

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК’ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

БУТІНА ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА

УДК 618.145-007.61+618.14-006.36:618.175]-037-084-085

**ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ В
МЕНОПАУЗІ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ
РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Донецькому національному медичному університеті МОЗ України (м. Лиман)

Науковий консультант доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Татарчук Тетяна Феофанівна**
Державна установа “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України” (м. Київ), завідувач відділення ендокринної гінекології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України
Камінський В’ячеслав Володимирович,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології

доктор медичних наук, професор
Венцківська Ірина Борисівна,
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України (м. Київ), професор кафедри акушерства і гінекології №1

доктор медичних наук, професор,
Яроцький Микола Євгенійвич,
Академічний медичний центр (м. Київ), науково-медичний керівник центру

Захист відбудеться “ 31 ” жовтня 2018 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України” (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Державної установи “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України” (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий “ 04 ” грудня 2018 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

Л.В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Актуальність проблеми порушень в менопаузі пов'язана з тим, що в усьому світі, зокрема у Європі, збільшується швидкими темпами кількість жінок, які досягли менопаузи. На сьогодні 10% світової популяції складають жінки клімактеричного віку, кількість яких щороку збільшується на 25 млн. За даними світової статистики з охорони здоров'я, до 2020 року очікується збільшення цього показника до 47 млн. Одночасно прогнозується, що до 2030 року кількість жінок, старших 50-ти років, буде складати 1,2 млрд. (В.І. Пірогова, 2008, Т.Ф. Татарчук, 2016). Від того, яким буде перебіг клімактеричного періоду, залежить не тільки самопочуття жінки, яке визначає стан фізичного та психічного комфорту, але і працездатність жінки, можливість виконувати різні соціальні функції.

Частота клімактеричного синдрому (КС) у більшості визначається особливостями досліджуваної популяції жінок і, за даними різних авторів, коливається у межах від 40 до 80% (Т.Ф. Татарчук, 2010). У середньому частота КС складає 26-48%, частота розладів психоемоційної сфери - 78,4% (Т.Ф. Татарчук, 2016).

Лікування цих порушень призначають після їх виникнення і використовують замісну гормональну терапію естрагенними препаратами. Але жінкам з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (ГППРС), до яких належать лейоміома матки та гіперплазія ендометрія, призначення естрагенних препаратів протипоказано, бо може спричинити активацію проліферативних процесів. Клінічна частота лейоміоми матки складає від 20 до 50%, а за даними морфологічних досліджень матки (видалених за різних причин) – 75-80% (Т.Ф. Татарчук, 2010). У структурі гінекологічних захворювань гіперпластичні процеси ендометрію зустрічаються з частотою 15-50%, переважно у пацієток пізнього репродуктивного і перименопаузального періоду (С.А. Леваков, 2014). Частота виявлення гіперплазії ендометрія у хворих у пременопаузальному періоді зростає до 60-70% (Э.Н Попов, 2010). З настанням пери- і постменопаузи гіперпластичні процеси ендометрія приблизно в 50% випадків прогресують у злоякісну патологію (Т.Ф. Татарчук, 2014). Тому, на наш погляд, дуже важливо у жінок цієї групи передбачити імовірність розвитку порушень у менопаузі, щоб спочатку провести корекцію гіперпроліферативних процесів, а далі, при необхідності, проводити лікування клімактеричних порушень.

Перспективним є формування на підставі прогнозування групи ризику з розвитку нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ), розроблення та застосування у цих пацієток методу профілактики розвитку НВПМ ще задовго до періоду настання менопаузи. Це дозволить підготувати жінку до цього періоду й допоможе їй поступово увійти в менопаузу без тих дисгормональних розладів, які формують передумови для розвитку порушень у менопаузі.

Не існує чітких критеріїв відбору жінок з ГППРС для консервативного ведення чи застосування оперативного втручання, визначення об'єму та методу

операції залежно від віку жінки. Немає чітких рекомендацій для подальшої реабілітації цих жінок і профілактики НВПМ та ускладнень, які виникають після хірургічної корекції ГППРС у жінок в період менопаузи.

Отже, проведений аналіз свідчить про те, що необхідно розробити сучасну патогенетично обґрунтовану систему прогнозування, профілактики та лікування НВПМ у жінок з ГППРС, яка би допомагала чітко орієнтуватися у виборі тактики ведення жінки в період менопаузи в залежності від супутньої генітальної і екстрагенітальної патології. А для цього необхідно встановити, які порушення гомеостазу спричиняють у жінок в період менопаузи розвиток порушень на фоні естрогенного дефіциту. Адже ці порушення виникають не у всіх жінок. Які ж системи спрацьовують у тих жінок, в яких порушень в менопаузі не виникає.

Тому ми вважаємо перспективним у плані оптимізації допомоги жіночому населенню розробити нові лікувально-профілактичні технології, які будуть доступні для застосування у більшості лікувальних закладів. Якщо дослідити у жінок з ГППРС у період менопаузи показники адаптаційної та імунної системи, це дозволить знайти провідні ланки патогенезу розвитку НВПМ і на їх підставі розробити патогенетично обґрунтовану систему профілактики та лікування порушень у період менопаузи у жінок з ГППРС. Це дасть можливість створити єдину послідовну систему прогнозування, профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС і таким чином проводити індивідуальне прогнозування розвитку порушень у менопаузі відповідно до факторів ризику, проводити їх своєчасну профілактику і ефективне лікування, що знизить частоту розвитку та важкість перебігу НВПМ у жінок з ГППРС в період менопаузи і покращить якість їх життя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Дисертація пов'язана з НДР УН 05.06.07, № Держреєстрації 0104U010568 "Розробити сучасні науково-обґрунтовані методи профілактики та лікування клімактеричних порушень у жінок різних професійних категорій", з НДР МК 07.06.02, № Держреєстрації 0106U010844 "Розробити та впровадити сучасні лікувальні та реабілітаційні технології щодо відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з гіперпластичними та пухлинними процесами геніталій", з НДР УН 10.06.04 № Державної реєстрації 0109U008738 "Прогнозування, профілактика та лікування порушень в менопаузі у жінок з доброякісними пухлинами та гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи" та з НДР № Державної реєстрації 0116U20160308 "Особливості порушення функції репродуктивної системи у жінок, які мешкають на території Донбасу"

Мета дослідження – знизити частоту розвитку та важкість перебігу порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи на підставі дослідження морфологічного стану матки, гормонального гомеостазу, стану адаптаційної та імунної систем, шляхом розробки і впровадження чіткої послідовної системи їх прогнозування, своєчасної профілактики та ефективного лікування в

залежності від індивідуальних факторів ризику з розвитку цих порушень.

Задачі дослідження:

1. На підставі ретроспективного клініко-статистичного аналізу визначити особливості перебігу менопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи.

2. Провести аналіз результатів анкетування та встановити найбільш суттєві фактори ризику з розвитку порушень в період менопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи .

3. За результатами оцінки ступенів впливу суттєвих факторів ризику на розвиток порушень в менопаузі розробити та впровадити індивідуальну систему прогнозування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи шляхом створення математичної моделі їх прогнозування.

4. На підставі прогнозування порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи відібрати жінок групи ризику розвитку клімактеричного синдрому і дослідити у них клінічні особливості перебігу пре- і постменопаузи.

5. Дослідити у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи групи ризику розвитку порушень в менопаузі психоемоційний стан, вегетативну нервову систему та якість життя у період пременопаузи, як передумови розвитку порушень в період менопаузи.

6. Дослідити морфологічний стан матки, гормональний гомеостаз, стан імунної та адаптаційної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у період пременопаузи та оцінити вплив цих показників на патогенез розвитку порушень в менопаузі.

7. Дослідити морфологічний стан матки, гормональний гомеостаз, стан імунної та адаптаційної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період постменопаузи, оцінити їх вплив на патогенез розвитку порушень в менопаузі та визначити напрямки їх профілактики та лікування.

8. Розробити та впровадити послідовну систему прогнозування, профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи та оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження – порушення в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи.

Предмет дослідження – клінічний перебіг менопаузи, стан репродуктивної, імунної та адаптаційної системи, гормональний гомеостаз в період пре- та постменопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи.

Методи дослідження – клінічні, інструментальні, морфологічні, імуноферментні, психометричні, статистичні, математичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

На підставі проведених досліджень представлена нова концепція патогенетичних механізмів розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ), тобто клімактеричного синдрому (КС) у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (ГППРС) (лейоміомою матки (ЛМ) та гіперплазією ендометрію (ГЕ)), доповнені наукові данні щодо патогенезу розвитку патології на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу менопаузи, стану гормонального гомеостазу, імунної та адаптаційної системи, морфологічних особливостей стану репродуктивної системи та розроблено новий підхід до лікувально профілактичних заходів, спрямований на попередження розвитку клімактеричного синдрому у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у менопаузальному періоді, що має важливе медико-соціальне значення.

Вперше на підставі ретроспективного клініко-статистичного аналізу особливостей перебігу менопаузи у жінок з ГППРС, побудови та аналізу багатофакторних математичних моделей встановлено, що факторами ризику розвитку середнього та важкого ступеня перебігу КС є: хронічні запальні захворювання придатків матки (ВШ = 7,7; 95% ДІ 2,7 – 22,5), що зустрічаються з частотою 62,9%; гіперменструальний синдром (ВШ = 4,8; 95% ДІ: 1,7 – 13,8), частота - 35,5 %; гіпертонічна хвороба, (ВШ = 4,4; 95% ДІ: 1,4 – 13,3), частота – 75,8%; екстрагенітальні осередки інфекції (ВШ = 5,7; 95% ДІ: 2,1 – 15,7), частота – 59,7%; міома матки (ВШ = 5,7; 95% ДІ: 2,2 – 15,1), частота – 67%. Факторами ризику розвитку важкого ступеня перебігу КС є: операції на придатках матки (ВШ = 7,6; 95% ДІ: 1,8 – 32,8), частота зустрічаємості – 14,9%; хронічні запальні захворювання придатків матки (ВШ = 27,6; 95% ДІ 2,8 – 269,7), гіперменструальний синдром (ВШ = 7,0; (95% ДІ 1,6 – 29,7). захворювання печінки та жовчевивідних шляхів (ВШ = 9,9; 95% ДІ 2,5 – 40,1), частота – 32,3%; захворювання шлунку та кишечника, (ВШ = 5,9; 95% ДІ 1,5 – 23,0), частота – 35,1%) Чутливість цієї моделі на повчальній множині склала 69,2% (95% ДІ 55,8% – 89,8%), специфічність – 78,6% (95% ДІ 65,7% – 79,6%).

Доповнені дані щодо особливостей патоморфологічних змін ендометрія та міометрія у період пременопаузи (висока частота поліпів ендометрія та осередків гіалінозу міометрія) у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи при розвитку симптомів НВПМ.

Уточнено ланки патогенезу розвитку КС у жінок з ГППРС. Встановлено, що в основі розвитку порушень в період менопаузи у жінок з ГППРС лежить виснаження адаптаційних механізмів, що відбувається, перш за все, на тлі патологічного кола гормонального дисбалансу: наявність ГППРС зумовлює патологічну імпульсацію з осередків гіперпроліферації, яка підтримує високий рівень пролактину, що знижує чутливість яєчників до підвищених концентрацій ЛГ і формує персистенцію фолікула, що призводить до гіперестрогенії, підтримує гіперпроліферативні процеси в ендометрії, та міометрії, а при одночасному віковому зниженні чутливості

рецепторів до естрогенів у гіпоталамо-гіпофізарній системі сприяє зростанню продукції гонадотропних гормонів, що й зумовлює розвиток нейровегетативних та психоемоційних порушень ще у період пременопаузи.

Доповнені дані, що у жінок з ГППРС перебіг пременопаузи вірогідно асоціюється із порушеннями імунологічного балансу на системному рівні, про що свідчить зростання концентрації імуноглобулінів та рівню цитокінів: інтерлейкінів 1 і 2, та фактору некрозу пухлини. Це зумовлює розвиток у період менопаузи виснаження компенсаторних можливостей гуморальної ланки імунітету, про що свідчить вірогідне зниження рівня імуноглобулінів у жінок з ГППРС у порівнянні зі здоровими жінками та зниження рівня факторів системи протипухлинного захисту, що ускладнює перебіг гіперпроліферативного захворювання та менопаузальних порушень.

Вперше на підставі отриманих результатів досліджень розроблений та впроваджений новий науково обґрунтований підхід до вирішення проблеми КС шляхом послідовного прогнозування, профілактики та лікування НВПМ у менопаузі у жінок з ГППРС та доведено його ефективність.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено в практичну роботу жіночих консультацій та гінекологічних відділень лікувальних закладів охорони здоров'я України науково обґрунтований метод прогнозування, профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС, який дозволяє прогнозувати розвиток важкого ступеня перебігу НВПМ в менопаузі у жінок з ГППРС, проводити їх профілактику до розвитку цих порушень ще у період пременопаузи, а при необхідності призначати патогенетично обґрунтоване лікування при розвитку порушень в залежності від індивідуальних факторів ризику, супутньої патології та ступеня важкості перебігу порушень в менопаузі. Доведено, що її застосування знижує частоту розвитку порушень в менопаузі, зменшує важкість їх перебігу, тривалість і витрати на лікування, навантаження лікарськими засобами.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну лікувальну діяльність жіночих консультацій та гінекологічних відділень ЦКМЛ № 24 м. Донецьк, Дорожньої клінічної лікарні на станції Донецьк, КЗ "Маріупольське ТМО Здоров'я дитини та жінки" м. Маріуполь, Мангушської ЦРЛ м. Мангуш, Покровської ЦРЛ м. Покровськ, МЛ №1 м. Краматорськ, у відділенні сімейної медицини та планування сім'ї НДІ медичних проблем сім'ї, Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, та у навчальний процес для студентів, клінічних ординаторів, лікарів – інтернів, лікарів-курсантів на кафедрі акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету МОЗ України.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковані методичні рекомендації "Прогнозування та профілактика порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи", затверджені МОЗ

України 06.04.2011р. за №15.11./86.11, три інформаційних листи, 4 нововведення у Реєстрі нововведень.

1. Бутіна Л.І., Чурілов А.В., Золотухін М.С., Свиридова В.В., Ольшевська О.В., Резніченко Н.А. Удосконалена методика лікування клімактеричного синдрому // Інформаційний лист № 103. – Київ, 2005.
2. Золотухін М.С., Чурілов А.В., Талалаєнко Ю.А., Бутіна Л.І., Петрухіна О.Г., Петров Ю.А. Удосконалена методика лікування психоемоційних порушень у жінок з клімактеричним синдромом // Інформаційний лист № 102. – Київ 2005.
3. Чурілов А.В., Золотухін М.С., Галалу С.І., Свиридова В.В., Бутіна Л.І., Петрухіна О.Г. Метод лікування ранніх клімактеричних порушень // Інформаційний лист № 101. – Київ, 2005.
4. Чурілов А.В., Бутіна Л.І. Прогнозування та профілактика порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи // Методичні рекомендації: Донецьк, 2011. – 22 с.
5. Бутіна Л.І., Чурілов А.В., Золотухін М.С., Свиридова В.В., Ольшевська О.В., Резніченко Н.А. Метод лікування клімактеричного синдрому // Реєстр № 4/24/06. – Реєстр галузевих нововведень. – Київ, 2006. – Вип. 24-25. – С. 6.
6. Чурілов А.В., Золотухін М.С., Галалу С.І., Свиридова І.В., Бутіна Л.І., Петрухіна О.Г. Метод лікування ранніх клімактеричних порушень // Реєстр № 5/24/06. – Реєстр галузевих нововведень. – Київ, 2006. – Вип. 24-25. – С. 6-7.
7. Золотухін М.С., Чурілов А.В., Талалаєнко Ю.О., Бутіна Л.І., Петрухіна О.Г., Петров Ю.А. Метод лікування психоемоційних порушень // Реєстр № 137/25/06. – Реєстр галузевих нововведень. – Київ, 2006. – Вип. 24-25. – С. 98.
8. Чурілов А.В., Бутіна Л.І. Прогнозування та профілактика порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи // Реєстр № 2/34/11. – Реєстр галузевих нововведень. – Київ, 2011. – Вип. 34-35. – С. 4

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно здійснив розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, виконав пошук, огляд літератури за темою дисертації. Провів ретроспективний аналіз медичної документації для визначення частоти ГППРС в менопаузі (111 історій хвороби жінок, що прооперовані у гінекологічному відділенні з приводу випадіння матки в менопаузі та 231 історія хвороби жінок, що звернулись до гінекологічного відділення з приводу порушень менструального циклу (ПМЦ) та кровотеч). Провів клініко-статистичний аналіз впливу 36 факторів ризику на розвиток порушень в менопаузі (315 карт нагляду та 124 історії хвороби жінок в менопаузі), аналіз морфологічного стану репродуктивних органів жінок з ГППРС в менопаузі (231 результат патогістологічного дослідження (ПГД) вишкрибу порожнини матки та 107 результатів ПГД видаленої матки). Провів дослідження у жінок з ГППРС у віці пременопаузи та в менопаузі особливостей морфологічного стану ендометрія, гормонального гомеостазу, стану адаптаційної та імунної системи до та після застосування розробленого методу профілактики та лікування порушень в менопаузі

(184 карти нагляду жінок у віці пременопаузи та 193 карти нагляду жінок у період менопаузи). Зібрав та статистично обробив первинний матеріал. В публікаціях, виданих у співавторстві, основні ідеї і матеріал належать дисертанту. Запропоновані практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику, відображення у методичних рекомендаціях, інформаційних листах та опублікованих працях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені на таких наукових форумах: XII з'їзді акушерів-гінекологів України "Репродуктивне здоров'я в XXI столітті" (Донецьк, 2006), на XIII з'їзді акушерів-гінекологів України (Ялта, 2011). Міжнародному конгресі "Менопауза та репродуктивне здоров'я жінки" (Тернопіль, 2002) II Міжнародному конгресі "Менопауза та репродуктивне здоров'я жінки" (Тернопіль, 2003), IV Національному конгресі анестезіологів України (Донецьк, 2004), III Міжнародній медичній конференції студентів і молодих вчених "Медицина – здоров'я XXI сторіччя" (Дніпропетровськ, 2002), V науково-практичній міжнародній конференції "Актуальні питання валеології, екології, традиційної та нетрадиційної медицини" (Дніпропетровськ, 2003), 57 науково-практичній конференції студентів і молодих вчених Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця з міжнародною участю "Актуальні проблеми сучасної медицини" (Київ, 2002), 2-й Всеукраїнській конференції "Актуальные вопросы неотложной и восстановительной медицины" (Ялта, 2002), науково-практичній конференції та Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України "Питання амбулаторно-поліклінічної допомоги та реабілітації в акушерстві та гінекології" (Очаків, 2003), науково-практичній конференції "Актуальні проблеми сучасного акушерства та гінекології" (Донецьк, 2003), науково-практичній конференції та Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України "Хірургічні методи лікування в акушерстві та гінекології" (Харків, 2004), науково-практичній конференції та Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України "Актуальні питання перинатології" (Львів, 2005), науково-практичній конференції "Вагінальна хірургія сьогодні і завтра" (Вінниця, 2005), науково-практичній конференції "Состояние и перспективы развития урологии в Донецкой области" (Донецьк, 2005), Науково-практичній конференції та Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (Одеса, 2007), (Дніпропетровськ, 2008), (Львів, 2009), (Миколаїв, 2010).

Публікації. За темою дисертації надруковані 43 наукові праці (1 монографія, 22 статті у провідних наукових журналах, 18 статей у збірках наукових праць, затверджених ДАК України, та 2 тези доповідей), 9 Деклараційних патентів на винахід України, 1 методичні рекомендації, затверджені МОЗ України, 3 інформаційних листа, 4 нововведення у Реєстрі нововведень. У авторефераті наведені 33 наукові праці та 9 Деклараційних патентів на винахід України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 410 сторінках тексту, складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 8

розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 370 найменувань вітчизняних та зарубіжних авторів, що займають 39 сторінок. Робота ілюстрована 37 рисунками та 44 таблицями, які займають 29 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених задач розроблено програму (дизайн) досліджень, що включала 4 етапи.

На першому етапі для визначення частоти гіперпроліферативних процесів у жінок в залежності від віку проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз історій хвороби 111 жінок віком від 45 до 70 років, які були прооперовані в гінекологічному відділенні в період менопаузи з приводу опущення та випадіння матки (діагноз лейоміоми матки встановлювали клінічно та на підставі результатів ПГД післяопераційного матеріалу) та 231 історії хвороби жінок, які звернулись до гінекологічного відділення з приводу ПМЦ і діагноз ГППРС встановлювали клінічно та за результатами ПГД вишкребу слизової оболонки порожнини матки.

На підставі аналізу результатів анкетування 315 жінок різних професійних категорій (110 робітниць промисловості -I група, 100 робітниць залізниці – II група та 105 робітниць сільського господарства –III група) у період постменопаузи встановлені частота лейоміоми матки (ЛМ) та клімактеричного синдрому (КС), найбільш суттєві чинники ризику розвитку порушень в менопаузі і досліджено їх вплив на важкість перебігу порушень в менопаузі.

На другому етапі на підставі аналізу результатів анкетування у 124 жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи досліджено вплив найбільш суттєвих факторів ризику на важкість перебігу порушень в менопаузі, створена математична модель їх прогнозування та оцінена її ефективність.

Аналіз результатів дисертаційного дослідження проводився в статистичних пакетах аналізу MedStat (Лях Ю.Є., Гурьянов Ст.Р., 2004-2013), MedCalc (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2013), Statistica Neural Networks (StatSoft Inc., 1996-1999).

Для виявлення чинників, що пов'язані із ступенем важкості КС, були використані методи побудови багатофакторних моделей класифікації (Лях Ю.Є, 2012). Задля виявлення чинників, що найбільшою мірою пов'язані з ризиком розвитку важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі використовувався метод "генетичного алгоритму" (ГА) відбору (Лях Ю.Є, 2012). Оптимізація порогу ухвалення/відхилення багатофакторних математичних моделей проводилася з використанням методів побудови кривих операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic – ROC) (Лях Ю.Є, 2012). Якість побудованих моделей оцінювалася їх чутливістю і специфічністю, розраховувався 95% довірчий інтервал (95% ДІ) показників (Петрі А., 2003). Для оцінки адекватності багатофакторних математичних моделей і тестів прогнозування ступеня важкості перебігу порушень в менопаузі використовувалися показники площі під ROC-кривою (Area Under Curve

– AUC), показники відношення правдоподібності (+LR і – LR) тестів, також розраховувався їх 95% ДІ (Лях Ю.Є, 2012). Для оцінки ступеня впливу факторних ознак на важкість перебігу КС був використаний метод побудови логістичних моделей регресії (Лях Ю.Є, 2012). Для проведення оцінки розраховувався показник відношення шансів (ВШ), а також їх 95% ДІ. Відношення шансів – оцінка відносного ризику. Це відношення шансів випадку, коли відповідна факторна ознака присутня у хворого, до шансів випадку за відсутності цієї факторної ознаки, з урахуванням всіх інших факторних ознак, що входять до моделі (Петрі А., 2003). Величина ВШ більша за одиницю означає підвищений ризик випадку, а величина менша одиниці — знижений ризик (Петрі А., 2003).

На третьому етапі на підставі прогнозування порушень в менопаузі відібрані жінки з ГППРС, що складають групу ризику розвитку порушень в менопаузі у віці пременопаузи та досліджено у них клінічні особливості перебігу пременопаузи, психологічний стан, вегетативна нервова система, якість життя, морфологічний стан репродуктивних органів, особливості гормонального гомеостазу, стан адаптаційної та імунної системи, та оцінена ефективності застосування у них розробленого і застосованого методу профілактики НВПМ.

Дослідження проводили у 184 жінок віком від 40 до 53 років у період пременопаузи з наявністю ознак ГППРС (ЛМ та GE) за даними УЗД матки та результатів ПГД вишкребу порожнини матки, у яких при нерегулярному менструальному циклі одночасно спостерігались НВПМ, які складають, так званий КС, інтенсивність проявів якого оцінювали за допомогою Модифікованого індексу Купермана (МІК) на підставі дослідження якого встановлювали ступінь важкості проявів КС у жінок досліджених груп (Е.М. Вихляева, 2008).

Основну профілактичну групу склали 60 жінок з наявністю КС та ЛМ. Групи порівняння склали: 37 жінок з ЛМ без КС; 37 жінок з GE та КС; 25 жінок з GE без КС; 25 жінок з КС без ЛМ та GE. Контрольну групу склали 50 жінок тієї ж вікової категорії без КС, ЛМ та GE.

Профілактику проводили шляхом призначення естраген-гестагенного контрацептивного препарату за контрацептивною схемою, який містить натуральний естраген естрадіола валерат та гестаген дієногест, імуномодулятора, що містить акридоноцтову кислоту і N-метилглюкамін та свічки, які містять інтерферон рекомбінований альфа 2β. Ефективність профілактики НВПМ оцінювали клінічно (визначали МІК) та досліджували показники гормонів: фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), естрадіолу (Е), прогестерону (ПГ), пролактину (ПРЛ), тестостерону (ТС), кортизолу (КР), інсуліну, імуноглобулінів (IgA, IgG, IgM), інтерлейкінів 1 та 2, фактору некрозу пухлин.

Кров для визначення вмісту гормонів, імуноглобулінів і цитокінів брали при надходженні жінки до стаціонару натщесерце до виконання вишкребу з порожнини матки, після профілактики, до та після лікування. Кров забирали у пацієнтів з використанням одноразових систем BD Vacutainer (Голландія), що містять як

консервант К2-ЭДТА. Для отримання плазми кров центрифугували упродовж 30 хвилин на рефрежераторній центрифугі "К-23" (Німеччина) при 3000 об./хвил. Плазму зберігали до дослідження в тубах "Eppendorf" при температурі – 70С°.

Визначення в плазмі крові рівнів кортизолу (Кр), прогестерону (Пг), тестостерону (Тс), естрадіолу (Е2) і пролактину (Прл) проводили радіоімунним методом з використанням наборів реактивів виробництва "ХОПБОХ", (Республіка Белорусь) і "Immunotech", (Чехія) з реєстрацією результатів на гама-лічильнику "Гамма-12" (Україна). Концентрації інсуліну (Ін), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), імуноглобулінів А, М, G (IgA,M,G), інтерлейкінів 1_β (IL-1_β), 2 (IL-2) та фактору некроза пухлини α (TNF_α) в плазмі крові виконували імуноферментним методом з використанням реагентів "DRG", (США), "Алькор Біо", (Російська Федерація), "Гранум", (Україна), "Вектор Бест" (Російська Федерація) з виміром результатів на ридере PR2100 "Sanofi Diagnostic Pasteur" (Франція).

Проводили ПГД вишкребу слизової оболонки порожнини матки та операційного матеріалу – видалену матку з придатками з приводу міоми матки або кісти яєчників. Вишкреби слизової оболонки порожнини матки досліджували повністю. При дослідженні матки з придатками для дослідження брали по 2-3 фрагменти з маткової труби, яєчника, матки, цервікального каналу, шийки матки. Матеріал фіксували 10% розчином формаліну. Для виготовлення гістологічних препаратів застосовувалась парафінова проводка з заливкою матеріалу в парафін, виготовлялись гістологічні зрізи, застосовувалось фарбування гематоксиліном і еозіном, по ван Гізону. Використовували Термостат для парафінової проводки ТС-80М – 2, Мікротом салазковий МС2, Мікроскоп LOMA MICMED, ТТ-223 (Наказ МОЗ України №81 від 12.05.1992, додаток 12).

Оцінку психоемоційного стану досліджених жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи проводили з використанням шкали самооцінки рівня особистісної та реактивної (ситуативної) тривожності за методом Д. Спілбергера в модифікації Ю. Л. Ханіна (В.М. Астахов та ін 2016), яка є надійним інформативним способом самооцінки рівня тривожності. Шкала самооцінки складається з двох частин, що роздільно оцінює ситуативну і особистісну тривожність. Для визначення стану вегетативної нервової системи використовували оціночні параметри шкали вегетативних симптомів за А. М. Вейном з обчислюванням вегетативного індексу Кердо (В.М. Астахов та ін 2016). З метою аналізу впливу симптомів КС, лейоміоми матки та гіперплазії ендометрія на життєдіяльність пацієнток проводили оцінку якості життя за шкалою «SF-36 Health Status Survey».

Вплив запропонованого методу профілактики на стан ГППРС (міоми матки та гіперплазії ендометрія) та молочної залози оцінювали за результатами УЗД матки, придатків та молочної залози до та після профілактики (на 4-5 день менструального циклу, якщо він відновився), до та після лікування НВПМ. Визначали розміри

матки (довжину, ширину, передньо-задній) та серединного М-ЕХО, зміни у яєчниках та молочній залозі за допомогою апарату Philips HD 11.

На підсумковому **четвертому етапі** дослідження була проведена оцінка ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу заходів на підставі зіставлення клініки, показників гормонального гомеостазу, стану імунної та адаптаційної системи репрезентативних груп.

Лікування НВПМ проводили у 193 жінок віком від 48 до 60 років при наявності ознак ГППРС (лейоміоми матки (ЛМ) та гіперплазії ендометрія (ГЕ)) за даними УЗД матки та результатів ПГД вишкребу слизової оболонки порожнини матки, які склалися із 36 жінок після профілактики КС це була 1 лікувально-профілактична (Л-П) група, із 31 жінки з природною менопаузою, що склали 1-лікувальну (1-Л) групу та 4 груп порівняння: 40 жінок з ЛМ без КС – 2-лікувальна (2-Л) група, 25 жінок з ГЕ та КС - 3-лікувальна (3-Л) група, 27 жінок з ГЕ без КС - 4-лікувальна (4-Л) група, 34 жінок з КС без ЛМ та ГЕ - 5-лікувальна (5-Л) група. Контрольну групу склали 35 жінок без КС, ЛМ та ГЕ. Лікування проводили шляхом призначення розробленого комплексу препаратів: комбінований рослинний препарат, що містить у складі циміцифугу, препарат з мікродорослі *Spirulina platensis*, пектин та анксиолітичний засіб з діючою речовиною мебікар.

Ефективність впровадження розробленого методу профілактики та лікування КС у жінок з ГППРС оцінювали на підставі порівняння результатів дослідження МІК (Е.М. Вихляева, 2008) показників гормонального гомеостазу, стану адаптаційної та імунної системи.

Результати досліджень та їх обговорення. За даними ретроспективного аналізу історій хвороби жінок, які звернулись до гінекологічного відділення з приводу ПМЦ встановлено, що майже половина жінок (46,3%) звернулися по допомогу у віці після 40 років. У віці від 40 до 44 років вишкреб слизової оболонки порожнини матки виконали у третини жінок (33,6%), у віці від 45 до 50 років втручання виконали у половини жінок (41,1%), у віці понад 50 років у кожній четвертій жінки (25,2%). З приводу ЛМ діагностичний вишкреб матки виконувався у половини жінок (52,3%), з приводу ПМЦ у кожній четвертій жінки (26,1%), поліп цервікального каналу був приводом для втручання у 7,5% жінок, кров'янисті виділення в менопаузі спостерігались у 5,6% жінок.

Найчастіше в період пременопаузи зустрічаються гіперпластичні зміни в ендометрії (45,8%), у 28% жінок з ГППРС при порушеннях в менопаузі спостерігаються морфологічні зміни, відповідні до фаз менструального циклу, у 14% жінок наявність запальних змін в ендометрії потребують призначення протизапальних та імуномодулюючих засобів, гіпопластичні і атрофічні зміни у 9,3% жінок потребують відновлення естрогенової недостатності.

Для дослідження особливостей перебігу менопаузи проведено аналіз результатів анкетування жінок різних професійних категорій віком від 40 до 70 років. Встановлено, що частота порушень в менопаузі у вигляді КС у жінок різних

професійних категорій складала: у робітниць промисловості – 61,8 %, у працівниць залізниці – 60%, у робітниць сільського господарства 57,1%.

Проведення клініко-статистичного аналізу особливостей перебігу менопаузи у жінок досліджених професійних категорій дозволило виділити 19 найбільш значущих факторів ризику розвитку порушень у менопаузі, вплив яких на перебіг менопаузи було досліджено у 124 жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (ГППРС): операції на придатках; хронічні запальні захворювання придатків; гіпоменструальний синдром; гіперменструальний синдром; відсутність пологів; патологічні пологи; захворювання печінки та жовчовивідних шляхів; запальні захворювання шлунку та кишечника; гіпертонічна хвороба; захворювання щитоподібної залози; пізній початок менструації; наявність хронічних екстрагенітальних осередків інфекції; кількість абортів більше 3; праця, пов'язана з впливом шкідливих факторів виробництва; праця, що супроводжується значним емоційним навантаженням; наявність впливу несприятливих екологічних умов; праця пов'язана з порушенням режиму сну; міома матки. наявність гіперплазії ендометрія.

Серед досліджених жінок 67% жінок були з ЛМ, із них лише з ЛМ було 56,5%, жінок у 10,5% жінок при наявності ЛМ спостерігалася і ГЕ, лише ГЕ спостерігалась у 43,5% жінок. Більше, ніж у половини жінок, було більше трьох абортів (57,3%) спостерігались запальні захворювання статевих органів (62,9%) та інших екстрагенітальних органів (59,7%). Гіпертонічна хвороба спостерігалась у трьох четвертин жінок (75,6%). У кожній третій жінки спостерігались хронічні захворювання системи травлення – 33,1%, захворювання печінки і жовчного міхура у 32,3% жінок. У кожній другій жінки відмічався вплив ШФВ (41,1%), а у кожній п'ятій жінки був вплив психоемоційного навантаження (20,2%) або праця була пов'язана з порушенням режиму сну (16,9%).

У половини жінок був легкий ступінь НВПМ 44,4%, у кожній третій жінки був середній ступінь (35,5%), у кожній п'ятій жінки був важкий ступінь перебігу порушень в менопаузі ($20,2 \pm 3,6\%$). Середнє значення МІК становило $23,7 \pm 0,8$ балів.

Для виявлення чинників, найбільшою мірою пов'язаних з важкістю перебігу НВПМ, тобто КС і оцінки ступеня їх впливу на перебіг менопаузи, був використаний метод побудови і аналізу багатофакторних математичних моделей класифікацій, коли як факторна ознака використовувались 19 встановлених факторів. Для запобігання перенавчання математичної моделі всі спостереження (з використанням генератора випадкових чисел) були розподілені на 2 множини чисел: повчальне (використовувалося для розрахунку параметрів моделі і становило 94 спостереження), контрольне (використовувалося для контролю перенавчання математичної моделі і становило 30 спостережень).

При проведенні аналізу як результуюча ознака розглядався ступінь важкості перебігу КС (змінна Y), причому, в разі легкого перебігу КС змінна Y набувала значення $Y=0$, в разі середнього або важкого ступеня перебігу КС – $Y=1$.

На першому етапі дослідження була побудована модель прогнозування на

підставі всіх 19 ознак. Чутливість моделі на повчальній множині склала 86,5% (95% ДІ 75,7%–94,5%), специфічність – 90,5% (95% ДІ 79,5% –97,5%).

Для виявлення чинників, найбільшою мірою пов'язаних з ризиком розвитку середнього або важкого ступеня важкості перебігу КС, був проведений відбір найбільш значущих ознак з використанням методу генетичного алгоритму (ГА). В результаті було відібрано 5 факторних ознак: наявність хронічних запальних захворювань придатків матки (X1), наявність гіперменструального синдрому (X2), гіпертонічна хвороба (X3), наявність екстрагенітальних осередків інфекції (X4), наявність міоми матки (X5).

Після навчання моделі, що була побудована на 5-ти виділених факторних ознаках, була здійснена оптимізація порогу прийняття-відхилення (Y_{crit}) з використанням ROC процедури ($Y_{crit}=0,5594$), при значеннях $Y < Y_{crit}$ прогнозується легкий ступінь важкості перебігу КС, в іншому разі прогнозується середній або важкий ступінь перебігу КС.

Чутливість цієї моделі на повчальній множині склала 69,2% (95% ДІ 55,8% – 89,8%), специфічність – 78,6% (95% ДІ 65,7% – 79,6%).

Для оцінки значущості виділених факторних ознак був проведений аналіз побудованих моделей шляхом порівняння їх ROC-кривих (рис. 1).

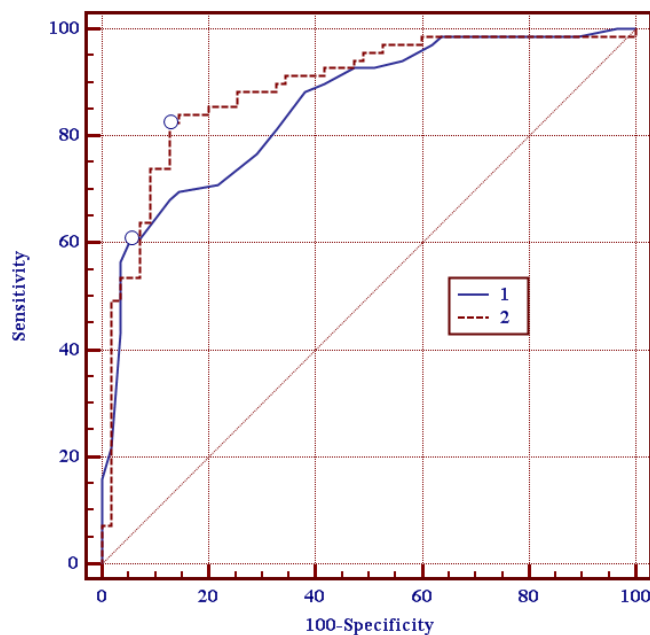


Рис. 1. ROC-криві моделей прогнозування ризику середнього та важкого ступеня перебігу КС, 2 – модель, побудована на всіх 19 факторних ознаках, 1 – модель, побудована на 5-ти виділених факторних ознаках (о – позначені оптимальні значення чутливості і специфічності моделей).

Модель прогнозування ризику розвитку середнього та важкого ступеня перебігу КС, побудована на всіх 19 факторних ознаках адекватна, площа під ROC-кривою, $AUC_2=0,89$ (95% ДІ 0,78–0,91), статистично значущо, $p < 0,001$ відрізняється від 0,5. Модель прогнозування ризику розвитку середнього та важкого ступеня

перебігу КС, побудована на 5-ти виділених факторних ознаках адекватна, площа під ROC-кривою, $AUC1=0,86$ (95% ДІ 0,82–0,94), статистично значущо, $p<0,001$ відрізняється від 0,5. При проведенні порівняння ROC-кривих моделей статистично значущої відмінності площин під ними не виявлено ($p=0,22$), що вказує на високу значущість виділених 5-ти факторних ознак, що дозволило прогнозувати ризик розвитку середнього та важкого ступеня перебігу КС з тією ж точністю, що і при обліку всіх 19 ознак.

Для оцінки прогностичних характеристик 5-ти факторної моделі прогнозування ризику розвитку середнього та важкого ступеня перебігу КС розраховувалися показники відношення правдоподібності (на всій безлічі випадків): $+LR=11,2$ (95% ДІ 3,7–34,1), $-LR=0,4$ (95% ДІ 0,3–0,6).

Для виявлення сили і спрямованості впливу 5-ти виділених факторних ознаки була побудована логістична модель регресії, модель адекватна ($\chi^2=56,8$, $p<0,001$). Результати аналізу коефіцієнтів логістичної моделі наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Коефіцієнти 5-ти факторної моделі прогнозування ризику розвитку середнього та важкого ступеня перебігу КС (логістична регресійна модель)

Факторні ознаки	Значення коефіцієнтів моделі прогнозування, $b\pm m$	Рівень значущості різниці коефіцієнта от 0	ВШ (95% ДІ ВШ)
X1	2,0±0,5	<0,001*	7,7 (2,7 – 22,5)
X2	1,6±0,5	0,004*	4,8 (1,7 – 13,8)
X3	1,5±0,6	0,013*	4,4 (1,4 – 14,3)
X4	1,7±0,5	<0,001*	5,7 (2,1 – 15,7)
X5	1,7±0,5	<0,001*	5,7 (2,2 – 15,1)
Примітка: * – відмінність є статистично значущою.			

Із аналізу коефіцієнтів логістичної моделі регресії випливає, що при наявності у жінок хронічних запальних захворювань придатків матки ризик середнього та важкого ступеня важкості перебігу КС статистично значуще ($p<0,001$) підвищується, ВШ = 7,7 (95% ДІ 2,7 – 22,5).

Наявність гіперменструального синдрому також пов'язана з підвищенням ($p=0,004$) ризику середнього та важкого ступеня важкості перебігу КС, ВШ = 4,8 (95% ДІ 1,7 – 13,8). Підтверджений зв'язок ($p=0,013$) ризику середнього та важкого ступеня важкості перебігу КС з наявністю гіпертонічної хвороби, ВШ = 4,4 (95% ДІ 1,4 – 13,3). З підвищенням ризику середнього та важкого ступеня важкості перебігу КС пов'язані ($p<0,001$) також наявність екстрагенітальних осередків інфекції, ВШ = 5,7 (95% ДІ 2,1 – 15,7) і наявність міоми матки ($p<0,001$), ВШ = 5,7 (95% ДІ 2,2 – 15,1). У другій моделі при проведенні аналізу як результуюча ознака розглядався

важкий ступінь перебігу КС (змінна Z), яка набувала значення $Z=0$ в разі легкого або середнього ступеня важкості перебігу КС, в разі важкого перебігу КС – $Z=1$.

На першому етапі дослідження була побудована модель прогнозування на підставі всіх 19 ознак. Чутливість моделі на повчальній множині склала 85,7% (95% ДІ 66,7% – 97,5%), специфічність – 83,6% (95% ДІ 74,1% – 91,2%).

Для визначення чинників, найбільшою мірою пов'язаних з ризиком важкого перебігу КС, був проведений відбір найбільш значущих ознак з використанням методу ГА. В результаті було відібрано 5 факторних ознак: наявність операцій на придатках матки (X1), наявність хронічних запальних захворювань придатків матки (X2), наявність гіперменструального синдрому (X3), наявність захворювань печінки і жовчовивідних шляхів (X4), наявність захворювань шлунку і кишечника (X5).

Після навчання моделі, побудованої на 5-ти виділених факторних ознаках, була проведена оптимізація порогу прийняття–відхилення (Z_{crit}) з використанням ROC процедури ($Z_{crit}=0,3749$), при значеннях $Z \geq Z_{crit}$ прогнозується важкий перебіг КС, інакше – прогнозується легкий або середній ступінь перебігу КС. Чутливість цієї моделі на повчальній множині склала 85,7% (95% ДІ 66,7% – 97,5%), специфічність – 87,7% (95% ДІ 79,0% – 94,3%).

Для оцінки значущості виділених факторних ознак був проведений аналіз побудованих моделей шляхом порівняння їх ROC-кривих (рис. 2).

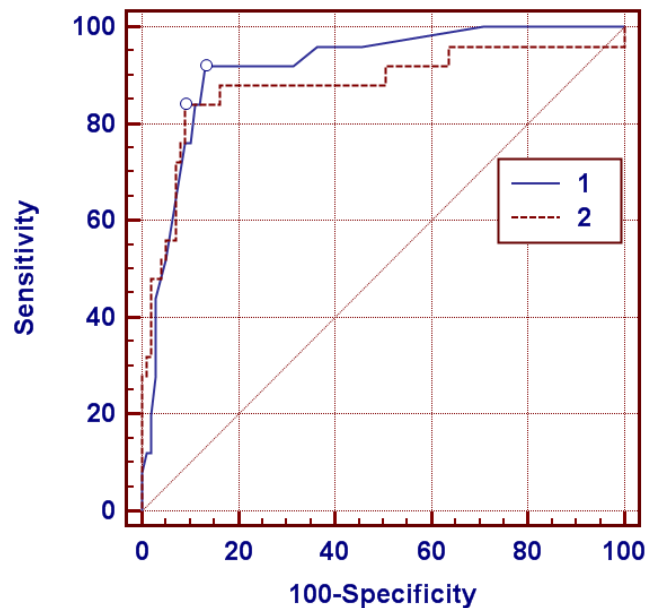


Рис. 2. ROC-криві моделей прогнозування ризику важкого ступеня перебігу КС, 2 – модель, побудована на всіх 19 факторних ознаках, 1 – модель, побудована на 5-ти виділених факторних ознаках (о – позначені оптимальні значення чутливості і специфічності моделей).

Модель прогнозування ризику важкого ступеня перебігу КС, побудована на всіх 19 факторних ознаках адекватна, площа під ROC-кривою, $AUC_2=0,88$ (95% ДІ 0,81–0,93), статистично значущо, $p<0,001$ відрізняється від 0,5. Модель

прогнозування ризику важкого ступеня перебігу КС, побудована на 5-ти виділених факторних ознаках адекватна, площа під ROC-кривою, $AUC1=0,92$ (95% ДІ 0,85–0,96), статистично значущо, $p<0,001$ відрізняється від 0,5. При проведенні порівняння ROC-кривих моделей статистично значущої відмінності площ під ними не виявлено ($p=0,36$), що вказує на високу значущість виділених 5-ти факторних ознак, що дозволило прогнозувати ризик важкого перебігу КС з тією ж точністю, що і при обліку всіх 19 ознак.

Для оцінки прогностичних характеристик 5-ти факторної моделі прогнозування ризику важкого перебігу КС розраховувалися показники відношення правдоподібності (на всій безлічі випадків): $+LR=7,0$ (95% ДІ 14,2–11,8), $-LR=0,09$ (95% ДІ 0,02–0,30).

Для виявлення сили і спрямованості впливу 5-ти виділених факторних ознак була побудована логістична модель регресії, модель адекватна ($\chi^2=59,3$, $p<0,001$). Результати аналізу коефіцієнтів логістичної моделі приведені в табл. 2.

Таблиця 2

Коефіцієнти 5-и факторної моделі прогнозування ризику розвитку важкого ступеня перебігу КС (логістична регресійна модель)

Факторна ознака	Значення коефіцієнтів моделі прогнозування, $b\pm m$	Рівень значущості різниці коефіцієнта від 0	ВШ (95% ДІ ВШ)
X1	2,0±0,7	0,006*	7,6 (1,8 – 32,8)
X2	3,3±1,2	0,004*	27,6 (2,8 – 269,7)
X3	1,9±0,7	0,009*	7,0 (1,6 – 29,7)
X4	2,3±0,7	0,001*	9,9 (2,5 – 40,1)
X5	1,8±0,7	0,010*	5,9(1,5 – 23,0)
Примітка: * – відмінність є статистично значущою.			

Із аналізу коефіцієнтів логістичної моделі регресії випливає, що при наявності у жінок в анамнезі операції на придатках матки або видалення матки без придатків, ризик важкого перебігу КС статистично значущо ($p=0,006$) збільшується, ВШ = 7,6 (95% ДІ 1,8 – 32,8). Наявність хронічних запальних захворювань придатків матки також пов'язана з підвищенням ($p=0,004$) ризику розвитку важкого перебігу КС, ВШ = 27,6 (95% ДІ 2,8 – 269,7). Підтверджений зв'язок ($p=0,009$) ризику розвитку важкого ступеня перебігу КС з наявністю гіперменструального синдрому, ВШ = 7,0 (95% ДІ 1,6 – 29,7). З підвищенням ризику важкого перебігу КС пов'язані ($p=0,001$) також наявність захворювань печінки та жовчевивідних шляхів, ВШ = 9,9 (95% ДІ 2,5 – 40,1) і наявність захворювань шлунку та кишечника ($p=0,010$), ВШ = 5,9 (95% ДІ 1,5 – 23,0).

На підставі прогнозування у жінок з ГППРС. в період пременопаузи були відібрані жінки групи ризику з розвитку порушень в менопаузі і у них вивчено

клінічні характеристики, гормональний гомеостаз, стан імунної та адаптаційної системи, морфологічні особливості стану репродуктивних органів, вегетативну нервову систему та якість життя.

У 96,3% жінок з ЛМ та КС спостерігались дисфункціональні маткові кровотечі, у 3,7%, жінок були лише ПМЦ. У 19 (23,5%) жінок з ЛМ та КС проведено оперативне лікування, у 60 (74,1%) жінок застосували консервативне лікування, 2 (2,5%) пацієнтки від лікування утримались і були виключені із дослідження.

При ПГД післяопераційного матеріалу у 19 жінок в міометрії, найчастіше визначалися фіброміома з гіалінозом у 13 (68,4%) жінок, у 3 (15,7%) жінок міома поєднувалась з ендометріозом, у 2 (10,5%) жінок визначалась фіброміома, у 1 (5,2%) жінки спостерігався ендометріоз. Серед 60 жінок з консервативним лікуванням ГППРС в пременопаузі найчастіше в ендометрії окрім гіперпроліферативних процесів у 33 (55%) жінок, спостерігались хронічні запальні зміни у вигляді поліпу ендометрія самостійно у 27 (45%) жінок або у поєднанні з гіперплазією ендометрія у 6 (10%) жінок. У 15 (25%) жінок ми спостерігали морфологічні характеристики тривалого впливу гіперестрогенії у вигляді гіперплазії ендометрія у 9 (15%) жінок була залозиста гіперплазія ендометрія, у 6 (10%) жінок була залозисто-кистозна гіперплазія ендометрія. Фібозна тканина спостерігалась у 4 (6,6%) жінок. Інші зміни ендометрія (хронічний ендометрит, ендометрій в фазі секреції та десквамації) спостерігались у 3 (5%) жінок, вишкріб слизової оболонки не виконувався у 5 (8,3%) жінок.

У пацієнток з КС незалежно від наявності ЛМ чи ГЕ зазначено високий рівень як особистісної, так і реактивної тривожності з перевагою особистісної. Отримані дані свідчать про високий фоновий рівень тривожності – як особистісної, так і реактивної, як передумови виникнення клімактеричних проявів. Найбільш виражені порушення стану вегетативної нервової системи відзначені у пацієнток з КС, без ЛМ та ГЕ, в якій характер симпатико-парасимпатичної взаємодії визначався як виражена симпатикотонія і вегетативний індекс Кердо був $+28,6 \pm 2,4$. В групі жінок з ЛМ та КС та у жінок з ГЕ та КС спостерігались подібні зміни, які, однак, були виражені в меншому ступені і середній показник вегетативного індексу Кердо був відповідно $+17,7 \pm 2,6$ та $+19,3 \pm 1,6$. У пацієнток з ЛМ без КС так само, як і у жінок з ГЕ без КС, було відмічено поступове незначне превалювання також симпатичного тону, що відображалось у позитивному за знаком, однак невеликому за модулем вегетативному індексі Кердо відповідно $-(+5,1 \pm 1,2)$ та $-(+7,4 \pm 1,5)$. Ці показники вірогідно відрізнялись від показника у жінок без КС, ЛМ та ГЕ де вегетативний індекс Кердо становив $(-10,7 \pm 1,98)$ ($p < 0,05$).

Аналізуючи питому вагу жінок з перевагою різних відділів вегетативної регуляції, визначено, що переважній більшості здорових жінок без КС, ЛМ та ГЕ (78%) в регуляції ВНС була притаманна ейтонія. Вегетативна система пацієнток з КС в більшості випадків характеризувалась симпатикотонією – у 58,3 % жінок з ЛМ та КС, у 62,0%, жінок з ГЕ та КС та у 76% жінок з КС без ЛМ та КС, що вірогідно перевищувало дані у жінок з ЛМ без КС (29,7 %), у жінок з ГЕ без КС (32%). та у

жінок з без КС, ЛМ та ГЕ (6%) ($p < 0,05$). При цьому частка симпатикотонії у жінок з КС без ЛМ та ГЕ була вищою, ніж у жінок з ЛМ та КС. Звертає на себе увагу досить висока питома вага пацієток з ваготонією серед хворих на ЛМ: у 26,7% жінок з ЛМ та КС та у 27,1% жінок з ЛМ без КС, тобто у кожній четвертій жінки.

Отже, отримані дані свідчать про те, що особливості клініки КС, як за наявності ЛМ чи ГЕ, так і за умов їх відсутності, значною мірою визначаються вегетативними порушеннями: неадекватними реакціями як парасимпатичної, так і в більшій мірі – симпатичної ланок вегетативної нервової системи.

При аналізі якості життя за шкалою SF-36 відмічено суттєво нижчі її загальні показники у всіх групах з наявністю патології – як при виникненні окремої патології ЛМ, ГЕ або КС, так і за умов їх поєднання. Натомість у пацієток з КС – як за наявності ЛМ чи ГЕ так і за умов їх відсутності, значно нижчі характеристики якості життя як стосовно фізичних відчуттів, так і особливо у відношенні психоемоційних особливостей. На відміну від цього, у хворих лише на ЛМ та ГЕ були дещо знижені лише показники фізичних здібностей в порівнянні із здоровими жінками, в той час як психоемоційна складова якості життя майже не відрізнялася від здорових жінок без КС, ЛМ та ГЕ. В групі з КС без ЛМ та ГЕ також зазначено нижчі середні дані як стосовно фізичної активності, загального сприйняття здоров'я, фізичного обмеження життєдіяльності, так і щодо психічного здоров'я, життє-здатності, соціальної активності, ролі емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності. Враховуючи отримані дані можна заключити, що прояви КС значно в більшій мірі виявляють вплив на загальний стан як фізичного, так і психічного здоров'я, в тому числі на соціальну активність, ніж розвиток ізольованої ЛМ чи ГЕ.

Звертає увагу підвищення показників рівня усіх гормонів адаптаційної системи у жінок з ГППРС в пременопаузі у порівнянні з жінками тієї ж вікової категорії без КС, ЛМ та ГЕ. Рівень інсуліну підвищений на 20-31%, кортизолу на 20-39% ($p < 0,05$). що свідчить про напруженість роботи ваго-інсулярної та адено-кортикотропної адаптаційних систем (табл.3).

У жінок з ГППРС ще у пременопаузі відбувається підвищення базового рівня гонадотропних гормонів. Рівень ФСГ підвищений на 34-50,7%, рівень ЛГ підвищений у 1,7-3,08 рази, ($p < 0,05$). Це пояснює наявність НВПМ у жінок цієї категорії ще у період пременопаузи навіть при збереженні менструальної функції, бо підтримка її потребує більшої гонадотропної стимуляції, ніж у жінок без ГППРС та КС. За механізмом прямого зв'язку це зумовлює підвищення рівня продукції і статевих гормонів у жінок з ГППРС в період пременопаузи порівняно із здоровими жінками: так рівень естрадіолу підвищений на 22-47%, рівень прогестерону – на 27-47%, ($p < 0,05$). Гіперпродукція статевих гормонів пояснюється наявністю персистенції фолікула чи жовтого тіла, які властиві пременопаузі, зумовлена підвищеним рівнем пролактину на 29-47%, ($p < 0,05$). Пролактин блокує в яєчниках рецептори гонадотропних гормонів, робить їх не чутливими до ЛГ, спричиняє ановуляцію і неконтрольовану гормонами гіпофіза гіперестрогенію (табл. 3).

Стан гормонального гомеостазу у жінок з лейоміомою матки (ЛМ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) у жінок в пременопаузі (M±m)

Показники	Групи дослідження					
	Жінки з ЛМ та КС n=60	Жінки з ЛМ без КС n=37	Жінки з ГЕ та КС n=37	Жінки з ГЕ без КС n=25	Жінки з КС без ЛМ та ГЕ n=25	Жінки без КС, ЛМ та ГЕ, n=50
Інсулін, мкМЕ/мл	(17,8±2,48)Δ	(16,9±2,3)○	(15,3±2,3)◆	(13,1±2,3)	(14,8±1,8)	(12,3±2,1)
Кортизол, нмоль/л	(415±23,2)Δ	(319,8±2,3)○	(337,2±21,5)	(293,5±22,3)	(303,2±25,3)	(256,1±21,3)
Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), МЕ/л	(7,29±0,8)Δ	(4,57±0,4)	(6,2±0,7)◆	(4,32±0,3)	(5,67±0,5)□	(3,7±0,5)
Лютеїнізуючий гормон (ЛГ), МЕ/л	(6,09±0,7)Δ	(2,38±0,4)	(4,8±0,5)◆	(3,43±0,3)♥	(4,1±0,4)□	(1,98±0,3)
Естрадіол (E2), нмоль/л	(0,47±0,06)Δ	(0,28±0,04)	(0,38±0,02)◆	(0,31±0,02)♥	(0,23±0,1)	(0,25±0,03)
Прогестерон, нмоль/л	(6,14±0,8)Δ	(3,53±0,3)	(5,3±0,3)◆	(3,8±0,3)	(4,5±0,4)□	(3,3±0,2)
Тестостерон, нмоль/л	(3,13±0,24)	(3,23±0,5)	(3,0±0,4)	(3,18±0,3)	(2,95±0,3)	(2,9±0,3)
Пролактин, нг/мл	(12,6±1,3)Δ	(10,3±1,2)○	(9,5±0,3)◆	(7,32±0,2)	(7,9±0,3)	(6,7±0,4)
<p>Примітка: Δ – різниця показників у жінок з ЛМ та КС та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в пременопаузі при p<0,05. ○ - різниця показників у жінок з ЛМ без КС та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в пременопаузі при p<0,05. ◆ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в пременопаузі при p<0,05. ♥ вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в пременопаузі при p<0,05. □ – різниця показників у жінок з КС без ЛМ, ГЕ та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в пременопаузі при p<0,05.</p>						

У жінок дослідженої групи із наявністю ГППРС та КС в період пременопаузи у порівнянні з показниками у здорових жінок спостерігається підвищення рівня Ig A на 22-38% ($p < 0,05$). Рівень Ig G підвищений на 21% лише у жінок з ЛМ та КС. Рівень Ig M знижений у жінок з ГППРС як з КС так і без КС на 22-37% ($p < 0,05$) (табл. 4). У жінок з ГППРС як з КС так і без КС в період пременопаузи порівняно із здоровими жінками без КС, ЛМ та ГЕ спостерігається підвищення рівня ІЛ-1 у 1,4-2,6 рази, рівня ІЛ-2 - у 1,5-2,6 рази, рівня ФНП - на 22-47% ($p < 0,05$).

Після профілактики у 24 жінок основної групи ($n=60$) відновився регулярний менструальний цикл і зникли симптоми НВПМ, отже у 40% жінок проведена профілактика НВПМ. У 36 жінок припинилась менструація і розвинулась менопауза. При збереженні менструальної функції ($n=24$) знизилась рівень ФСГ в 2,5 раза, ЛГ – в 2,3 раза, інсуліна – на 22%, рівень кортизолу залишився підвищеним у 1,5 рази, при розвитку менопаузи ($n=36$) при підвищенні рівня ФСГ у 4 раза, ЛГ у 5,1 раза, знизився рівень естрогенів у 2,5 раза, а прогестерона у 1,7 раза ($p < 0,05$). У жінок груп порівняння не спостерігається вірогідної різниці рівня гормонів адаптаційної системи, гонадотропних та стероїдних гормонів, від показників у жінок без КС, ЛМ та ГЕ контрольної групи. Лише рівень пролактину залишається вірогідно підвищеним у порівнянні з контрольною групою у жінок з ЛМ без КС ($n=37$) на 29% та у жінок з ГЕ та КС на 38% ($p < 0,05$). Встановлено, що у жінок з ЛМ та КС з регулярним менструальним циклом ($n=24$) концентрація Ig G вірогідно знижується на 24% ($p < 0,05$), порівняно з показниками до застосування профілактичного комплексу, які наведені у таблиці 4, і статистично не відрізняються від показників у здорових жінок ($p > 0,05$), концентрація Ig A залишається статистично значуще збільшеною на 25%, а Ig M зниженою на 39% у порівнянні зі здоровими жінками ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-1 знизився в 2,4 рази ($p < 0,05$), він статистично не відрізнявся від показника у здорових жінок ($p > 0,05$). Рівень ІЛ-2 знизився на 43%, ФНП - на 28% але вони перевищували показники у здорових жінок на 34% та на 26% відповідно ($p < 0,05$). У жінок без менструацій після профілактики рівні Ig A та Ig G вірогідно не змінились і залишились статистично вірогідно збільшеними у порівнянні з показниками у здорових жінок. у 1,6 рази та у 1,4 рази відповідно, рівень Ig M залишився нижче у 2 рази, а рівень ІЛ-2 - підвищеним у 2,2 рази ніж у здорових жінок ($p < 0,05$). Збільшуються рівні ІЛ-1 у 1,6 рази, а ФНП - у 1,6 рази і перевищують показники у здорових жінок у 4,1 рази та у 2,9 рази відповідно ($p < 0,05$), ці показники були підвищені у порівнянні з результатами, які ми одержали у жінок з регулярним менструальним циклом ($n=24$): ІЛ-1 у 3,75 рази, ІЛ-2 у 1,5 рази, ФНП у 2,2 рази ($p < 0,05$). У групах порівняння у жінок з ГППРС як з КС, так і без КС рівень ІЛ-2 підвищений на 23-46%, а ФНП на 22-29%, ІЛ-1 залишається підвищеним лише у жінок з ЛМ без КС у 1,9 рази ($p < 0,05$).

До лікування не спостерігається статистично значущої різниці показників рівня досліджених гормонів адаптаційної системи (інсулін, кортизол, пролактин) у жінок з ГППРС (ЛМ та ГЕ) в менопаузі у порівнянні зі здоровими жінками тієї ж вікової

Показники рівня імуноглобулінів та цитокінів у жінок з лейоміомою матки (ЛМ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) у жінок в перменопаузі (M±m)

Показники	Групи дослідження					
	Жінки з ЛМ та КС n=60	Жінки з ЛМ без КС n=37	Жінки з ГЕ та КС n=37	Жінки з ГЕ без КС n=25	Жінки з КС без ЛМ та ГЕ n=25	Жінки без ЛМ, ГЕ, КС n=50
Ig A (г/л)	(2,4±0,07)*	(1,8±0,03)	(1,9±0,02)◆	(1,6±0,03)	(1,7±0,05)	(1,5±0,05)
Ig G (г/л)	(9,57±0,38)*	(8,1±0,2)	(8,3±0,2)	(8,1±0,03)	(7,9±0,4)	(7,6±0,2)
Ig M (г/л)	(1,14±0,03)*	(1,18±0,08)○	(1,3±0,02)◆	(1,4±0,03) Δ	(1,5±0,02)	(1,8±0,03)
Інтерлейкін-1 пг/мл	(12,4±0,2)*	(9,4±0,3) ○	(8,7±0,3) ◆	(6,6±0,5) Δ	(6,5±0,5) □	(4,7±0,6)
Інтерлейкін-2 пг/мл	(10,7±1,6)*	(7,9±0,4) ○	(8,1±0,5) ◆	(6,3±,4) Δ	(6,1±0,3) □	(4,1±0,5)
Фактор некрозу пухлини пг/мл	(25,8±1,2)*	(20,3±1,3) ○	(19,5±1,5) ◆	(18,1±1,3) Δ	(17,8±1,3) □	(13,9±1,8)
Примітка: * - різниця показників у жінок з ЛМ та КС та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в перменопаузі при p<0,05. ○ - різниця показників у жінок з ЛМ без КС та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в перменопаузі при p<0,05. ◆ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в перменопаузі при p<0,05. Δ - вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в перменопаузі при p<0,05. □ - різниця показників у жінок з КС без ЛМ, ГЕ та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в перменопаузі при p<0,05.						

категорії без ГППРС ($p > 0,05$) (табл. 5), але у порівнянні зі здоровими жінками в пременопаузі (табл.3) ці показники вірогідно підвищенні ($p < 0,05$). У жінок з ГППРС після природної менопаузи, яким попередньо не проводилась у пременопаузі профілактика НВПМ 1-лікувальної (1-Л) групи ($n=31$) спостерігається підвищення рівня ФСГ у 1,4 рази, естрадіолу у 1,4 рази, зниження рівня: IgA на 41%, IgM на 31%, IgG на 15%, підвищення рівня ІЛ-1 у 1,8 рази. У жінок після профілактики 1-лікувально-профілактичної (1 Л-П) дослідженої групи ($n=36$), рівень ФСГ знижений у 2,2 рази, при підвищенні рівня естрогенів у 1,9 рази, а прогестерона 1,4 рази, зниженні рівня IgA на 35%, IgM на 25%, підвищенні рівнів ІЛ-1 у 2,95 рази, а ФНП у 1,4 рази у порівнянні зі здоровими жінками в менопаузі ($p < 0,05$). Порівняно зі здоровими жінками, у жінок з GE та КС концентрація естрадіолу підвищується на 27%, а у жінок з КС без ЛМ та GE на 16%, при одночасному підвищенні рівня ФСГ на 19% та на 17% відповідно ($p < 0,05$). У жінок з ЛМ та з GE як з КС, так і без КС спостерігається вірогідне зниження рівня: IgA на 25-36% та IgM на 19-30%, рівень ІЛ-2 знижений на 19-24%, рівень ІЛ-1 підвищений на 19-29%, рівень ФНП підвищений на 20-22% у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). що свідчить про пригнічення гуморальної ланки імунітету та активацію протипухлинного захисту порівняно зі здоровими жінками (табл. 6).

Після лікування у жінок з ГППРС після профілактики ($n=36$) спостерігається зниження рівня естрогенів у 3,2 рази, рівень ФСГ у них підвищується у 1,4 раза, і залишається менше ніж у здорових жінок на 35%, у жінок з природною менопаузою без попередньої профілактики ($n=31$) при зниженні рівня естрогенів на 29%, рівень ФСГ знижується на 36%, але він більше на 29% у порівнянні з рівнем у жінок після профілактики ($p < 0,05$) і не відрізняється від показників у здорових жінок ($p > 0,05$). Після лікування у жінок груп порівняння з ГППРС без КС концентрація естрадіолу підвищена на 33-45%, а у жінок з КС знижена на 20-30%, ($p < 0,05$) при тому, що рівень ФСГ та ЛГ статистично не відрізняється від рівня у жінок контрольної групи ($p > 0,05$). Показники рівня гормонів інсуліна, кортизола та пролактину у жінок всіх досліджених груп, а показники гуморального імунітету, ІЛ-1, ІЛ-2 та ФНП у жінок груп порівняння вірогідно не відрізняються від показників у здорових жінок ($p > 0,05$), що свідчить про відновлення пристосувальних можливостей організму. Після лікування у жінок, яким застосовували профілактику НВПМ 1-Л-П групи ($n=36$), спостерігається статистично значуще підвищення рівня IgA на 29%, IgM на 25% зниження рівня ІЛ-1 в 1,3 рази, а ФНП - у 1,8 рази, а у жінок, яким профілактику НВПМ не проводили -1-Л групи ($n=31$) спостерігалось підвищення рівня IgA на 25%, IgM на 19%, у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$) і їх рівень так само як і рівень IgG та ФНП після лікування статистично не відрізняється від цих показників у здорових жінок в період менопаузи ($p > 0,05$), а рівень ІЛ-1 залишається у 1,6 рази більше ніж у здорових жінок.

Застосування профілактики дозволяє ліквідувати НВПМ у 40% жінок в період пременопаузи.

Стан гормонального гомеостазу у жінок з лейоміомою матки (ЛМ) без менструального циклу (МЦ) після профілактики в пременопаузі, у жінок з природною менопаузою (ПМ) та ЛМ, гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) в період менопаузи (M±m)

Показники	Групи дослідження						
	Жінки з КС та ЛМ без МЦ n=36	Жінки з ЛМ, КС та ПМ n=31	Жінки з ЛМ без КС n=40	Жінки з ГЕ та КС n=25	Жінки з ГЕ без КС n=27	Жінки з КС без ЛМ та ГЕ n=34	Жінки без КС, ЛМ та ГЕ n=35
Інсулін, мкМЕ/мл	12,5±1,3	12,3±1,5	(14,2±1,5)	(15,3±1,6)	(13,8±1,3)	(14,5±1,4)	(13,1±1,3)
Кортизол, нмоль/л	418±23,8	442±31,9	(459,325,3)	(473,521,3)	(455,322,3)	(483,324,3)	(467,4±28,3)
Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), МЕ/л	(29,3±1,4)Δ☀	(89,6±1,4) ^o	(59,5±4,3)	(78,3±2,9)♦	(55,5±2,7)	(75,8±3,1)□	(63,6±3,9)
Лютеїнізуючий гормон (ЛГ), МЕ/л	31,6±1,5	30,5±1,8	(32,3±1,3)	(30,9±1,3)	(34, ±31,6)	(33,7±1,4)	(34,2±1,8)
Естрадіол (E2), нмоль/л	(0,19±0,02)Δ☀	(0,14±0,01) ^o	(0,16±0,03)*	(0,15±0,02)♦	(0,18±0,03)♥	(0,13±0,05)□	(0,1±0,01)
Прогестерон, нмоль/л	(3,6±0,2)Δ	3,1±0,4	(2,9±0,3)	(2,7±0,5)	(2,4±0,4)	(2,5±0,3)	(2,6±0,3)
Тестостерон, нмоль/л	(2,7±0,2)	2,0±0,2	(2,55±0,3)	(2,43±0,3)	(2,68±0,2)	(2,1±50,4)	(2,2±0,2)
Пролактин, нг/мл	16,3± 0,9	15,2±1,3	(16,8±1,4)	(14,3±1,2)	(13,8±1,3)	(15,8±1,3)	(16,5±1,2)
<p>Примітки: Δ - різниця показників у жінок з ЛМ та КС без МЦ та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в пременопаузі при p<0,05. ☀-- різниця показників у жінок з ЛМ та КС без МЦ та жінок з ЛМ, КС та ПМ в менопаузі при p<0,05. ^o- різниця показників у жінок з ЛМ, КС та ПМ та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. *- різниця показників у жінок з ЛМ без КС та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ♦ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ♥ - вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок, без КС, ЛМ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. □ – різниця показників у жінок з КС без ЛМ, ГЕ та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в менопаузі при p<0,05.</p>							

Таблиця 6

Показники рівня імуноглобулінів та цитокінів у жінок з лейоміомою матки (ЛМ) без менструального циклу (МЦ) після профілактики в пременопаузі, у жінок з природною менопаузою (ПМ) та ЛМ, гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) в період менопаузи(M±m)

Показники	Групи дослідження						
	Жінки з КС та ЛМ без МЦ n=36	Жінки з ЛМ, КС та ПМ n=31	Жінки з ЛМ без КС n=40	Жінки з ГЕ та КС n=25	Жінки з ГЕ без КС n=27	Жінки з КС без ЛМ та ГЕ n=34	Жінки без КС, ЛМ та ГЕ n=35
Ig A (г/л)	(2,37±0,08)Δ	(2,14±0,03) ^o	(2,31±0,02) *	(2,53±0,03) ◆	(2,68±0,03)♥	(2,73±0,04)□	(3,6±0,05)
Ig G (г/л)	10,4±0,6	(9,29±0,6)	(8,61±0,3) *	(8,52±0,02) ◆	(9,08±0,0,4)	(8,71±0,5)	(10,9±0,4)
Ig M (г/л)	(0,91±0,03)Δ	(0,9±0,04) ^o	(0,93±0,04)	(0,98±0,04) ◆	(1,03±0,05)♥	(1,1±0,05) □	(1,3±0,02)
Інтерлейкін-1пг/мл	(19,2±0,9)Δ☼	(11,5±0,9) ^o	(9,1±0,3*)	(8,9±0,4) ◆	(8,1±0,2) ♥	(8,3±0,2) □	(6,5±0,5)
Інтерлейкін-2пг/мл	(9,2±0,2)Δ	(8,6±0,2) ^o	(9,0±30,2) *	(8,7±0,5) ◆	(9,1±0,4) ♥	(8,9±0,3) □	(11,3±0,3)
Фактор некрозу пухлини пг/мл	(41,1±1,6)Δ☼	26,8±1,9	(34,4±1,8) *	(29,3±1,1)	(32,5±1,3)	(36,3±1,3) □	(28,7±1,2)
<p>Примітки: Δ - різниця показників у жінок з ЛМ та КС без МЦ та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ^o- різниця показників у жінок з ЛМ, КС та ПМ та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. * - різниця показників у жінок з ЛМ без КС та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ◆ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ♥ - вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок, без КС, ЛМ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. □ - різниця показників у жінок з КС без ЛМ, ГЕ та жінок без КС, ЛМ та ГЕ в менопаузі при p<0,05 ☼ - різниця показників у жінок з ЛМ та КС без МЦ та жінок з ЛМ, КС та ПМ в менопаузі при p<0,05.</p>							

У 36 жінок середнє значення модифікованого індексу Купермана (МІК), становило $(22,8 \pm 1,5)$, і статистично не відрізняється від МІК у жінок без профілактики, тобто з ЛМ та КС з природною менопаузою, який до лікування складав – $(25,4 \pm 1,6)$ бали, від МІК у жінок з ГЕ та КС – $(23,5 \pm 1,3)$ бали та від МІК у жінок з КС без ЛМ та ГЕ, який становив $(24,4 \pm 1,4)$ ($p > 0,05$). Після лікування інтенсивність симптомів НВПІМ вірогідно знижується і МІК у жінок після застосування лікувально-профілактичного комплексу ($n=36$) становить $(9,2 \pm 1,2)$ бали, тобто у 2,5 рази менше ніж до лікування, а у жінок з природною менопаузою – $(11,6 \pm 1,4)$ балів, що у 2,1 рази менше, ніж до лікування, у жінок з ГЕ та КС $(11,8 \pm 1,4)$ балів, що у 2 рази менше, ніж до лікування, у жінок з КС без ЛМ та ГЕ $(12,8 \pm 1,4)$ балів, що у 1,9 рази менше, ніж до лікування. Таким чином, інтенсивність симптомів НВПІМ у жінок з ГППРС після профілактики та лікування ($n=36$) була у 1,26 рази менше, за даними МІК, ніж у жінок з природною менопаузою ($n=31$), у 1,28 рази менше, ніж у жінок з ГЕ та КС ($n=25$) після лікування по запропонованому нами методу без проведення попередньої профілактики та у 1,39 рази менше ніж у жінок з КС без ЛМ та ГЕ після традиційного лікування.

Застосування запропонованого методу послідовного прогнозування, профілактики та лікування дозволяє уникнути розвитку або зменшити інтенсивність симптомів НВПІМ за рахунок зниження рівня продукції гонадотропінів, відновити показники гуморальної ланки імунної системи і попередити виснаження факторів протипухлинного захисту, це дозволяє рекомендувати його для впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів.

ВИСНОВКИ

1. Частота клімактеричного синдрому у жінок в менопаузі складає 57,1-61,8%, а частота лейоміоми матки – 55-70%, а серед жінок, які звернулись по допомогу до гінекологічного відділення з приводу кровотечі у період після 40 років частота лейоміоми матки складала 52,3%, а гіперплазії ендометрія 45,8%. Це доводить патогенетично обґрунтовану необхідність розроблення і впровадження системи прогнозування, профілактики та лікування нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі саме у жінок з гіперпроліферативними процесами в менопаузі.

2. На підставі клініко-статистичного аналізу особливостей перебігу менопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи та шляхом застосування розробленого методу індивідуального прогнозування порушень в менопаузі різного ступеня важкості у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи із використанням методу побудови та аналізу багатофакторних математичних моделей встановлено, що факторами ризику розвитку середнього та важкого ступеня важкості перебігу клімактеричного синдрому є: хронічні запальні захворювання придатків матки (ВШ = 7,7; 95% ДІ 2,7 – 22,5), що зустрічаються з частотою 62,9%; гіперменструальний синдром (ВШ = 4,8; 95% ДІ: 1,7 –

13,8), частота 35,5 %; гіпертонічна хвороба (ВШ = 4,4; 95% ДІ: 1,4 – 13,3), частота – 75,8%; екстрагенітальні осередки інфекції (ВШ = 5,7; 95% ДІ: 2,1 – 15,7), частота – 59,7%; лейоміома матки (ВШ = 5,7; 95% ДІ: 2,2 – 15,1), частота – 67%. Факторами ризику розвитку важкого ступеня перебігу КС є: операції на придатках матки (ВШ = 7,6; 95% ДІ: 1,8 – 32,8), частота – 14,9%; хронічні запальні захворювань придатків матки (ВШ = 27,6; 95% ДІ: 2,8 – 269,7), гіперменструальний синдром (ВШ = 7,0; (95% ДІ: 1,6 – 29,7). захворювання печінки та жовчевивідних шляхів (ВШ = 9,9; 95% ДІ: 2,5 – 40,1), частота – 32,3%; захворювання шлунку та кишечника (ВШ = 5,9; 95% ДІ: 1,5 – 23,0), частота – 35,1%. Чутливість цієї моделі на повчальній множині склала 69,2% (95% ДІ: 55,8% – 89,8%), специфічність – 78,6% (95% ДІ: 65,7% – 79,6%).

3. Аналіз результатів патоморфологічного дослідження ендометрія встановив, що у 55% жінок з ГППРС в пременопаузі спостерігаються поліп ендометрія, як ізольовано – у 45% жінок, так і у поєднанні з гіперплазією ендометрія – у 10% жінок, а у 25% жінок має місце гіперплазія ендометрія, що відображає наявність гіперпродуктивного процесу на тлі тривалого впливу гіперестрогенії внаслідок ановуляції у пременопаузальному періоді. Патогістологічне дослідження післяопераційного матеріалу (матки та придатків) виявило наявність морфологічних ознак фіброміоми з гіалінозом у 68,4% випадках, наявність фіброміоми та поєднання міоми матки з ендометріозом, відповідно у 15,7% та 10,5% випадках, на тлі фолікулярних кіст у яєчниках у 100% випадках.

4. Вегетативна дистонія у жінок за умов наявності КС – як на тлі лейоміоми матки чи гіперплазії ендометрія, так і без даної патології характеризується гіперактивністю симпатoadреналової системи поряд із виснаженням вагоінсулярної ланки регуляції вегетативного тону. Досить високий відсоток жінок з переважанням парасимпатичної складової (27,1%) серед хворих на лейоміому та у жінок з гіперплазією ендометрія (24%) може вказувати на виснаження у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи адаптаційного потенціалу в умовах дистресу, що поряд з підвищеним рівнем особистісної та реактивної тривожності, можуть вказувати на значну активацію стресреалізуючої системи, як патогенетичної ланки розвитку клімактеричного синдрому на тлі гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи.

5. При аналізі якості життя за шкалою SF-36 відмічено суттєво нижчі її показники у хворих на КС та лейоміому матки ($322,6 \pm 26,4$ балу) та у жінок з гіперплазією ендометрія та КС ($385,1 \pm 23,2$ балу) у порівнянні як зі здоровими жінками ($733,1 \pm 18,5$ балу), так і з пацієнтками, у яких діагностовано окремо лейоміому матки ($580,5 \pm 21,9$ балу), гіперплазією ендометрія ($585,9 \pm 20,9$ балу), або КС ($457,2 \pm 19,9$ балу). При цьому зазначено нижчий рівень якості життя як стосовно фізичних відчуттів, так і особливо – психоемоційних характеристик. Отже, проведені дослідження вказують на взаємообтяжуючий вплив КС, лейоміоми матки та гіперплазії ендометрія, який відображується на якості життя та соціальній активності даної категорії жінок.

6. У жінок з ГППРС в пременопаузі спостерігалось вірогідне збільшення базового рівня ФСГ на 34-50,7% та ЛГ у 1,7-3,08 рази, пролактину на 29-37%, на тлі зростання концентрацій інсуліну на 20-31% та кортизолу на 20-39%, що свідчило про збільшення гонадотропної стимуляції, наявність ендogenous стресу та напруженість роботи ваго-інсулярної та адренокортикотропної адаптаційних систем та зумовлювало підвищення продукції статевих гормонів: естрадіолу на 22-47%, прогестерону на 27-47% порівняно з відповідними показниками у здорових жінок в пременопаузі.

7. В основі патогенезу розвитку клімактеричного синдрому в період менопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи лежить виснаження адаптаційних механізмів, що відбувається, перш за все, на тлі патологічного кола гормонального дисбалансу: наявність гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи зумовлює патологічну імпульсацію з осередків гіперпроліферації, яка підтримує високий рівень пролактину, що знижує чутливість яєчників до підвищених концентрацій ЛГ і формує персистенцію фолікула, що призводить до гіперестрогенії, підтримує гіперпроліферативні процеси в ендометрії та міометрії, а при одночасному віковому зниженні чутливості рецепторів до естрогенів у гіпоталамо-гіпофізарній системі сприяє зростанню продукції гонадотропних гормонів, що й зумовлює розвиток нейровегетативних та психоемоційних порушень ще у період пременопаузи.

8. Перебіг пременопаузи у жінок з ГППРС вірогідно асоціює із порушеннями імунологічного балансу на системному рівні, про що свідчить зростання концентрації Ig A на 22- 38%, Ig G – на 21%, зниження Ig M – на 22-37%, та підвищення рівня ІЛ-1 у 1,4-2,6 рази, ІЛ-2 у 1,5-2,6 рази, рівня ФНП на 22-47%. Це зумовлює розвиток в період менопаузи виснаження компенсаторних можливостей гуморальної ланки імунітету, про що свідчить вірогідне зниження рівня імуноглобулінів у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у порівнянні зі здоровими жінками та зниження рівня факторів системи протипухлинного захисту, що ускладнює перебіг гіперпроліферативного захворювання та менопаузальних порушень.

9. У жінок з ЛМ, КС та природною менопаузою відбувається підвищення рівня естрадіолу в 1,4 рази, рівня ФСГ в 1,4 рази, у порівнянні зі здоровими жінками без гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи, що зумовлено зниженням чутливості рецепторів до естрогенів у гіпоталамусі, та відсутністю фізіологічного зворотного зв'язку, що зумовлює розвиток симптомів НВПІМ. Концентрації інсуліну, кортизолу та пролактину у жінок в менопаузі вірогідно підвищені у порівнянні зі здоровими жінками в пременопаузі, що свідчить про однакову напруженість роботи адаптаційних систем незалежно від наявності чи відсутності гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи.

10. Застосування запропонованої профілактики у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період пременопаузи дозволяє відновити регулярний менструальний цикл у 40% та усунути симптоми

нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі за рахунок зменшення дефіциту естрогенів, зменшення концентрації ФСГ за механізмом зворотного зв'язку, зменшення функціонального напруження ваго-інсулярної, адренкортикотропної систем та імунологічних реакцій гуморальної ланки імунітету і активності факторів протипухлинного захисту, що свідчить про її протекторну дію, при цьому у 60% жінок розвиток менопаузи відбувається поступово, інтенсивність симптомів НВПМ зменшується, частота розвитку середнього та важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі в 6 разів менше у порівнянні з результатами прогнозування.

11. Послідовне застосування профілактики НВПМ та запропонованого розробленого лікувального комплексу дає змогу знизити інтенсивність симптомів НВПМ в менопаузі у жінок з ГППРС з урахуванням значення МК в 2,5 рази відповідно показника до лікування та у 1,26 рази у порівнянні з жінками з природною менопаузою без проведення попередньої профілактики. Паралельно із цим відзначається зниження концентрації естрогенів у 3,2 рази, а рівень ФСГ підвищується лише у 1,4 рази, що, відповідно є на 40% та 35% менше, ніж у здорових жінок. Позитивний ефект від застосування запропонованого лікувального комплексу є і за умов відсутності попередньої профілактики, що полягає у зниженні інтенсивності симптомів нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі з урахуванням значення МК у 2,1 рази, зменшенні концентрації естрогенів на 29,5%, рівня ФСГ на 36 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На етапі жіночої консультації при зверненні жінки після 40 років з наявністю ГППРС, а саме ЛМ чи ГЕ за даним УЗД матки чи на підставі результатів ПГД вишкребу слизової оболонки порожнини матки та зі скаргами на НВПМ, або ПМЦ, необхідно проводити їй прогнозування та профілактику порушень в менопаузі згідно до методичних рекомендацій “Прогнозування та профілактика порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи” затверджених МОЗ України за №15.11/86.11.

2. Серед жінок з наявністю ГППРС у віці після 40 років необхідно формувати групу ризику жінок з високою імовірністю розвитку важкого і середнього ступеню НВПМ на підставі наявності у них наступних факторів ризику розвитку цих ускладнень перебігу менопаузи: операції на придатках матки; хронічних запальних захворювань придатків матки; гіперменструального синдрому; захворювання печінки та жовчовивідних шляхів; захворювання шлунку та кишечника; гіпертонічної хвороби; екстрагенітальних осередків інфекції.

3. Жінкам з ГППРС групи ризику з розвитку НВПМ при відсутності показань для оперативного лікування ГППРС призначати профілактику та лікування НВПМ за розробленими нами методами ще у період пременопаузи у віці 45-49 років. Профілактику НВПМ проводити шляхом призначення естрагенгестагенного препарату, який містить естрадіола валерат у 4-х фазовому режимі та

дієногест за контрацептивною схемою: з 1-го дня менструального циклу (або відразу після вишкребу слизової оболонки порожнини матки) по 1 пігулці 1 раз на день 28 днів поспіль ввечері протягом 1 року додатково одночасно на початку лікування призначати імуномодулятор до складу якого входять акридоноцтова кислота і N-метилглюкамін по 2 пігулки один раз на день за схемою у 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 17, 21 дні лікування, а далі для закріплення ефекту вводили 1 раз ввечері до піхви 1 свічку, яка містить інтерферон рекомбінований альфа -2b 250000 МО протягом 12 днів, цей курс імунопрофілактики проводити 2 рази на рік через 6 місяців.

При середньому і важкому ступені перебігу КС до профілактики додавати призначення анксиолітичного засобу з діючою речовиною мебікар курсами двічі на рік за схемою в залежності від ступеня важкості перебігу КС: 1 пігулка 3 рази на день упродовж 20 - 30 днів відповідно середньому та важкому ступеню важкості, 1 пігулка 2 рази на день упродовж 20 -30 днів відповідно ступеню важкості, 1 пігулка 1 раз на день на ніч упродовж 1 місяця; Для профілактики накопичення рідини та підвищення артеріального тиску призначати тіозидовий діуретик у дозі 50 мг на 15, 20, 25 день прийому естроген-гестагенного препарату. Для профілактики ступення крові та зниження ризику тромбозів призначати непрямий антикоагулянт у дозі 100 мг на добу. При появі у жінок без гіпертонічної хвороби епізодів підвищення артеріального тиску додавати до профілактики гіпотензивний препарат, до складу якого входить інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту периндоприн та діуретик індапамід по 1 пігулці 1 раз на добу вранці протягом всього курсу гормонотерапії.

4. Жінкам з ГППРС під час проведення профілактики НВПММ проводити кожні 3 місяці контрольне УЗД матки та придатків: оцінювати розміри матки та серединного М-ЕХО, стан яєчників.

5. Для лікування НВПММ у жінок в менопаузі призначати препарат рослинного походження, до складу якого входить циміцифуга, за півгодини до прийому їжі упродовж одного року в залежності від ступеню важкості перебігу КС: по 10 – 15 - 20 крапель 3 – 6 – 8 разів на день відповідно при легкому – середньому важкому ступенях КС. Одночасно призначати курсами два рази на рік лікувальний комплекс: препарат з мікрowodорослі *Spirulina platensis* по 1 пігулці 3 рази на день упродовж 1 місяця, яблуневий пектин по 1 столовій ложці 3 рази на день, упродовж 1 місяця, анксиолітичний засіб з діючою речовиною мебікар за схемою в залежності від ступеня важкості перебігу КС (1 пігулка 3 рази на день упродовж 10 – 20 - 30 днів, 1 пігулка 2 рази на день упродовж 10 – 20 - 30 днів відповідно при легкому – середньому – важкому ступенях КС, 1 пігулка 1 раз на день на ніч упродовж 1 місяця).

6. Запропонований лікувально-профілактичний комплекс призначати жінкам, віком старше 40 років, які виписуються з гінекологічного відділення, де вони знаходились з ПМЦ, при наявності ЛМ, якщо за результатами ПГД вишкребу слизової оболонки порожнини матки для цього немає протипоказань.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чурилов АВ, Бутіна ЛІ. Урогенітальні порушення у жінок в менопаузі. Донецьк: Донбас; 2013. 140 с. (збір, аналіз матеріалу, написання монографії).
2. Золотухін МС, Бутіна ЛІ. Репродуктивне здоров'я жінок клімактеричного періоду, які працюють на промисловому підприємстві. Вісник наукових досліджень. 2002; 3: 55-6 (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
3. Бутіна ЛІ, Галалу СІ, Золотухін МС, Петров ЮА, Дабіжа ЛП. Лікування психоемоційних розладів у жінок клімактеричного періоду. Вісник наукових досліджень. 2003; 3: 90-1 (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
4. Чурилов АВ, Бутина ЛІ, Деев ЭА, Мелехина ЛМ. Опыт восстановления менструального цикла у женщин в пременопаузе. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2008; 9(2.): 224-5 (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
5. Чайка ВК, Бутіна ЛІ, Видумчик ГФ, Айкашев СА. Особливості становлення менопаузи у жінок з різними умовами праці. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2008; 13(1-2); 73-7 (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
6. Бутіна ЛІ. Профілактика порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Архів клінічної та експериментальної медицини. 2011; 2(1): 41-3
7. Бутіна ЛІ, Маханькова ОВ, Маханькова АВ. Профілактика урогенітальних розладів у жінок з опущенням стінок піхви у пременопаузі, Медицина транспорту України. 2012; 1: 68-70 (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
8. Бутіна ЛІ. Профілактика порушень в менопаузі у жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2013; 18(4): 50-4.
9. Бутіна ЛІ. Математична модель прогнозування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Український журнал телемедицини та медичної телематики. 2013; 11(2): 162-6.
10. Бутіна Л.І. Лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Репродуктивна ендокринологія. 2017; 5(37): 70-4.
11. Бутіна ЛІ. Динаміка показників імунної системи після профілактики порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Здоров'я жінчини. 2017; 9(125): 100-4.
12. Бутіна ЛІ. Прогнозування важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи за допомогою математичної моделі. Репродуктивна ендокринологія. 2017; 6 (38): 86-8.
13. Tatarчук ТГ, Butina LI Prognostication, prevention and treatment of disorders in the menopause in women with hiperproliferative processes of reproductive system. Health of woman. 2017; 10: 115-8 (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
14. Бутіна ЛІ. Ефективність профілактики та лікування порушень в менопаузі у

- жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 3 (41): 61-5.
15. Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Данькіна ІА, Резніченко НА, Джеломанова СО. Лікування клімактеричних порушень в умовах жіночої консультації. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед"; 2003; 132-6 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
 16. Золотухін НС, Бутина ЛІ, Петров ЮА, Дабижа ЛІ, Мусяц СА. Опыт реабилитации женщин с опущением и выпадением внутренних половых органов в пре- и постменопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2004; 193-7 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
 17. Золотухін НС, Чурилов АВ, Бутина ЛІ, Ольшевская ЕВ, Данькіна ІА. Особенности течения менопаузы у женщин различных профессиональных категорий. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2005; 546-9 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
 18. Золотухін НС, Чурилов АВ, Бутина ЛІ, Петров ЮА, Трофимова ТГ. Течение климактерического периода у жительниц сельскохозяйственного региона. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2006; 303-5 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
 19. Золотухін НС, Бутина ЛІ, Петров ЮА, Солоп НІ, Шелестова ЛІ. Морфологические особенности эндометрия в пери- и постменопаузе у железнодорожниц, Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2007; 315-7 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
 20. Бутина ЛІ, Чурилов АВ, Джеломанова СА, Перетятко АА. Особенности менструального цикла у женщин в пременопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2008; 85-8 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
 21. Бутіна ЛІ. Деякі особливості стану адаптаційної системи у жінок в менопаузі Збірка наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2009; 79-81.
 22. Бутіна ЛІ. Прогнозування порушень в менопаузі у жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2010; 442-4.
 23. Бутіна ЛІ. Профілактика нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2011; 62-5.
 24. Золотухін МС, Бутіна ЛІ, винахідники; Донецький національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування випадіння матки у жінок клімактеричного періоду. Деклараційний патент на винахід України № 60589А. 2003 жовт.10 (*запропоновано та впроваджено спосіб*).
 25. Золотухін МС, Бутіна ЛІ, винахідники; Донецький національний медичний

- університет, патентовласник. Спосіб лікування міоми матки у жінок клімактеричного періоду з наявністю опущення стінок піхви. Деклараційний патент на винахід України № 60588А. 2003 жовт. 10 (*запропоновано та впроваджено спосіб*).
26. Золотухін МС, Галалу СІ, Бутіна ЛІ, Солоп МІ, Петрухіна ОГ, винахідники; Донецький національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування ранніх клімактеричних порушень Деклараційний патент на винахід України № 64365А. 2004 лют. 2 (*запропоновано та впроваджено спосіб*).
27. Бутіна ЛІ, Золотухін МС, винахідники; Донецький національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування клімактеричного синдрому. Деклараційний патент на винахід України № 64141А. 2004 лют. 2 (*запропоновано та впроваджено спосіб*).
28. Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Петрухіна ОГ, винахідники; Донецький національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування психоемоційних порушень. Деклараційний патент на винахід України № 64355А. 2004 лют. 2 (*запропоновано та впроваджено спосіб*).
29. Бутіна ЛІ, Золотухін МС, винахідники; Донецький національний медичний університет, патентовласник. Спосіб профілактики гнійно-запальних ускладнень після операції при випадінні матки у жінок в менопаузі. Деклараційний патент на винахід України № 7946. 2005 лип. 7 (*запропоновано та впроваджено спосіб*).
30. Бутіна ЛІ, Перетяцько ГА, Петрухіна ОГ, Мустяц СО, винахідники; Донецький національний медичний університет, патентовласник. Спосіб профілактики порушень менструального циклу у жінок в пременопаузі. Патент Україна № 38129. 2008 груд. 24 (*запропоновано та впроваджено спосіб*).
31. Бутіна ЛІ, Маханькова АВ, винахідники; Донецький національний медичний університет, патентовласник. Спосіб профілактики уrogenітальних порушень у жінок в менопаузі. Патент Україна № 64616. 2011 лист. 24 (*запропоновано та впроваджено спосіб*).
32. Бутіна ЛІ, Аломських НМ, Маханькова АВ, Серьогіна АО, винахідники; Донецький національний медичний університет, патентовласник. Спосіб профілактики порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Патент України № 60736. 2011 чер. 12 (*запропоновано та впроваджено спосіб*).
33. Золотухин НС, Бутина ЛИ, Солоп НИ, Моруженко БТ. Опыт восстановительных операций у женщин климактерического периода при сочетании фибромиомы матки с опущением стенок влагалища. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2002; 3 (3): 39-41 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
34. Бутіна ЛІ, Золотухін МС, Петров ЮА, Дабіжа ЛП, Іванченко ВВ. Лікування клімактеричного синдрому у робітниць промислового підприємства. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Збірник наукових праць. Київ-Луганськ; 2003; 10: 160-5 (*збір, аналіз матеріалу*,

написання статті).

35. Галалу СІ, Бутіна ЛІ, Дабіжа ЛП, Таратута ЮМ. Психоемоційні розлади у робітниць з клімактеричним синдромом, які працюють на промисловому підприємстві та їх корекція. Матеріали V наук.–практ. міжнар. конф. Актуальні питання валеології, екології, традиційної та нетрадиційної медицини; 2003 трав. 22-23; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ: ДМІ НМ; 2003, с.37-40 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
36. Галалу СІ, Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Петров ЮА, Кумуржі ВТ, Мустьяц СО. Інтенсивна терапія після пластичної гінекологічної операції через піхву у жінок в менопаузі. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2004; 2: 95-7 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
37. Золотухин НС, Бутина ЛИ, Петров ЮА, Холодняк ТИ, Ермаченко АА. Вагинальная гистерэктомия при сочетании миомы матки и пролапса гениталий у женщин в климактерическом периоде. Репродуктивное здоровье женщины. 2005; 1 (21): 248-250 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
38. Золотухин НС, Бутина ЛИ, Солоп НИ. Опыт лечения недержания мочи у женщин с опущением и выпадением матки в менопаузе. Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. 2005; 9 (1): 19-22 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
39. Золотухин НС, Бутина ЛИ, Солоп НИ, Петров ЮА, Мустьяц СА. Опыт лечения опущения стенок влагалища и выпадения матки у женщин в климактерическом периоде. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2006; 11(2): 124-7 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
40. Чайка ВК, Квашенко ВП, Золотухин НС, Бутина ЛИ, Фомичева КС. Гормональный гомеостаз в климактерическом периоде у работниц промышленного предприятия. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2006; 11 (3): 165-7 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
41. Бутіна ЛІ, Маханькова ОВ, Солоп МІ, Петрухіна ОГ. Лікування гіперплазії ендометрія у жінок в пременопаузі з гіпертонічною хворобою. Медицина транспорту України. 2009; 4: 45-8 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
42. Бутіна ЛІ. Клінічні особливості перебігу менопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Актуальные вопросы организации акушерско-гинекологической помощи в свете реформирования здравоохранения Украины. Сборник научно-педагогических статей посвященный 80-летию кафедры акушерства и гинекологии №1. 2013; 3-6.

АНОТАЦІЯ

Бутіна Л.І. Прогнозування, профілактика та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за

спеціальністю 14.01.01. – акушерство та гінекологія. – Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М Лук'янової НАМН України", Київ, 2018.

У дисертації наведено нове вирішення напрямку наукової проблеми, що полягає у теоретичному узагальненні результатів вивчення механізмів і факторів ризику, що сприяють розвитку порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, і на цій основі – в створенні комплексного патогенетично обґрунтованого методу прогнозування, профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи.

Вперше на підставі комплексних досліджень запропонована нова концепція прогнозування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС. Для виявлення чинників, які пов'язані з важкістю перебігу КС і оцінки ступеня їх впливу на перебіг менопаузи, був використаний метод побудови і аналізу багатофакторних математичних моделей. Встановлено, що наявність у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в пременопаузі операцій на придатках матки, хронічних запальних захворювань статевих органів, шлунку та кишечника, печінки та жовчовивідних шляхів, гіперменструального синдрому, гіпертонічної хвороби, екстрагенітальних осередків інфекції збільшує важкість перебігу порушень у менопаузі.

Послідовне застосування у жінок з ГППРС, розробленого та запропонованого методу прогнозування порушень в менопаузі, їх профілактики у період пременопаузи з використанням гормональної та імуномодулюючої терапії та лікування шляхом застосування в менопаузі розробленого комплексу лікувальних засобів з призначенням комбінованого рослинного препарату, що містить циміцифугу, препарату з мікроводорослі *Spirulina platensis*, пектину та анксиолітичного засобу з діючою речовиною мебікар дозволяє знизити інтенсивність симптомів КС за даними МК у 2,5 рази, у порівнянні з показником до лікування, та у 1,26 рази у порівнянні з жінками в групі з природною менопаузою після лікування по запропонованому нами методу без проведення попередньої профілактики у пременопаузі..

Ключові слова: математична модель, порушення в менопаузі, прогнозування, профілактика, лікування, гіперпроліферативні процеси репродуктивної системи, важкий ступень перебігу порушень в менопаузі, адаптаційна система, гормональний гомеостаз, імунна система.

АННОТАЦИЯ.

Бутина Л.И. Прогнозирование, профилактика и лечение нарушений в менопаузе у женщин с гиперпролиферативными процессами репродуктивной системы. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по

специальности 14.01.01- акушерство и гинекология. – Государственное учреждение “Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины”, Киев, 2018.

В диссертации приведено новое решение направления научной проблемы, заключающееся в теоретическом обобщении результатов изучения механизмов и факторов риска развития нарушений в менопаузе у женщин с гиперпролиферативными процессами репродуктивной системы, и на этой основе – в создании комплексного патогенетически обоснованного метода прогнозирования, профилактики и лечения нарушений в менопаузе у женщин с гиперпролиферативными процессами репродуктивной системы.

Впервые на основе комплексных исследований предложена новая концепция прогнозирования нарушений в менопаузе у женщин с ГППРС. Для выявления факторов, которые связаны с тяжестью течения КС и оценки степени их влияния на течение менопаузы, был применен метод построения и анализа многофакторных математических моделей. Установлено, что наличие у женщин с гиперпролиферативными процессами репродуктивной системы в пременопаузе хронических воспалительных заболеваний половых органов (ОШ = 7,7; 95% ДИ 2,7 – 22,5), гиперменструального синдрома (ОШ = 4,8; 95% ДИ: 1,7 – 13,8), гипертонической болезни (ОШ = 4,4; 95% ДИ: 1,4 – 13,3), экстрагенитальных очагов инфекции (ОШ = 5,7; 95% ДИ: 2,1 – 15,7), миомы матки (ОШ = 5,7; 95% ДИ: 2,2 – 15,1) увеличивает тяжесть течения нарушений в менопаузе. Факторами риска развития тяжелой степени течения климактерического синдрома являются операции на придатках матки (ОШ = 7,6; 95% ДИ: 1,8 – 32,8), хронические воспалительные заболевания придатков матки (ОШ = 27,6; 95% ДИ 2,8 – 269,7), гиперменструальный синдром (ОШ = 7,0; (95% ДИ 1,6 – 29,7) заболевания желудка и кишечника (ОШ = 5,9; 95% ДИ 1,5 – 23,0), заболевания печени и желчевыводящих путей (ОШ = 9,9; 95% ДИ 2,5 – 40,1). Чувствительность этой модели на обучаемом множестве составила 69,2% (95% ДИ 55,8% – 89,8%), специфичность – 78,6% (95% ДИ 65,7% – 79,6%).

Установлено, что у женщин с ГППРС в пременопаузе при ПГИ эндометрия в 55% случаев наблюдается полип эндометрия, изолированно у 45% женщин, а у 10% в сочетании с гиперплазией эндометрия, у 25% женщин выявляется гиперплазия эндометрия. При исследовании послеоперационного материала (матки и придатков) в 68,4% случаев наблюдались признаки фибромиома с гиалинозом, наличие фибромиомы и сочетание миомы матки с эндометриозом выявлялось соответственно в 15,7% и 10,5% случаев, на фоне фолликулярных кист яичников в 100% случаев.

Показано, что у женщин с ГППРС в пременопаузе при условии наличия КС, как на фоне ЛМ или ГЕ, так и без данной патологии состояние вегетативной нервной системы характеризуется гиперактивностью симпатoadреналовой системы наряду с истощением вагоинсулярного звена регуляции вегетативной системы. Отмечаются существенно сниженные показатели качества жизни у женщин при

сочетании КС с ЛМ или ГЕ в сравнении как со здоровыми женщинами, так и с пациентками, у которых диагностированы отдельно ЛМ, ГЕ или КС. При этом значительно сниженный уровень качества жизни, как относительно физических ощущений, так и особенно – психоэмоциональных ощущений.

Доказано, что в основе патогенеза развития КС в период менопаузы у женщин с ГППРС лежит истощение адаптационных механизмов, которое происходит в первую очередь на фоне патологического круга гормонального дисбаланса: наличие ГППРС обуславливает патологическую импульсацию из очагов гиперпролиферации, которая поддерживает высокий уровень пролактина, что снижает чувствительность яичников к повышенной концентрации ЛГ и формирует персистенцию фолликула, что приводит к гиперэстрогении, поддерживает гиперпролиферативные процессы в эндометрии и миометрии, а при одновременном возрастном снижении чувствительности рецепторов к эстрогенам в гипоталамо-гипофизарной системе способствует повышению продукции гонадотропных гормонов, что и обуславливает развитие нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений еще в период пременопаузы. При этом течение пременопаузы ассоциируется с нарушением иммунологического баланса на системном уровне, про что свидетельствует повышение концентрации иммуноглобулинов Ig A на 22-38%, Ig G – на 21%, снижение Ig M – на 22-37%, и повышение уровня ИЛ-1 в 1,4-2,6 раза, ИЛ-2 в 1,5-2,6 раза, ФНО на 22-47%. Это обуславливает развитие в период менопаузы истощения компенсаторных возможностей гуморального звена иммунитета, про что свидетельствует достоверное снижение уровня иммуноглобулинов и факторов системы противоопухолевой защиты у женщин с ГППРС в сравнении со здоровыми женщинами, что осложняет течение гиперпролиферативного заболевания и нарушений в менопаузе.

Последовательное применения у женщин с ГППРС разработанного и предложенного метода прогнозирования нарушений в менопаузе, их профилактики в период пременопаузы с использованием гормональной и иммуномодулирующей терапии, а также лечение путем применения в менопаузе разработанного комплекса лечебных средств с назначением комбинированного растительного препарата, который содержит цимицифугу, препарата из микроводоросли *Spirulina platensis*, пектина и анксиолитического средства с действующим веществом мебикар позволяет снизить интенсивность симптомов КС по данным МИК в 2,5 раза, в сравнении с показателем до лечения, и в 1,26 раза в сравнении с женщинами в группе с природной менопаузой после лечения по предложенному нами методу без проведения предварительной профилактики в пременопаузе.

Ключевые слова: математическая модель, нарушения в менопаузе, прогнозирование, профилактика, лечение, гиперпролиферативные процессы репродуктивной системы, тяжелая степень течения нарушений в менопаузе, адаптационная система, гормональный гомеостаз, иммунная система.

ANNOTATION

Butina L.I. Prognostication, prevention and treatment of disorders in the menopause in women with hyperproliferative processes of the reproductive system. – Manuscript.

The dissertation submitted for the degree of Doctor of Medical Sciences by speciality 14.01.01. – “Obstetrics and Gynecology” –State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after member of the Academy E.M. Lukyanova of Academy of Medical Science of Ukraine”, Kyiv, 2018.

The dissertation shows new solution of direction of scientific problem. The solution consists of theoretical synthesis of the results of the study of mechanisms and risk factors of the development of disorders in the menopause in women with hyperproliferative processes of the reproductive system, and on this basis – to the creation of complex pathogenetically grounded method of forecasting, prevention and treatment of disorders in the menopause in women with hyperproliferative processes of the reproductive system.

For the first time, based on complex studies, a new concept of prognostication of disorders in the menopause in women with hyperproliferative processes of the reproductive system has been introduced. To identify the factors associated with severity of the course of disorders in the menopause, namely, the climacteric syndromt (CS) and the evaluation of the degree of their influence on the course of the menopause, the method of construction and analysis of multivariable mathematical models was used. There was first installed that the presence in women with hyperproliferative processes of the reproductive system of operation on appendages of the uterus chronic inflammatory diseases of genital organs, diseases of liver and bili ducts, stomach and intestine, hypermenstrual syndrome, hypertensive illness, chronic extragenital hearths of infection increase the severity of the course of disorders in the menopause.

Consistent application in women with hyperproliferative processes of the reproductive system by our worked out and proposed method of prognostication of disorders in the menopause, prevention of it in premenopause using the hormone and immunocorrection therapy and treatment in menopause by appointment of the complex of preparations: a combined vegetable of preparation, a substance from the microalgae *Spirulina platensis*, pictine and an anxiolytic agent with the active substance mebicar, allows to reduce the intensity of neurovegetative and psychoemotional disorders in menopause according to the modified index of Kuperman data 2,5 times less than before treatment, and 1,26 times less as compared in women with natural menopause, after treatment according our method, without previous in premenopause

Keywords: mathematical model, menopausal disorders, prognostication, prevention, treatment, hyperproliferative processes of reproductive system, heavy degree of flow of menopausal disorders, adaptation system, hormonal homeostasis, immune system.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВШ	– відношення шансів
ГЕ	– гіперплазія ендометрія
ГППРС	– гіперпроліферативні процеси репродуктивної системи
ДІ	– довірчий інтервал
ІЛ-1	– інтерлейкін 1
ІЛ-2	– інтерлейкін 2
КС	– клімактеричний синдром
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
ЛМ	– лейоміома матки
МІК	– модифікований індекс Купермана
НВПМ	– нейро-вегетативні та психоемоційні порушення в менопаузі
ПГД	- патогістологічне дослідження
ПМЦ	– порушення менструального циклу
ПМ	– природна менопауза
ФНП	– фактор некрозу пухлини
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
УЗД	– ультразвукове дослідження