

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ЛЬВІВСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА
ГАЛИЦЬКОГО**

РУСИН ЛЮДМИЛА ПЕТРІВНА

УДК: 618.172: 616–055.23–056.5

**ОСОБЛИВОСТІ СТАНОВЛЕННЯ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ У
ДІВЧАТОК–ПІДЛІТКІВ, НАРОДЖЕНИХ З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА**

14. 01. 01 — акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
МОН України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Маляр Василь Андрійович,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
МОН України, завідувач кафедри акушерства та
гінекології медичного факультету

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Булавенко Ольга Василівна
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства та гінекології №2

доктор медичних наук, доцент
Суслікова Лідія Вікторівна
Український державний інститут репродуктології
НМАПО ім. П.Л. Шупика, директор

Захист дисертації відбудеться «_____» _____ 2016 р. о ____ годині на
засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04 у Львівському національному
медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів,
вул. _____ Пекарська,
69).

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Львівського
національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за
адресою: 79010, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий «____» _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент

А.І. Попович

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Одним із найважливіших і актуальних завдань сучасної підліткової гінекології є питання збереження та зміцнення репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків, тобто реалізації їх репродуктивної функції у фертильному віці. Більш ніж у 75% дівчат-підлітків мають різні проблеми зі здоров'ям, які безпосередньо або опосередковано негативно впливають на репродуктивну функцію (І.Б. Вовк, 2009; О.А. Андрієць, 2012; S.C. Roberts at al, 2012). Погіршення репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків веде в майбутньому до низьких можливостей відтворення, що негативно впливає на демографічну ситуацію у країні (Ю.Г. Антипкін і співавт., 2008).

Окремі наукові праці вказують на відхилення у формуванні репродуктивної системи дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла (Н.О. Данкович, 2005).

Згідно з сучасними поглядами, порушення репродуктивної системи жінки значною мірою залежить від змін у гіпоталамо-гіпофізарно-гонадотропній системі в період статевого дозрівання (Я.В. Козарь, 2009; И. А. Тучкіна, 2010; В.В. Подольський, В.В. Тимків, 2014). У структурі даних відхилень важливе місце належить ендокринній патології, зокрема щитоподібній залозі (В.І. Кравченко, 2011; О.Р. Цьоко, В.І. Пирогова, 2013; M. Voas, 2012).

Маловивченим залишається питання впливу функціонального стану щитоподібної залози на формування репродуктивної системи у пубертатному періоді в умовах природної нестачі йоду. І донині немає чітко сформульованих алгоритмів діагностики, послідовність корекції порушень ендокринного гомеостазу у дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, які мешкають у місцевостях з природною нестачею йоду регіону Закарпаття (Ю. Ю. Бобик, 2010).

Доцільним при цьому є проведення більш глибоких наукових досліджень, що дозволить встановити чинники впливу на формування пубертату у дівчат-підлітків та окреслити основні шляхи збереження репродуктивного потенціалу в майбутньому.

Все це обумовлює доцільність проведення досліджень і призводять до удосконалення технології диспансерного спостереження та корекції порушень

репродуктивної функції у дівчаток-підлітків, народжених передчасно або з малою масою тіла у регіонах Закарпаття з різною природною нестачею йоду.

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

Виконані дослідження узгоджуються з державною програмою «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року, схваленою постановою Кабінету Міністрів України №1849 від 27.12.2006 і спільним Наказом МОЗ та НАМН України №372/34 від 01.07.2007 та планом науково–дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ДВНЗ «Ужгородського національного університету» «Репродуктивне здоров'я жінок в умовах екологічного навантаження і природного дефіциту йоду з розробкою альтернативних схем їх профілактики і лікування» (№ державної реєстрації 0103U001831).

Мета дослідження: удосконалення діагностики та корекція патології пубертату, профілактика порушень репродуктивної функції у дівчаток-підлітків, народжених з малою масою тіла в умовах природної нестачі йоду шляхом розробки і впровадження низки лікувально-профілактичних заходів, направлених на забезпечення нормального фізичного і статевого розвитку.

Завдання дослідження. Для вирішення даної мети були поставлені наступні завдання:

1. Дослідити частоту, структуру і основні причини патологічного пубертату у дівчаток-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла в умовах природної нестачі йоду.
2. Визначити основні фактори ризику порушень адаптації в даних умовах у дівчаток в пубертатному періоді з дефіцитом маси тіла при народженні.
3. З'ясувати роль функціонального стану щитоподібної залози в генезі відхилень у становленні репродуктивної системи в пубертатному періоді у дівчаток–підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла.
4. Встановити взаємозв'язок між клінічними, ехографічними, гормональними і біохімічними змінами в організмі у дівчаток, народжених із дефіцитом маси тіла до умов природної нестачі йоду.

5. Розробити і впровадити практичні рекомендації по зниженню частоти і ступеня вираженості порушень репродуктивної функції у дівчаток в періоді пубертату, народжених з дефіцитом маси тіла до умов йодного забезпечення. Дати клінічну оцінку ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Об'єкт дослідження: перебіг пубертатного періоду дівчат-підлітків, народжених в умовах природної нестачі йоду з дефіцитом маси тіла.

Предмет дослідження: рівень гормонів щитоподібної залози та статевих гормонів, рівень медіани йодурії у добовій сечі, ультразвукові характеристики щитоподібної залози, матки, яєчників у дівчат-підлітків, що народилися з дефіцитом маси тіла.

Методи дослідження: анкетні, антропометричні, гормональні, ультразвукові, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Одержано нові відомості про діагностично-прогностичну значимість показника дефіциту маси тіла у дівчаток, народжених в умовах природної нестачі йоду, та його роль у генезі порушень становлення репродуктивної функції і соматичного розвитку.

Вперше доведено, що основним фактором ризику народження дівчаток з низькою масою тіла є йододефіцитні стани у вагітних, обумовлені природною нестачею йоду.

Суттєвою новизною вирізняються одержані дані про особливості статевого і соматичного розвитку у дівчат, народжених з дефіцитом маси тіла, які мешкають у регіонах із різним рівнем природної нестачі йоду.

На основі одержаних результатів запропонована оригінальна концепція надання диференційованої допомоги дівчатам-підліткам, які народилися в умовах природної нестачі йоду з дефіцитом маси тіла.

Отримані результати дозволили уточнити і розширити наявні дані про відхилення у формуванні репродуктивної системи та науково обґрунтувати й удосконалити диференційований підхід до лікувально-профілактичних заходів.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено, що факторами ризику відставання у статевому і соматичному розвитку дівчаток-підлітків у період

пубертату є дефіцит маси тіла при їх народженні матерями в регіоні з природною нестачею йоду. Доведено, що вчасне виявлення та корекція йододефіцитних станів дозволяє зменшити клінічні прояви затримки статевого розвитку. Для покращення діагностики відхилень клінічного перебігу пубертату у дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла при йододефіцитних станах у матері, доцільно використовувати комплекс обов'язкових обстежень, який включає доплерографію і доплерометрію матки, яєчників, щитоподібної залози, оцінку їх функціонального стану та антропометрію.

Розроблено та впроваджено в практику охорони здоров'я алгоритм профілактичних та реабілітаційних заходів у дівчат-підлітків, народжених в умовах природної нестачі йоду з дефіцитом маси тіла.

Основні положення роботи впроваджені у клінічну практику жіночих консультацій м. Ужгород, В.Березнянської, Міжгірської та Перечинської районних лікарень Закарпатської області, репродуктивного центру м. Івано-Франківськ, клініки «Ремеді-Він» м. Вінниця, використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства і гінекології медичного факультету, охорони материнства та дитинства ФПО Ужгородського національного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є науковою працею здобувача. Дисертантом самостійно проаналізовано літературу та здійснено інформаційно-патентний пошук за темою наукового дослідження, а також реалізована концепція наукової роботи. Особисто здобувачем здійснено формування досліджуваних груп, проведене клінічне, антропометричне, ультразвукове та гормональне обстеження дівчат-підлітків. Автором дана інтерпретація доплерометричних, доплерографічних, гормональних і антропометричних результатів.

Дисертант обґрунтував і сформулював мету, завдання, висновки та практичні рекомендації, статистично обробив та проаналізував отримані результати, узагальнив та забезпечив впровадження їх у практику охорони здоров'я. Основні публікації за темою мають пріоритетний характер та опубліковані у фахових журналах, включаючи зарубіжні видання (одна праця), видання, що цитуються у

Scopus, Mudlayn, Publayn, Index Medixus (імпакт-фактор (IP)) – одна праця. Деякі друковані праці виконані в співавторстві.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на Міжнародній науково–практичній конференції ”Фітотерапія: здобутки і перспективи“ до 20–річчя НДІ фітотерапії УжНУ, м. Ужгород, 20–21 квітня 2012 р.); Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Вода і здоров’я людини» до 150–річчя з дня народження В.І. Вернадського (м. Ужгород, 19–20 квітня 2013 р.); Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Актуальні питання збереження здоров’я людини» (м. Ужгород, 11–12 квітня 2014 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перспективні напрямки розвитку сучасної перинатології» до 100–річчя фундатора перинатальної медицини на Буковині проф. Т.В. Борими (м. Чернівці, 16 жовтня 2014 р.); 68–ій підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького складу УжНУ (м. Ужгород, 27 лютого 2014 р.); науковій конференції студентів-медиків з міжнародною участю «Актуальные вопросы медицинской науки» (г. Самарканд, 5 апреля 2014 г, Узбекистан); науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (Київ, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, із них 8 у фахових виданнях, регламентованих ДАК МОН України для публікацій результатів дисертаційних робіт (2 – одноосібні, 1 – у зарубіжному журналі, 1 – включена до міжнародних науково-метричних баз) та 3 – у матеріалах міжнародних конференції в т. ч. 1 – у матеріалах зарубіжної конференції (м. Самарканд, Узбекистан). Видано одну методичну рекомендацію для студентів і викладачів.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 139 сторінках друкованого тексту, з яких 101 сторінка займає основний текст, і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів із викладом власних досліджень, аналізу і узагальненням отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку

використаних літературних джерел (307 найменувань: 210 – кирилицею, 97 – латиницею). Дисертація ілюстрована 11 рисунками і 38 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення мети спостереженням було охоплено 250 дівчат-підлітків, які народилися, росли, розвивалися в регіонах Закарпаття з різним рівнем природної нестачі йоду.

Відповідно до завдань наукового дослідження виділено дві групи: основна група – 150 дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, які були виділені по 50 осіб у три репрезентативні підгрупи, дівчата-підлітки, які постійно мешкають в гірській, передгірській і низинній місцевості з різним ступенем природної нестачі йоду.

Для проведення детальнішого аналізу, на основі наступних клініко-параклінічних і антропометричних даних з дотриманням принципів рандомізації з метою поглибленого обстеження і оцінки розроблених лікувально-профілактичних заходів були виділені дві репрезентативні групи. Перша (основна) – 50 дівчат-підлітків, у яких проводилися лікувально-профілактичні заходи шляхом призначення препарату комплексної дії, до складу якого входить: йодид калію (50 - 60 мкг) природного сполучення, вітаміни А і Д₂, поліненасичені омега–3 жирні кислоти.

Оскільки у дівчат-підлітків, особливо у передгірській та гірській місцевостях у 3,5- 4 рази частіше зустрічаються захворювання кровообігу і анемія, нами у даного контингенту пацієнток призначався ранферон – 12 (курс терапії тривав 1-3 місяці).

Для компенсації гіпотиреозу у дівчат-підлітків, за рекомендаціями ендокринолога призначався L-тироксин (≥ 100 мкг на добу) під контролем рівнів гормонів щитоподібної залози.

Обстеження і спостереження проводилося, після письмової згоди батьків дівчат-підлітків.

Оцінка фізичного і статевого розвитку дівчат-підлітків проводилася за допомогою сучасних лінійних діаграм, розроблених Інститутом охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Ступінь вираженості гірсутизму і тип оволошіння оцінювали за шкалою Феррімана – Голвея (1961), розвиток молочних залоз визначали за допомогою морфограми (Л.Д. Заяц, 1973). Ступінь розвитку вторинних статевих ознак – за уніфікованими градаціями Ma0–4, P0–3, Ax0–3, Me0–3 (G. Holdgrafer, 1995).

Об'єм та структура щитоподібної залози та розвиток статевих органів оцінювали на основі показників ультразвукового сканування, яке проводили на апараті «Toshiba» моделі SAL-38AS. Рівень йоду в сечі визначали церійарсенометричним методом на кафедрі аналітичної хімії УжНУ. Тропні гормони гіпофізу – фолікулостимулюючий (ФСГ), лютенізуючий (ЛГ), тиреотропний (ТТГ), пролактин (ПРЛ), стероїдні гормони яєчників – естрадіол (E_2), прогестерон (П) досліджували в лабораторії «СІНЕВО», а трийодтиронін (Т3), тироксин (Т4) і вільний тироксин (fT4) визначали імуноферментним методом із використанням наборів БАГ (м. Харків).

Статистичний аналіз одержаних результатів проведених клінічних досліджень проводили із застосуванням стандартних програм “Microsoft Excel 5.0” та “Statistica 6.0”.

Результати дослідження та їх обговорення. В ході ретроспективного аналізу анамнезу дівчат-підлітків встановлено, що ускладнена вагітність найбільш часто була у їх матерів, які народжені у гірській місцевості. Так, частота загрози переривання вагітності у жительок гірської місцевості склала 66%, передгірської місцевості – 54,0%, рівнинної – 36%, у групі контролю – 4% ($p < 0,01$). Кровотечі в першій та другій половині вагітності також траплялися частіше у вагітних гірської та передгірської місцевості (відповідно 32% та 24%), проти 4% на рівнинній місцевості ($p < 0,01$), що свідчить про порушення плацентації. Анемія вагітних більше ніж у два рази частіше відзначена у гірській місцевості та у передгірській (44% та 28%), проти 20% на рівнинній місцевості ($p < 0,05$). Між даними показниками у матерів рівнинного регіону та контрольною групою різниці не

виявлено (20% і 22%). Ранній токсикоз та пізній гестоз значно частіше трапляються у матерів третьої підгрупи основної групи ($p < 0,01$). Частота ХПН у вагітних, котрі проживали у гірській і передгірській місцевості становила 42% і 24%, 22% – рівнинна місцевість, проти групи контролю – 0%.

Показники фізичного розвитку тісно пов'язані із внутрішньоутробним розвитком та становленням репродуктивної системи в період пубертату (Л.Ю. Зобіна, 2009; R. Martins, R. Fernandes, 2008). При порівнянні середніх показників довжини тіла дівчат-підлітків кожної з підгруп встановлено, що у пацієнток, які народилися з дефіцитом маси тіла та проживають у гірській місцевості, довжина тіла стоячи склала 158,4 см, сидячи – 118,9 см, довжина стегна – 38,9 см та довжина ноги – 74,6 см, це дещо менше ніж у 1 і 2 підгрупі основної групи та контрольної групи. Так, 1 підгрупа – довжина тіла стоячи становила 171,5 см, сидячи – 127,8 см, довжина стегна – 42,9 см, довжина ноги – 86,5 см; 2 підгрупа: довжина тіла стоячи – 163,2 см, сидячи – 124,6 см, довжина стегна – 41,1 см, довжина ноги – 78,3 см та в контрольній групі відповідно – 172,2 см, 128,6 см, 45,7 см, 87,7 см ($p < 0,01$).

На основі порівняльної комплексної оцінки фізичного розвитку дівчаток-підлітків в основній та контрольній групі встановлено, що у основній групі дисгармонійний розвиток спостерігався у 21% обстежених дівчаток-підлітків, при чому у 2,3% з них – дисгармонійний розвиток був виражений.

Дисгармонійний фізичний розвиток більш характерний для дівчат-підлітків, котрі народилися з дефіцитом маси тіла та проживають у гірській місцевості 11 (22%) та передгірській місцевості 8 (16%). Різко дисгармонійний фізичний розвиток у дівчат-підлітків другої та третьої підгруп основної групи також частіше трапляється порівняно із контрольною групою.

За нашими даними, найчастіше у всіх групах трапляються захворювання органів дихання та травлення. Так, хвороби органів дихання у групі дівчат-підлітків, котрі проживають у гірській місцевості виявлено у 14 (28%), в передгірській – у 12 (24%), а в низинній – у 13 (26%) ($p < 0,05$). У контрольній групі захворювання органів дихання трапляються у два рази рідше, а саме – у 7 (14%). Хвороби органів

травлення у групі дівчат-підлітків, котрі проживають у гірській місцевості – 11 (22%), у передгірській – 10 (20%), низинній – 8 (16%), контрольній групі – 5 (10%) ($p < 0,05$).

В ході нашого дослідження встановлено, що у дівчат-підлітків, котрі народилися з дефіцитом маси тіла, менструації починаються пізніше ніж у їхніх однолітків, народжених із нормальною масою тіла. У дівчат-підлітків, другої та третьої підгруп менархе відзначено значно пізніше ніж у першій підгрупі та контрольній групі: 11–12 років – 13 (26%), 13–14 років – 29 (58%), 26 (52%), проти 11–12 років – 15 (30), 19 (38%), 13–14 років – 28 (56), 29 (58%). Пізнє менархе (≤ 15 років) трапляється частіше у дівчат-підлітків, котрі народилися з дефіцитом маси тіла та проживають у гірській місцевості 11 (22%) та у тих, котрі проживають у передгірській – 8 (16%), відносно низинної місцевості – 6 (12%) та групи контролю – 1 (2%) ($p < 0,01$).

Після менархе менструальний цикл встановився відразу або в найближчі 6 місяців у 21 (42%) дівчини-підлітка 1 підгрупи, 20 (40%) – 2 підгрупи і у 15 (30%) – 3 підгрупи. Тоді як у дівчат-підлітків контрольної групи – більше ніж у половини, тобто 40 (60%). Найтриваліше становлення менструального циклу (протягом 2–3 років) спостерігалось у дівчат-підлітків 3 підгрупи 19 (38%) ($p < 0,05$).

При вивченні тривалості менструального циклу у дівчат-підлітків встановлено, що олігоменорея трапляється в жительок передгірської та гірської місцевості частіше (12% і 18%) відповідно. У дівчат-підлітків контрольної групи даний показник становив 6% ($p < 0,05$).

За нашими даними, в структурі гінекологічної захворюваності у гірській місцевості переважала дисменорея – 36%. Нами відзначено найбільш часте відставання у статевому розвитку дівчаток-підлітків, які народилися з дефіцитом маси тіла, незалежно від регіону. В той же час, запальні захворювання статевих органів найбільш часто траплялися у дівчаток, які народилися з нормальною масою тіла – 44% ($p < 0,05$).

При порівняльній характеристиці основних розмірів тазу у дівчат пубертату різних груп встановлено, що у дівчаток-підлітків, які народилися з дефіцитом маси

тіла в гірській та передгірській місцевості Закарпаття розміри тазу у середньому на 1 – 1,5 см є меншими. Особливо характерним це є для основного розміру *Conjugata externa* (передгірська місцевість – $17,79 \pm 0,13$ см і гірська місцевість – $17,57 \pm 0,18$ см; $p < 0,01$).

Привертає увагу той факт, що у дівчат-підлітків, народжених із дефіцитом маси тіла, які постійно мешкають у гірській та передгірській місцевостях, спостерігається у 100% легка ступень йододефіциту (55–99 мкг/л), а в дівчат-підлітків рівнинної місцевості медіана йодурії становила 101,28 мкг/л, що вказує на нижню межу забезпечення організму мікроелементом йоду.

При об'єктивному обстеженні дівчаток-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, незалежно від регіону проживання спостерігаються клінічні прояви андрогенізації, які найбільш вираженими є у дівчат-підлітків гірської місцевості: акне (62,5%), себорея (28,6%), гіпертрихоз (39,6%), гірсутизм (7,8%).

Як підтверджують наші дослідження, щитоподібна залоза при умові недостатнього поступлення йоду в організм дівчини-підлітка реагує компенсаторним збільшенням в об'ємі. Збільшення щитоподібної залози, частіше спостерігалось в гірському (об'єм щитоподібної залози зростає в 1,4 разу) та передгірському (об'єм щитоподібної залози зростає в 1,2 разу) регіонах ($p < 0,05$).

У дівчаток-підлітків гірського регіону відзначається статистично вірогідна різниця у підвищенні рівнів ТТГ у гірському регіоні до $4,15 \pm 0,13$ мМО/мл, передгірському – $3,18 \pm 0,10$ мМО/мл і низинному – $2,95 \pm 0,08$ мМО/мл при зниженні T_3 відповідно до $1,32 \pm 0,19$ нмоль/л у гірському регіоні, $1,35 \pm 0,32$ нмоль/л – передгірському та до $1,39 \pm 0,15$ нмоль/л – в рівнинній місцевості. Рівень fT_4 відповідно становив $15,9 \pm 0,35$ пкмоль/л; $14,7 \pm 0,21$ пкмоль/л і $14,1 \pm 0,31$ пкмоль/л, що свідчить про існування відносної недостатності тиреоїдних гормонів у дівчат-підлітків в умовах природної нестачі йоду ($p < 0,01$).

За нашими даними, показники ФСГ та ЛГ у дівчат-підлітків із встановленим менструальним циклом, котрі народилися з дефіцитом маси тіла та проживають у гірській та передгірській місцевості, дещо нижчі, ніж у мешканок рівнинної місцевості та в контрольній групі ($4,12 \pm 0,16$ мМО/л і $4,28 \pm 0,07$ мМО/л проти

4,31±0,21 мМО/л і 4,52 ±0,09 мМО/л та 4,13±0,38 мМО/л і 4,21±0,37 мМО/л проти 5,12±0,31 мМО/л і 5,15±0,34 мМО/л). При визначенні рівня пролактину та естрадіолу суттєвої різниці між групами не виявлено. Так, рівень пролактину в першій і другій групах становить 386,33±14,3 мМО/л та 398,16 ±6,1мМО/л, а в третій та контрольній групах – 409,13±6,7 мМО/л та 426,16±8,1 мМО/л, що є дещо меншим. У дівчат-підлітків із встановленим менструальним циклом, котрі народжені з дефіцитом маси тіла та проживають у гірській місцевості, рівень прогестерону в першій (6,92±0,12 Нг/мл) та другій (10,91±0,79 Нг/мл) фазі менструального циклу майже в 2 рази нижчий ніж у групі контролю (12,92±1,01 Нг/мл та 15,12±1,13 Нг/мл). А рівень прогестерону у обстежуваних підлітків передгірської та рівнинної місцевості відрізняється несуттєво (8,35±0,42 Нг/мл та 14,22±0,96 Нг/мл проти 10,62±0,26 Нг/мл та 14,95±1,02 Нг/мл, $p>0,05$).

Аналізуючи ехографічні показники дівчат-підлітків, котрі народилися з дефіцитом маси тіла та проживають у гірській місцевості, можна зробити висновок, що довжина, ширина та товщина матки у дівчат-підлітків гірської місцевості у віковій групі 14 – 18 років майже в 2 рази менша ніж у контрольній групі (3,00±0,47 см, 2,18±1,03 см, 1,82±0,18 см, проти 5,02±0,46 см, 3,98±0,34 см, 3,19±0,41 см). Під час аналізу розмірів яєчників встановлено, що розміри яєчників у дівчат-підлітків, народжених із дефіцитом маси тіла, суттєво менші у порівнянні з групою контролю. Показники довжини, ширини та товщини матки у дівчат-підлітків передгірської території у віковій групі 14 – 18 років суттєво менше ніж показники дівчат-підлітків рівнинної місцевості (3,46± 0,41 см, 3,23 ±0,29 см, 1,96±0,18 см, проти 4,68± 0,51 см, 3,78±0,25 см, 3,10± 0,21 см. Показники у віковій когорті 11–13 років становлять 2,94±0,15см, 2,24±0,17см, 1,89±0,12см, проти 3,54±0,25см, 2,89±0,26см, 2,12±0,11см. Розміри яєчників також дещо відрізняються між обстеженими дівчатами-підлітками основної і контрольної груп. Довжина яєчників у жительок передгірської місцевості – 1,92± 0,18 см у 11–13 р., 2,64± 0,04 см у 14–18 р., товщина – 1,65± 0,12 см, 1,76± 0,03 см, ширина – 1,82± 0,18 см, 2,22± 0,17 см та 2,24± 0,23 см і 2,89± 0,19 см, 1,80± 0,11 см, і 1,98± 0,15 см, 2,14± 0,19 см і 2,24± 0,21 см відповідно .

У дівчат-підлітків, на тлі розроблених і запропонованих лікувально-профілактичних заходів, частота регулярних менструацій склала 26 випадків із 50, що становить 52% і майже відповідає рівню контрольної групи – 28 (56%). Регулярність менструацій у дівчат-підлітків 2 групи (які отримували загальноприйнятту терапію) відзначена у 21 пацієнтки (42%).

Аналіз менструального циклу свідчить, що у дівчат-підлітків 1 групи спостерігається підвищення частоти нормальної тривалості менструального циклу (3–5 днів) – 40 випадків із 50, що становить 80%, що за своїм рівнем майже відповідає контрольній групі. Показники дівчат-підлітків 2 групи становлять 35 (70%), що є на 10% нижчим за показник першої групи. Олігоменорея (менше 2 – 3 днів) трапляється у дівчат-підлітків 1 групи у 8 (16%), 2 групи – 10 (20%), а в контрольній групі – 3 (6%). Поліменорея (7 – 12 днів) у пацієнток 1 групи трапляється значно рідше ніж у дівчат-підлітків 2 групи, а саме – 2 (4%) проти 5 (10%), що є більше ніж у 2 рази, даний показник у контрольній групі, де даний показник становить 3 випадки (6%) ($p < 0,05$).

Розроблені засоби позитивно вплинули на рівень тиреоїдних гормонів, а саме: рівень тиреотропного гормону у дівчат-підлітків 1 групи знизився до $1,29 \pm 0,34$ мМО/мл і наблизився до групи контролю – $1,23 \pm 0,21$ мМО/мл. Показники рівня трийодтироніну та вільного тироксину у дівчат-підлітків 1 групи становлять $2,82 \pm 0,51$ нмоль/л, $2,71 \pm 0,63$ пкмоль/л, що вказує на відсутність гіпотиреозу, ($p > 0,05$).

Окремо слід відмітити, що рівень фолікулостимулюючого гормону у дівчат-підлітків 1 групи становив $4,32 \pm 0,26$ мМО/л, 2 групи – $4,26 \pm 0,07$ мМО/л, а в контрольній групі – $4,48 \pm 0,08$ мМО/л, ($p > 0,05$). Рівні лютенізуючого гормону, пролактину та естрадіолу у дівчат-підлітків 1 групи були дещо вищими, ніж у дівчат-підлітків 2 групи та за своїми показниками наближалися до групи контролю.

Середній показник лютенізуючого гормону 1 групи становив $4,62 \pm 0,25$ мМО/л, 2 групи – $4,48 \pm 0,06$ мМО/л в групі контролю – $5,05 \pm 0,27$ мМО/л; середній рівень пролактину – $398,69 \pm 24,3$ мМО/л, $388,68 \pm 6,1$ мМО/л, $419,18 \pm 13,6$ мМО/л,

середній рівень естрадіолу – $40,56 \pm 1,28$ Нг/мл, $38,25 \pm 0,82$ Нг/мл, $41,18 \pm 0,84$ Нг/мл відповідно.

Рівень прогестерону у дівчат-підлітків 1 групи в першу та другу фазу менструального циклу становив $11,65 \pm 0,41$ Нг/мл і $14,68 \pm 0,33$ Нг/мл; 2 групи – $10,96 \pm 0,33$ Нг/мл і $14,12 \pm 0,45$ Нг/мл; проти групи контролю – $12,14 \pm 0,36$ Нг/мл і $16,22 \pm 0,91$ Нг/мл, ($p < 0,05$).

Наведені вище дані свідчать, що запропоновані лікувально-профілактичні заходи позитивно впливають на зниження частоти дисменореї. Так, у дівчат-підлітків частота болю в животі у 1 групі становила 24%, у 2 групі – 38%, і контрольній групі – 34%. Комплекс лікувально-профілактичних заходів дозволив знизити і частоту передменструального напруження. Відносно рідше спостерігалися: головний біль (1 група – в 6%, 2 група – 18% і контрольна група – 16%); нудота (в 1 групі – 4%, в 2 групі – 8%, в контрольній групі – 4%); порушення апетиту (в 1 групі – 4%, в 2 групі – 4%, в контрольній групі – 4%); підвищена дратівливість (в 1 групі – 6%, в 2 групі – 12%, в контрольній групі – 10%); нагрубання та біль у молочних залозах (в 1 групі – 16%, в 2 групі – 30%, в контрольній групі – 24%).

ВИСНОВКИ

1. Більш ніж у 75% дівчат-підлітків спостерігаються різні відхилення, які сприяють погіршенню репродуктивної функції, що впливає на народжуваність і демографічні показники. Маловивченим залишається питання становлення пубертатного періоду у дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла, особливо при нестачі йоду. Саме тому, подальше удосконалення ранньої діагностики відхилень у репродуктивному здоров'ї та своєчасне проведення лікувально-профілактичних заходів є однією з актуальних проблем підліткової гінекології.

2. У дівчат-підлітків, народжених з низькою масою тіла в регіоні Закарпаття з природною нестачею йоду дисгармонійний розвиток сягає до 22,0%, затримка формування вторинних статевих ознак – 46,0%, пізнє менархе (≥ 15 років) – 24,0%,

тривале становлення менструального циклу (впродовж 2-3 років) – 38,0 %. Розміри тазу (d. spinarum, d. cristarum, d. trochanterica) в середньому зменшені на 1–1,5 см.

3. Провідним фактором ризику патологічного пубертату, особливо в передгірський і гірський місцевості, є висока частота народження малюків із низькою масою тіла (< 1500 г), яка становить відповідно 10% і 46% проти 8% у низинному регіоні Закарпаття. Маса тіла у новонароджених дівчаток від 1500 г до 2000 г між регіонами суттєво не відрізнялась.

4. Основним фактором ризику дезадаптації дівчат-підлітків, котрі народилися з низькою масою тіла є тривала недостатність синтезу тиреоїдних гормонів в організмі на тлі йододефіциту. Встановлена висока частота затримки статевого розвитку і соматичної захворюваності, особливо в передгірський місцевості, де переважали захворювання органів дихання (24,0% і 28,0%) та органів травлення (20,0% і 22,0%). Серед гінекологічної патології в даних регіонах встановлений високий показник порушення менструальної функції у вигляді первинної дисменореї (29,0% і 30,0%) і олігоменореї (12,0% і 18,0%), що в 2–3 рази вище за показники контролю.

5. За наявності йододефіциту легкого ступеня (значення медіани йодурії в межах від 55 мкг/л до 99 мкг/л) на тлі патології ЩЗ спостерігається висока частота затримки статевого розвитку, соматичної патології і порушення оваріально - менструального циклу. У кожної четвертої (24%) дівчинки-підлітка відмічається зниження рівнів ФСГ і ЛГ, особливо в дівчат передгірського і гірського регіонів (ФСГ $4,28 \pm 0,07$ мМО/л і $4,12 \pm 0,16$ мМО/л, ЛГ $4,21 \pm 0,37$ мМО/л і $4,13 \pm 0,38$ мМО/л проти $4,52 \pm 0,09$ мМО/л і $5,15 \pm 0,34$ мМО/л у групі контролю, $p > 0,05$).

6. Запропонований новий підхід до діагностично – терапевтичних заходів дозволив виділити серед дівчат-підлітків групу ризику – це дівчата, народжені з масою < 1500 г, у яких спостерігається дисгармонійний фізичний розвиток та які відносно нормограми мають відмінності на 1–1,5 см за трьома розмірами тазу: d. spinarum, d. cristarum, d. trochanterica. Впровадження розроблених комплексних лікувально–профілактичних заходів дозволило нормалізувати менструальний цикл у 80,0% та знизити частоту поліменореї у 1,1 разу і дисменореї в 1,4 разу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.

1. У практичній діяльності акушера–гінеколога слід враховувати, що дівчата-підлітки, які народилися з дефіцитом маси тіла в умовах природної нестачі йоду, складають групу ризику дисгармонійного розвитку та затримки статевого дозрівання.
2. Для ранньої діагностики та прогнозування порушень репродуктивної функції у дівчаток-підлітків, народжених із малою масою тіла в умовах природної нестачі йоду, доцільно рекомендувати, крім загальних обстежень, визначати обов'язково йодний баланс за показником медіани йодурії та показники рівнів гіпофізарно–тиреоїдних гормонів (ТТГ, ФСТГ і ЛГ).
3. З метою своєчасного виявлення відхилень у фізичному і статевому розвитку необхідно використовувати антропометричні дослідження, визначення індексу маси тіла (ІМТ), морфограми, лінійні діаграми, центильні таблиці.
4. Комплекс лікувально–профілактичних заходів, направлених на збереження репродуктивного здоров'я дівчат–підлітків, народжених з низькою масою тіла, повинен включати:
 - оздоровлення соматичної патології, усунення йододефіциту. З цією метою доцільно використовувати препарат комбінованої дії, до складу якого входить: йодид калію природного сполучення, ретинол, вітамін Д₂ і омега–3 ненасичені жирні кислоти по 1 чайній ложці (1 чайна ложка містить 50–60 мкг йодиду калію) 2 рази на добу при легкому і 3 рази на добу при середньому і важкому ступені йододефіциту;
 - корекцію гіпотироксемії L–тироксинам (≤ 100 мкг на добу) під контролем рівнів ТТГ і fT₄;
 - при встановленні діагнозу анемії додатково призначався ранферон–12 по 15 мг на добу між прийомами їжі тривалістю від 1 до 5 місяців.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Русин Л.П. Фізичний і статевий розвиток дівчат – підлітків, народжених передчасно/ Л.П. Русин, В.А. Маляр, Вол.В. Маляр// Проблеми клінічної педіатрії. – 2013. – №2(20). – С. 27–30. *(Дисертанту належить виконання частини дослідження, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).*
2. Русин Л.П. Репродуктивне здоров'я у дівчат-підлітків пубертату, народжених з дефіцитом маси тіла/ Л.П. Русин, В.А. Маляр, Вол.В. Маляр // Лікарська справа. – 2014. – №12. – С. 69–72. *(Дисертанту належить виконання частини дослідження, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).*
3. Русин Л.П. Особливості ехографічних параметрів матки, яєчників та становлення менструального циклу у дівчат-підлітків, народжених із дефіцитом маси тіла в умовах природної нестачі йоду / Л.П. Русин, В.А. Маляр // Проблеми клінічної педіатрії. – 2014. – № 1 (23). – С. 48–52. *(Дисертанту належить виконання частини дослідження, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).*
4. Русин Л.П. Порівняльний аналіз йодного забезпечення та функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла/Л.П.Русин, В.А. Маляр // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.- 2015. – №1(15). – С.61–63. *(Дисертанту належить виконання частини дослідження, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).*
5. Русин Л.П. Особливості репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків Закарпаття, народжених із дефіцитом маси тіла./ Л.П.Русин // Проблеми клінічної педіатрії. – 2015. – № 4(30) – С. 28–32. *(Дисертанту належить виконання частини дослідження, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).*

6. Русин Л.П. Вплив корегуючої терапії на рівень гонадотропних і статевих гормонів у дівчат-підлітків, народжених із дефіцитом маси тіла / Л.П. Русин // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". 2015. – Вип. 2 (52). – С. 116 – 118. *(Дисертанту належить виконання частини дослідження, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).*
7. Маляр В.А. Особливість формування пубертату у дівчат-підлітків регіону Закарпаття / В.А. Маляр, Л.П. Русин, В.В. Маляр // Матеріали міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Вода і здоров'я людини». – Ужгород: Патент, 2013. – С. 111–112. *(Дисертанту належить виконання частини дослідження, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).*
8. Русын Л.П. Распространенность хронических экстрагенитальных заболеваний у девочек – подростков, рожденных с дефицитом массы тела./ Л.П. Русын, В.А. Маляр, В.В. Маляр //Актуальные вопросы медицинской науки: материалы 68 научной конференции студентов-медиков с международным участием Самарканд Республика Узбекистан, 5 апреля 2014г. – С. – 235–236. *(Дисертанту належить виконання частини дослідження, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).*
9. Русин Л.П. Результаты коррекции менструальной функции дівчат-підлітків, народжених з малою масою тіла в умовах дефіциту йоду./ Л.П. Русин, В.А. Маляр // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2015. – Вип. 2 (36). – С. 221 – 223. *(Дисертанту належить виконання частини дослідження, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).*
10. Маляр В.А. Становлення пубертатного періоду в умовах природної нестачі йоду / В. А. Маляр, Вол. В. Маляр, Л.П. Русин, В.В. Данко // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Фітотерапія: здобутки і перспективи." – Ужгород, 2012. – С. 149–150. *(Дисертанту належить*

виконання частини дослідження, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).

11. Rusyn L.P. Menstrual dysfunction in adolescent girls born with low body weight and its correction according to the conditions of iodine deficiency / L.P. Rusyn, V.V. Malyar, V.A. Malyar // The Pharma Innovation Journal. – 2015. – N 4(6). – P. 25–27. [Електронний ресурс] www.ThePharmaJournal.com *(Дисертанту належить виконання частини дослідження, відбір пацієнтів, статистичне обчислення отриманих результатів).*

АНОТАЦІЯ

Русин Л.П. Особливості становлення пубертатного періоду у дівчаток-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2016.

У дисертаційній роботі приведена оцінка частоти, структури та основних причин порушення репродуктивного здоров'я у періоді пубертату, визначено основні фактори ризику порушень адаптації у дівчаток-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла в умовах природної нестачі йоду.

З'ясовано роль функціонального стану щитоподібної залози в генезі відхилень у становленні репродуктивної системи. Висвітлено взаємозв'язок між клінічними, ехографічними, ендокринними і біохімічними змінами в організмі у дівчаток-підлітків. Встановлена чітка залежність між йодним забезпеченням організму дівчинки-підлітка та секрецією тиреоїдних і стероїдних гормонів.

Запропоновані лікувально-профілактичні заходи впроваджено у практичні рекомендації. Це дозволило знизити частоту дисменореї та соматичної патології у дівчат-підлітків, народжених з дефіцитом маси тіла в умовах природної нестачі йоду.

Ключові слова: дівчата-підлітки, дефіцит маси тіла, природна нестача йоду, щитоподібна залоза, репродуктивна система, період пубертату, тиреоїдні і стероїдні гормони, дисменорея, соматична патологія.

АННОТАЦИЯ.

Русин Л.П. Особенности становления пубертатного периода у девочек-подростков, рожденных с дефицитом массы тела. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2016.

В диссертации произведена оценка частоты, структуры и основных причин патологического пубертата, определены основные факторы риска нарушения адаптации у девочек-подростков, рожденных с дефицитом массы тела в условиях природной нехватки йода.

Выяснена роль функционального состояния щитовидной железы в аспекте нарушений у становлении репродуктивной системы, установлена взаимосвязь между клиническими, эхографическими, эндокринными и биохимическими изменениями в организме девочки-подростка. Установлена четкая зависимость между йодным обеспечением организма девочки-подростка и нормализации секреции тиреоидных и стероидных гормонов.

Разработаны и внедрены в практические рекомендации по снижению частоты и степени выраженности нарушений репродуктивной функции девочек в период пубертата, , рожденных с дефицитом массы тела в условиях природной нехватки йода.

Применение комплексной терапии способствовало достоверному уменьшению дисменореи и соматической патологии у девочек-подростков, рожденных с дефицитом массы тела в условиях природной нехватки йода.

Ключевые слова: девочки-подростки, дефицит массы тела, природная нехватка йода, щитовидная железа, репродуктивная система, период пубертата, тиреоидные и стероидные гормоны, дисменорея, соматическая патология.

ANNOTATION

Rusin L.P. Features of the formation of pubertal period in adolescent girls born with deficiency of body weight. - The manuscript.

Dissertation for a candidate's degree by specialty 14.01.01 - obstetrics and gynecology. - Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2016.

In the dissertation a detailed analysis of frequency, structure and main causes of abnormal puberty, the main risk factors of adaptation disorders in adolescent girls born with deficiency of body weight in the conditions of natural iodine deficiency provides.

The role of thyroid function in the genesis of abnormalities in the development of the reproductive system are found and the relationship between clinical, ultrasound, endocrine and biochemical changes in the body of teenage girls are established. A clear link between iodine providing the body of a teenage girl and normalization of the secretion of thyroid and steroid hormones are found.

The proposed therapeutic and preventive measures contributed credible reduce overall frequency of somatic pathology and dysmenorrhoea in adolescent girls born with deficiency of body weight in the conditions of natural iodine deficiency.

Keywords: teenage girls, deficiency of body weight, lack of natural iodine, thyroid, reproductive system, puberty period , thyroid and steroid hormones, dysmenorrhea, somatic pathology.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДМТ – дефіцит маси тіла
РЗ – репродуктивне здоров'я
ФР – фізичний розвиток

ЗВУР	–	затримка внутрішньоутробного розвитку
ЩЗ	–	щитоподібна залоза
ТТГ	–	тиреотропний гормон
T₃	–	трийодтиронін
T₄	–	тироксин
fT₄	–	вільний тироксин
Пг	–	прогестерон
ІМТ	–	індекс маси тіла
ХФПН	–	хронічна фетоплацентарна недостатність
ІД	–	індекс дозрівання
МФ	–	менструальна функція
ГТС	–	гіпофізарно-тиреоїдна система
ЗМЙ	–	загальна медіана йодурії
ОЩЗ	–	об'єм щитоподібної залози
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ЛГ	–	лютенізуючий гормон
ПРЛ	–	пролактин
Е	–	естрадіол