

Оцінка особливостей перебігу олігоменореї та алгоритм поетапного спостереження і диференційованого підходу до лікувально-профілактичних заходів

Методичні рекомендації

ЗАТВЕРДЖЕНО

на засіданні Вченої ради ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН»,
протокол № 16 від 24.12.2024 р.

Укладачі: В. Диннік, О. Верхошанова, Ю. Волкова, Н. Багацька, Г. Гавенко, А. Дружиніна, О. Шелудько,
С. Новохатська

Установа-розробник: Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН
України»

Перелік скорочень

НОМА	—	індекс інсулінорезистентності
ГГА	—	гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalова вісь
ГГГ	—	гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь
ГГН	—	гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь
ДГЕА-С	—	дегідроепіандростерону сульфат
ДЛП	—	дисліпідемія
E ₂	—	естрадіол
ЗХС	—	загальний холестерин
ІА	—	індекс атерогенності
ІМТ	—	індекс маси тіла
ЛГ	—	лютеїнізувальний гормон
ОМ	—	олігоменорея
ПРЛ	—	пролактин
СПКЯ	—	синдром полікістозних яєчників
ТГ	—	тригліцериди
ФСГ	—	фолікулостимулювальний гормон
ХС ЛПВГ	—	холестерин ліпопротеїнів високої густини
ХС ЛПДНГ	—	ліпопротеїни дуже низької густини
ХС ЛПНГ	—	ліпопротеїни низької густини

Контактна інформація • Corresponding author

Диннік Вікторія Олександрівна, д. мед. н., заст. директора з наукової роботи
<https://orcid.org/0000-0002-7692-1856>
E-mail: viktoriadynnik@gmail.com

Здоров'я населення визначає стан суспільства та держави в цілому, тому вивчення цієї проблеми знаходиться в центрі уваги сучасної медичної науки. Особливо важливі охорона та зміцнення здоров'я дітей і підлітків, оскільки предриспови́зція розвитку багатьох захворювань дорослих лежить саме в дитячо-підлітковому віці.

Менструація — це природна подія та унікальний досвід як для дівчаток, так і жінок репродуктивного віку. Менструальний цикл — це складний, різноманітний процес, який контролюється численними залозами та гормонами, він відтворює механізми біологічного зворотного зв'язку, тобто на діяльність кожної структури й залози впливають функції інших залоз.

Накопичення даних свідчить про те, що характеристики менструального циклу пов'язані з довгостроковими наслідками для здоров'я, імовірно, через механізми, пов'язані з гормональним дисбалансом та метаболічними порушеннями. Довгі та/або нерегулярні цикли асоціюються з підвищеним ризиком розвитку діабету 2 типу, ішемічної хвороби серця, раку яєчників та передчасної смертності.

Менструальні розлади є найпоширенішими гінекологічними проблемами, виникають у 75 % дівчат-підлітків та є основною причиною візитів до гінеколога.

Серед усіх порушень менструального циклу найчастіше трапляється олігоменорея (ОМ). Її поширеність становить від 22 до 48 %, причому при надлишковій масі тіла й ожирінні вона зростає.

Олігоменорея — поширений жіночий репродуктивний розлад, який часто виявляється в підлітковому віці та супроводжується порушенням якості життя, пов'язаного зі здоров'ям. Своєчасна оцінка й клінічна підтримка після встановлення діагнозу можуть запобігти супутнім ускладненням та оптимізувати загальне управління здоров'ям.

Олігоменорею визначають як спонтанні менструації з міжменструальним інтервалом > 90 днів навіть у перший рік існування менструацій та постійним менструальним інтервалом > 45 днів із нормальною тривалістю та кількістю менструальних виділень.

Найбільш значущою причиною нерегулярності менструального циклу є дисрегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної (ГГГ) і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осей. Нині стрес є найбільш значущим чинником, відповідальним за порушення репродуктивної функції. Він є однією з найважливіших проблем здоров'я в XXI столітті. Стрес — це один з елементів виникнення ОМ. Ще більше стрес загострюється у воєнний час. При ОМ, яка виступає в ролі стресора, активується гіпофізарно-надниркова вісь, що призводить до сукупності нейроендокриних і гормональних змін.

Для встановлення регулярних овуляторних менструальних циклів потрібне дозрівання ГГГ-осі, що відбувається неодноразомно з менархе. Із літератур-

них джерел відомо, що олігоменорея часто поєднується з гірсутизмом. На перебіг ОМ впливає наявність коморбідної патології, яка погіршує ситуацію, збільшує кількість ускладнень, робить її небезпечнішою для здоров'я. Коморбідні стани потребують негайного лікування, як і основне захворювання.

Олігоменорея — це порушення менструальної функції, яке може мати довічний вплив. Гіперандрогенія та ановуляція часто супроводжують розлади менструацій і стають підґрунтям для формування резистентності до інсуліну й ожиріння.

Останнім часом з'являється дедалі більше публікацій про те, що стрес є чинником ризику формування розладів менструальної функції. Стрес сильно впливає на репродуктивну систему. Він є чинником, який стимулює ГГН-вісь. Часта дія стресорів спричинює повторну активацію ГГН, порушуючи її роботу, що призводить до несприятливих наслідків для здоров'я. До стрес-залежних порушень менструального циклу належить і ОМ.

Збільшується кількість доказів того, що репродуктивне здоров'я жінки пов'язане з репродуктивними характеристиками попередніх поколінь. Незаперечним фактом є те, що формування мультифакторних захворювань зумовлено участю спадковості та чинників довкілля. Негативний вплив навколишнього середовища, до якого насамперед належать складні соціально-економічні умови, неповноцінне харчування, токсичні речовини, психогенії та інші фізичні й хімічні впливи, може виявитися тригером, який запустить складний механізм реалізації спадкової схильності до різної патології. Дедалі ширше використовують генетичні технології для виявлення хромосомних аберацій.

Методичні рекомендації підготовлені за результатами науково-дослідної роботи «Вивчити механізми формування коморбідної патології в дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції (первинною олігоменореєю і аномальними матковими кровотечами)» (№ держреєстрації 0121U114425, термін виконання 01.2022—12.2023 рр.).

Новизна методичних рекомендацій полягає в тому, що в них на підставі результатів проведеного дослідження вперше представлені дані, які підтверджують наявність серйозних змін у гормональному та метаболічному статусі в дівчат-підлітків з ОМ, що можна розцінювати як вияви стресових навантажень, висвітлено основні тенденції адаптаційних особливостей, принципи їхнього медико-психологічного супроводу.

Ці рекомендації видаються вперше. Вони сприятимуть поліпшенню стану здоров'я, збереженню репродуктивного потенціалу.

Методичні рекомендації призначені для використання в практичній роботі в умовах поліклінік і стаціонарів лікарями (педіатрами, підлітковими терапевтами, психоневрологами, ендокринологами, гінекологами, психологами, лікарями загальної практики/сімейної медицини).

Основна частина

Представлені методичні рекомендації ґрунтуються на даних обстеження 196 дівчаток-підлітків з ОМ, які перебували на лікуванні у відділенні дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу Інституту охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України.

Середній вік дівчаток, які взяли участь у дослідженні, становив $(15,20 \pm 0,11)$ року. Вивчення фізичного розвитку проводили на підставі визначення параметрів росту, маси тіла, обчислення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = m : h^2,$$

де m — маса тіла, кг; h — зріст, м.

Для уточнення характеру змін гормонального профілю визначали в крові базальні рівні лютеїнізувального (ЛГ) і фолікулостимулювального (ФСГ) гормону, пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E_2), тестостерону та кортизолу імуноферментним методом на фотометрі Rayto RT-2100С (Китай) із використанням наборів фірми «Бест Діагностик» (Україна), дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) та 17-гідроксипрогестерону — з використанням наборів фірми ELISA (Німеччина). Визначення вмісту інсуліну проводили з використанням комерційних наборів реагентів фірми DRG Instruments Gmb (Німеччина), глюкози — за допомогою комерційних наборів фірми EKF diagnostic (Німеччина) на аналізаторі Biosen C line (Німеччина). Індекс інсулінорезистентності (НОМА) розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = (G_0 \cdot \text{Ins}_0) : 22,5,$$

де G_0 — рівень глюкози в плазмі крові натще, ммоль/л; Ins_0 — вміст інсуліну в сироватці крові натще, мкО/мл.

Наявність інсулінорезистентності (ІР) у хворих діагностували, НОМА $> 3,5$ у. о. Тяжкість стану напруги визначалася не за абсолютним вмістом кортизолу й інсуліну, а за величиною коефіцієнта напруги, який розраховували як співвідношення кортизолу до інсуліну ($K/\text{Ін}$).

Дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової (ГГА) системи встановлювали за співвідношенням $K/\text{ДГЕА-С}$.

Проводили дослідження ліпідного спектра крові: тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ) із використанням наборів фірми Corma Multi (Польща), β -ліпопротеїни — на фотометрі RM211 (Україна). Розрахунок холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) та дуже низької густини (ХС ЛПДНГ) проводили за формулою W.T. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНГ (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - (0,45 \cdot \text{ТГ}) - \text{ХС ЛПВГ},$$

$$\text{ХС ЛПДНГ (ммоль/л)} = \text{ТГ} \cdot 2,2.$$

При розрахунку інтегрального показника — індексу атерогенності (ІА) використовували формулу А.М. Клімова:

$$\text{ІА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВГ}) : \text{ХС ЛПВГ}.$$

Генеалогічний аналіз виконано в 146 сім'ях дівчат з ОМ віком 12–18 років. Збір родоводів проводили за П. Харпером. Цитогенетичний аналіз — у 37 дівчат з ОМ та 31 здорової дівчинки за стандартною методикою.

1. Характеристика клінічного перебігу та гормонального статусу хворих на ОМ

Проведення комплексного аналізу морфометричного обстеження дівчат із ОМ виявило, що 50,5 % із них мають гармонійний розвиток, 49,5 — дисгармонійний. З'ясування відмінностей залежно від терміну існування захворювання показало, що гармонійний розвиток статистично значущо частіше реєстрували в дівчат з існуванням ОМ до року (57,6 порівняно з 49,2 % у дівчат з існуванням ОМ від 2 до 3 років ($p < 0,05$) і 46,7 % у дівчат з ОМ понад 3 роки ($p < 0,01$)). При зіставленні результатів фізичного розвитку дівчат у досліджуваних групах за ІМТ встановлено, що майже в третині дівчат з ОМ (24,4 %) спостерігалася надлишкова маса тіла та ожиріння, трохи менше, ніж у половини, — вияви гіперандрогенії (45,4 %). Найчастіше це мало місце в хворих із надлишковою масою тіла й ожирінням (60,4 % порівняно з 32,1 % при дефіциті маси тіла ($p < 0,008$) і 42,0 % при фізіологічних параметрах ($p < 0,01$)). У міру збільшення терміну існування ОМ вияви гіперандрогенії значно підсилюються ($p < 0,01-0,0001$).

Установлено значні порушення функціонування гіпофізарно-гонадної і гіпофізарно-надниркової систем.

Аналіз показників вмісту ЛГ і ФСГ у сироватці крові та їхнього співвідношення в обстежених пацієнток дав змогу виявити, що зі збільшенням терміну існування ОМ значно зростає кількість дівчат із підвищеними значеннями ЛГ та коефіцієнта ЛГ/ФСГ. Доведено, що тривале існування ОМ призводить до більш значних відхилень у гормональному забезпеченні, які за характером наближаються до гормонального профілю хворих на синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). З'ясовано, що формування ОМ пов'язане з порушеннями взаємозв'язків гіпофізарно-адреналових і гіпофізарно-гонадних гормонів, не лише відповідальних за встановлення певних ланцюгів регуляції менструальної функції, а й асоційованих із реалізацією стресових подій і виявами дезадаптації.

Щодо ПРЛ — гормону, що забезпечує стрес, то його високий рівень статистично значущо збільшувався зі стажем захворювання ($p < 0,04$). Зниження вмісту цього гормону реєстрували нечасто (у 2–7 % випадків), але останнім часом з'являється дедалі більше публікацій про те, що ПРЛ є метаболічним гормоном, який регулює енергетичний обмін.

Практично всі стероїдні та гонадотропні гормони певною мірою відповідають в організмі дівчинки за реалізацію стресових подій. При з'ясуванні індивідуальних особливостей встановлено, що рівень

таких стероїдних гормонів, як естрадіол, тестостерон, кортизол, 17-гідроксипрогестерон, ДГЕА-С, залежав від терміну існування ОМ. Знижені рівні E_2 , які призводять до менш ефективної регуляції стресової ситуації, найчастіше реєстрували в дівчат із менструальним віком до року, тобто на початку захворювання. Зі збільшенням терміну існування ОМ частка підлітків із низькими значеннями E_2 значно зменшувалася, особливо на 3-й рік захворювання ($p < 0,006$). Рівень тестостерону та індекс вільного тестостерону, співвідношення тестостерон/ E_2 у дівчаток з ОМ статистично значущо зростали зі збільшенням менструального віку, тобто з продовженням існування ОМ. Концентрація кортизолу, навпаки, зі зростанням стажу захворювання зменшувалася, а ДГЕА-С — збільшувалося, що може свідчити про захисну реакцію у відповідь на тривожний стан, пов'язаний з відсутністю менструацій.

Величина співвідношення кортизол/ДГЕА-С — маркер ендокринного розладу статистично значущо знижувалася зі збільшенням менструального віку, тобто на початку захворювання стресова реакція на порушення менструальної функції була досить виразна і свідчила про дисоціацію продукції кортизолу та ДГЕА-С, що може спричинити розвиток психопатологічного розладу. Зі збільшенням тривалості захворювання реакція на порушення менструальної функції нівелюється і стає стабільною.

Збільшення рівня андрогенів та їхньої біодоступності в дівчат зі стажем захворювання знижує синтез естрогенів, підтримує ановуляцію і свідчить про схильність цієї когорти хворих до формування СПКЯ.

Порушення регуляції наднирників і статевих гормонів пов'язані з підсиленням тривоги та депресії. Вважається, що гормони осей ГГА і ГПГ (кортизол і тестостерон відповідно) пригнічують або обернено пропорційно залежать один від одного. До статевого дозрівання ці дві системи вважаються конкурентоспроможними. Проте в підлітковому віці вони функціонують у тандемі для забезпечення належного гомеостазу. Доказами на користь гіпотези сполучення є тісні позитивні кореляційні зв'язки між кортизолом і тестостероном ($r = 0,31$; $p < 0,001$), а також між ДГЕА-С і кортизолом ($r = 0,46$; $p < 0,000$) та між вільним тестостероном і ДГЕА-С ($r = 0,44$; $p < 0,0005$). Співвідношення кортизол/ДГЕА-С найточніше відображує ступінь «функціональної» гіперкортизолемії, зі збільшенням терміну існування захворювання цей коефіцієнт знижується. Збільшення синтезу ДГЕА-С може свідчити про те, що ДГЕА-С виконує захисну роль щодо ефектів нейротоксичності глюкокортикоїдів.

2. Особливості метаболічних змін у дівчат-підлітків з ОМ

Розлади менструального циклу пов'язані з високим ризиком порушень рівнів вуглеводів і ліпідів. Визначення вуглеводного та ліпідного профілю у

хворих дівчат з ОМ дало змогу виявити осіб із ризиком передчасного атеросклерозу, формування метаболічного синдрому та СПКЯ.

Отримані дані свідчать, що у 44,4 % хворих на ОМ формується інсулінорезистентність, причому в 20,4 % дівчат показники індексу НОМА перевищували 90 перцентилів. Гіперінсулінемію виявили в 45 % підлітків, а в 18,9 % рівень інсуліну в крові був > 90 перцентилів.

У 43,9 % хворих на ОМ виявляють дисліпідемії (ДЛП). Майже в третини (25,9 %) обстежених дівчат зареєстровано підвищення вмісту ЗХС, у 18,1 % — ТГ та ХС ЛПНГ, у 16,1 % — ІА та рівень ХС ЛПВГ знижувалися. Це свідчить про атерогенні зміни в ліпідному профілі хворих на ОМ, які наростали зі збільшенням терміну існування захворювання.

Найпоширенішими виявилися змішані ДЛП, які характеризувалися підвищеним рівнем ХС ЛПНГ, ТГ, ЗХС, ізольоване зниження вмісту ХС ЛПВГ зареєстрували в поодиноких випадках. Вважається, що підвищення рівня ХС ЛПНГ є основним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань. У дівчат з ОМ рівень ХС ЛПНГ у 3,5–5,8 разу збільшувався відповідно до терміну існування захворювання ($p < 0,05–0,01$).

3. Рівень забезпеченості вітаміном D хворих на ОМ

Аналіз частоти відхилень показників статусу вітаміну D при ОМ виявив, що недостатній рівень або дефіцит цього вітаміну мала більшість пацієнтів (83,3 %). Дефіцит вітаміну D спостерігався у 42,0 % дівчат, недостатній рівень — у 42,3 %, оптимальний рівень — у 17,3 %.

Середні показники вітаміну D у пацієток з ОМ становили ($22,43 \pm 1,21$) нг/мл (міжквартильний діапазон — від 16,11 до 27,17 нг/мл), що вважається недостатнім рівнем.

Недостатні та дефіцитні стани вітаміну D реєстрували з однаковою частотою як серед молодших, так і серед старших дівчат. Оптимальні значення вітаміну D мали тенденцію до збільшення в дітей віком 11–14 років. У підлітків із раннім менархе рівень вітаміну D становив у середньому ($13,46 \pm 3,14$) нг/мл, що було статистично значуще нижче, ніж у дівчат із дебютом менструальної функції з 12 до 15 років ($22,8 \pm 1,22$) нг/мл; $p < 0,02$). Аналогічну залежність відзначено і щодо рівня статевого дозрівання. При статевому розвитку, який відповідав календарному віку дівчинки, статус вітаміну D був значно вищим, ніж у підлітків з випередженням статевого дозрівання.

4. Характеристика адаптаційних можливостей

Визначення впливу кортизолу та інсуліну на адаптаційні можливості дівчат-підлітків з ОМ виявило, що найінформативнішим є їхнє співвідношення.

Індивідуальний аналіз виявив, що у 48–68 % підлітків величина співвідношення кортизол/інсу-

лін (індексу напруги) була в межах нормативних значень. Знаходження цього співвідношення в проміжній зоні може свідчити про компенсований стан. Зниження величини цього коефіцієнта зареєстрували в 30–40 % пацієток, підвищення — у незначної частини хворих. Установлено, що при виникненні ОМ у перший рік існування менструацій не реєструють високого значення індексу напруги, яке свідчить про зниження резервів компенсаторних можливостей організму та порушення енергозабезпечення адаптаційних процесів. Зі збільшенням терміну існування ОМ з'являються ознаки виснаження, тобто неадекватної реакції організму на хронізацію процесу. З'ясовано, що адаптивні реакції за індексом напруги залежали від фізичного розвитку пацієток. Відхилення фізіологічного реагування за рахунок нестійкості або виснаження адаптаційних резервів значно частіше відбувається в дівчат із дефіцитом і надмірною масою тіла та статистично значущо зменшуються в підлітків із фізіологічним ІМТ.

Напруженість компенсаторних реакцій впливає на метаболічні процеси. При порушеннях індексу напруги відбуваються значні зміни ліпідного спектра у бік його атерогенних зсувів, а також статистично значущо збільшується частка підлітків з інсулінорезистентністю.

5. Характеристика чинників середовища та спадковості в сім'ях дівчат з ОМ і здорових дівчат

Проведення клініко-генеалогічного аналізу дало змогу визначити, що в сім'ях дівчат з ОМ значно частіше, ніж у сім'ях дівчат без порушень менструальної функції, реєстрували патологічні вагітності і пологи у матерів, шкідливі звички матерів до настання та під час вагітності, стрес у батьків під час вагітності та особливо в матерів під час вагітності, штучне вигодування дівчинки, зростання дівчинки в неповній та деструктивній сім'ї, унаслідок чого спостерігали стрес у дівчинки в навчальному закладі та сім'ї, нераціональне харчування (зловживання фастфудом, солодкими газованими напоями) та травмування дівчинки.

Установлено спадкову схильність до репродуктивних порушень більше ніж у третини сімей дівчат з ОМ (32,9 %), до гінекологічних запальних хвороб — у 55,5 % обстежених сімей. Для ранішого виявлення у дівчат розладів менструальної функції проведено розрахунок прогностичної значущості чинників середовища й спадковості. Найбільш значущими негативними чинниками виявилися: обтяжена спадковість за репродуктивними порушеннями та запальними гінекологічними хворобами, загроза переривання вагітності, патологічні пологи, тривале користування дівчиною інтернетом і гаджетами (6–10 год на добу та більше), шкідливі звички матері до настання вагітності (куріння), штучне вигодування дівчин-

ки та зростання дівчинки в деструктивній (конфліктній) сім'ї.

З'ясовано, що при ОМ в 2,5 рази частіше, ніж у популяції, реєструють хромосомні аберації, переважно за рахунок переважання мутацій хроматидного та геномного типів.

Усе наведене вище свідчить про те, що природа ОМ має складний патогенез під впливом багатьох чинників, а лікування має передбачати використання широкого спектра консервативних методів. Основна мета лікування — це поліпшення гормонального та метаболічного статусу, профілактика майбутніх супутніх ускладнень і вирішення проблем якості життя. Терапевтичне втручання має бути індивідуальним і тривалим.

6. Алгоритм поетапного спостереження та диференційованого підходу до лікувально-профілактичних заходів у дівчат-підлітків з ОМ

Раніше рутинне лікуванням ОМ було зосереджено на оральних контрацептивах, особливо за кордоном. Їх вважають терапією першої лінії. Однак не всім пацієткам оральні контрацептиви допомагають через побічні ефекти й небажані реакції. Останніми роками дедалі більше уваги приділяють негормональним методам лікування. Деякі з них націлені на метаболічний стан, який тісно пов'язаний із патогенезом ОМ і може виявитися вкрай згубним для пацієнтів у майбутньому. Метформін є препаратом, який найчастіше використовують для лікування інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу і найретельніше вивченим інсулінознижувальним засобом. Він схвалений FDA для лікування цукрового діабету 2 типу в дітей віком > 10 років. Бігуанід підвищує чутливість до інсуліну в печінці, пригнічуючи вироблення глюкози в печінці та м'язах, сприяє досягненню регулярних менструальних циклів, поліпшує настрій. Він ефективний, безпечний і недорогий, а також здатний знижувати ризик серцево-судинних подій і смерті. Підвищення чутливості до інсуліну, пов'язане з поліпшенням частоти менструацій, дає змогу припустити, що препарати, націлені на метаболізм глюкози та контроль маси тіла, позитивно впливають на регуляцію менструального циклу, особливо в дівчат із надлишковою масою тіла. Дозування — від 500 до 2000 мг/добу.

Спіронолактон, антагоніст альдостерону та діуретик з антиандрогенними властивостями, зазвичай використовують у підлітків з ОМ для лікування підвищеного рівня андрогенів (він блокує андрогенні рецептори) та клінічних виявів шкірної дермопатії. Рекомендована доза становить 50–100 мг/добу за 1–2 прийоми.

Ефективним лікуванням, альтернативним гормонотерапії, вважають поєднання антиандрогенів, таких як спіронолактон, і метформіну. Комбінація

метформіну та спіронолактону показала добрий ефект щодо нормалізації частоти менструацій порівняно з монотерапією метформіном або спіронолактоном протягом 12–18 міс.

Додавання до терапії вітаміну D пов'язане зі значним зниженням загального тестостерону, гірсутизму, а також збільшенням загальної антиоксидантної здатності та підвищенням чутливості до інсуліну. Його прийом може бути корисним для розвитку фолікулів і регуляції менструального циклу та значно впливає на поліпшення загального здоров'я, а також на вияви депресії, тривожності й стресу.

Важливим аспектом лікування, який набуває дедалі більшої поширеності, є призначення мікронутрієнтів (антиоксидантів, вітамінів групи B, зокрема фолієвої кислоти, C, E, PP), фітоестрогенів, лікарських рослин. Є публікації щодо ефективного додаткового призначення такої добавки, як піколінат хрому, у підлітковому віці. Хром у поєднанні з піколіновою кислотою для поліпшення всмоктування в кишечнику відіграє важливу роль у регуляції гомеостазу глюкози та інсуліну. Головна функція цього мінералу — регулювати рівень глюкози в крові. Він не збільшує вмісту інсуліну, але підсилює ефективність будь-якого інсуліну. Збільшуючи толерантність до глюкози, він може підвищити енергопотенціал та підсилити витривалість. Мінерал активно бореться із дратівливістю і стомлюваністю.

Використання фітоестрогенів може підсилити роботу ГГГ-осі та сприяє взаємодії з рецепторами естрогенів. Різні частини рослин багаті на поліфенольні сполуки (ізофлавоноїди і флавоноїди) та інші складники, які корисні для репродуктивного здоров'я. Екстракт плодів граната поліпшує сироваткові рівні статевих гормонів (знижує тестостерон) і ліпідний профіль. При прийомі сиропу ромашки (5 мл, двічі на день) спостерігали зниження рівня пролактину через 4 тиж порівняно із групою плацебо. Фітоестрогенні сполуки червоної конюшини, які містять мінерали (P, Mg, Cr, K, Ca, Na і Fe), стимулюють вироблення гормонів у жіночому організмі. Кориця активує фермент глікогенсинтазу та пригнічує активність глікогенсинтази-кінази 3b (GSK3b), що підвищує засвоєння глюкози. Кориця також індукує фермент кіназу інсулінового рецептора та пригнічує дефосфорилування рецептора інсуліну. Усі ці ефекти спричинюють зниження резистентності до інсуліну. Поліпшують несприятливі наслідки інсулінорезистентності за рахунок зниження рівня ліпідів та глюкози в крові корінь солодки й настоянка женьшеню. Традиційно *Vitex agnus castus* (вид сімейства вербенових) використовували для полегшення менструальних проблем. Флавоноїди цієї рослини, збільшуючи вивільнення оксиду азоту та циклічного гуанозинмонофосфату з ендотелію судин, збільшують кровотік в ендометрії, а його ізофлавоноїди знижують вивільнення гормонів пролактину та ФСГ, впливаючи на

ГГГ-вісь. Завдяки наявності різних сполук, таких як поліфеноли з великою кількістю біологічних активностей, ці рослини ефективні для профілактики та лікування порушень менструальної функції.

З огляду на результати наших досліджень і зареєстровані відхилення фізичного, статевого розвитку, гормонального та метаболічного статусу в дівчат з ОМ алгоритм надання медичної допомоги має передбачати поєднання фармакологічних препаратів та змін способу життя (дієтичні зміни, фізичні вправи). Є докази того, що зниження маси тіла, якого досягають за допомогою корекції дієти та способу життя, може допомогти відновити регулярність менструального циклу в підлітків.

З огляду на профілактичну направленість роботи служби дитячої гінекології розроблено стратегію диференційованого підходу до профілактичних та лікувальних заходів.

На етапі сімейного лікаря, педіатра:

- моніторинг стану здоров'я, зокрема фізичного й статевого розвитку, менструальний анамнез для виділення груп ризику щодо можливого формування порушень менструального циклу;
- профілактика та лікування дитячих інфекцій, нервових і психічних порушень, захворювань органів дихання, травлення, нирок, крові;
- боротьба зі шкідливими звичками, формування цінностей щодо збереження репродуктивного потенціалу;
- збалансоване харчування, достатня фізична активність;
- нівелювання стресових ситуацій;
- санітарно-просвітницька робота з батьками та дівчатами щодо особливостей фізичного й статевого дозрівання сучасних дівчат, термінів становлення менструальної функції;
- заохочення проведення самоконтролю регулярності менструальної функції — ведення менструального календаря для своєчасного виявлення порушень менструальної функції.

На наступному етапі (за наявності порушення менструальної функції):

- медико-генетичне консультування для виявлення несприятливих чинників середовища та спадковості й стану хромосомного апарату;
- консультація психолога, психіатра для формування методів психотерапевтичного втручання;
- нормалізація харчової поведінки;
- упорядкування фізичних навантажень;
- вітамінотерапія (фолієва кислота, вітамін D);
- фізіотерапевтичні методи лікування, в основі механізму лікувальної дії яких лежить рефлекторна відповідь організму, яка реалізується через нейрогуморальні шляхи з активацією біохімічних і біофізичних процесів в організмі (комірець за Шербаком, електрофорез сірчанокисло-го магнію на ділянки верхніх шийних симпатичних гангліїв, електрофорез і фонофорез віта-

- міну Е на низ живота, акупунктура та електропунктура на біологічно активні точки шкіри);
- з'ясування і корекція гормонально-метаболических відхилень, виявів гіперандрогенії для запобігання метаболічним, ендокринним, психічним, серцево-судинним ускладненням (метформін, спіронолактон, ліпоєва кислота, рослинні препарати);
 - при тяжкому перебігу та неефективності негормональної терапії проводять гормонотерапію з використанням монофазних низькодозованих естроген-гестагенних препаратів за схемою або чистих гестагенів;
 - підтримувальна негормональна терапія з використанням рослинних препаратів і добавок для подальшої регуляції менструального циклу.

Отже, необхідно формувати індивідуальні програми терапевтичного втручання і медико-психологічного супроводу дівчат з ОМ. Використання антиандрогенів у поєднанні з метформіном може бути ефективним альтернативним методом лікування. Комбіновані варіанти терапії, направлені на різні вияви перебігу, є багатообіцяючими щодо відновлення регулярності менструацій і запобігання формуванню ускладнень, пов'язаних у майбутньому з виникненням серцево-судинних, ендокринних і психічних захворювань та навіть онкопатології. На особливу увагу заслуговують дівчата з тривалим перебігом ОМ, оскільки вона може прогресувати і в подальшому трансформуватися у вторинну аменорею та СПКЯ. Після тривалого (протягом 4–6 міс) неефективного негормонального лікування таким хворим слід призначати гормонотерапію для запобігання прогресуванню ОМ.

Висновки

При обстеженні дітей із розладом менструальної функції за типом олігоменореї існує необхідність визначати не лише особливості гонадотропних і статевих гормонів, а й стероїдних гормонів кори надниркових залоз — гормонів стресу та їхнього співвідношення, як біомаркерів стресу та індикаторів функціонування системи ГГА.

Розлади менструальної функції за типом ОМ супроводжуються порушеннями регуляції функції гіпофізарно-адреналової та гіпофізарно-гонадної осей. У відповідь на хронічний стрес активується гіпофізарно-адреналова система, що призводить до дискоординації діяльності вироблення адреналових і гонадних гормонів.

За результатами дослідження визначено, що у 44,4 % хворих на ОМ формується інсулінорезистентність, причому в 20,4 % дівчат показники індексу НОМА перевищували 90 перцентилів. У 43,9 % хворих виявлено ДЛП атерогенної спрямованості. Причому всі ці явища наростали зі збільшенням існування захворювання.

Визначення адаптаційних можливостей за індексом напруги виявило, що лише в половини дівчат цей індекс був у межах фізіологічних значень. У решти зареєстровано його відхилення, що свідчить про нестійкість захисних механізмів або навіть про їхнє виснаження та зниження рівня резервів.

Отже, лікування хворих на ОМ — складний багатоетапний процес. Тактика лікування визначається клінічним перебігом, наявністю коморбідної патології, гормонально-метаболическим статусом, реакцією на стресове навантаження, особливостями психологічного стану та генетичною складовою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Багацька НВ, Диннік ВО, Дружиніна АЄ. Екзогенні та ендогенні чинники в сім'ях дівчат з різною масою тіла при олігоменореї. *Педіатрія*. 2021;4(162):306-310. doi: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-306-310.
2. Диннік ВО, Диннік ОО, Гавенко ГО, Верхошанова ОГ. Оцінка адаптаційно-компенсаторних можливостей дівчат з розладами менструальної функції. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2023;4(132):56-61. doi: 10.15574/SP.2023.132.56.
3. Диннік ВО, Диннік ОО, Гавенко ГО, Волкова ЮВ, Верхошанова ОГ. Гормональні профілі дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу і коморбідною патологією. *Здоров'я дитини*. 2023;5:16-22. doi: 10.22141/2224-0551.18.5.2023.1611.
4. Диннік ВО, Диннік ОО, Дружиніна АЄ. Зв'язок між рівнем вітаміну D і гормональним статусом дівчаток-підлітків з олігоменореєю. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;6(62):59-63. doi: 10.18370/2309-4117.2021.62.59-62.
5. Attia GM, Alharbi OA, Aljohani RM. The Impact of Irregular Menstruation on Health: A Review of the Literature. *Cureus*. 2023 Nov 20;15(11):e49146. doi: 10.7759/cureus.49146. PMID: 38130524; PMCID: PMC10733621.
6. Baggio S, Rossana DP, Zaffagnini S, Fino S, Raffaelli R, Franchi M. Functional and endocrine-metabolic oligomenorrhea: proposal of a new diagnostic assessment tool for differential diagnosis in adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Feb 25;32(2):135-142. doi: 10.1515/jpem-2018-0351.
7. Bakhshalizadeh S, Afkhami F, Bell KM, et al. Diverse genetic causes of amenorrhea in an ethnically homogeneous cohort and an evolving approach to diagnosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2024 Jun 1;587:112212. doi: 10.1016/j.mce.2024.112212. PMID: 38521400.
8. Dynnik VO, Dynnik OO, Druzhinina AE. Role of vitamin D in the formation of abnormal pubertal uterine bleeding in the pubertal period. *Медичні перспективи*. 2022;27(3):90-96. doi: 10.26641/2307-0404.2022.3.265940.
9. Gandotra N, Mahajan N. To study the menstrual pattern and various menstrual problems among adolescent girls. *Int J Clin Obstet Gynaecol*. 2020;4(4):227-229. doi: 10.33545/gynae.2020.v4.i4d.650.
10. Gumeniuk O, et al. Endocrine and menstrual disorders in adolescent girls: clinical parallels. *Endocrine Abstracts*. 2019;63:P326. doi: 10.1530/endoabs.63.P326.
11. Indirani K, Premagowri Balakrishnan. An Exclusive Review on Menstrual Problems. *Indian Journal of Research in Food Science and Nutrition*. 2022. 9(1). doi: 10.15613/fjirfn/2022/v9i1/212404. <https://www.informaticsjournals.co.in/index.php/fjirfn/article/view/36843>.
12. Marilou Poitras, Fatima Shearзад, Aliya F. Qureshi, Cassandra Blackburn, Hélène Plamondon, Bloody stressed! A systematic review of the associations between adulthood psychological stress and menstrual cycle irregularity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024 Aug;163:105784. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105784.
13. Nash R, Johnson CE, Harris HR, et al. Race Differences in the Associations between Menstrual Cycle Characteristics and Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 Aug 2;31(8):1610-1620. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0115. PMID: 35654411; PMCID: PMC9711941.
14. Odongo E, Byamugisha J, Ajeani J, Mukisa J. Prevalence and effects of menstrual disorders on quality of life of female undergraduate students in Makerere University College of

- health sciences, a cross sectional survey. BMC Womens Health. 2023 Mar 30;23(1):152. doi: 10.1186/s12905-023-02290-7.
15. Wang Y, Stuart JJ, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of cardiovascular disease. JAMA Netw Open. 2022.5(10):e2238513.

- doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38513.
16. Wang YX, Shan Z, Arvizu M, et al. Associations of menstrual cycle characteristics across the reproductive life span and life-style factors with risk of type 2 diabetes. JAMA Netw Open. 2020. 3(12):e2027928. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27928.

Додаток 1

Чинники прогнозування порушень менструальної функції в дівчат-підлітків

Ознака	Наявність ознаки	Прогностичний коефіцієнт	Інформативність ознаки
Обтяжена спадковість за репродуктивними порушеннями	Є	+8,6	1,45
	Немає	-1,5	
Обтяжена спадковість за незапальними гінекологічними хворобами	Є	+4,9	1,43
	Немає	-2,7	
Шкідливі звички матері до настання вагітності (куріння)	Є	+2,7	0,56
	Немає	-19,7	
Стрес у матері до та протягом вагітності	Є	+3,3	0,37
	Немає	-0,9	
Патологічний перебіг вагітності	Є	+2,4	0,38
	Немає	-1,4	
Загроза переривання вагітності	Є	+10,8	1,48
	Немає	-1,3	
Патологічні пологи	Є	+12,3	2,53
	Немає	-1,9	
Штучне вигодовування дівчинки	Є	+3,7	0,63
	Немає	-1,5	
Неповна сім'я	Є	+3,1	0,32
	Немає	-0,9	
Деструктивна сім'я	Є	+8,5	0,62
	Немає	-0,6	
Стрес у дівчинки вдома та в навчальному закладі	Є	+0,8	0,31
	Немає	-3,2	
Надлишкове харчування дівчинки	Є	+6,9	0,32
	Немає	-0,4	
Тривале користування Інтернетом і гаджетами (6–10 год на добу та більше)	Є	+2,6	2,21
	Немає	-8,6	

У дівчинки підсумовують прогностичні показники. При досягненні певної порогової суми (+13) пацієнтку можна віднести до групи підвищеного ризику щодо формування олігоменореї.

Додаток 2

Характер появи вторинних статевих ознак і менструальної функції

Менструальний цикл

- Перша менструація, вік.
- Міжменструальний проміжок від початку однієї менструації до іншої, дні: а) < 20; б) 21–45; в) > 45.
- Тривалість менструації, дні: а) < 2; б) 2–7; в) > 8 днів.
- Хворобливі менструації: а) так; б) ні.
- Біль (підкреслити): а) легкий; б) помірний; в) тяжкий.
- Надлишкове волосся на тілі: а) так; б) ні.

- Підліткові висипання на обличчі, тулубі: а) так; б) ні.

Поява вторинних статевих ознак

- Молочна залоза, вік.
- Лобкове оволосіння, вік.
- Пахвове оволосіння, вік.

Послідовність появи вторинних статевих ознак

- З молочної залози: а) так; б) ні.
- З лобкового оволосіння: а) так; б) ні.
- Одночасно (молочна залоза і лобкове оволосіння): а) так; б) ні.