies to cytoplasm of ova. *Lancet*. 1996. Vol. 2. P. 264–265.

212. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? / A. Weghofer, D.H. Barad, S. Darmon et al. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016. Vol. 14, Iss. 1. P. 26.

213. Yaron T., Amanda H. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *Journal of Autoimmunity*. 2009. Vol. 32. P. 231–239.

214. Zdraveska N., Kocova M. Hashimoto Thyroiditis in Childhood – Review of the Epidemiology, Genetic Susceptibility and Clinical Aspects of the Disease. *Maced J Med Sci*. 2012. Vol. 5, Iss. 3. P. 336–345.

215. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983. Vol. 67. P. 361–370.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць за темою дисертації

10.Бачинська І.В., Гаврилова І.В. Особливості становлення менструальної функції у дівчат з патологією щитоподібної залози. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. № 55. С. 29–32. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, аналіз, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

11.Татарчук Т.Ф., Зелинская Н.Б., Бачинская И.В. Антитканевые аутоантитела у девочек препубертатного и пубертатного периода, страдающих аутоиммунным тиреоидитом. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. № 62. С. 231–233. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів та підготовку статті до друку).

12.Бачинська І.В. Аутоімунний тиреоїдит як впливовий фактор становлення репродуктивної функції дівчат в пубертатний період. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2016. № 19. С. 18–23.

13.Бачинська І.В. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат підлітків, хворих на аутоімунний тиреоїдит. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 5 (31). С. 60–64.

14.Формирование аутоиммунного поражения яичников в пубертатном периоде / Т.Ф. Татарчук, Н.Ф. Захаренко, Н.В. Косей, И.В. Бачинская. *Georgian Medical News*. 2018. Vol. 6, Iss. 279. P. 49–56. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, підготовку до друку).

15.Калугіна Л.В., Бачинська І.В., Яроцька Н.В. Дофамінергічні препарати для профілактики порушень менструальної функції в дівчат із аутоімунним тиреоїдитом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 43. С. 32–37. (Здобувачем зібрано та проаналізовано літературні дані, написано окремі розділи статті).

16.Татарчук Т.Ф., Зелинская Н.Б., Бачинская И.В. Становление репродуктивной функции у девочек с аутоиммунным тиреоидитом. Матеріали наукового симпозіуму «Фізіологія і патологія становлення репродуктивної системи», 22 травня 2013 р., м. Харків. *Український журнал дитячої*

ендокринології. 2013. № 2. С. 75–76. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

17. Бачинская И.В., Янович Л.Е. 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. С. 44–45. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, підготовано тези до друку).

18. Tatarchuk T.F., Bachynska I.V. Anti-tissue autoantibodies in pre-pubertal and pubertal girls with autoimmune thyroiditis. Congress abstracts of World Congress RCOG. 2013. Vol. 1. P. 52–53. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, підготовано тези до друку).

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).