

Донецький національний медичний університет

Міністерство охорони здоров'я України

ДУ “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України ”

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Бутіна Людмила Іванівна

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

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ В МЕНОПАУЗІ У ЖІНОК З ГІПЕРПРО- ЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня *доктора медичних наук*

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ (Л.І. Бутіна)

Науковий консультант: Татарчук Тетяна Феофанівна доктор медичних наук,
професор, член-кореспондент НАМН України

Київ -2018

АНОТАЦІЯ

Бутіна Л.І. Прогнозування, профілактика та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01. "Акушерство та гінекологія". – Донецький національний медичний університет. – ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", Київ, 2018.

Робота присвячена створенню комплексного патогенетично обґрунтованого методу прогнозування, профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи.

Вперше встановлені найбільш суттєві фактори ризику з розвитку порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Для виявлення чинників, які пов'язані з важкістю перебігу клімактеричного синдрому (КС) і оцінки ступеня їх впливу на перебіг менопаузи, був використаний метод побудови і аналізу багатофакторних математичних моделей. Встановлено, що наявність у жінок в пременопаузі хронічних осередків запалення у придатках матки, гіперменструального синдрому, міоми матки, гіпертонічної хвороби, хронічних екстрагенітальних осередків інфекції збільшують ($p < 0,05$) важкість перебігу порушень в менопаузі. Наявність у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи операції на придатках матки, хронічних запальних захворювань статевих органів, гіперменструального синдрому, захворювань печінки та жовчовивідних шляхів, шлунку та кишечника підвищують ($p < 0,05$) ризик розвитку важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі.

Вперше на підставі прогнозування у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період пре- і постменопаузи відібрані жінки групи ризику з розвитку порушень в менопаузі і у них вивчено гормональний гомеостаз, стан імунної та адаптаційної системи, морфологічні особливості стану репродуктивних органів. Для оцінки ефективності профілактики та лікування

НВПМ у жінок з ГПРС досліджено рівень гормонів: фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), естрадіола (Е), прогестерона (ПГ), тестостерона (ТС), пролактина (ПРЛ), кортизола (КР), інсуліна, рівень Ig A, G, M, інтерлейкінів 1 і 2 (ІЛ-1, ІЛ-2) фактора некрозу пухлини (ФНП) до та після застосування профілактики та лікування. За результатами прогнозування важкості перебігу порушень в менопаузі у 60 жінок з ГПРС в пременопаузі встановили, що в період пременопаузи у 20 жінок (24,7%) у кожній четвертій пацієнтки з ГПРС прогнозується розвиток легкого ступеня важкості перебігу НВПМ, у 37 жінок (45,7%), майже у половини жінок прогнозується середній ступінь важкості перебігу порушень в менопаузі, у 24 жінок (29,6%), тобто у кожній третій жінки прогнозується важкий ступінь перебігу НВПМ. Встановлено, що у жінок з ГПРС у пременопаузі спостерігається підвищення рівня ФСГ в 1,97 раза, ЛГ в 3,1 раза, естрадіолу у 1,88 рази, прогестерону у 1,88 рази, інсуліну на 31%, кортизолу на 39%, пролактину у 1,88 рази, відбувається підвищення рівня Ig A на 38%, Ig G – на 21%, Ig M – на 37%, рівня ІЛ-1 в 2,6 рази, ІЛ-2 в 2, 6 рази, а ФНП на 47% порівняно зі здоровими жінками в пременопаузі ($p < 0,05$).

У жінок з ГПРС в пременопаузі для підтримки циклічних змін в ендометрії потрібний більший рівень статевих гормонів, ніж у здорових жінок, який забезпечується підвищенням продукції гонадотропних гормонів і супроводжується розвитком НВПМ, а підвищення також і рівня кортизолу, пролактину, інсуліну формує стан “гормонального стресу”, наслідком якого можуть бути процеси порушення мікроциркуляції і наступна активація проліферативних процесів, тому у відповідь в організмі підвищуються показники імунітету, які свідчать про активацію адаптаційної системи протипухлинного захисту, а гіерпродукція цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП) може збільшити важкість перебігу нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі, Наявність поряд з гіперпластичними процесами ендометрія морфологічних ознак хронічного запалення в ендометрії постійно підтримує діяльність гуморальної ланки імунітету у напрузі, що в менопаузі призведе до виснаження її компенсаторних можливостей і розвитку імунодефіцитного стану, який ускладнить перебіг

гіперпроліферативного захворювання і викличе розвиток порушень в період менопаузи. Отже, у жінок з ГППРС в період пременопаузи формуються передумови для розвитку порушень в менопаузі у вигляді змін гормонального гомеостазу, імунореактивності і процесів імунорегуляції організму, які, без сумніву, потребують корекції.

Вперше, на підставі отриманих результатів, розроблений та застосований в період пременопаузи у жінок з ГППРС науково обґрунтований метод профілактики порушень в менопаузі з використанням гормональної та імюнокорегуючої терапії і оцінена його ефективність.

Замісну гормональну профілактику (ЗГП) нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ) проводили у 184 жінок віком від 40 до 53 років з наявністю ознак ГППРС за даними УЗД матки та результатів гістологічного дослідження вишкребу порожнини матки. Жінки були розподілені на основну групу (n=60) та 4 групи порівняння: (n=37), (n=37), (n=25) (n=25). в залежності від наявності чи відсутності ознак ГППРС та НВПМ. Профілактику проводили шляхом призначення естраген-гестагенного контрацептивного препарату за контрацептивною схемою, у основній групі (n=60) він містив натуральний естраген естрадіола валерат та дієногест, у групах порівняння синтетичний естраген етінілестрадіол та дієногест. У всіх жінок застосовували імюномодулятор, що містить акридоноцтову кислоту і N-метилглюкамін та свічки, які містять інтерферон рекомбінований альфа 2β. 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 частота важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі у порівнянні з результатами прогнозування знизилась в 6 разів. В результаті інтенсивність симптомів у досліджених жінок, яку відображає середнє значення модифікованого індексу Купермана (МІК), становила $(22,8 \pm 1,5)$, що відповідає середньому ступеню важкості.

Після застосування ЗГП у жінок при збереженні менструальної функції (n=24) знизилась рівень ФСТ у 2,5 рази, ЛГ – у 2,3 рази, інсуліна – на 22%

знизився рівень ІЛ-1 у 2,4 рази, ІЛ-2 на 43%, ФНП на 28% ($p<0,05$), при розвитку менопаузи ($n=36$) при підвищенні рівня ФСТ у 4 рази, ЛГ у 5,1 рази, знизився рівень естрогенів у 2,5 рази, а прогестерона у 1,7 рази вірогідно знизився рівень Іg А на 34% та Іg G на 37%, ІЛ-2 на 15% у порівнянні з показниками до профілактики ($p<0,05$).

Застосування ЗГП зменшує інтенсивність НВППМ за рахунок зниження рівня гонадотропінів, знижує у жінок з ГППРС напруження імунологічних реакцій, зменшує ризик виснаження їх компенсаторних можливостей і дозволяє ліквідувати НВППМ у 40% жінок в період пременопаузи. На користь застосування запропонованої профілактики порушень в менопаузі свідчать результати її позитивного впливу на активність гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи тому, що після профілактики розміри матки не збільшуються

Лікування нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВППМ) проводили у 193 жінок віком від 48 до 60 років, які склалися із жінок після замісної гормональної профілактики (ЗГП) 1 Л-П групи ($n=36$), жінок з природною менопаузою 1-Л групи ($n=31$) та 4 груп порівняння 2-Л ($n=40$), 3-Л ($n=25$), 4-Л ($n=27$), 5-Л ($n=34$), розподілених в залежності від наявності ознак ГППРС (міоми матки та гіперплазії ендометрія), за даними УЗД матки та результатів гістологічного дослідження вишкребу слизової оболонки порожнини матки шляхом призначення розробленого комплексу препаратів: комбінований рослинний препарат, що містить у складі циміцифугу, препарат з мікроводорості *Spirulina platensis*, пектин та анксіолітичний засіб з діючою речовиною мебікар.

Серед жінок з ГППРС 1 Л-П групи ($n=36$), у яких порушення гормонального гомеостазу виникли ще у період пременопаузи, коли вони звернулись по допомогу до гінекологічного відділення у кожної третьої жінки (27,8%) прогнозується важкий перебіг порушень в менопаузі, і майже у половини жінок (44,4%) прогнозується середній ступень важкості перебігу НВППМ, що доводить доцільність проведення у них профілактичних заходів ще у період пременопаузи, щоб зменшити у них прояви НВППМ.

Що стосується жінок з ГППРС з природною менопаузою 1-Л групи (n=31) важкий ступінь перебігу передбачається лише у 19,4% жінок, що, вірогідно, менше, ніж у жінок 1Л-П групи, проте середній ступінь важкості НВППМ прогнозується у 61,3% жінок, що, вірогідно, більше, ніж у жінок 1Л-П групи ($p<0,05$). Отже, у жінок з ГППРС, у яких НВППМ розвинулись ще у період пременопаузи, ризик розвитку важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі у 1,4 рази більше ніж серед жінок зі своєчасною природною менопаузою.

До лікування не спостерігається статистично значущої різниці показників рівня досліджених гормонів адаптаційної системи (інсулін, кортизол, пролактин) у жінок з ГППРС (міома матки та гіперплазія ендометрія) в менопаузі у порівнянні зі здоровими жінками тієї ж вікової категорії без ГППРС ($p>0,05$), але у порівнянні зі здоровими жінками в пременопаузі ці показники, вірогідно, підвищенні ($p<0,05$). Вочевидь, це свідчить про однакову напруженість роботи цих систем у жінок в менопаузі незалежно від наявності чи відсутності ГППРС, що потребує, для попередження виснаження адаптаційних систем, необхідність призначення при лікуванні НВППМ препаратів для відновлення функціональних можливостей адаптаційної системи пристосуватися до існуючого дефіциту статевих гормонів

У жінок з ГППРС після природної менопаузи (n=31) спостерігається підвищення рівня ФСГ у 1,4 рази, естрадіолу у 1,4 рази, порівняно зі здоровими жінками в менопаузі ($p<0,05$). У жінок після ЗГП (n=36), рівень ФСГ знижений у 2,2 рази, при підвищенні рівня естрогенів у 1,9 рази, а прогестерона у 1,4 рази у порівнянні зі здоровими жінками в менопаузі ($p<0,05$). У жінок з ГППРС, яким в пременопаузі призначал гормональну профілактику, яку ми запропонували (n=36), у відповідь на підвищення рівня естрагенів, за механізмом негативного зворотного зв'язку знижується рівень ФСГ і, як наслідок, зменшується інтенсивність симптомів НВППМ, про що свідчать показники модифікованого індексу Купермана (МІК) на початку менопаузи і одночасно не відбувається стимулююча дія гонадотропінів на фолікулярний апарат яєчників, і тому не збільшується продукція естрогенів і не збільшується активність ГППРС. Застосування ЗГП зменшує навантаження на гіпоталамо-гіпофізарну систему під час пристосування жінок з ГППРС до

гормонального дисбалансу в період менопаузи, який зумовлює розвиток НВППМ. Отже, застосування ЗГП у жінок з ГППРС покращує перебіг початку менопаузи, і сприяє підвищенню ефективності лікування порушень в період менопаузи.

У жінок з ГППРС в менопаузі спостерігається більший рівень статевих гормонів ніж у здорових жінок і супроводжується високим рівнем продукції гонадотропних гормонів і розвитком НВППМ.

У порівнянні зі здоровими жінками в менопаузі у жінок 1Л-П групи ($n=36$) рівень IgA знижується на 35%, IgM – на 25% ($p<0,05$), у жінок 1-Л групи ($n=31$), IgA знижується на 41%, IgM – на 31%, IgG – на 15% ($p<0,05$). У досліджених жінок статистично значуще знижується рівень інгібітору апоптозу ІЛ-2 на 19% ($n=36$), і на 24% ($n=31$) у порівнянні зі здоровими жінками у період менопаузи ($p<0,05$) і підвищується рівень індукторів апоптозу ІЛ-1 у 2,95 рази ($n=36$), та у 1,8 рази ($n=31$). Рівень ФНП залишається підвищеним у 1,4 рази порівняно зі здоровими жінками в менопаузі, що також свідчить про активацію протипухлинного захисту.

Отже у жінок з ГППРС в менопаузі спостерігається пригнічення гуморальної ланки імунітету і активація протипухлинного захисту порівняно зі здоровими жінками, що може привести до виснаження факторів протипухлинного захисту. Тому патогенетично обґрунтованим було введення до розробленого комплексного методу лікування НВППМ у жінок з ГППРС препаратів для відновлення імунітету і покращення протипухлинного захисту. Після застосування запропонованого лікування у жінок з природною менопаузою рівень ФСГ знизився на 36%, а естрадіолу на 29% ($p<0,05$) і статистично не відрізнявся від показників у здорових жінок ($p>0,05$). У жінок після ЗГП ($n=36$) рівень естрогенів знизився у 3,2 рази, тому підвищився рівень ФСГ у 1,4 рази, але він був нижче ніж у здорових жінок на 35% ($p<0,05$). У жінок обох груп після лікування спостерігається статистично значуще підвищення рівня IgA та IgM у порівнянні з показниками до лікування ($p<0,05$). Їх концентрація, так само, як і рівень IgG, статистично не відрізняється від цих показників у здорових жінок в період менопаузи ($p>0,05$). Рівень ІЛ-1 знизився у порівнянні з показником до

лікування, але він залишався підвищеним у порівнянні з показником у здорових жінок ($p < 0,05$). Це зумовлено тим, що осередки гіперпроліферації у досліджених жінок залишаються, і активність факторів протипухлинного захисту (ІЛ-1 ФНП) знаходиться у напруженому стані у порівнянні зі здоровими жінками, що може призвести до їх виснаження. Вочевидь, тому, рівень ФНП знизився у 1,8 рази у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$), таким чином, що він був на 21% нижче, ніж у здорових жінок в менопаузі ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-2 підвищився ($p < 0,05$), у порівнянні з рівнем до лікування, тобто відновились виснажена активність інгібітора апоптоза, що свідчить про зниження активності гіперпроліферації в репродуктивній системі і зменшення напруги на систему протипухлинного захисту.

Після лікування інтенсивність симптомів НВППМ, вірогідно, знижується і МІК у жінок після застосування лікувально-профілактичного комплексу ($n=36$) становить ($9,2 \pm 1,2$), тобто у 2,5 рази менше, ніж до лікування, а у жінок з природною менопаузою МІК – ($11,6 \pm 1,4$), що у 2,1 рази менше, ніж до лікування. Послідовне застосування замісної гормональної профілактики та лікування за розробленим нами методом дозволяє знизити інтенсивність НВППМ у жінок з ГППРС ($n=36$) за даними МІК у 1,26 рази у порівнянні з жінками в групі з природною менопаузою ($n=31$), після лікування по запропонованому нами методу без проведення попередньої ЗГП.

Вперше застосування запропонованого методу послідовного прогнозування, профілактики та лікування дозволяє уникнути розвитку або зменшити інтенсивність симптомів НВППМ за рахунок зниження рівня продукції гонадотропінів, відновити показники гуморальної ланки імунної системи і попередити виснаження факторів протипухлинного захисту.

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.

ANNOTATION

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

Qualification scientific work as a manuscript.

The dissertation submitted for the degree of Doctor of Medical Sciences by speciality 14.01.01. – “Obstetrics and Gynecology” – Donetsk National Medical University. – State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of Academy of Medical Science of Ukraine”, Kyiv, 2018.

The work is devoted 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

First there were established the most significant risk factors, of the development of disorders in the menopause in women with hyperproliferative processes of the reproductive system. To identify the factors associated with severity of the course of disorders in the menopause, namely, the climacteric syndrome (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 chronic foci of inflammation in the appendages of the uterus, hypermenstrual syndrome, hysteromyoma, hypertensive illness, chronic extragenital foci of infection increase ($p < 0,05$) the severity of the course of disorders in the menopause. The presence in women with hyperproliferative processes of the reproductive system of operation on appendages of the uterus chronic inflammatory diseases of genital organs, hypermenstrual syndrome, diseases of liver and bile ducts, stomach and intestine ($p < 0,05$) increase the risk of development of heavy degree of the course of disorders in the menopause.

For the first time on the basis of prognosis some groups of women with hyperproliferative processes of the reproductive system. in the period of before and after menopause, with the risk of development of disorders in menopause were chosen, and the hormonal homeostasis, the state of the immune and adaptive system, the

morphological peculiarities of reproductive system were studied..

To evaluate the effectiveness of prevention and treatment of NVPDM in women with HPPRS the hormone level was measured: folliculostimulating (FSH), luteinizing (LH), estradiol (E), progesterone (PH), prolactin (PRL), testosterone (TS), cortisol (CR), insulin, indices of the level of immunoglobulin A, G, M, (IgA, IgG, IgM) of interleukin 1,2 (IL-1, IL-2), of tumor necrosis factor (TNF) before and after prophylaxis and treatment.

By the results of forecasting of the severity of the course of disorders in menopause in 60 women with HPPRS in premenopause. a slight degree of the course of disorders in menopause was prognosticated in 20 women (24,7%) one of fourth women. The middle degree of the course of disorders in menopause was prognosticated in 37 women (45,7%), half of women. The heavy degree of the course of disorders in menopause was prognosticated in 24 women (29,6%), each of third women. In women with premenopausal HPPRS the increase of FSH was observed 1,97 times up, LH- 3,1 times up, estradiol – 1,88 times up, progesterone – 1,88 times up, insulin for 31% up, cortisol for 39% up, prolactin – 1,88 times up compared with healthy women ($p < 0,05$). Women with premenopausal HPPRS have. 38% of Ig A, 21% of Ig G, 37% of Ig M level up, IL-1 - 2,6 times, IL-2 - 2, 6 times up and TNF 47% up ($p < 0,05$), as compared with healthy women.

For maintaining cyclic changes in the endometrium women with HPPRS need a greater level of sex hormones than healthy ones, which is provided by the increased production of gonadotropic hormone and is accompanied by the development of NVPDM. The increase of the level of prolactin, cortisol, insulin forms the state of “hormonal stress” the consequence of which may be the process of disorders of microcirculation and the following activation of proliferative processes in reproductive system. Then the index of the immunity in organism increases that testifies about the activation of adaptation system of the antinoplastic defense.

The hyperproduction of cytokine (IL-1, IL-2, TNF) may increase the severity of the course of neurovegetative and psycho-emotional disorders in menopause. The presence of hyperproliferative processes in endometrium with morphological signs of

chronic inflammation supports tense activity of humoral link of the immunity. It can be seen from the increased level of all immunoglobulins, and this may lead to the denutrition of their compensatory possibilities and to the development of immunodeficiency. This will complicate the passage of the hyperproliferative disease and cause the development of disorders in menopause. So the premises for the development of disorders in menopause are formed in women with HPPRS in premenopause, which results in changes of hormonal homeostasis, immunoreactivity and the processes of immunoregulation of organism. No doubt, they need of correction.

For the first time the scientifically based method of prevention of disorders in menopause using the substitutive hormone prevention and immunocorrection therapy has been developed and applied in premenopause of women with HPPRS on the basis of the results obtained. The effectiveness of this prevention was evaluated.

The hormone prevention of neurovegetative and psycho-emotional disorders in menopause (NVPDM) was conducted among 184 women aged 40 to 53 with the signs of HPPRS according to the data of ultrasound uterine and the results of histological investigations of mucosal scrapings of the uterus. The women was divided in to main group (n=60) and 4 comparison group: (n=37), (n=37), (n=25) (n=25) with or without the signs of NVPDM and HPPRS. For the prevention in to main group (n=60) the appointment of combine estrogen-gtstogen preparation with composition of valerat of estradiol and dienogest and in to comparison group estrogen-gtstogen preparation with composition of valerat of etinilestradiol and dienogest drug according to the contraceptive scheme, immune response modifier with acid acridonucsusna and N-metilglukamini, suppositories with interferonum recombinant alfa 2 β . After prevention use in 24 women of the main group (n=60), the menstrual function was recovered and the symptoms of NVPDM disappeared. So the prevention of NVPDM was performed among 40% of women. In 36 women the frequency of heavy degree of the course of disorders in menopause decreased to 6 times compared with the results. of prognostication. The middle index of modified index of Kupermana is (22,8 $\pm$ 1,5). This intensity of the symptoms of NVPDM corresponds to the middle degree of the course of disorders in menopause.

After prevention use in women with preserving menstrual function (n=24) the levels of FSH decreased in 2,5 times, LH- in 2,3 times, insulin – in 22%; the level of IL-1 decreased in 2,4 times, IL- for 43%, TNF for 28%; ($p<0,05$). Among women with the development of menopause (n=36) – FSH increased in 4 times, LH- in 5,1 times, the level of estrogens decreased in 2,5 times but progesterone level decreased in 1,7 times, Ig A level decreased to 34%, Ig G – to 37%, IL2 to 15% in comparison with the indicators before the prophylaxis was conducted ($p<0,05$). The use of prevention of NVPDM among women with HPPRS reduces the level of gonadotropic hormone, reduces the exertion of immunologic reaction and reduces the risk of denutrition of their compensatory possibilities. and allows to liquidate NVPDM for 40% of women in the period of premenopause.

For the benefit of the application of the proposed prevention of disorders in menopause is the positive influence on the activity of hyperproliferative processes of reproductive system. After prevention the tendency to decrease the dimension of uterus was observed and this testifies about the profit of its implementation..

The treatment was performed in 193 women (1 T-P) after hormone prevention of neurovegetative and psychoemotional disorders in menopause (NVPDM) and in 31 women (1-T) after naturally menopause and 4 comparison group: 2-T (n=40), 3-T (n=25), 4-T (n=27), 5-T (n=34) aged 48 to 60 with or without NVPDM and the signs of HPPRS according to the data of ultrasound uterine and the results of histology investigations of mucosal scrapings from the uterus, and the appointment of the complex of preparations: a combined vegetable of preparation, a preparation from the microalgae *Spirulina platensis*, apple pictine and an anxiolytic agent with the active substance mebicar. Among women with HPPRS 1 L-P group (n=36) disorders of hormonal homeostasis appeared in premenopause. When they applied for help to the gynecology department, the heavy degree of the course of disorders in menopause is prognosticated for each of third women (27,8%). The middle degree of the course of disorders in menopause is prognosticated for half of women (44,4%). It is a bare necessity to introduce the prevention method of disorders in menopause for decreasing the symptoms of NVPDM in women in premenopause.

The slight degree of the course of disorders in menopause is prognosticated in 20 women (24,7%) each of four women. The middle degree of the course of disorders in menopause is prognosticated in 37 women (45,7%), half of women. The heavy degree of the course of disorders in menopause is prognosticated in 24 women (29,6%), each of three women. In women with menopausal HPPRS after naturally menopause (n=31) the heavy degree of the course of disorders in menopause is prognosticated in 19,4% of women which is less as compared with women of 1 L-P group (n=36), but the middle degree of the course of NVPDM is prognosticated in 61,3% of women. That is more than with women of 1 L-P group ($p < 0,05$). So in women with HPPRS in which NVPDM was developed in premenopause to 1,4 times, the risk of the development of heavy degree of the course of disorders in menopause increased, as compared with women after naturally menopause.

Before treatment the difference of index investigated of the hormone level of adaptation system (insulin, cortisol, prolactin) was not observed in women with HPPRS (myoma uterus and hyperplasia of endometrium) in menopause compared with healthy women of the same age category without HPPRS ($p > 0,05$). But compared with healthy women in premenopause this index was increased ($p < 0,05$).

This testifies about equal tense work of these systems in women in menopause independently either of presence or absence of HPPRS. It is necessary for prevention of denutrition of compensatory possibilities of adaptation system to appoint the preparations for recovery of functional possibilities of adaptation system, to adapt to the existence of the deficit of sex hormones.

In women with menopausal HPPRS after naturally menopause (n=31) the increase of FSH was observed in 1,4 times, estradiol – in 1,4 times, compared with healthy women ($p < 0,05$). After SHP use in women (n=36) the level of FSH decreased in 2,2 times, but the level of estrogens increased in 1,9 times, progesterone level increased in 1,4 times compared with healthy women ($p < 0,05$).

In women with HPPRS after hormone prevention in premenopausal was proposed (n=36), the level of estrogens increased and for mechanism of negative reverse signals the level of FSH decreased, and the intensity of the symptoms of NVPDM reduced, according

to the modified index of Kupermana (MIK) at the beginning of menopause. Gonadotropins do not stimulate the follicular apparatus of the ovaries, and that is why the production of estrogens and activity of HPPRS do not increase. The usage of prevention lessens the pressure on the hypothalamic pituitary system during adaptation of women with HPPRS to hormone disbalance in the period of menopause which stimulates the development of NVPDM. So the usage of prevention in women with NVPDM makes the beginning of the menopause better and promotes efficiency in treatment of disorders in menopause period.

In women with HPPRS in menopause a greater level of sex hormones was observed than in healthy ones, which is provided by the increased production of gonadotropic hormone and is accompanied by the development of NVPDM.

Compared with the healthy women in menopause in women 1 L-P group (n=36) the level of IgA decreases for 35%, IgM- for 25% ($p<0,05$), in women of 1-L group (n=31), IgA decreased for 41%, IgM- for 31%, IgG- for 15% ($p<0,05$) Among tested women the level of the apoptosis inhibitor IL-2 becomes less for 19% (n=36), and for 24% (n=31) compared with healthy women in the period of menopause ($p<0,05$), and the level of the apoptosis inducer IL-1 becomes 2,95 times higher (n=36), and 1,8 times higher (n=31). The level of TNF remains high 1,4 times, compared with healthy women in menopause. All these factors testify for activation of antitumor protection.

So we can trace the decline of humoral link of immunity and activation of antitumor protection in women with HPPRS, compared with healthy women. This may lead to the denutrition of antitumor protection factors. That's why we added preparations for recovery of immunity and antitumor protection to the invented complex method of treatment of NVPDM in women with HPPRS.

After treatment in women with naturally menopause the levels of FSH increased for 36%, estradiol – for 29% ($p<0,05$). In women after SHP and treatment (n=36) the level of estrogens decreased in 3,2 times, the level of FSH increased in 1,4 times but it was less for 35%, compared with healthy women ($p<0,05$).

Among women of both groups after the treatment we can trace statistically bigger increase of IgA and IgM. level as compared with the index before treatment ($p<0,05$).

Their concentration the same as IgG level doesn't differ from the index of healthy women in the menopause period ($p>0,05$). IL-1 level decreased as compared with the data before treatment, but it remains higher as compared with the data of healthy women ($p<0,05$). This is due to the fact, that there are places of hyperproliferation among tested women, and the activity of antitumor protection factors remains in tense condition, compared with the healthy women, which may lead to denutrition. Evidently the TNF level decreased 1.8 times, compared to the data before treatment ($p<0,05$), so it was 21% less than with healthy women in menopause ($p<0,05$). IL-2 level increased ($p<0,05$) as compared with the level before treatment, as a result, the denutrition activity of apoptosis inhibitor was restored, which testifies the decrease of the hyperproliferation activity in reproductive system and the decline of tension on the antitumor protection system. After treatment the intensity of NVPDM declines and MIK in women after the usage of our medical prognostication complex ($n=36$) is $(9,2\pm1,2)$, which is 2,5 times less than before treatment, in women with natural menopause MIK is $(11,6\pm1,4)$, which is 2,1 times less than before treatment. Consistent application of substitution hormone prognostication and treatment by our worked out method allow to decrease the intensity of NVPDM in women with HPPRS ($n=36$) according to the MIK data in 1,26 times as compared in women with natural menopause ($n=31$), after treatment according our method, without previous prevention.

The using of the method of prognostication, prevention and treatment allows to reduce the intensity of NVPDM on the account of the decline of the gonadotropins level as compared with healthy women, to recover the index of humoral link of immune system and to prevent the exhaustion of the antitumor protection factors.

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

Список публікацій за темою дисертації

1. Чурілов АВ, Бутіна ЛІ. Урогенітальні порушення у жінок в менопаузі. Донецьк: Донбас; 2013. 140 с. (збір, аналіз матеріалу, написання монографії).

2. Золотухін МС, Бутіна ЛП. 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 ЛП, 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 ЛИ, Деев ЭА, Мелехина ЛМ. Опыт восстановления менструального цикла у женщин в перименопаузе. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2008; 9(2.): 224-5 (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
5. Чайка ВК, Бутіна ЛП, 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 ЛП. Профілактика порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Архів клінічної та експериментальної медицини. 2011; 2(1): 41-3
7. Бутіна ЛП, Маханькова ОВ, Маханькова АВ. Профілактика урогенітальних розладів у жінок з опущенням стінок піхви у перименопаузі, Медицина транспорту України. 2012; 1: 68-70 (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
8. Бутіна ЛП. Профілактика порушень в менопаузі у жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2013; 18(4): 50-4.
9. Бутіна ЛП. 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 ЛП. Динаміка показників імунної системи після профілактики порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної

системи. Здоровье женщины. 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.Tatarchuk TF, 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, Данькина 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.Золотухин НС, Бутина ЛИ, Петров ЮА, Дабижа ЛП, Мустьяц 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.Золотухин НС, Чурилов АВ, Бутина ЛИ, Ольшевская ЕВ, Данькина ИА. 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.Золотухин НС, Чурилов АВ, Бутина ЛИ, 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.Золотухин НС, Бутина ЛИ, Петров ЮА, Солоп НИ, Шелестова ЛП. 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 впременопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Киев: 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, Перетятко ГА, Петрухіна ОГ, Мусяц СО, винахідники; Донецький національний медичний університет, патентовласник. Спосіб профілактики порушень менструального циклу у жінок в перименопаузі. 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, Мустяц 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, Мустяц 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.Бутина ЛИ, Золотухин НС, Галалу СИ, Таратута ЮМ. Акушерско-гинекологический анамнез у работниц промышленного предприятия, которые находятся в климактерическом периоде. Вопросы экспериментальной и клинической медицины: Сборник статей. 2002; 6 (1): 49-52. (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
- 42.Золотухін МС, Бутіна ЛІ. Сучасні напрямки лікування урогенітальних порушень у жінок з випадінням матки у постменопаузі. Здоровье женщины. 2003; 3 (15): 83-6. (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
- 43.Бутіна ЛІ, Золотухін МС, Галалу СІ, Петров ЮА. Особливості становлення менопаузи у робітниць промислового підприємства. Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. 2003; 7 (1): 143-7. (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
- 44.Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Петров ЮА, Дабіжа ЛП, Мусяц СО, Ольшевська ОВ. Лікування клімактеричного синдрому у жінок з артеріальною гіпертензією. Актуальні проблеми акушерства і гінекології клінічної імунології та медичної генетики: Збірник наукових праць. 2004; 11: 115-9. (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
- 45.Бутина ЛИ, Золотухин НС. Профилактика воспалительных осложнений при оперативном лечении выпадения матки у женщин в менопаузе. Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. 2004; 8 (1): 10-13. (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
- 46.Бутина ЛИ. Опыт применения мази "Вундехил" у женщин с полным выпадением матки в менопаузе. Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. 2004; 8 (2): 1-4.
- 47.Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Солоп МІ, Петрухина ОГ, Мусяц СО. Лікування артеріальної гіпертензії у жінок з клімактеричним синдромом. Медицина залізничного транспорту України. 2004; 1 (9): 58-61. (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
- 48.Бутина ЛИ, Золотухин НС, Мелехина ЛМ, Петров ЮА, Солоп НИ. Показатели

гомеостаза после восстановительной операции при коррекции пролапса гениталий у женщин климактерического периода. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2006; 6 (4): 593-5. *(збір, аналіз матеріалу, написання статті).*

49. Бутіна ЛІ, Маханькова ОВ, Солоп МІ, Петрухіна ОГ. Лікування гіперплазії ендометрія у жінок в перименопаузі з гіпертонічною хворобою. Медицина транспорту України. 2009; 4: 45-8 *(збір, аналіз матеріалу, написання статті).*
50. 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.
51. Бутіна ЛІ. Деякі особливості менструальної функції у робітниць промислового підприємства, які перебувають у клімактеричному періоді. Матеріали 57 наук.– практ. конф студентів та молодих вчених. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2002 верес. 17-20; Київ. Київ: Україна; 2002, с. 4.
52. Золотухін МС. Бутіна ЛІ. Соматичний стан у робітниць метизного заводу з порушеннями клімактеричного періоду. Матеріали ІІІ Міжнар. мед. конфер. студентів та молодих учених. Медицина – здоров'я ХХІ сторіччя. 2002 верес. 26-28; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ: Україна; 2002, с. 165. *(збір, аналіз матеріалу, написання статті).*

ЗМІСТ

	стр.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	27
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1. ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ В МЕНОПАУЗІ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІ- ФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	42
1.1. Порухення в менопаузі – актуальна медико-соціальна проблема сучасної гінекології	42
1.2. Особливості перебігу порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи	49
1.3. Гормональний гомеостаз, стан імунної та адаптаційної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період менопаузи	63
1.4. Сучасні напрямки прогнозування, профілактики та лікування порушень у менопаузі	75
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	98
2.1. Методологічний підхід і об'єкт дослідження	98
2.2. Метод прогнозування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи	101
2.3. Методи профілактики та лікування порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи	105
2.4. Методи дослідження	119
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕНОПАУЗИ У ЖІНОК РІЗНИХ ПРОФЕСІЙНИХ КАТЕГОРІЙ	127
3.1. Клініко-статистичні показники у жінок різних професійних категорій	127
3.2. Гормональний гомеостаз досліджений у жінок з різними	153

умовами праці на промисловому підприємстві

- 3.3. Морфологічні характеристики перебігу пременопаузи та
менопаузи у жінок, які працюють на залізниці 158

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ МЕНОПАУЗИ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕ- РАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ	171
---	-----

РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ В МЕНОПАУЗІ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ	178
---	-----

- 5.1. Клінічні показники прогнозування ступеня важкості перебігу
порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними
процесами репродуктивної системи в менопаузі 178

- 5.2. Модель прогнозування ризику розвитку середнього та важкого
ступеня важкості перебігу порушень в менопаузі (КС) у жінок
з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в
менопаузі 180

- 5.3. Прогнозування ризику розвитку важкого ступеня перебігу
порушень в менопаузі (КС) у жінок з гіперпроліферативними
процесами репродуктивної системи в менопаузі 187

- 5.4. Практична реалізація моделі прогнозування ступеня важкості
порушень в менопаузі (КС) у жінок з гіперпроліферативними
процесами репродуктивної системи в пременопаузі та в
менопаузі 195

РОЗДІЛ 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ПРЕ- МЕНОПАУЗИ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ	201
--	-----

- 6.1. Клініко-морфологічні показники перебігу пременопаузи у
жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної
системи 201

6.2. Гормональний гомеостаз у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в перименопаузі	218
6.3. Показники імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в перименопаузі	224
РОЗДІЛ 7. ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ В МЕНОПАУЗІ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ	234
7.1. Клінічні характеристики динаміки нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в перименопаузі у жінок після застосування комплексного методу профілактики	234
7.2. Ехографічна характеристика динаміки змін стану матки в перименопаузі у жінок після застосування комплексного методу профілактики	241
7.3. Гормональні показники в перименопаузі у жінок після застосування комплексного методу профілактики	251
7.4. Показники імунної та адаптаційної системи в перименопаузі у жінок після застосування комплексного методу профілактики	258
РОЗДІЛ 8. СТАН ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ІМУННОЇ ТА АДАПТАЦІЙНОЇ СИСТЕМ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ В ПЕРІОД МЕНОПАУЗИ	261
8.1. Характеристика показників гормонального гомеостазу та адаптаційної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період менопаузи	261
8.2. Характеристика показників імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період менопаузи	271
РОЗДІЛ 9. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ В МЕНОПАУЗІ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ	279

9.1. Клінічні характеристики ефективності лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи	279
9.2. Гормональні показники ефективності лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи	286
9.3. Стан імунної та адаптаційної систем після лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи	289
РОЗДІЛ 10. ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ В МЕНОПАУЗІ У ЖІНОК ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ	295
РОЗДІЛ 11. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	313
ВИСНОВКИ	364
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	369
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	372

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АО	– андроїдне ожиріння
АОС	– антиоксидантна система
АТ	– артеріальний тиск
АКТГ	– адреокортікотропний гормон
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	– відношення шансів
ГЕ	– гіперплазія ендометрія
ГІ	– гіперінсулінемія
ГнРГ	– гонадотропінрелізінг гормон
ГППРС	– гіперпроліферативні процеси репродуктивної системи
ГГС	– гіпоталамо-гіпофізарна система
ДІ	– довірчий інтервал
ДМК	– дисфункціональні маткові кровотечі
Е1	– естрон
Е2	– естрадіол
Е3	– естріол
ЗЕ	– замісні естрогени
ЗГТ	– замісна гормональна терапія
ІЛ-1	– інтерлейкін 1
ІЛ-2	– інтерлейкін 2
ІР	– інсулінорезистентність
ІХС	– ішімічна хвороба серця
КП	– клімактеричний період
КР	– кортизол
КС	– клімактеричний синдром
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
ЛМ	– лейоміома матки
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
ЛН	– лейкотрієни
МІК	– модифікований індекс Купермана
МЗ	– молочна залоза
ММ	– міома матки
ММС	– менопаузальний метаболічний синдром
МС	– метаболічний синдром
НВПМ	– нейро-вегетативні та психоемоційні порушення в менопаузі
ПГД	– патогістологічне дослідження
ПМЦ	– порушення менструального циклу
ПРЛ	– пролактин
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ТС	– тестостерон
ФНП	– фактор некрозу пухлини
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
УЗД	– ультразвукове дослідження
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ЩЗ	– щитоподібна залоза

ВСТУП

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 теперішній час 10% жіночої популяції складають жінки постменопаузального віку [207]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я кожна друга-третя жінка після менопаузи житиме майже 30 років. Щорічно їх популяція збільшується на 25 млн., до 2020 року очікується збільшення цього показника до 47 млн. одночасно прогнозується, що до 2030 року кількість жінок старших 50-ти років складе 1,2 млрд. 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. У 42% жінок після менопаузи виникають клімактеричні порушення [255].

Частота клімактеричного синдрому (КС) у більшості визначається особливостями досліджуваної популяції жінок і, за даними різних авторів, коливається у межах від 40 до 80% [259]. У середньому частота КС складає 26-48%, частота розладів психоемоційної сфери - 78,4% [265]. Різні за ступенем важкості прояви клімактеричного синдрому зустрічаються у 40-60% жінок після 40 років. Перші ознаки частіше виникають у віці 45-49 років. У половини сучасної жіночої популяції відмічається тяжкий перебіг КС (51%) у кожної третьої (33%) його прояви носять помірний характер і тільки у 16% розвиток КС супроводжується легкими проявами. Тільки у 18% жінок гострі прояви КС підпадають зворотному розвитку протягом 1 року з моменту їх появи, в 56% випадків захворювання продовжуються упродовж 1-5 років, а у кожної четвертої (26%) жінки воно має і більш тривалий перебіг [52].

В останній час з'являються дослідження, які доводять що початок і перебіг менопаузи залежить від впливу умов праці та місця зовнішнього середовища, де мешкає жінка.

У жінок праця яких пов'язана з гіпокінезією основною особливістю перебігу менопаузи є висока частота ранньої та передчасної менопаузи. Якщо вважати, що

менопауза відправна точка формування процесів старіння, то вочевидь, що мешканки великих промислових міст старіють раніше ніж середньостатистичні в Україні. У них передчасна менопауза (до 40 років) спостерігається у 9,5% жінок, рання (від 40 до 45 років) у 25% жінок, що значно вище відповідних показників по Україні та в Європейському регіоні (8,4% та 23,1% відповідно). Крім того, провідними у клінічній симптоматиці КС є психоемоційні розлади. Вони спостерігаються у 85% досліджених жінок і є одним з основних патогенетичних проявів менопаузального синдрому у жінок, що мешкають у крупному промисловому місті [185].

Отже існують данні, що умови праці впливають на перебіг менопаузи, але не існує чітких критеріїв прогнозування розвитку розладів у період менопаузи в залежності від умов праці, не знайдено чітких рекомендацій, як проводити корекцію цих порушень з урахуванням умов праці, супутньої генітальної та соматичної патології.

Ми вважаємо, що розв'язати цю проблему можливо, якщо дослідити особливості перебігу менопаузи у жінок різних професійних категорій і на підставі проведення багатофакторного ретроспективного клініко-статистичного аналізу, виділити найбільш вагомі чинники розвитку порушень у період менопаузи, що дозволить розробити патогенетично обґрунтовану систему їх прогнозування, профілактики та лікування.

Зазвичай ми призначаємо лікування цих порушень після їх виникнення і використовуємо замісну гормональну терапію естрагенними препаратами. Але жінкам з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, до яких відносяться міома матки та гіперплазія ендометрія, призначення естрогенних 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% [259]. У структурі гінекологічних захворювань гіперпластичні процеси ендометрію зустрічаються з частотою 15-50%, переважно у пацієнток пізнього репродуктивного і перименопаузального періоду [180]. Частота виявлення гіперплазії ендометрія у хворих у пременопаузальному періоді зростає до 60-70%

[213]. З настанням пери- і постменопаузи гіперпластичні процеси ендометрія приблизно в 50% випадків прогресують у злоякісну патологію [261].

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 групи ризику з розвитку нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ), розроблення та застосування у цих пацієнток методу профілактики розвитку НВПМ ще задовго до періоду 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.

Очевидно підґрунтя для розвитку порушень у період менопаузи формується у перехідний до неї період за 3-4 роки до менопаузи..

У цей період відбувається перебудова організму жінки пов'язана зі змінами у гіпоталамо-гіпофізарній системі (ГГС), яка характеризується зниженням гормональної функції яєчників, внаслідок чого рівень естрогенів у сироватці крові жінок клімактеричного періоду (КП) знижується, а рівень гонадотропинів за механізмом зворотного зв'язку навпаки збільшується. Незважаючи на зростання їх рівня, у зв'язку із зниженням чутливості рецепторів яєчників, кількість ановуляторних циклів збільшується,

У яєчниках порушується синтез прогестерона (не утворюється жовте тіло), що приводить до прогестеронової недостатності. Внаслідок цього на фоні персистенції фолікула виникає відносна гіперестрогенія, яка і приводить до гіперпроліферативних процесів у репродуктивній системі (ГПРС) клінічними проявами яких є міома матки та гіперплазія ендометрія.

Отже розвиток зазначених патологічних станів можливо розглядати, як початковий прояв наступного дефіциту оваріальних гормонів.

Жінки з ГПРС становлять основну групу ризику розвитку дисгормональних порушень, які передують формуванню нейрон-вегетативних та

психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ).

Але саме у цих пацієнток провести лікування НВПМ виявляється найскладнішим, тому що призначення загальноприйнятої замісної гормональної терапії (ЗГТ) естроген-гестагенними препаратами у період менопаузи можуть призвести до активації ГПРС і збільшення ризику розвитку онкологічних захворювань.

Тому на наш погляд дуже важливо у жінок з ГПРС передбачити імовірність розвитку тяжкого ступеню нейрон-вегетативних та психоемоційних порушень які формують клімактеричний синдром (КС) в менопаузі, щоб спочатку провести корекцію ГПРС, а далі при необхідності проводити лікування НВПМ.

Патогенетично обґрунтованим у жінок з ГПРС є призначення у пременопаузі ЗГТ естроген-гестагенними препаратами у циклічному режимі, що проводить корекцію дисгормональних процесів за рахунок попередження розвитку атрезії чи персистенції фолікула і таким чином ліквідує відносну гіперестрогенію і підґрунтя для ГПРС.

Введення при ЗГТ оваріальних гормонів ліквідує їх дефіцит в організмі жінки і за механізмом зворотного зв'язку знижується рівень гонадотропних гормонів фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ), і проводиться профілактика нейрон-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі, бо доведено, що саме збільшення цих гормонів призводить до їх розвитку.

Не рекомендується застосовувати у менопаузі замісну гормонотерапію у жінок із ГПРС, тому що це може спричинити активацію росту пухлини, бо вона є естрагензалежною [154, 253].

Не існує чітких критеріїв відбору жінок з ГПРС 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 нейро-вегетативних та психоемоційних порушень та ускладнень, які виникають після хірургічної корекції ГПРС у жінок в період менопаузи.

Отже проведений аналіз свідчить про те, що необхідно розробити сучасну патогенетично обґрунтовану систему прогнозування, профілактики та лікування НВППМ 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 НВППМ і на їх підставі розробити патогенетично обґрунтовану систему профілактики та лікування порушень у період менопаузи у жінок з ГППРС. Ми зможемо 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, застосовувати своєчасну профілактичну, а у разі потреби і ефективне їх лікування, це знизить частоту розвитку та важкість перебігу порушень у жінок в період менопаузи і покращить у них якість 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 в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи на підставі дослідження у них 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 системи 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 у період пременопаузи у жінок з

гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи 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 – 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 тобто клімактеричного синдрому у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи,(міоми матки та гіперплазії ендометрію), 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.

На підставі ретроспективного клініко-статистичного аналізу особливостей перебігу менопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи та аналізу багатофакторних математичних моделей вперше встановлено, що факторами ризику розвитку середнього та важкого ступеня перебігу клімактеричного синдрому (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 зустрічаємості 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 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 жовчовивідних шляхів (ВШ = 9,9; 95% ДІ 2,5 – 40,1), частота зустрічаємості - 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 данні щодо особливостей патоморфологічних змін у ендометрії та міометрії (висока частота зустрічаємості поліпів у ендометрії та осередків гіалінозу у міометрії) у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи при розвитку симптомів нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі.

Уточнені ланки патогенезу розвитку клімактеричного синдрому у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Встановлено, що в основі розвитку порушень 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.

Доведено, що у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи перебіг менопаузи вірогідно асоціює із порушеннями імунологічного балансу на системному рівні, про що свідчить зростання концентрації імунoglobulinів та рівню цитокінів: інтерлейкінів 1 і 2, та фактору некрозу пухлини. Це зумовлює розвиток в період менопаузи виснаження компенсаторних можливостей гуморальної ланки імунітету, про що свідчить вірогідне зниження рівня імунoglobulinів 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.

На підставі отриманих результатів досліджень розроблений та впроваджений новий науково обґрунтований підхід до вирішення проблеми клімактеричного синдрому шляхом послідовного прогнозування, профілактики та лікування нейровегетативних та психоемоційних порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи та доведено його ефективність.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено в практичну роботу гінекологічних відділень лікувальних закладів охорони здоров'я України науково обґрунтований метод прогнозування, профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, який дозволяє прогнозувати розвиток важкого ступеня перебігу нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, проводити їх гормональну 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.

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 в навчальний процес для студентів, клінічних ординаторів на кафедрі акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету..

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 гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи в менопаузі (111 історій хвороби жінок, що прооперовані у гінекологічному відділенні з приводу випадіння матки в менопаузі, а 231 історія хвороби жінок, що зварнулись до гінекологічного відділення з приводу порушень менструального циклу 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 гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в менопаузі (231 результат патогістологічного дослідження вишкрибу порожнини матки та 107 результатів патогістологічного дослідження видаленої матки). Провів дослідження у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи 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 карта 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.

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

РОЗДІЛ 1.
ПОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ
В МЕНОПАУЗІ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕВАТИВНИМИ
ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ
(огляд літератури)

1.1. порушення в менопаузі – актуальна медико-соціальна проблема сучасної гінекології

Клімактеричний період займає істотний відрізок у житті жінки і характеризується цілим комплексом вікових змін у жіночому організмі. Домінуючими в інволютивному процесі старіння є гормональні зміни, що характеризуються припиненням репродуктивної функції ("виключенням" функції яєчників), припиненням менструацій, зміною внутрішнього гомеостазу. Хронологічно перименопауза об'єднує період переходу до менопаузи і ще 2 роки після останньої менструації. На сьогоднішній день близько 10% жіночої популяції складають жінки постменопаузального віку. Щорічно їх популяція збільшується на 25 млн., до 2020 року очікується збільшення цього показника до 47 млн. одночасно прогнозується, що до 2030 року кількість жінок старших 50-ти років складе 1,2 млрд. [255]. Збільшення тривалості життя в сучасному суспільстві приводить до зростання інтересу до проблем здоров'я жінок старшої вікової категорії. Хоча менопауза і є фізіологічною зміною у житті кожної жінки, проти менопаузальні порушення виникають у 70% жінок [207].

Сучасні демографічні показники свідчать про те, що старіння – стійка тенденція теперішнього часу. Змінилось відношення жінки до процесу старіння – від пасивного сприйняття неминучості змін у організмі до концепції активного довголіття і збереження звичайного образу життя [26].

Постменопауза нормальне фізіологічне явище у житті кожної жінки. Термін "постменопауза" запропонував Gardanne в 1816 році, який вперше акцентував увагу на вазомоторних порушеннях. Після уточнення фізіологічної ролі яєчників

як ендокринного органа в 1910 році F.Marshall запропонував визначення "постменопаузи" як синдрому первинної недостатності функції яєчників. Сучасне визначення постменопаузи за термінологією ВООЗ (1999) – стабільне припинення менструації внаслідок втрати фолікулярної активності яєчників. Строк природної менопаузи визначається тільки ретроспективно через рік після останньої менструації. Середній вік настання постменопаузи у європейській етнічній групі 50-51 рік, фізіологічний період постменопаузи знаходиться у межах 45-55 років. На строк постменопаузи впливає етнічна належність, спадковість, стиль життя, культурні фактори, наявність і кількість компенсацій ендокринних захворювань.

Доля жінок з передчасною менопаузою (до 40 років) у загальній популяції у США складає 1,1%, майже така ж доля у популяції кавказьких жінок – 1,0% [278].

Передчасна постменопауза більше розповсюджена серед афроамериканок і жінок, які мають іспанське походження. В азіатському етносі передчасне згасання функції яєчників значно рідше [278].

В Україні середня тривалість життя складає 72 роки, вік менопаузи – 48 років, частота передчасної менопаузи складає 8,4% а ранньої (від 40 до 45 років) 23,1% тоді як в Європі середня тривалість життя – 75-80 років, а середній вік менопаузи – 51,4 роки. Із 26,7 млн. українських жінок 8,5 млн. (понад однієї третини) складають жінки перехідного та старішого віку [23]. А у мешканок великого промислового міста частота передчасної менопаузи складає 9,5%, а ранньої – 25%, а вік настання менопаузи становить 47,5 років. Частота порушень у менопаузі складає 73-85% [185]. Вивчення проблеми передчасної недостатності яєчників не втрачає своєї актуальності до теперішнього часу [266, 316].

Вазомоторні порушення розповсюджені серед мешканок Північної Америки у 70%, у Європі у 80% жінок, серед китаянок Гонконгу лише у 18% жінок.

Низьку розповсюдженість припливів та психологічного дискомфорту в традиційній японській культурі (3-10%) M.Lock пояснює відсутністю стійких міфів, притаманних європейському контексту перехідного періоду навіть японський еквівалент слова "постменопауза" носить соціальне значення, а фізіологічним змінам надається мінімальна увага [278]. T.Hallstrom підкреслює,

що психологічну значущість сприйняття постменопаузи слід розцінювати, як стійкий соціально-культурний міф, коріння якого уходять у патріархальні традиції засновані на недостатній оцінці соціальної ролі жінки. Наслідки цього переконання накладають яскраво негативний відбиток на сприйняття дійсності. Негативні очікування постменопаузи, характерні для представників Європи і зумовлюють виразність депресивних розладів у постменопаузі. Соціальний стан жінки також є певним чинником впливу. Так L.Dennestein повідомляє, що у американських та європейських жінок, які мають низький соціальний рівень, значно частіше бувають припливи. Навпаки, в азіатській етнічній групі жінки, що займають високе соціальне положення звертають увагу на зміни самопочуття та появу припливів частіше.

Соціальні та культурні аспекти постменопаузи тривалий час залишалися в тіні ендокринології та фізіології старіння. Вікторіанський образ жінки клімактеричного періоду зображав зів'ялу жінку, яка схильна до соматичних захворювань та розумових розладів. Сучасна жінка з європейським менталітетом зазвичай сприймає постменопаузу, як період втрати, негативне явище або як перехідну фазу з переважно негативними психологічними та фізичними проявами. Негативне очікування – причина безпорадності перед змінами, що швидко з'являються. Радикально відрізняється сприйняття постменопаузи жінкою азіатського етносу: навколо жінки турбота та увага і вона в цей час переходить до більш високого статусу у сімейній ієрархії. В цілому представники культур, які не розглядають постменопаузу, як кризисний етап у своєму житті, сприймають її тільки як закінчення менструації, як явище, що звільняє їх від табу і обмежень із-за відсутності ризику вагітності і гігієнічних нюансів. Культурні переконання та цінності визначають суб'єктивне сприйняття перехідного етапу, визначають його, як позитивний (розкріплюючий) або негативний (проблемний). Формування позитивного відношення до постменопаузи та старіння організму може бути важливим фактором в модифікації проявів менопаузальних розладів і покращання здоров'я жінки. Перехід до менопаузи не може розглядатися виключно з медичних позицій, необхідно враховувати також і соціальну значущість проблеми

[278].

Сучасна демографічна ситуація в Україні та інших країнах світу характеризується постарінням населення, більше вираженим серед жіночої частини. Пересічна українська жінка живе довше, ніж середньостатистичний чоловік (74,2 проти 62,4 років), хоча порівняно із жінками економічно розвинених країн українка могла б жити ще 4-8 років. При цьому третина її життя припадає на менопаузу. Вже на сьогодні частка жінок, старших 50 років досягає п'ятої частини всього населення України (19,6%), і за прогнозами вона тільки зростатиме [88].

Показники загальної смертності 40-65 років стабільні в динаміці та зростають з віком. Показник потенційно втрачених років життя (years of potential laif lost), який розраховується як сума недожитих до певних життєвих рубежів років на 100 тисяч населення внаслідок смертності досягає максимального рівня з настанням менопаузи в 50-54 роки (6729,6 на 100 тисяч населення), тобто ще у працездатному віці, що свідчить про значні соціально-економічні збитки. Провідними причинами смертності та потенційно втрачених років життя в перименопаузі є злоякісні новоутворення, майже половина з яких – це гормонозалежні пухлини молочних залозей та жіночих статевих органів. Починаючи з 55 років та у старіших жінок (в постменопаузі) головною причиною смерті стають хвороби системи кровообігу. Заходи щодо своєчасного виявлення та раціонального лікування хронічних захворювань, що призводять до смерті жінок в пери- та постменопаузі, слід розпочинати, координуючи зусилля лікарів загальної практики та лікарів-спеціалістів, не пізніше 40 років [87].

З огляду на це необхідність розробити систему прогнозування, профілактики та лікування порушень у менопаузі саме у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, які складають групу ризику злоякісних новоутворень. є вкрай важливою медико-соціальною задачею. Це дозволить проводити ранню профілактику захворювань, буде сприяти зниженню смертності жінок і покращить якість життя.

У жінок, що мешкають на території з високим рівнем радіонуклідного

забруднення збільшується, тяжкість перебігу клімактеричних порушень, що характеризується більш значною сумарною частотою основних клімактеричних проявів: припливи жару, пітливість, порушення сну, емоційна нестійкість, коливання артеріального тиску, утруднений подих. Психоемоційний стан, який характеризується станом депресії та реактивної тривоги пояснюється порушенням механізмів подолання стресу (соціальна ізоляція, безпомічність у рішенні важливих проблем і часте самозвинувачення), а також переважанням незрілих реакцій захисту (пасивної агресії, відсторонення від ситуації, що укладається, і висока соматизація [193].

Клімактерій – це фізіологічний перехідний період у житті жінки, протягом якого на фоні вікових змін в організмі домінують інволютивні процеси репродуктивної системи, які характеризуються припиненням генеративної і менструальної функції [149]. Як результат настає менопауза – остання менструація у житті жінки, яка визначає початок нового етапу життя, який має назву старіння. З кожним роком кількість жінок старіших вікових груп зростає зараз 10% всієї жіночої популяції складають жінки постменопаузального віку. За прогнозами ВООЗ к 2030 року на планеті кількість жінок старіше 50 років складатиме 1,2млрд. [255].

Відомо, що зараз виділяють наступні фази клімактерія:

- перехідний період (тобто перехід до менопаузи);
- менопауза – дата останньої менструації;
- перименопауза – складає пременопаузу та 1 рік після останньої менструації;
- постменопауза.

Сучасний етап розвитку вчення про постменопаузу сприяв утворенню практично нової галузі клінічної медицини – прикордонної між гінекологічною ендокринологією в традиційній її інтерпретації і геронтологією – з відповідними канонами і філософією. Досягненням сучасного етапу передував тривалий шлях пошуків, який протягом багатьох років створював фундамент для сучасних знань про менопаузу.

Протягом 75 років ці наукові пошуки концентрувалися навколо симптомокомплексу клімактеричного синдрому (КС), що складало вивчення так званого передчасного клімаксу і післякастраційного синдрому, дисфункціональних маткових кровотеч у клімактеричному періоді. Увага багатьох дослідників була привернена до феномену припливу жару як найбільш яскравому у клініці прояву КС. Були вивчені особливості системних змін, порушення функції яєчників і кори наднирників, гормональні співвідношення, стан нервової систем при неускладненому та ускладненому перебігу періоду вікових змін репродуктивної системи жінки. Докладно вивчався стан нервової системи, в тому числі особливості змін коркової діяльності великих півкуль головного мозку, гіпоталамічних структур, вегетативної нервової системи. Всі ці дослідження відносились до 50-60-х років 20-го століття, і протягом цих десятиліть основні постулати концепції розвитку КС коливались, відповідно накопиченню тих чи інших наукових фактів, між встановленням ведучої ролі естрогенного дефіциту і нейрогенного компоненту у генезі патологічних станів, що розвиваються. В свою чергу це спонукало дослідження із порівнянням ефективності лікувального впливу гормональних препаратів, що були в арсеналі на той час, із негормональними лікарськими засобами із значною нейротропною активністю. При особливо важких у клінічному відношенні формах застосовували їх комбінації [163].

До цього періоду відносяться монографічні описи та виділення різних клінічних форм КС, розробка та обґрунтування доцільності комбінованого лікувального впливу препаратами естрогенних та андрогенних гормонів у співвідношенні 1:50 (у ін'єкційних лікарських формах). Данні про успішне застосування цього виду лікування хворих із так званими поєднаними формами захворювання стали прообразом сучасної комбінованої замісної гормональної терапії (ЗГТ) у жінок з порушеннями з боку серцево-судинної системи. Поряд з цим майже одночасно терапевтами та гінекологами серед пацієнток із ішемічною хворобою серця були виділені хворі з клімактеричною кардіопатією, яка з успіхом підлягала лікуванню пероральними комбінованими естраген-гестагенними

препаратами другого покоління – попередниками сучасних оральних контрацептивних засобів. В той же час серйозну увагу приділяли розробці негормонального лікувального впливу за допомогою фізичних факторів [163, 232].

Пізніше були розшифровані причини і відповідно розширені уявлення про патогенетичні варіанти передчасного згасання функції яєчників. З позиції сучасного моменту можна дійти висновку про те, що таке серйозне та глибоке вивчення проблеми клімактерія було обумовлене, з одного боку, стрімким розвитком гінекологічної ендокринології, з другого – попереднім розвитком ідеї нервізму. Подальший розвиток проблеми клімактерія у наступні роки сприяв проникненню в патогенез більш пізніх за часом проявів постменопаузального синдрому і з'ясуванню їх зв'язку з естрогенним дефіцитом [163, 319, 336]. На деякий період це змістило акцент на вивчення більш пізніх порушень [52]. Але сучасний підхід до визначення стратегії лікування порушень у менопаузі характеризує глобальний і комплексний погляд на проблему [102, 346].

Клінічний симптомокомплекс КС включає в себе вазомоторні, ендокринно-обмінні та нервово-психичні порушення. Найбільш типовими його симптомами є приливи жару до обличчя, голови та верхньої частини тулуба, пітливість, серцебиття, запаморочення, емоційна лабільність, порушення сну, парестезії, стомленість.

Різні за ступенем важкості прояви КС зустрічаються у 40-60% жінок після 40 років. Перші його ознаки частіше виникають в 45-49 років на межі пре- і постменопаузи. Сучасними особливостями перебігу КС є те, що у половини жінок з КС спостерігається важкий ступінь захворювання (51%), у кожної третьої (33%) його прояви носять помірний характер, і тільки у 16% розвивається КС з легкими проявами. Більш легкий і менш тривалий перебіг КС зустрічається, зазвичай, у практично здорових жінок, тоді як у хворих з хронічними психосоматичними захворюваннями він проходить атипово та тривало. Заслужують уваги дані щодо тривалості захворювання. В сучасній популяції жінок тільки у 18% жінок гострі прояви КС підпадають самотійному зворотному розвитку протягом

першого року з моменту їх появи, у 56% випадків захворюння продовжуються протягом 1-5 років, а у кожної четвертої (26%) вони мають і більш тривалий перебіг [52]. За даними інших авторів симптоми КС зникають упродовж 5 років у 82 % жінок [238].

Частота розвитку вікових урогенітальних розладів досягає 30% серед сучасної жіночої популяції. В перименопаузальний період урогенітальні розлади зустрічаються у 10% жінок, тоді як у віковій групі 55-60 років частота їх розвитку складає 50% [160, 172]. Надалі частота виникнення урогенітальних порушень прогресивно зростає, і у жінок старіше 75 років досягає 80% внаслідок поглиблення вікових атрофічних змін у нижніх відділах сечовивідної та статевій системи [52]. Частота розвитку первинного остеопорозу у розвинених країнах складає 25-40% переважно серед жінок білої раси [152].

Отже ці данні свідчать про актуальність і медико-соціальну значущість розв'язання проблеми нейро-вегетативних і психоемоційних порушень в менопаузі. Але ми не знайшли відомостей про значущість медико-соціальних чинників ризику розвитку нейро-вегетативних і психоемоційних порушень в менопаузі саме у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Тому ми вважаємо, що визначення найбільш суттєвих чинників розвитку порушень в менопаузі у жінок з ГППРС повинно стати одним із завдань дослідження, щоб розробити та впровадити чітку, послідовну систему прогнозування, профілактики та лікування нейро-вегетативних і психоемоційних порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи.

1.2. Особливості перебігу порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи

Питання діагностики, диференційної діагностики та лікування гіперпластичних захворювань ендометрія та міометрія не втрачає своєї актуальності. Це зумовлено високою частотою даної патології, значним ризиком

малігнезації. Особливі діагностичні та лікувальні труднощі виникають при поєднаних гіперпластичних процесах ендо- та міометрія. Так у 50-85% хворих міома матки може сполучатися з аденоміозом, у 60-90% з гіперплазією та поліпами ендометрія. Однотиповість преморбідного фону у хворих з різними сполученнями доброякісних гіперпластичних захворювань репродуктивної системи свідчить про спорідненість патогенетичних механізмів їх розвитку. Збільшення відсотку поєднаної патології ендо- і міометрія потребує визначення оптимальних діагностичних та лікувальних заходів, які б дозволили підвищити точність діагностики, скоротити термін і вартість обстеження, проводити моніторинг захворювання і контроль за розвитком рецидивів та ускладнень [22]. Вдосконалення діагностики гіперпластичних процесів матки дозволить обрати оптимальну лікувальну тактику, покращити результати лікування, зменшити інвалідізацію жінок [109].

За даними МОЗ України міома матки займає одне з перших місць у структурі гінекологічних захворювань, а саме найбільш поширених (10-27%) пухлин жіночої репродуктивної системи. Міома матки в даний час зустрічається у жінок у віці 30-40 років, нерідко виявляють міому матки в 20-30 річному віці і молодше. Цю пухлину виявляють у 15-20% жінок старше 30 років і майже у 40% старше 40 років. 80% показань до хірургічних гінекологічних втручань з'являються внаслідок наявності міоми матки і її ускладнень [58].

Вивчення питань діагностики і лікування міоми матки є одним із пріоритетних в сучасній гінекології [344]. Ця патологія матки є більше гормонально чутливою та гормонально-обумовленим захворюванням. Не завжди виявляється прямий кореляційний зв'язок між зростанням міоматозних вузлів і концентрацією стероїдних та гонадотропних гормонів в крові. Дослідження процесів запрограмованої загибелі клітин (апоптоза), порушення регуляції останньої і співвідношення процесів апоптоза і проліферації, відкриває нові напрями у вивченні і лікуванні багатьох захворювань геніталій, зокрема міоми матки. Враховуючи механізм активації апоптоза, можливо оцінити переважаючий тип ураження даного органу (аутоімунний або гіпоксичний).

Міома матки відноситься до групи гормон залежних мезенхімальних пухлин і є продуктом осередків проліферації, які виникають у тій чи іншій ділянці камбіального з'єднальнотканинного каркасу матки [154]. На теперішній час основними теоріями патогенезу міоми вважають мезенхімальну теорію, суттєвість якої полягає у тому, що в антенатальному періоді мезенхімальні клітини матки проліферують та диференціюють триваліше, ніж гладком'язові клітини ендодермального походження (гладком'язові клітини шлунково-кишкового тракту, сечового міхура) тобто відповідно до 31 та 12-14 тижня. Отже клітини матки, які ще не зрілі, найчастіше підпадають під вплив різних несприятливих факторів та речовин, які можуть визивати в них мутації. Такі клітини, що змінені після того, як наступить статеве дозрівання, становляться попередниками міоми. "Інфекційна теорія" заснована на морфологічному та гістохімічному дослідженні "ділянок росту", які утворюються навколо "запальних інфільтратів та ендометріюїдних експлантів" в міометрії, формування зон росту відбувається за рахунок гіперплазії клітин і є наслідком локальної ішемії міометрія, крім того, в міоматозних вузлах порівняно із навколишнім ендометрієм підвищена кількість мікробної флори та виявляються скопичення мононуклеарів. Згідно до гормональної теорії провідне місце відводиться гіперестрогенії, внаслідок дії екзо- та ендогенних факторів відбувається порушення локального кровообігу, ішемія, які приводять до розвитку дистрофічних змін в вегетативній нервовій системі і мікроциркуляторному руслі матки і до розвитку гіперестрогенних станів, формується зачаток вузла, утворення якого автори пов'язують з активацією камбіальних елементів ушкодженої судинної стінки, міогенні елементи денервованих участків судинної стінки під впливом гіперестрогенії починають проліферувати та утворюють зачаток міоматозного вузла. Ще одна теорія вказує на провідну роль прогестерона, а не естрадіола як ініціатора ряду молекулярно-генетичних порушень, які приводять до розвитку міоми матки, ріст та розвиток міоми найчастіше спостерігається на фоні нормальної секреції прогестерона упродовж менструального циклу, найбільш активний ріст міоматозних вузлів відбувається у секреторну фазу циклу, при цьому зростає

мітотична активність клітин пухлини і збільшується кількість рецепторів прогестерона у порівнянні з незмінним міометрієм [154].

Особливо цікаво виявити характер морфогенезу міоми матки у хворих постменопаузального віку, коли в більшості спостережень виникають інволютивні зміни матки і міоматозних вузлів. Регресію міоми найчастіше пов'язують зі зниженням продукції стероїдних гормонів. Коли настає постменопауза відмічається короткочасне підвищення вмісту естрогенів (воно зберігається на високому рівні упродовж 2 років), а далі відбувається поступове зниження їх рівня. Сучасні дослідники відмічають, що зниження естрогенової активності в організмі відбувається лише у 50%, а у 40% жінок упродовж 15 років вміст естрогенів зберігається на попередньому рівні [179].

Під час постменопаузи у хворих з міомою матки іноді має місце відносна гіперестрогенія. Джерелом естрогенів в постменопаузі є наднирники, які збільшуються у розмірі. В них збільшується виділення 17-КС, що свідчить про активацію сіткової зони. Секрецію естрогенів в постменопаузі пов'язують з осередковою та дифузною гіперплазією кліток стромы яєчників. На сучасному етапі розвиток гіперестрогенії в постменопаузальному періоді пояснюють участю АПУД – системи (синонім: паракринна, хроматофінна). Клітини цієї системи розташовані практично у всіх органах та продуцують біогенні аміни та пептидні гормони, та беруть участь в підтриманні гомеостазу організму. Гормони АПУД – системи мають проліферативну активність. При цьому частина із них функціонують, як активатори, інша частина як інгібітори клітинної проліферації. Рівень прогестерона в постменопаузі зменшується в 2 рази, синтез його відбувається тільки у наднирниках [179].

В пери- та постменопаузі частіше розвиваються проліферативні процеси в ендометрії, які супроводжуються гормональним дисбалансом як на рівні регулюючих систем периферичних залозей, так і на рівні рецепторів стероїдних гормонів в тканині ендометрія. Ступінь та характер гормональних співвідношень залежить від типу патологічних процесів в ендометрії, але не пов'язані з віком жінки та тривалістю постменопаузи. Якщо у здорових жінок в період

постменопаузи відбувається зниження рівня сумарних естрогенів, то при всіх видах патології ендометрія має місце гіперестрогенія з перевагою фракції естріола, зниження рівня прогестерона і підвищення вміста кортизолу. В період постменопаузи має місце підвищення рівня гонадотропних гормонів, при тому що їх секреція тим інтенсивніше, чим триваліше постменопауза. Припускається, що ФСГ та ЛГ циркулюють у цьому віці в дисоційованому вигляді, тому не дають біологічного ефекту. Незважаючи на значну кількість досліджень, які присвячені питанням діагностики та лікування міоми матки, майже відсутні праці, в яких би вивчалися клінічні прояви та тактика ведення хворих з міомою матки в постменопаузальному періоді. Більшість питань залишаються дискусійними та невирішеними. Існує думка про обов'язкову регресію міоми матки в постменопаузі. Однак клінічні спостереження свідчать про те, що у 5-8% жінок в період постменопаузи міома матки не тільки не регресує, а, навпаки, має тенденцію до збільшення. За даними інших авторів, число випадків інтенсивного росту міоми матки зростає у період пременопаузи до 43,6%, а у постменопаузі складає 8,4% [179]. Зміни міометрія і міоматозних вузлів у жінок в період постменопаузи мають загальний характер старіння всього організму та інволютивних змін, пов'язаних з гормональною перебудовою внаслідок згасання оваріальної функції. При морфологічному дослідженні міометрія в більшості спостережень знаходять зменшення кількості гладком'язової тканини, фіброзні розрастання, наявність великої кількості з'єднальної тканини, яка здавлює волокна. Склероз супроводжується облітерацією судин. Морфологічна будова міоматозних вузлів характеризується також склеротичними змінами та фіброзом. Однак, якщо у хворої на початку постменопаузи були великі розміри міоматозних вузлів, то у перші 5 років можуть виникати осередки проліферації у поєднанні з гіперпластичними процесами в ендометрії [179].

Встановлені загальні прояви окремих видів порушень обміну речовин у хворих з міомою матки, ендометріозом, гіперпластичними процесами в ендометрії і раком тіла матки. Порушення репродуктивного гомеостазу у таких хворих проявляються високою частотою ановуляції (за даними анамнезу),

ендокринним безпліддям, дисфункціональними матковими кровотечами, пізнім настанням менопаузи. Внаслідок тривалого впливу естрогенів та одночасного зниження секреції прогестерону ендометрій та міометрій протягом багатьох циклів підлягає проліферативному впливу. При цьому первинний розлад ієрархічної ендокринної системи може відбутися як на рівні регуляції рилізінг-факторів гіпоталамуса, гонадотропної і оваріальної функції, так і в рецепторах статевих органів-мішеней [179].

Збільшення ризику розвитку злоякісних новоутворень в постменопаузі не знижує інтерес до вивчення морфогенеза нерегресуючої міоми матки. Міома матки в пре- та постменопаузі нерідко поєднується зі злоякісними новоутвореннями в репродуктивній системі, які мають безсимптомний перебіг [118]. Багато авторів відмічають одночасний розвиток міоми матки та гіперпластичних процесів ендометрія [212, 229, 230, 270, 326]. Подібні сполуки спостерігаються в 30,1-58% спостережень. При безсимптомному перебігу міоми матки гіперпластичні процеси в ендометрії діагностуються у 16,1-47,6% хворих, тоді як при наявності "симптомної" міоми матки патологія ендометрія виявляється в 50-62,5% спостережень. Згідно до літературних даних, у хворих з міомою матки в постменопаузі в 38,8% випадків виявляється гіперплазія ендометрія, в 13,4% спостережень – рак ендометрія, що в 13 разів більше, ніж у хворих з міомою матки в репродуктивному періоді [179].

За результатами аналізу гістоструктури видаленої матки у хворих з аденокарциномою ендометрія міома матки виявляються в 29-58% випадків. Отже, така висока частота патології ендометрія при наявності міоми матки в пре- та постменопаузі свідчить про можливість синхронної активації проліферативного процесу в м'язовій тканині матки та в ендометрії.

Дані літератури свідчать про те, що в перименопаузальний період нерідко виникає симульований ріст міоми за рахунок аденоміоза чи саркоми матки. Згідно думки багатьох авторів, в 58,5% спостережень саркома матки локалізується у вузлах міоми [179].

У клінічній картині клімактеричного синдрому у пацієнток з лейоміомою

матки за частотою та ступенем виразності переважають психопатологічні прояви, серед яких превалюють втомлюваність, зниження працездатності, дратівливість, погіршення пам'яті, неуважність, а також онкофобії. Здебільшого ранні клімактеричні зрушення у жінок з лейоміомою матки виникають на тлі сенситивного та епілептоїдного типів акцентуації особистості і високого рівня особистісної та реактивної тривожності. Страх розвитку злоякісної патології матки та росту пухлини спричиняє упереджене ставлення даної категорії жінок до замісної гормональної терапії та ускладнює процес лікування у них клімактеричних розладів [259].

Останнім часом з'являються дані про вплив на ріст міоми матки деяких цитокінів і факторів росту, які збільшують мітотичну активність клітин, чим і обумовлено збільшення пухлини [150, 182, 229, 230].

У жінок з міомою матки на фоні ожиріння виявляється ендотеліальна дисфункція, яка сприяє розвитку вазоспазму, утворенню тромбів, виникають процеси проліферації, які призводять до ішемії. Це спостерігається при артеріальній гіпертонії, гіперхолістеринемії, палінні, цукровому діабеті, які є факторами ризику атеросклерозу і міоми матки на фоні ожиріння [208].

Відомо, що важливу роль у виникненні захворювань, що супроводжуються підвищенням утворення фіброзної тканини, відіграють автоімунні механізми.

Існують дослідження, які вказують на значну роль аутоімунних процесів у механізмі розвитку лейоміоми матки особливо при поєднанні з іншою гіперпроліферативною патологією [258].

В теперішній час значно змінились та поширились уявлення про механізми формування та росту доброякісних новоутворень статеві системи, в тому числі й лейоміоми матки. Традиційно ключовими факторами патогенезу лейоміоми матки вважаються статеві стероїдні гормони – фізіологічні регулятори клітинної проліферації міометрія. Дія цих факторів є комплементарною і залежить від модуляції факторів росту та стану процесів апоптоза, але важливим, і не до кінця вивченим залишається пейсмерний фактор в цьому патологічному колі. Тому пошук першопричини всіх цих порушень в генезі розвитку лейоміоми та

можливостей гальмування їх дії з метою запобігання росту матки, є важливою ланкою стратегії лікування та профілактики лейоміоми матки. Встановлена роль сприяючих факторів: хронічного запального процесу органів малого тазу, оперативних втручань в порожнину матки, нерегулярність статевого життя, некореговані порушення менструального циклу, які починаються ще з періоду статевого становлення [4, 19, 296].

Останнім часом з'явилися дані про важливу роль запального фактору в виникненні та зростанні лейоміоми матки, тому стає питання про роль ейказанодів (лейкотрієнів, тромбоксана, простаглініна) в її розвитку, їх участь в зростанні вузлів і збільшенні розмірів матки. Лейкотрієни (ЛТ) відіграють важливу роль в регуляції діяльності різних органів і систем і мають широкий спектр впливу на тканини. Вони можуть брати участь у регуляції тонусу гладком'язових органів (судини, бронхи, кишечник, матка), проникності судинної стінки секреторних процесів, рухливості і спрямованості руху клітин крові. ЛТ називають медіаторами запалення й алергії. Вони набагато перевищують такі потужні медіатори, як гістамін, серотонін, простагландини.

Встановлення у жінок з лейоміомою матки підвищених у 3-5 рази показників лейкотрієнів дало підставу деяким авторам пропонувати для лікування лейоміоми матки протизапальні, імуномодуючі препарати [297]. Особливо, якщо врахувати, що лікування хронічних запальних захворювань статевих органів не втрачає свою актуальність [274].

Гіперпластичні процеси ендометрія в структурі гінекологічних захворювань складають 15-40% при цьому частота виявлення гіперплазії ендометрія у хворих в періоді пременопаузи зростає до 60-70% [211].

Популяційна частота гіперпластичних процесів ендометрія складає у пременопаузі – 7,3%, в постменопаузі – 3,2% [78].

Особливої уваги заслуговує пошук нових критеріїв для прогнозування потенціального ризику пухлинної трансформації гіперплазії ендометрія (ГЕ) з уточненням патогенетичних механізмів цього процесу, детермінованих відповідними факторами ризику [75, 212, 264, 271, 348]. Регуляція функції різних

популяцій клітин ендометрія здійснюється на різних рівнях, щомісяця в репродуктивному періоді відбувається ріст, диференціювання та апоптоз клітин, тоді як в перименопаузальному періоді відлаженість цих механізмів уступає місце інволютивній перебудові, яка відбувається з можливим розбалансуванням біологічного ефекту інтегральних і складно скоординованих у різні фази менструального циклу стимуляторів і блокаторів клітинних циклів всіх рівнів (ендокринного, паракринного, аутокринного). Ці процеси недостатньо вивчені у жінок цієї вікової категорії. Складність регуляції функції ендометрія пояснює чому при стандартному (механістичному) призначенні різних схем гормонотерапії (стероїдних гормонів) не завжди вдається усунути патологічні зміни в слизовій оболонці матки [83]. Подальше вивчення молекулярних механізмів порушення клітинного циклу в ендометрії можуть поглибити розуміння того, чому виникають ДМК в перименопаузі, збільшується ризик неопластичної трансформації ГЕ в постменопаузі [324]. З іншого боку, саме з перименопаузою пов'язаний розвиток у жінок метаболічного синдрому (МС), характерними ознаками якого є андроїдне ожиріння (АО), гіперінсулінемія (ГІ) та інсулінорезистентність. (ІР) АО – це патогенетична ланка формування ІР. Формування ІР погіршується властивим для АО підвищенням продукції кортизолу і синтезом в жировій тканині лептина, і формується лептинорезистентність, і як наслідок – схильність до підвищення маси тіла і розвиток ІР. Виникаюча ГІ у відповідь на ІР доповнює ланцюг порушень обміну речовин при МС, пригнічуючи продукцію пептиду, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту, чим потенціює їх проліферативну дію в тканинах-мішенях, а саме в ендометрії. Крім того, у стромі жирової тканини андростендіон інтенсивно перетворюється в естрон, що в умовах послаблення антипроліферативного впливу прогестерону призводить до гіперестрогенії. Отже, АО відноситься до факторів, які потенціюють ризик виникнення малігнезації та передракових станів ендометрія [78, 146, 261].

Деякі автори вважають, що для визначення високого ризику злоякісної трансформації ендометрія необхідно визначати деякі маркери клітинної

проліферації і апоптоза [78, 213, 215, 225, 240, 272, 323].

Встановлено, що поєднана експресія фактору росту ендотелія та канцерогенного і прозапального фактору циклооксигеназа, яка частіше спостерігається при гіперплазії з клітинною атипією на фоні хронічного ендометриту є вірогідним діагностичним комплексом критеріїв для прогнозування готовності ендометрія до малігнізації у жінок в пременопаузі [4, 215, 357]. Тому для профілактики онкопатології у жінок в клімактеричному періоді при лікуванні генітальних інфекцій пропонують застосовувати імуномодулятори [79, 187].

Вибір методу лікування ГЕ вимагає індивідуального підходу з урахуванням віку хворої, наявності екстрагенітальної патології та багатьох інших чинників [142]. Найбільш широко розповсюдженою методикою лікування є гормонотерапія – застосування агоністів гонадотропних гормонів, гестагенних препаратів та андрогенів. Консервативні методи лікування ГЕ спрямовані як на нормалізацію гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, так і на регуляцію ритму менструацій і профілактику маткових кровотеч, які є однією з основних причин звернення жінок до гінеколога [74, 148, 175, 212, 214, 284].

Значно обмежує можливості застосування гормональної терапії наявність високого рівня екстрагенітальної патології серед жінок перименопаузального періоду з ГЕ, який складав 90,7%, а абсолютні протипоказання до даного виду лікування спостерігалися у 11,3% жінок [82]. Враховуючи це автори вважають, що альтернативним хірургічним методом лікування ГЕ є гістероскопічна абляція ендометрія, як лазерна, так і електрорезекція або електрокоагуляція для руйнування функціонального і базального шарів ендометрія. Вони дослідили, що ефективність комбінованої резекції ендометрія в лікуванні ГЕ складає 86,9%, вона достовірно вища порівняно з ефективністю гормонотерапії – 77,4%. Рівень побічних ефектів значно вищий при застосуванні гормонотерапії – 54,7%, порівняно з цим показником у жінок після комбінованої резекції ендометрія, що склав 34,7% [82]. Зважаючи на все вищезазначене дослідники роблять висновок, що комбіновану резекцію ендометрія можливо вважати ефективним методом

лікування ГЕ, особливо у жінок з високою екстрагенітальною захворюваністю та наявністю протипоказань до гормональної терапії, що надасть можливість значно знизити рівень гістеректомій. Враховуючи високу розповсюдженість запальних захворювань малого тазу серед жінок з ГЕ в курс лікування хворих необхідно включати протизапальну, десенсебілізуючу, антибактеріальну та імуностимулюючу терапію [82].

Одним з органозберігаючих методів лікування патології ендометрія та матки є кріохірургія [227].

Уявлення, які існували десятиліттями, про те, що хворі з міомою матки підлягають переважно, радикальному хірургічному лікуванню після пасивного спостереження за динамікою роста міоматозних вузлів змінилось тенденцією до комплексного консервативного лікування цього контингенту хворих [145, 169, 183, 303].

Альтернативний спосіб лікування міоми полягає в збереженні матки. Органозберігаюче лікування хворих міомою матки є актуальним завданням гінекології та акушерства [178, 287]. Видалення матки спричиняє за собою зниження гормональної активності яєчників, що супроводжується розвитком постгістеректомічного синдрому, що у ряді випадків вимагає тривалої медикаментозної корекції [49]. Оперативне втручання супроводжується ризиком ускладнень, які по своїй значущості для організму можуть бути серйозніше за міому матки, але саме оперативне лікування дає найкращий результат одужання [170]. Крім того, частина жінок не бажають видаляти матку, пов'язуючи наявність цього органу з критеріями жіночості.

Виділяють чотири підходи до лікування міоми матки: консервативно-пластичний, тимчасово-регресійний, стабільно-регресійний, радикальний [58].

Основною метою консервативно-пластичного методу є відновлення репродуктивної функції жінки. До появи емболізації маткових артерій консервативна міомектомія була фактично єдиним методом органозберігаючого лікування хворих міомою матки. Основним ускладненням її є спайковий процес [299].

Деякі автори пропонують проводити передопераційну гормонотерапію і

досліджують ефективність застосування різних методів [57]. Найбільш вираженим супресивним ефектом на лейоміому матки володіють агоністи ГнРГ, впливаючи на всі основні механізми росту пухлини з предомінантною дією на прогестеронові рецептори, які у жінок в перименопаузальному періоді, особливо при поєднанні міоми матки з гіперпластичними процесами в ендометрії можуть застосовуватися і в якості самостійного метода [15, 93, 201, 214 219, 355]. Оральні контрацептиви володіють незначною здатністю уповільнювати прогресування міоми, але вони все одно застосовуються для лікування міоми матки та типової гіперплазії ендометрія [267].

Коли стикаються з множинною міомою матки, при якій є різнокаліберні вузли слід віддати перевагу двох етапному підходу: на початку виконується емболізація маткових артерій, і через 6 місяців вирішується питання про проведення консервативної міомектомії, яка не завжди дає задовільні результати. У 50% жінок бувають рецидиви після консервативної міомектомії, і 10% потребують повторного оперативного втручання [57].

Тимчасово-регресивний метод лікування міоми матки дозволяє добитися тимчасової регресії розмірів міоматозних вузлів і матки, а також нівелювати симптоми захворювання. Індукторами тимчасової регресії є переважно агоністи ГнРГ. Цей метод доцільно застосовувати тільки відносно маленьких міоматозних вузлів і переважно у жінок в перименопаузі [15]. Сенс методу полягає в зменшенні розмірів міоматозних вузлів до клінічно незначущих розмірів з подальшим стабілізаційним етапом або настання природної менопаузи. Оскільки в середньому індуктори регресії зменшують розміри вузлів до 50%, то не доцільне їх застосування за наявності вузлів більше 3-4 см в діаметрі. Після 6-місячного курсу лікування у жінок в перименопаузі може початися природна менопауза, що, по суті, закріплює і підсилює досягнутий ефект, але тоді для лікування порушень в менопаузі пропонують застосовувати “Тиболон” [214]. Якщо менопауза не наступила, то обов’язково повинен слідувати стабілізаційний етап у вигляді прийому низькодозованих оральних контрацептивів або введення внутрішньоматкової спіралі Мірена [58].

До стабілізаційно-регресійної групи лікувальних методів входять емболізація маткових артерій і лапароскопічна оклюзія маткових артерій. З початку застосування цього методу ускладнення мали місце лише у 0,2-0,4% хворих [280, 281]. В нашій країні емболізація маткових артерій не знайшла достатньо широкого застосування тому що проводити її може лише ендovasкулярний хірург і в спеціально обладнаних операційних під контролем ангіографії. Цей метод зменшує інтраопераційну крововтрату, тривалість операції, скорочує тривалість післяопераційного больового синдрому та лихоманки, строки перебування в стаціонарі [111, 256, 263].

Радикальний метод – гістеректомія виконується, якщо у хворої, окрім міоми матки, є супутні злоякісні або передракові захворювання статевих органів і якщо міома матки гігантських розмірів, множинна, з фактичною відсутністю фрагментів незміненого міометрія, ендометрій погано візуалізується і порожнина деформована, а при доплерівському дослідженні кровотік у вузлах не визначається або незначний [275, 283, 298].

Якщо міома матки поєднується з пролапсом геніталій (опущення стінок піхви чи випадіння матки) виконують гістеректомію через піхву і одночасно проводять укріплення м'язів тазового дна різними методами [5, 24, 32, 33, 51, 66, 76, 77, 117, 135, 136, 189, 370]. Застосовують новітні технології з використанням лапароскопії [195, 196, 197, 279, 285], проводять профілактику запальних ускладнень після операції [32, 33, 128, 180], проводять профілактику рецидивів випадіння кукси піхви [216]. Значна кількість досліджень присвячена лікуванню нетримання сечі та інших уrogenітальних розладів у менопаузі [10, 14, 16, 41, 48, 56, 61, 72, 73, 85, 90, 105, 106, 107, 129, 139, 141, 157, 157, 158, 159, 171, 172, 242, 291, 368].

Отже сучасна тенденція розповсюдження органозберігаючих методів лікування гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи зумовлює необхідність пошуку таких методів корекції порушень в менопаузі, які б не приводили до активації проліферативних процесів у ендo- та міометрії у жінок з наявністю міоми матки.

Особливості перебігу гіперпроліферативних процесів в період менопаузи необхідно враховувати при обранні методів прогнозування, профілактики та лікування порушень в менопаузі та при динамічному спостереженні за станом цих процесів під впливом лікування.

Для цього, ми вважаємо, необхідно використовувати методи дослідження, які поряд з високою інформативністю мають достатню розповсюдженість, доступність та простоту використання.

Для ехографічної картини міометрію в постменопаузі характерно підвищення ехогенності за рахунок дифузного фіброзно-атрофічного процесу. При вираженій васкуляризації і переважності м'язового компоненту вузол виглядає гіпоехогенним у порівнянні з нормальним міометрієм. Діагностика некроза та кистозних змін базується на знаходженні гіпо- та анехогенних зон в міоматозних вузлах. Гіперехогенні включення з дістальним акустичним ефектом поглинання відповідають кальцінованим дегенеративним змінам. Аналіз ультразвукової картини доброякісних захворювань матки показав високу інформативність методу трансвагінальної сонографії перед оглядовим трансдермальним дослідженням [50, 236, 337, 363].

При ультрасонографії гіперплазія ендометрія діагностується, як збільшення товщини М-ехо у другу фазу менструального циклу понад 15мм. Особливо у жінок з метаболічним синдромом в пременопаузі М-ехо збільшується в 3 рази [116, 147]. Для підтвердження діагнозу і одержання матеріалу для гістологічного дослідження в амбулаторних умовах виконується біопсія ендометрія (Пайпель-біопсія), за умов денного стаціонару-фракційне діагностичне вишкрібання матки і (або) гістероскопія [328]. Гістероскопія в більшості випадків резервується як діагностично-лікувальна процедура (гістерорезектоскопічна абляція при рецидивуючих доброякісних гіперпластичних процесах ендометрія) [67, 82, 108].

Ці методи прості і доступні для виконання, мають достатню інформативність про стан гіперпроліферативних процесів, тому саме їх ми обрали для динамічного спостереження за активністю проліферації при застосуванні розроблених нами методів профілактики та лікуванні порушень в менопаузі у

жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, щоб провести їх корекцію, і одночасно уникнути ускладнень прогресування гіперпроліферативних захворювань.

При аналізі доступних нам літературних джерел ми не знайшли відомості про особливості перебігу нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, тому цілком патогенетично обґрунтованим буде визначення у цієї категорії жінок основних напрямків дослідження гормонального гомеостазу, стану адаптаційної та імунної системи, тому що за літературними даними зміни у стані цих систем визначають особливості і важкість перебігу порушень в менопаузі.

1.3. Гормональний гомеостаз, стан імунної та адаптаційної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період менопаузи

В патогенезі КС суттєву роль відіграють зміни функціонального стану гіпоталамічних структур та порушення вегетативної рівноваги внаслідок порушення вироблення нейротрансмітерів (норадреналіна та допаміна) які приймають участь у процесі терморегуляції. Підвищення тонуусу норадренергічних та допамінергічних структур центральної нервової системи і обумовлює пароксизмальне розширення шкіряних судин і появу феномену приливу жару. Прилив жару супроводжується підвищенням рівня лютеїнізуючого (ЛГ) і тіреотропного гормону (ТТГ) при відсутності змін вмісту фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину і тіреоїдних гормонів у плазмі крові. У хворих на КС зберігається добовий ритм секреції ТТГ із значним підвищенням його рівня у нічний час, що сприяє збільшенню частоти приливів жару у нічний час. Підтримка постійно високого рівня активних тіреоїдних гормонів сприяє підвищенню чутливості периферичних тканин до катехоламінів, що викликає характерні вазомоторні реакції. Почуття жару виникає внаслідок центральної гіпертермії і проявляється через 30-60 сек. після виявлення

спастичного стану у артеріальних колінах капілярів шкіри [52].

Одним з найбільш важливих і в той же час недостатньо вивчених питань сучасної медицини є стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у разі патології щитоподібної залози (ЩЗ) з одного боку, і з іншого – функція ЩЗ у жінок з патологією репродуктивної системи. Функціональні порушення ЩЗ зустрічаються в 5-10 разів частіше у жінок, ніж у чоловіків, виникають в період дисгормональних змін (клімактеричний) часто мають аутоімунну природу і з віком зростають [288].

Основою взаємозв'язку функції щитоподібної залози і репродуктивної системи вважають вищі ланки багатоланкової системи ендокринної регуляції – надгіпоталамічні структури (які діють за допомогою нейростероїдів, нейротрансмітерів, а нейропептидів) та гіпоталамус (що впливає на нижчі ланки за допомогою рилізінгових гормонів). Численними клінічними дослідженнями доведено, що стресові ситуації, дезімунні порушення, інфекційні захворювання, а також структурні та функціональні розлади в гіпоталамо-гіпофізарній системі можуть призводити до порушення біосинтезу як тиреоїдних, так і статевих гормонів. Дисфункція тиреоїдної системи в свою чергу може спричинити зміни вмісту не тільки тиреотропного гормону, але й пролактину. Адже гіпоталамічний тиреоліберин є потенційним стимулятором вивільнення гіпофізом як ТТГ, так й пролактину [288].

Відомо, що клімактеричний період жінки ускладнений неузгодженістю гормональних систем, в тому числі, дисгормональними змінами статевого стероїдогенезу та появою порушень функції щитоподібної залози (ЩЗ). Патологія ЩЗ набуває особливого значення як в плані діагностики, так і в плані лікування у хворих похилого віку, при якому низка загальних неспецифічних симптомів може бути помилково віднесена до природної вікової інволюції або органної патології. Дослідження взаємин між роботою щитоподібної та репродуктивних залоз набувають певного інтересу для загальної та гінекологічної ендокринології. Поширеність порушень функції тиреоїдної і репродуктивної систем, можливі механізми їхнього взаємозв'язку визначають цінність проблеми дослідження

гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної та гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової систем у жінок клімактеричного віку [17]. Функціональні механізми цих порушень складно взаємодіють, обтяжують й потенціюють один одного. В даний час у структурі загальної ендокринної захворюваності жінок тиреоїдна патологія займає 2-ге місце після цукрового діабету. За сучасними даними вітчизняних та закордонних авторів, пік захворювання ЩЗ у жінок припадає на вік після 40 років й співпадає з появою дисгормональних порушень, пов'язаних з клімактерієм, що й обумовлює актуальність вивчення гормонального гомеостазу у жінок з порушеною функцією щитоподібної залози в перехідному віці. В літературі існують розбіжні свідчення про характер стосунків між репродуктивною та тиреоїдною системами й про рівень, на якому вони здійснюються. Більшість дослідників надають перевагу центральним механізмам взаємозв'язку, вважаючи, що аденогіпофіз являє собою основну ланку, за допомогою якого здійснюється зв'язок між яєчниками та щитоподібною залозою. Підтвердженням ролі центральних механізмів стосунків між тиреоїдною й репродуктивною системами є той факт, що діяльність цих залоз регулюється тропними гормонами гіпофізу, які в свою чергу, знаходяться під контролем таламо-гіпоталамо-коркової синхронізуючої системи. Встановлено, що окрім тиреоїдних гормонів і естрогени можуть змінювати секрецію ТТГ, ПРЛ, причому естрогени здатні стимулювати, а тиреоїдні гормони інгібувати дані процеси. Естрогени підвищують чутливість тиреотрофів гіпофізу до тиреотропінрелізінгового гормону (ТРГ), стимулюють синтез його рецепторів, а дисбаланс тиреоїдних гормонів може змінити концентрацію активних стероїдів клітин-мішеней гіпоталамусу та гіпофізу, тим самим порушуючи механізм позитивних і негативних зворотних зв'язків [288].

При дослідженні концентрації гормонів у жінок перехідного віку з клімактеричним синдромом на тлі гіпотиреозу, було встановлено зниження вмісту ЛГ та коефіцієнту ЛГ/ФСГ, підвищення концентрації ФСГ, ТТГ, ПРЛ. Можна зробити припущення, що зниження функції щитоподібної залози під час фізіологічного перебігу клімактерію являється одним із складних пристосувальних механізмів в процесі природного старіння організму, в той же

час підвищення концентрації ТТГ в плазмі периферійної крові входить до складу етіопатогенетичних ланцюгів механізму розвитку клімактеричного синдрому, що співпадає з даними інших авторів [18, 86, 288].

Знижена функція щитовидної залози негативно впливає на репродуктивну систему жінок і збільшує тяжкість перебігу клімактеричних порушень [17, 268].

Дослідження, які присвячені перебігу остеопорозу при тиреоїдній дисфункції обумовленій дефіцитом йоду доводять доцільність замісної гормональної терапії (ЗГТ) при цих станах [304, 305, 306].

Враховуючи те, що молочна залоз (МЗ) також є мішенню для статевих стероїдних гормонів і пролактину, а також високу і постійно зростаючу частоту патології молочної залози, в тому числі злоякісної, важливим є виявлення поєднаних дисгормональних захворювань МЗ і репродуктивної системи [251].

У хворих з нейроендокринними гінекологічними захворюванням патологічна перебудова молочних залоз виявляється у 97,8%. Особливе місце серед гінекологічних захворювань займають гіперпластичні процеси ендометрія. Дослідники обґрунтовано припускають, що розвиток дисгормональної патології молочних залоз і виникнення гіперпластичних процесів ендометрія є ланкою одного патогенетичного ланцюга. Фактори, що характеризують функціонування репродуктивної системи, спадково-конституційні особливості хворих, ендокрино-метаболічні порушення, характерні для оваріальних та надниркових форм раку молочної залози, майже з такою ж частотою зустрічаються при гіперпластичних процесах ендометрія [251].

Зростання онкології молочних залоз у хворих гіперплазією ендометрію в постменопаузі відбувається, вочевидь, за рахунок малігнізації різних форм фіброзно-кістозної мастопатії, кіст і фіброаденом при наявності факторів, що зберігають високий рівень естрогенної насиченості в “органах-мішенях”. Подальший вплив комплексу ендокринно-метаболічних розладів і спадково-конституційних факторів, що викликають проліферацію ендометрію в постменопаузі, сприяє озлоякісненню вузлових утворень молочної залози.

Отримані дані свідчать, що при поєднанні проліферативних процесів

ендометрія і міометрія в постменопаузі ризик розвитку злоякісних утворень в молочних залозах більш значний, ніж при ізольованій патології ендометрія. Аналіз стану молочних залоз у хворих на гіперпластичні процеси та рак ендометрія в постменопаузі підтверджує необхідність включення до стандартного комплексного обстеження даних пацієнток ультразвукового обстеження молочних залоз з маммографією [8].

Відомо, що гормональна дисфункція призводить до системного поєднаного ураження різних органів, що часто є основною фоновою провідною причиною інвалідизації та смертності хворих. Існують дослідження, які показують, що клімактеричний синдром часто поєднується з функціональним та морфологічним ураженням гепатоцитів. Ці зміни зумовлені не наявністю цитолітичного синдрому, але і глибокою гормональною дисфункцією, порушенням вуглеводного обміну та ознаками системної запальної відповіді. Спотворення вуглеводного, білкового і ліпідного обмінів при клімактеричному синдромі призводить не тільки до деструктивних процесів печінкової тканини з проявами синдрому цитолізу, а й до ураження функціонального стану печінки. Саме тому дослідження білкового спектру сироватки крові є досить цінним в плані прогнозування перебігу клімактеричного синдрому. Важливою віхою в формуванні нового, більш реалістичного підходу до пошуку шляхів боротьби з ожирінням та метаболічними розладами в процесі перименопаузи було відкриття і вивчення специфічного білка жирової тканини – лептину, що дало усвідомлення ролі адипоциту не як пасивного накопичувача триглицеридів, а як клітини з потужними ендокринними функціями. Жирова тканина являє собою не просто один з різновидів сполученої тканини, але і є джерелом синтезу цілого ряду факторів, що володіють ендокринною, паракринною і аутокринною дією, що дозволило певною мірою вважати жирову тканину ще одним ендокринним органом [343]. Встановлено, що у пацієнток з клімактеричним синдромом та ураженнями гепатобіліарної системи наявне глибоке порушення печінкової гемодинаміки, зниження кровонаповнення печінки, в результаті виникнення перед- і післякапілярного опору. У даній категорії жінок виникають виражені розлади білкового обміну, які залежать від

тяжкості клімактеричного синдрому і проявляються гіпо- і диспротеїнемією, гіпоальбумінемією, відсутністю синтезу окремих білків зони повільних і швидких посттрансферинів. Такі ознаки свідчать про глибоке функціональне ураження гепатоцитів, яке при тривалому патологічному перебігу клімактерію може бути незворотнім. Зміни гормональної рівноваги у досліджуваних жінок проявляються значним підвищенням рівнів лептину, інсуліну, греліну та свідчать про порушення гомеостазу з розвитком гормональної дисфункції і можуть бути складовими патогенетичного механізму розвитку метаболічних порушень та ожиріння [190, 203, 367].

Ендокринологічний статус жінок з клімактеричним синдромом, що мешкають на території з високим рівнем радіонуклідного забруднення, характеризується зниженням вмісту естрадіолу в 2,1 рази, збільшенням рівня ФСГ у 2 рази, ЛГ у 1,7 рази і тестостерона – в 2,1 рази що до жінок без патологічного перебігу клімактеричного періоду, які мешкають в умовно "чистому" районі [193].

Характерними ознаками перименопаузального періоду у жінок із СПКЯ в анамнезі є гіперандрогенемія на тлі нормального (у неоперованих) або зниженого (у оперованих) вмісту естрадіолу, підвищення рівню гонадотропних гормонів, що супроводжується зростанням коефіцієнту ЛГ/ФСГ більше 1 та збільшенням продукції пролактину [13].

У пацієнток із СПКЯ в анамнезі в перименопаузі виникають порушення ліпідного обміну, що клінічно проявляється розвитком ожиріння у 100% неоперованих та 56% оперованих жінок. У неоперованих жінок частота та ступінь виразності дисліпідемії у вигляді підвищення рівня холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, зниження ліпопротеїдів високої щільності та зростання коефіцієнта атерогенності вище, ніж у оперованих пацієнток, і значно перевищують згадані показники жінок, які були здорові у репродуктивному віці. У 48,4% жінок з СПКЯ в анамнезі, в перименопаузі відмічаються зміни вуглеводного обміну. При цьому найбільш виражені порушення виникають у неоперованих жінок, серед яких у 45% випадків розвивається цукровий діабет 2 типу, що значно перевищує показники пацієнток

після хірургічного лікування (10,7%) та жінок, які були здорові у репродуктивному віці (2,5%). Існує пряма взаємозалежність між вмістом в сироватці крові глюкози, тестостерону та індексом маси тіла [13].

Фізіологічне старіння є інсулінорезистентним (ІР) станом, який характеризується недостатньою відповіддю тканин-мішеней на інсулін. При прогресуванні ІР виникають порушення толерантності до глюкози, розвивається сахарний діабет. При дослідженні вуглеводного та ліпідного обміну у жінок в пери- та постменопаузальному віці встановлено, що характерними змінами ліпідного профілю було підвищення вмісту тригліцеридів, концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНП) і зниження концентрації холестеринів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Таким чином, ожиріння, особливо його вісцеральна форма, є найбільш частою причиною розвитку інсулінорезистентності. Накопичення жиру у вісцеральних депо, навіть при нормальних значеннях індексу маси тіла, супроводжується метаболічними порушеннями [91, 146].

Метаболічний менопаузальний синдром (ММС) – це полісимптомний стан, в клінічній практиці при дослідженні жінок з таким синдромом виявляються лише деякі його ознаки, найчастіше це абдомінальне ожиріння, підвищення артеріального тиску, підвищення базального рівня інсуліну навіть при відсутності змін толерантності до глюкози, а також дисліпідемія. В основі розвитку ММС лежить зниження рівня статевих гормонів в постменопаузі, тобто гіпоестрогенія. Після 48 років швидкість метаболізму сповільнюється на 4-5% кожні наступні 10 років, що пояснюється не тільки фактором хронологічного віку, але і секс-гормональними порушеннями. Ожиріння, особливо його вісцеральна форма, є найбільш частою причиною розвитку інсулінорезистентності. Нагромадження жиру у вісцеральних депо, навіть при нормальних значеннях індексу маси тіла, супроводжується метаболічними порушеннями. Менопауза погіршує ті метаболічні та гормональні порушення, що мали місце у репродуктивному періоді [68, 99, 176, 188, 308, 309].

Ожиріння є фактором, який визначає рівень С-реактивного білка у жінок в

постменопаузі, який потрібно оцінювати, тому що він є одним з важливих факторів розвитку та прогресування ішемічної хвороби серця і виявляється необхідним для оцінки ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [98].

Згідно із сучасними уявленнями про патогенез перименопаузального синдрому процес старіння, і зокрема розвиток клімактеричного синдрому, остеопороза, нейрообмінних порушень обумовлений токсичністю вільних радикалів, які з'являються у процесі аеробного гліколізу. З інших позицій розвиток перименопаузального синдрому трактується з позиції "адаптаційного синдрому" (по Сельє), у розвитку якого важну роль відіграє АКТГ і гормони корки наднирників, зокрема, кортизол. Порушення в продукції вказаних "адаптаційних" гормонів є одним з тригерів патологічної менопаузи [163].

Враховуючи те, що мелатонін має значну антиоксидантну дію, інгібує синтез адренокортикотропного гормону, змінюючи таким чином концентрацію кортизола, можна передбачити, що зміни концентрації мелатоніну у жінок перименопаузального періоду можуть визначити його патологічний перебіг і сприяти розвитку основних перименопаузальних порушень [300].

У пацієнток з клімактеричним синдромом (КС) спостерігалось вірогідне зниження концентрації у сечі 6-гідроксимелатоніну сульфату і підвищення АКТГ і кортизолу. Існує зворотній кореляційний зв'язок між вмістом мелатоніну та ступенем важкості клімактеричного синдрому і прямий кореляційний зв'язок між АКТГ, кортизолом і ступенем важкості клімактеричного синдрому. Що стосується дієнових кон'югат (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) у жінок з клімактеричним синдромом відмічено вірогідне збільшення цих показників в плазмі крові та еритроцитах відповідно до збільшення важкості КС. Мелатонін та його метаболіт 6-гідроксимелатоніна сульфат є антиоксидантами і при їх зниженні відбувається збільшення перекисного окислення ліпідів і накопичення ПОЛ в крові та в еритроцитах [300].

Призначення для корекції КС препарату "Віта-мелатонін" позитивно впливає на жировий та вуглеводний обмін, нормалізує артеріальний тиск, захищає апарат клітин від пошкоджуючого впливу вільних радикалів, оказує

антиоксидантну дію, покращує мікроциркуляцію в головному мозку за рахунок збільшення у ньому гама-аміномасляної кислоти і нормалізує гормональний гомеостаз [300].

Ці дослідження доводять, що мелатонін має суттєве значення в патогенезі розвитку перименопаузального синдрому, впливаючи на гормональний та метаболічний гомеостаз. Включення до комплексного лікування перименопаузального синдрому препарату "Віта-мелатонін" приводить до нормалізації показників перекисного окислення ліпідів, АКТГ і кортизола. Отже можна припустити, що зміни активності ПОЛ та продукції адаптаційних гормонів можливо оказують вплив на імунологічні реакції, що диктує необхідність включення в комплекс лікування патологічної менопаузи адекватних антиоксидантів та адаптогенів [300, 312].

Враховуючи те, що фіброміома матки є гормонозалежною пухлиною, у пацієнтів із даною патологією відбуваються порушення обміну речовин, мікроелементів (Ca, P, Mg) і це стало підставою для дослідження стану кісткової системи при фіброміомі матки. Встановлені зміни мінеральної щільності кісткової тканини із переважаннями явищ остеопенії, що, на думку авторів, пов'язано зі зниженням рівня прогестерону, що призводить до виникнення ранніх проявів деструкції кісткової тканини. Це вимагає проведення у жінок з фіброміомою матки профілактичних заходів для попередження виникнення порушень в кістковій системі, а при їх виникненні проводити адекватне лікування фіброміоми матки із корекцією змін у кістковій системі [152, 153].

Зростаючий дефіцит естрогенів в менопаузі викликає інволютивні процеси у кістково-м'язовому апараті, з переважністю процесів резорбції кісток, зміною мінеральної щільності кісткової тканини, зниженням кісткової маси [80].

Згідно даних ВООЗ частота остеопорозу виходить на третє місце після патології серцево-судинної системи і цукрового діабету [310].

Остеопороз – це метаболічне захворювання скелета, для якого властиво зменшення кількості кісткової маси та порушення її якості, що призводить до збільшення крихкості кісток, яке відбувається тривалий час без симптомів і

проявляється компресійними переломами з наступною деформацією хребта та переломами інших кісток. Наслідками змін, які відбуваються у кістковій тканині, є хронічний біль, м'язова слабкість, зменшення зросту, кіфоз грудної клітини та обмеження рухливості [1].

Приблизно в кожній третій жінці після 65 років спостерігається, ризик переломів [152].

Протягом постменопаузального періоду на фоні дефіциту полових гормонів кістковий обмін зростає на 20-30%, а втрата мінеральної щільності кісткової тканини у перші 5-10 років після менопаузи складає понад 1% кісткової маси кожного року, досягаючи у деяких жінок 2-5% на рік. Дефіцит естрогенів вважається провідним фактором ризику остеопорозу, з точки зору епідеміології це фактор, який найбільш частіше зустрічається [168].

Доведено, що 75% випадків розвитку постменопаузального остеопорозу, який виступає причиною важких інвалідизуючих травм (перелам шийки бедра, тіл позвонків та ін.), пов'язані саме з недостатністю естрогенів, які безпосередньо приймають участь в ремоделюванні кісткової тканини, гальмують її резорбцію. До 70 років 40% жінок мають не менш одного переламу, який обумовлений остеопорозом [168].

Грізне ускладнення менопаузального остеопорозу перелам шийки бедра після якого 20% жінок гинуть упродовж першого року після травмування внаслідок ускладнень, 50% стають інвалідами [103].

Ключову роль у розвитку остеопорозу у жінок відіграє гіпоестрогенний стан, що розвивається в менопаузі, але підґрунтям в репродуктивному віці є пізні менархе, аменорея більше 1 року, ановуляторний цикл, недостатність жовтого тіла у період перименопаузи, рання природна або хірургічна менопауза, застосування ГнРГ [310], оліго- та аменорея в репродуктивному віці, ендокринне безпліддя, багаторазові пологи та тривала лактація [52].

Незважаючи на єдину думку більшості авторів про ведучу роль дефіциту естрогенів в генезі розладів опорно-рухливої системи, є багато незрозумілого в оцінці імунних і гормональних реакцій в патогенезі вказаних порушень у жінок в

перименопаузальний період. Недостатньо вивчені питання впливу механізмів вікової адаптації на імунний гомеостаз жінки, функціональну повноцінність її імунологічних реакцій в умовах гормонального статусу, який змінюється. Не зрозуміло в якому ступені естрогенодефіцитний стан визначає порушення процесів імунної відповіді в перименопаузі, наскільки виразним є патогенетичний вплив гіпоестрогенії на імунокомпетентні клітини і чи достатньо обґрунтованим є включення імунокорегуючої терапії в комплекс лікувальних заходів для корекції опорно-рухливих порушень [321].

Проведенні дослідження довели, що перименопаузальна остеопенія відбувається на фоні зниженої загальної імунореактивності організму, а також порушуються механізми імунорегуляції. Зміни в імунному статусі досліджених жінок відбувалися на фоні послаблення гормональної функції тимуса. Дослідження Т-системи імунітету показало зниження Т-лімфоцитів в периферійній крові із підвищенням відсоткового вмісту CD4⁺ та CD8⁺ клітин. Імунні розлади В-ланки імунітету супроводжувались підвищенням частки В1 лімфоцитів (CD 20⁺, CD 25⁺) та дисглобулінемією. Відмічалось підвищена кількість циркулюючих імунних комплексів, поява у сироватці крові антитіл до колагену та еластину, а також антифосфоліпідних антитіл, дисбаланс вмісту основних цитокінів, зокрема, збільшення вмісту інтерлейкіну-1, інтерлейкіну -6, фактору некрозу пухлини, які посилюють резорбцію кісткової тканини і зниження інтерлейкіну-4, який пригнічує її. Отримані дані свідчать про те що розвиток опорно-рухливих порушень в перименопаузі міцно пов'язаний із дисфункцією імунної системи, порушенням імунно-ендокринних зв'язків, розлад імунорегулюючого впливу на процеси обміну речовин у кістковій тканині [80].

Існують дані про те, що прогресивне зниження в постменопаузі рівня естрогенів, які є неферментативним ланцюгом антиоксидантної системи призводить до зниження антиоксидантного захисту і обумовлює зниження опірності до стресів організму жінки за рахунок збільшення дисбалансу між про- і антиоксидантними процесами. Визначені ознаки дезадаптації системи ПОЛ і АОС у жінок з клімактеричним синдромом зумовлюють високу вірогідність розвитку у

них патології, пов'язаної з надмірною агресивністю вільних радикалів у відношенні до клітинних мембран у першу чергу клітин імунної системи, нейронів. Існує думка, що у відповідь на згасання статевої функції в організмі відбувається зміна адаптаційних програм, яка характеризується депресією антиоксидантних та протизгортальних механізмів крові з явищами активації імунної системи [162, 184, 209, 211, 212].

Суттєвий дисбаланс у пацієнтів даної групи у системі, що визначає стійкість до стресу свідчить про зрив компенсаторних можливостей і перехід функціональних менопаузальних розладів до конкретних захворювань. Данні, яке значення у розвитку клімактеричних порушень має стан імунної системи і як проводити адекватну профілактику цих порушень з урахуванням стану імунної системи жінок в період менопаузи досить суперечливі [3, 322, 338, 339].

Існують результати досліджень, що свідчать про те, що розвиток патологічного варіанту пременопаузи супроводжується перебудовою в імунній системі організму і в стані місцевого імунітету піхви. Характерним є активація Т-лімфоцитів, порушення балансу імунорегулюючих клітин, підвищення серед лімфоцитів кількості клітин з супресорними та цитотоксичними властивостями, а також потенційних продуцентів прозапальних цитокінів. Можливо ці зміни виступають тригером розвитку патологічного перебігу перименопаузи [301, 302].

Під час аналізу літературних джерел ми не знайшли чітких послідовних даних про стан гормонального гомеостазу, адаптаційної та імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період пре- і постменопаузи. Це свідчить про необхідність проведення ретельних, докладних досліджень стану цих систем у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи з метою розроблення і впровадження чіткої, послідовної і патогенетично обгрунтованої системи прогнозування, профілактики та лікування нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи

1.4. Сучасні напрямки прогнозування, профілактики та лікування порушень у менопаузі

Основною метою замісної гормональної терапії (ЗГТ) є забезпечення мінімальних фізіологічних концентрацій гормонів, необхідних для підтримки гомеостазу в організмі жінки в постменопаузальному періоді, але обов'язковим є підбір адекватного дозового режиму з урахуванням попередження проліферативного впливу на ендометрій та молочні залози [52, 64, 92, 205, 245, 317, 318].

Використовують виключно натуральні естрогени – препарати, які за хімічною структурою ідентичні естрадіолу, який синтезується у організмі, і призначають прогестини у безперервному або циклічному режимі з метою профілактики розвитку гіперплазії ендометрія при циклічному режимі не менше 10-14 днів щомісяця. Найбільш активний із естрогенів відносно впливу на метаболічні процеси естрадіол (E2). Але натуральний кристалічний естрадіол практично не адсорбується у кишечнику при пероральному застосуванні, і тому використовують його естерифіцировану форму – естрадіоло валерат у дозі 1-2 мг/добу, яка далі метаболізується у печінці в натуральний естрадіол. Інший натуральний естраген естрон (E1) використовують у формі естрона сульфата, який менш активний відносно метаболічних процесів, а естріол (E3) практично не впливає на процеси ремоделювання кісткової тканини та метаболізм ліпідів. Він також не оказує проліферативної дії на ендометрій, тому його можна застосовувати у вигляді монотерапії. Естріол використовують переважно для профілактики і лікування трофічних клімактеричних порушень. Біологічна дія гормонів залежить не тільки від виду гормонів, але і від шляху їх введення. Сьогодні найбільш поширеним є пероральний метод введення ліків у вигляді таблеток, які можуть бути моноестрагенними або у другу фазу мати гестогенний компонент [255].

Існують препарати для вагінального застосування у вигляді свічок чи крему, які містять 0,5-1мг естріола наприклад “Овести”. Їх застосовують для лікування урогенітальних та сексуальних розладів [217, 224].

Застосування естрадіолу у поєднанні з леофілізатом живих біфідобактерій у складі свічок “Гінафлор” покращує вагінальну екосистему у жінок в перименопаузі [257].

Імпланти естрадіола вводять під шкіру, і вивільнення гормону відбувається повільно протягом кількох місяців. Трансдермальне введення естрогенів забезпечується використанням нашкірних пластирів типа “Клемара”, “Траделія”, “Прогінова”, які містять естрадіол, який маленькими дозами (0,1 або 0,05 мкг/добу) вивільняється безпосередньо у кров’яне русло. Окрім пластирів застосовують також і гелі, наприклад, “Дивігель” (у пакеті 0,5-1г 0,1% 17в-естрадіол-конюгований естраген). Його наносять кожен день на шкіру нижньої частини живота, внутрішню поверхню стегон або сідниць [218, 234].

Мінімальний фізіологічний рівень естрадіола у порталній вені, який забезпечується трансдермальним введенням препарату не викликає властивої для перорального шляху введення активізації ренинової субстанції. Естрадіол що введений перорально швидко метаболізується у печінці в естрон та інші метаболіти. Це забезпечує більш високий вміст у сироватці крові естрона і відносно більш низьке співвідношення E1/E2. При трансдермальному введенні естрадіола співвідношення E1/E2 більше 1, що відповідає рівню у фолікулінову фазу менструального циклу здорових жінок.

Відповідно трансдермальний шлях введення естрогенів зменшує ризик розвитку таких патологічних станів, як холелітіаз, гіпертензія, гіпертригліцеридемія [96].

Пероральне та парентеральне введення естрогенів обумовлює їх вплив на ліпідний обмін, тому що під час всмоктування в кишечнику утворюється значно більша концентрація естрогенів в крові, які потрапляють до печінки через порталну вену. ніж при трансдермальному введенні. При пероральному введенні естрогени зменшують коефіцієнт атерогенності. За рахунок підвищення синтезу апопротеїна А у печінці і пригнічення активності ліпопротеїніпази печінки, що зменшує метаболізм і виділення ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) збільшується у плазмі крові кількість ЛПВЩ та зменшується рівень ліпопротеїнів

низької щільності (ЛПНЩ) за рахунок збільшення рецепторно опосередкового катаболізму в печінці і посилення їх кліренсу.

Крім того, під впливом естрогенів, незалежно від шляху введення, зменшується виділення неестерифікованих жирних кислот, пригнічується окислення ЛПНЩ, зменшується їх накопичення у субендотелії судин та їх поглинання макрофагами з наступним утворенням “пінних клітин” під час формування атеросклеротичних бляшок [282].

Зміни у ліпідном обміні обумовлюють тільки 25-30% позитивної дії естрогенів на церебро- та кардіоваскулярні порушення, інші 70% – це зміни у системі гемостазу: підвищення фібринолітичної активності крові та вплив на ендотелій судин, збільшення мембранного потенціалу ендотеліальних клітин, зменшення здатності формених елементів крові до адгезії [245, 255].

Вплив естрогенів на ендотелій судин характеризується збільшенням мембранного потенціалу ендотеліальних клітин, зменшенням здатності формених елементів крові до адгезії. Естрадіол збільшує продукцію ендотеліальними клітинами оксиду азоту, який є одним з міцних ендогенних вазоділататорів. Під впливом естрогенів знижується виділення ендотеліальними клітинами ендотеліна – одного з міцних ендогенних вазоконстрикторів, та збільшується виділення простагліцину ендотеліальними клітинами. Естрогени безпосередньо впливають на клітини гладких м'язів судин, коли знімають ацетілхолінову вазоконстрикцію, крім того вони блокують кальцієві канали і діють як непрямі антагоністи кальцію.

Процес кісткового метаболізму забезпечується взаємодією ряду системних гормонів та місцевих факторів, серед яких саме естрогени мають найбільш значний антирезорбтивний ефект [340]. Остеобласти та остеокласти мають високо-специфічні естрогенові рецептори і є клітинами-мішенями для них. Естрогени впливають безпосередньо на остеокласти, знижуючи їх активність, а саме, зменшують виділення ними лізосомальних ферментів, та опосередковано, коли пригнічують секрецію остеобlastами і макрофагами остеокластстимулюючих факторів: інтерлейкінів ІЛ-1, 3, 6, 11, факторів некрозу пухлини, макрофагколоністимулюючого фактора, гранулоцитмакрофагколоній-

стимулюючого фактора, стоволового клітинного фактора, і простагландинів [349, 354].

При цьому збільшується виділення ними остеокластпригнічуючих факторів: інтерферону, трансформованого фактора росту, інтерлейкінів 4, 10, 13. Впливаючи безпосередньо на остеобласти, естрогени стимулюють їх проліферацію і диференціацію і таким чином активізують інтрамембранну осифікацію. Активізуючий вплив естрогенів на ендохондральну осифікацію забезпечується безпосереднім їх впливом на рецептори хондроцитів у хрящовій тканині. Прогестини також впливають на кістковий метаболізм, вони стимулюють мембранну осифікацію і стимулюють біосинтез білку в остеобластах. Крім того, гестагени зв'язуються з рецепторами кортикостероїдів у кістковій тканині і виступають як конкуренти глюкокортикоїдів, механізм резорбтивної дії яких вивчений зараз ще недостатньо [245, 255].

ЗГТ допомагає відновити кістковий обмін до рівня пременопаузального, а також попередити втрату кісткової щільності у всіх ділянках скелету незалежно від віку і тривалості терапії. Застосування ЗГТ не тільки попереджує втрати кісткової маси, але і збільшує мінеральну щільність кісток у 95% жінок в постменопаузі. При цьому позитивний вплив естрогенів на кісткову щільність зберігається ще багато років після менопаузи, що характеризується збільшенням кісткової щільності в середньому на 5-10% через 1-3 роки гормонотерапії [113, 340], це провідний метод профілактики остеопоротичних переломів у жінок в постменопаузі [318].

Профілактика системного остеопорозу, зокрема постменопаузальної його форми, передбачає тривале використання препаратів кальцію, як основного негормонального засобу. Адекватне застосування кальцію та вітаміну Д розглядається як один із найбільш раціональних підходів до профілактики остеопорозу. Наведені дані про застосування нового препарату компанії “Кусум Хелтхкер ПТВ. ЛТД” Форкал-плюс (Індія), діючою речовиною якого є кальцитриол та кальція карбонат. В Форкале-плюс кальцитриол – біологічно активний метаболіт вітаміну D3. Всі аналоги вітаміну D3 в організмі

перетворюються в кальцитріол,

Кальцитріол не оказує прямого анальгезуючого ефекту, однак за деякими даними, має здатність індукувати синтез кальцитоніну, який в свою чергу має анальгезуючу активність. Крім того, альфакальцидіол сприяє репарації мікроструктурних ушкоджень у кістках і підвищенню “якості” кісткової тканини. Все це обумовлює швидке зняття кісткового болю, який пов’язаний з остеопорозом, і, як наслідок, покращення психоемоційного стану пацієнток.

Кальцитріол покращує також функцію скелетних м’язів, які є органом-мішенню активних метаболітів вітаміну D3, за рахунок чого у хворих на остеопороз зменшується загальна слабкість. На відміну від вітаміну D3,

“Форкал-Плюс” є фізіологічно активною формою, яка не потребує додаткового метаболізму у печінці та нирках, дія його в організмі настає негайно [168]. Це дало підстави авторам поряд із гормональною терапією (“Дівіна”, “Тіболон”) та препаратами, що стимулюють репаративні процеси у кістках (“Кальцемін”, “Кальцитонін”, вітамін Д) призначити імуноткоректор “Тимоптин” (імуномодулятор, який містить комплекс поліпептидів із тимуса ссавців) по 100мкг 1раз через 5 днів курсом 500мкг у поєднанні з екстрактом плаценти по 1мл курсом 7 ін’єкцій. Це сприяло оптимізації клінічного стану та гормонально-імунологічного балансу пацієнтів [80].

Відомо, що поряд з позитивною дією на організм в менопаузальний період, тривале застосування монотерапії естрагенами приводить до гіперпластичних процесів в ендометрії, частота яких за даними різних авторів, коливається від 7 до 15% це обумовлює їх використання тільки після гістеректомії [342, 358]. В інших випадках доцільно застосовувати комбінацію естрогенів з гестагенами [223, 245].

Це стосується і міоми матки невеликих розмірів, коли можлива комбінована ЗГТ, але потрібно проводити УЗД кожні 3 місяці, тому що, за існуючими даними, реакція на ЗГТ, як і на монотерапію прогестагенами, залежить від А- та В-прогестеронових рецепторів в міоматозних вузлах. Встановлено, що в залежності від цього може спостерігатися зріст, регресія або нейтральна реакція вузлів. Про реакцію міоматозних вузлів на ЗГТ конкретної пацієнтки свідчить клінічна

картина та розмір вузлів на УЗД.

Отже, підбирати препарат необхідно індивідуально по відношенню до кожної пацієнтки і враховувати багато параметрів: вік, теперішній стан (перименопауза, постменопауза, її тривалість) наявність супутньої патології, власний і сімейний анамнез, індекс маси тіла [96, 97, 223, 245, 248, 255, 364, 365].

В першу чергу враховують режим, який підходить пацієнтці.

Існують наступні режими ЗГТ:

– монотерапія, коли використовується один стероїд – може бути використана тільки пацієнткам після тотальної гістеректомії, якщо тільки ця операція не пов'язана з ендометріозом (у цих випадках призначають комбіновану терапію); [342].

– комбінована терапія призначається жінкам, якщо матка не видалена, а також коли зроблена субтотальна гістеректомія (надпівхвова ампутація матки).

Розроблені циклічний і монофазний режими комбінованої ЗГТ.

Циклічний режим комбінованої ЗГТ використовують у перименопаузі і у ранній постменопаузі при згоді жінки зберегти менструальноподібні кровотечі.

Монофазний комбінований режим передбачає припинення менструальноподібних кровотеч з переведенням ендометрія у неактивну фазу або стан атрофії. З цією метою у режимі посиленій вплив прогестагенового компонента, який пацієнтка одержує разом з естрадіолом постійно. Зазвичай це супроводжується проривними або незначними кровотечами особливо у перші місяці застосування. Тому рекомендують починати монофазну комбіновану терапію через 1-2 роки після менопаузи, коли вже існують значні інволютивні зміни в ендометрії. Що зменшує імовірність розвитку кровотечі і наступну відмову від подальшого прийому препарату [255, 329].

Існують дані про застосування для ЗГТ препаратів із різним складом, у різних режимах із аналізом ефективності корекції різних клінічних проявів порушень у менопаузі, в залежності від супутньої генітальної та екстрагенітальної патології, та з обговоренням методів профілактики імовірних побічних ефектів та ускладнень ЗГТ [113, 114, 115, 119, 138, 245, 248].

Знайдено багато публікацій стосовно досвіду застосування препарату клімонорм для корекції симптомів КС у перименопаузі [220, 292], у постменопаузі [250, 269] та при хірургічній менопаузі [6, 7], для лікування урогенітальних розладів [85]. Але всі вони свідчать про те, що краще підлягають корекції вегето-судинні симптоми КС, що стосується психопатологічних проявів, які проявляються переважно депресивною, фобічною і конверсійною симптоматикою, не піддаються ЗГТ і вимагають психотерапії і додаткового призначення психотропних препаратів [250, 307, 362].

Рекомендують застосовувати препарати із групи антидепресантів, які впливають на обмін серотоніна і діють синергічно з препаратами натуральних естрагенів. Послідовність призначення ЗГТ і антидепресантів визначається співвідношенням соматовегетативних і власно психічних компонентів депресивного синдрому. Попереднє призначення ЗГТ з наступним приєднанням антидепресантів виправдано при домінуванні соматовегетативних компонентів депресії. Попереднє проведення курсу монотерапії антидепресантами з наступним приєднанням ЗГТ показано при варіантах депресії, близьких до ендогенних. Наведені дані про ефективне застосування при таких станах препарату “Іксел”, який містить 50 мг мілнаципра, якому властива виборча подвійна дія на зворотне захоплення як серотоніна, так і норадреналіна і як наслідок існують дослідження про більш високу ефективність препарату при лікуванні депресивних розладів різного генеза у порівнянні з серотонінергічними антидепресантами і рівнозначною ефективністю по відношенню до препаратів трициклічного ряду [140]. Існує досвід застосування препарату “Золофт” (сертралін) – селективного інгібітору зворотного захоплення серотоніну. На відміну від інших подібних препаратів, він має слабку інгібіруючу дію на ізоферменти печінки, і як наслідок має низький потенціал взаємодії з іншими препаратами, які метаболізуються цими ферментами. На відміну від трициклічних антидепресантів? він не має кардіотоксичну дію і майже не впливає на психомоторні реакції. До позитивних властивостей препарату належить тривалий період напіввиведення, який складає 22-36 рік, що дозволяє призначати препарат один раз на добу [292, 295],

застосовують препарат грандаксин [237].

Деякі автори наводять результати застосування препарату “Дівіна”, до складу якого входять у 21 пігулці 2 мг естрадіола валерату, останні 10 пігулок додатково містять 10 мг медроксипрогестерона капронат, що дозволяє, окрім лікування симптомів КС, проводити профілактику атеросклерозу та остеопорозу, тому його рекомендують застосовувати у пременопаузі [23]. Цікавими є дані про результати застосування трансдермального шляху введення естрогенів, що дозволяє уникнути побічних ефектів, які пов’язані з подразненням шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і метаболізмом естрогенів у печінці, коли позитивним є зменшення ризику гіпертензії та ішемічної хвороби серця, тромбогенності при високій ефективності корекції симптомів КС [234]. Це може бути препарат “Дівігель” системний вплив якого навіть на кісткову масу, судинний тонус та нервово-м’язову координацію доведено [218].

Іншим відомим препаратом для трансдермального введення естрогенів є “Естрожель”, який широко використовується, але багато авторів рекомендують комбінувати його з прогестином “Утерожестаном” упродовж 12 діб лікувального циклу [94].

Найважливішою причиною відмови від ЗГТ є канцерофобія, страх перед збільшенням маси тіла та повторна поява піхвових кровотеч, особливо у фазу постменопаузи [330]. Тому зараз працюють над створенням комбінації гормонів, котрі не зумовлюють кровотеч.

Тиболон є аналогом стероїдів, що на противагу гормонам, які досі призначалися в період клімаксу, може реагувати з естрогенними, гестагенними та андрогенними рецепторами. Відбувається це головним чином завдяки метаболітам, на які він розщеплюється у разі вживання через рот. Під час лікування тиболоном (по 2,5 мг на 1 добу) не спостерігається стимулювання ендометрію, внаслідок чого кровотечі трапляються дуже рідко. Порівняно з постійним призначенням комбінації естрагену та прогестерону під час лікування тиболоном було значно менше випадків виникнення кровотечі. Тому тиболон можна вважати найкращим препаратом для тривалого використання. Завдяки

естрогенній активності тиболону можна ліквідувати типові ускладнення, що виникають через дефіцит естрогенів, як це буває у разі класичного гормонального замісного лікування. У ділянці піхви також відчутний естрогенний вплив зменшення сухості та диспареунії. Сексуальна чутливість та лібідо значно зростають порівняно з такими при лікуванні плацебо та іншими препаратами ЗГТ. Це пояснюється частковим андрогенним ефектом. Одночасне застосування агоністів гонадотропін-релізінг-гормону і тиболону супроводжується зменшенням клімактеричних розладів та запобігає розвитку остеопорозу без стимулювання ендометріозу або росту міоми. Що стосується ризику для серцево-судинної системи, то під час лікування тиболоном зменшуються рівні тригліцеридів та ліпопротеїну. Крім того, підвищується фібринолітична активність, спостерігається антиішемічний ефект, а в експериментах на тваринах практично не утворювалися атеросклеротичні бляшки. Численні дослідження дії тиболону на обмін речовин у кістках засвідчили наявність естрогенного ефекту, що сприяє не тільки профілактиці остеопорозу, а навіть помітному збільшенню кісткової маси [174, 233, 334, 353]. Існує досвід застосування тиболону разом з екстрактом циміцифуги [332].

Однією з основних клінічних вимог до нових препаратів для проведення ЗГТ є утворення таких медикаментів, які б, лікуючи клімактеричні розлади, не збільшували б ризик розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія, онкоризик стосовно молочної залози, а також ризик розвитку судинних захворювань. Удосконалення препаратів ЗГТ відбувається за рахунок введення в їхній склад нових прогестагенів, які забезпечують антипроліферативну дію на ендометрій і не тільки не зменшують, але і збільшують позитивний ефект естрогенів на організм жінки [335]. Значний інтерес представляє іноваційний прогестин дієногест, який входить до складу нового комбінованого препарату для безперервної терапії в постменопаузі “Клімодієн” (2 мг естрадіола валерата та 2 мг дієногеса), який є першим представником так званих гібридних прогестинів [155]. Завдяки своїй унікальній хімічній структурі дієногест об’єднав у собі кращі фармакодинамічні якості похідних прогестерона (гарна переносимість,

антиандрогенна дія, низька антигонадотропна активність, переважно периферійний тип дії) з якостями сучасних 19-норпрогестинів (виразна прогестагенна дія на ендометрій, короткий період напіввиведення, висока біодоступність при застосуванні через рот, практична відсутність впливу на цитохромзалежні ферменти печінки, відсутність токсичних і гепатотоксичних якостей). Результати дослідження підтвердили високу ефективність і переносимість ЗГТ з використанням препарату “Клімадієн”. Зникли клімактеричні симптоми, покращився сон та настрій. знизилась маса тіла за рахунок зменшення жирової маси, нормалізувався артеріальний тиск і покращився стан шкіри. Препарат “Клімадієн”, який має антипроліферативний ефект по відношенню до ендометрія і системні антиандрогенні якості, може бути препаратом першого вибору для профілактики і лікування клімактеричних розладів у пацієнток з постменопаузальним метаболічним синдромом (дисліпідемія, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія), які схильні до розвитку андройдного ожиріння, а також при наявності гіршотних проявів [155, 166, 251].

У відношенні зниження ризику розвитку рака ендометрія та молочної залози значної уваги заслуговують сучасні препарати, які містять низькі дози естрагенів і нові типи прогестагенів. Відкриттям останніх років є створення гормонального препарату для ЗГТ, до складу якого входить вдвічі менша доза полових стероїдів (естрогенів та прогестагена) у порівнянні з так званими стандартними лікувальними дозами – низькодозованого монофазного препарату для лікування клімактеричних розладів у жінок в постменопаузі фемостона 1/5. Він містить 1 мг мікронізованого 17в-естрадіола, який відновлює дефіцит ендогеного естрогена, і 5 мг дідрогестерона-аналога натурального прогестерона, який справляє у ендометрії антипроліферативний ефект. Встановлено, що 1 мг 17в-естрадіола ефективно знімає симптоми клімактеричного синдрому і попереджає втрату мінеральної щільності кісткової тканини в постменопаузі, а також має інші позитивні ефекти. Встановлено, що більш низький вміст естрогенного компоненту при безперервному комбінованому режимі застосування препарату супроводжується незначною стимуляцією проліферації

ендометрія і більшою частотою виникнення аменореї у порівнянні з препаратами, які містять стандартні дози естрогенів. Дідрогестерон є ретропрогестероном, його молекулярна структура близька до структури ендogenous прогестерона. Дідрогестерон захищає ендометрій від проліферативного впливу естрогенів, при цьому він не ослаблює позитивний ефект естрогенів на прояви КС, метаболізм кісткової тканини і ліпідний профіль крові. Дослідження, які присвячені пошуку мінімальних ефективних доз, показали, що 5мг дідрогестерона, який призначають у безперервному режимі, є оптимальною дозою для захисту ендометрія і зменшення частоти кровотеч у жінок, які одержують кожен день 1мг 17в-естрадіола [63, 325, 331].

Отже, необхідно зазначити, що терапія “Фемостоном” у постменопаузальному періоді є відносно безпечним та ефективним методом лікування, який суттєво не впливає на стан ендометрія [62, 1138, 181].

Застосування "Фемостону" ефективно для лікування навіть преклімактеричних розладів у жінок з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи, що дає змогу стабілізувати стан імунної системи та гормонального статусу, попередити загострення екстрагенітальної патології [181]. Існує досвід застосування для захисту ендометрія від проліферативних процесів під час замісної гормональної терапії внутріматкової системи, яка містить левоноргестрел [327].

При призначенні ЗГТ необхідно враховувати супутню екстрагенітальну патологію, а саме: наявність артеріальної гіпертензії (АГ). У жінок в постменопаузі, які страждають на АГ, призначення ЗГТ призводить до зменшення підвищеного систолічного та діастолічного АТ як у спокої, так і при фізичному навантаженні. Раніший початок ЗГТ покращує основні показники систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, підвищує біоелектричну стабільність міокарда та знижує аритмогенність, позитивно впливає на ригідність та еластичні здібності міокарда, у сприятливому напрямку змінює ендотеліязалежні процеси, оптимізує ліпідний спектр крові і показники гемостазу та фібрінолізу. Разом з тим слід зазначити, що у пізню постменопаузу і при стійкому органічному враженні

органів-мішеней внаслідок АГ та атеросклероза ефективність і доцільність моно-ЗГТ сумнівна. Експерти по АГ в першу чергу бачать доцільність призначення ЗГТ в тому, щоб “покращити загальний профіль серцево-судинних факторів ризику”. У цьому сенсі ЗГТ розглядається, як додатковий засіб, що покращує перебіг і прогноз постменопаузи і АГ. Наявність АГ в постменопаузі не є протипоказанням до ЗГТ. У цьому випадку поряд із певним зниженням АГ покращується прогноз АГ, а також загальний життєвий і серцево-судинний прогноз у жінок в період клімактерія. Вкрай важливим при АГ в пери- та постменопаузі у кожному випадку є вибір для конкретної жінки оптимального гіпотензивного препарату і варіанта ЗГТ. Ця комбінація повинна враховувати індивідуальну симптоматику і прогноз клімактерія. Якщо спиратися на численні рекомендації слід дійти висновку, що діуретик індапамід і інгібітори АПФ – це препарати першого ряду для лікування (монотерапії) АГ в пери- і постменопаузі, при цьому їх призначення цілком сумісно із супутньою ЗГТ [2, 9, 125, 126, 143, 144, 254, 286, 314, 315, 347, 359, 360].

Застосування ЗГТ у жінок з підвищеним ризиком тромботичних ускладнень також має свої особливості. Коагулогічні здібності і протромбогенність замісних естрогенів (ЗЕ) нівелюється при застосуванні трансдермальних форм доставки (шкіряні пластирі, мазі, гелі) або у випадку застосування зменшених доз естрогенів. Трансдермальний шлях, який суттєво дозволяє знизити навантаження замісних естрогенів на печінку та уникнути активного метаболізму у ній, вважається найбільш оптимальним у постменопаузі у жінок з ризиком тромбозів, тому що при цьому (у порівнянні з оральним введенням) зменшується продукція факторів згортання крові, рівень тригліцеридів і ліпопротеїдів низької щільності.

Прогестагенний компонент ЗГТ, який урівноважує дію естрогенів на ендометрій, моделює або навіть може суттєво нівелювати протекторну протиішемічну, судинну (вазоділататорну), протиатеросклеротичну, гемодінамічну і реологічну ефективність замісних естрогенів. Встановлено, що прогестерон і його похідні перешкоджають ендотелійзалежній вазоділататції естрогенів, не впливають суттєво на тромбоцитарну агрегацію, а при тривалому застосуванні знижують

рівень антитромбіна III і фактора VIII, а норстероїди сприяють погіршенню ліпідного спектра крові і посилюють активацію процесу згортання крові. Прогестагени (головним чином норстероїди), підвищують тонус артерій переважно у місці пошкодження цілісності стінки судин і ендотелію, а також змінюють ліпідний спектор крові і її реологічні здібності і можуть ініціювати гіперагрегацію тромбоцитів і гіперкоагуляцію, що приводить до артеріального тромбозу. Додавання прогестагенного компонента до ЗГТ може викликати суттєві зміни у системі гемостазу: збільшення кількості продуктів деградації фібрину і фібриногену, виснаженню вмісту антитромбіна III і навіть формуванню синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання до 3-го місяця застосування.

Таким чином, якщо позитивно оцінювати ефективність замісної естрогенової корекції КС у жінок в пери- та постменопаузі разом із супутніми ішемічною хворобою серця (ІХС), атеросклерозом, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом тип II не можна остаточно дати відповідь про суттєвість ризику тромботичної дії естрогенів. Імовірно, замісні естрогени (ЗЕ) (переважно трансдермальні форми 17в-естродіола або кон'юговані естрагени) у порівнянні з ЗГТ естраген-гестагенними комплексами має певні переваги, особливо у жінок після гістеректомії. Циклічний режим додавання прогестагенів оптимальний при більш тривалому (не менше 2-3 місяців) циклі естрагенотерапії. Повинна зберігатися настороженість по відношенню до можливих венозних тромбозів при замісній моноестрагенотерапії, а при комбінованій естраген-гестагенній ЗГТ – венозного і/або артеріального тромбозів. Хоча ризик тромботичних та тромбоемболічних ускладнень при ЗЕ найменший при чіткому дотриманні вимог до її обрання і проведення. ЗГТ слід призначати з динамічною оцінкою її ефективності і безпеки, гнучкою корекцією лікування що проводиться при тенденції до підвищення коагулогічних і/або послабленні фібринолітичних здібностей крові необхідно відмінити ЗГТ. Таким чином, індивідуальний тромботичний ризик при ЗГТ, що прогнозується не повинен перевищувати її очікуваних позитивних якостей. Важливим фактором, який послаблює тромботичний ризик ЗГТ, є одночасне призначення дезагрегантів і, перш за все,

аспірину у малих дозах 50-160 мг/добу. Головним чином він показаний для вторинної профілактики тромбозів при наявності атеросклероза, стенокардії, інфаркту міокарда в анамнезі, порушеннях кровообігу мозку ішемічного генеза, цукровому діабеті II типу. З метою первинної профілактики тромботичних ускладнень в постменопаузі аспірин слід застосовувати при наявності основних факторів ризику ІХС та атеросклерозу (паління, ожиріння, високий рівень холестерину) [137, 143].

В останні 25 років препарати ЗГТ стали широко застосовуватися у клінічній практиці на довготривалій основі при деяких хронічних захворюваннях (серцево-судинні захворювання, остеопороз, деменція) з лікувальною та профілактичною метою [231].

На підставі проведення аналізу рандомізованих клінічних досліджень застосування ЗГТ у жінок в постменопаузі з 2004 по 2009 рік зроблені наступні висновки:

ЗГТ, вірогідно, пригнічує резорбтивну активність кісткової тканини в постменопаузальному періоді та запобігає втратам кісткової маси, як у здорових жінок, зберігаючи мінеральну щільність кісток, так і при остеопенії, підвищує щільність кісткової тканини. Ефективні в профілактиці остеопороза і низькі (1 мг) дози естрадіола.

Тривале застосування ЗГТ знижує ризик переламів різної локалізації.

ЗГТ має захисну дію на кардіоваскулярну систему при початку її застосування в періменопаузальному періоді, для жінок в постменопаузі, які вже мають захворювання цієї сфери, протективний ефект ЗГТ не зберігається.

У здорових жінок, які почали застосування ЗГТ у віці 50-59 років, монотерапія естрогенами не збільшує ризик серцево-судинних захворювань і має захисну дію на стан коронарних судин, комбінована ЗГТ також, вірогідно, не змінює цей ризик.

ЗГТ має позитивний ефект на збереження когнітивних функцій при тривалому її застосуванні, яке почато до 65 років.

Трансдермальні естрогени, низькодозовані пероральні естрогени, мікроні-

зований прогестерон і похідні прегнанів не підвищують ризик венозних тромбозів.

Ризик раку молочної залози на фоні комбінованої ЗГТ не підвищується протягом 5 років застосування, вірогідний ризик збільшується після 15 років її застосування.

Тривале застосування ЗГТ, яке розпочате в пери- та у ранній постменопаузальний період життя, не впливає на смертність від ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, інсульту, рака молочної залози та інших злоякісних новоутворень [113].

У теперішній час не викликає сумнівів той факт, що ЗГТ є найбільш ефективним методом терапії клімактеричних розладів [345, 350, 351, 352].

Але, незважаючи на високу ефективність лікарських засобів, що застосовуються, багато жінок відмовляються від ЗГТ або вимушені змінити препарат через побічні ефекти. За даними європейського дослідження, у 23% жінок тривалість ЗГТ не перевищує 1 рік, 41% жінок використовують ЗГТ упродовж 1-5 років, 20% – упродовж 6-10 років і 16% – більше 10 років [273].

Застосування естроген-гестагенних препаратів для ЗГТ у жінок не тільки відновлює фізіологічний дефіцит естрогенів, але і знижує рівень андрогенів в сироватці крові (за рахунок збільшення синтезу глобуліну, який зв'язує статеві стероїди і збільшення зв'язаних з глобуліном фракцій андрогенів). ЗГТ покращує показники ліпідного обміну і не погіршує показники вуглеводного та жирового обміну. Тому, за думкою багатьох досліджень, ЗГТ є патогенетичною терапією при так званому менопаузальному метаболічному синдромі (ММС). Існує думка, що ЗГТ позитивно впливає на тіреоїдний статус жінок в менопаузі. Зареєстровано, що після проведення ЗГТ, знизився рівень ФСГ та ТТГ, тестостерону та інсуліну. Змін рівню Т3 і Т4 не відмічено [311].

Останнім часом з'являються публікації щодо застосування ЗГТ в клімактеричному періоді у жінок з міомою матки. А саме, призначали препарат клімонорм у безперервному режимі, при цьому розміри пухлини, вірогідно, не змінились [89].

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) використовується у всьому світі, як “золотий стандарт” лікування симптомів, які пов’язані з формуванням в клімактерії дефіциту полових гормонів. У більшості жінок ЗГТ значно покращує якість життя, одночасно зменшує ризики, пов’язані з втратою мінеральної щільності кісток та атеросклеротичним ушкодженням судин, що у довготривалій перспективі не тільки покращує якість життя, але збільшує її тривалість. Між тим далеко не всі жінки можуть або готові приймати гормональні препарати в клімактеричному періоді [351, 352, 356, 361].

За наявності протипоказань і/або непереносимості гормональної терапії можливе використання альтернативних методів лікування. Існує понад 200 різних продуктів, які застосовують у якості альтернативи гормональній терапії [101]. Одним із видів альтернативної терапії клімактеричного синдрому є застосування фітоестрогенів [54, 69, 70, 71, 92, 222, 262, 265, 313, 320]. На даний час особливий інтерес викликають деякі представники класу біофлавоноїдів, які проявляють гормоноподібні (естрогенні) властивості і називаються “фітоестрагенами”. Вони за структурою мають певну схожість з ендегенними естрогенами, зокрема близьку молекулярну масу. Такі властивості дозволяють їм “розпізнавати” естрагенні рецептори і зв’язуватися з ними. Характер впливу фітоестрогенів на організм людини залежить від їх здатності не тільки бути відповідним “ключем до замку рецептора”, але і здатністю “ключа відкривати цей замок, стимулюючи в клітині специфічний синтез. В останньому випадку фітоестрогени проявляють естрогенні властивості. За відсутності такої здатності фітоестрогени можуть виступати як антиестрогенні агенти. На думку деяких авторів, гормоноподібна активність фітоестрогенів може бути пов’язана з їх здатністю стимулювати синтез глобулінів у печінці, які зв’язують статеві стероїди, і таким шляхом модулюють біологічну активність ендегенних статевих гормонів. Як з’ясувалось, біологічна активність фітоестрогенів є на порядок нижчою за активність ендегенного естрадіолу, проте постійне споживання людиною рослинної їжі може призводити до значної концентрації фітоестрогенів в організмі.

Ефективність альтернативних засобів є нижчою, ніж у ЗГТ (максимум 50-

60% зменшення вираженості симптомів у порівнянні з 80-90% – при застосуванні ЗГТ) [207].

У той же час низка авторів стверджують, що деякі препарати, властивості яких вивчені більш ретельно (ізофлавоноїди сої і червоної конюшини), можуть не тільки зменшувати вираженість менопаузальних симптомів, але і позитивно впливати на серцево-судинну і кістково-м'язову систему. Доведено позитивний вплив БАД Іноклім (Франція) на вегето-судинні та психоемоційні симптоми, відмічена хороша переносимість: не було виявлено будь-яких побічних ефектів та алергічних проявів. Жінки не потребували додаткового призначення препаратів для корекції клінічних симптомів менопаузи [207].

Ізофлавоноїди загалом виділені з бобових, хоча у останній час вони були знайдені у пиві.

Окрім ізофлавоноїдів сої, естрогенною активністю володіють лігнани – поліфенольні сполуки, які входять у склад багатьох рослин-хлібних злаків, фруктів, овочей. Самим багатим джерелом лігнанів є льняне сім'я та кунжут.

Під впливом кишкової флори неактивні попередники, що містяться в них, метаболізуються у слабкі естрагени – ентеролактон і ентеродіол, які далі потрапляють у кров та іншу рідину організму. Естрагенною активністю володіють також флавоноїди апігенін і кемпферол, близькі за структурою до ізофлавоноїдів і широко поширені у природі, які містяться у високих концентраціях у багатьох фруктах, овочах, листях, семенах. Прекрасним джерелом апігеніна є чай. Фітоестрагени окрім слабкої естрагенової активності, володіють і антиестрагеновими властивостями, подібно до селективних модуляторів естрогенових рецепторів. Вони діють як естрогени на серцево-судинну систему, косну тканину та мозок, на молочні залози та матку – як антагоністи естрогенів [222]. Це може бути підставою для призначення фітоестрагенів жінкам із міомою матки, яким естрагени протипоказані. Але складність полягає в тому, що на вітчизняному ринку ліків не існує відповідних препаратів. Препарат Променсил фірми Novogen Ltd Sidney, біологічно активна добавка ІМА Плюс (Ima Plus Israel) [222].

Російською фармацевтичною компанією “Єкомир” розроблена БАД “Естровел”, яка у своєму складі містить наступні компоненти; циміцифуга рацимоза, екстракт сої, екстракт коріння дикого ямса, індол-3-карбінол, екстракт листя кропиви, бор у формі фруктобората кальція, вітамін Е, В6, фолієву кислоту, амінокислоти D, L фенілаланін, 5-гідроксітриптофан. Рослинні компоненти естровела діють виборче на модулятори рецепторів естрогенів та ліквідують ранні прояви дефіциту цих гормонів: приливи, емоційну лабільність, нестабільність артеріального тиску (АТ). Вітамінно-мінеральні компоненти препарату посилюють ефект фітоестрогенів, пом’якшують приливи та зміни настрою, зменшують запаморочення, втомлюваність, почуття страху, збентеження, а також сприяють укріпленню імунної системи. Амінокислоти нормалізують емоційний стан, підвищують стійкість до стресу. Індол-3-карбінол та фолієва кислота оказують протипухлинну дію та попереджують розвиток злоякісних новоутворень.

“Естровел” можна застосовувати для корекції вегетативних та психоемоційних розладів у жінок в перименопаузальному періоді, а також для профілактики артеріальної гіпертензії та інших серцево-судинних захворювань в постменопаузі. При відсутності показання до проведення гормональної терапії, а також при наявності протипоказань до використання гормонів (міома матки, гіперплазія ендометрія), або при відмові жінки від їх використання фітоестрагени можуть бути гарною альтернативою для підтримки здоров’я в перименопаузальному та постменопаузальному періоді [54].

На ринку України добре зарекомендував себе "Трибестан", який є оригінальним негормональним препаратом болгарської фармацевтичної компанії Sopharma. “Трибестан” при клімактеричному синдромі рекомендують приймати внутрішньо по 1-2 пігулці (в залежності від тяжкості проявів синдрому) 3 рази на добу під час їжі. Тривалість курсу не менше 30 днів. Підтримуюча доза – 2 пігулки на добу упродовж 50-60 днів. Тривалість курсу прийому Трибестану і необхідність проведення повторних курсів визначається в залежності від ефективності та переносимості лікування, що здійснюється в середньому при

клімактеричному синдромі вона складає 60-90 днів [69, 70, 71].

“Трибестан” здійснює виразний стимулюючий ефект на секрецію різних гормонів організму. Особливо сильна дія Трибестану на секрецію гормонів гіпофізарно-гонадної системи. Ефект впливу Трибестану однаково сильний як на гіпофізарному, так і на гонадному рівні. У жінок “Трибестан” впливає в основному на збільшення секреції ФСГ. На базі експериментальних даних стало відомо, що “Трибестан” впливає на синтез аденілатциклази, що сприяє утворенню циклічного АМФ, який в свою чергу являється одним із ланцюгів біосинтезу стероїдів. Також препарат сприяє зниженню секреції лютеїнізуючого гормону передньої долі гіпофізу, що веде до ліквідації таких психоемоційних та вегетосудинних порушень, як приливи, пітливість, дратівливість, головний біль, запаморочення, порушення сну, серцебиття, депресія, які виникають в клімактеричному періоді і обумовлені різким зниженням продукції естрогенів.

У жінок клімактеричного періоду переважають дегенеративні процеси. Гормональний дисбаланс клімактеричного періоду призводить до астенії нервової тканини, що у сукупності погіршує нейровегетативний статус жінки. Корекцію вегетативних розладів слід проводити з урахуванням всіх патогенетичних механізмів, їх виникнення з метою компенсації функції вегетативної нервової системи. Препарат “Трибестан” є оптимальним у ліквідації клімактеричних розладів легкого та середнього ступеню, а також препаратом для застосування на етапі обстеження та ведення жінок з тяжкими формами клімактеричного синдрому. У терапевтичній практиці його можна застосовувати у якості препарату супроводу у пацієнток після 40 років в комплексному лікуванні вазомоторної і неврологічної симптоматики, враховуючи його ефективність і безпечність, що дозволяє значно покращити якість життя жінок цієї вікової групи [69, 70, 71].

Відомими препаратами рослинного походження, які використовуються для корекції порушень у менопаузі є комплексні гомеопатичні лікарські засоби, такі як “Клімактоплан”, “Клімадіон”, “Ременс”. Напрямок їх дії є система гіпоталамус – гіпофіз – яєчники, а саме рецептори естрогенів у тому числі і естрогенові рецептори гіпоталамічних нейронів, це приводить до зменшення

виділення релізінг фактора лютенізуєного гормона з наступним зниженням його секреції передньою долею гіпофіза. Таким чином ліквідуються нейро-вегетативні порушення, обумовлені гормональним дисбалансом, який характерний для періоду менопаузи. Вони позитивно впливають на емоційну, когнітивну функцію. Не визивають проліферацію ендометрія не впливають на біохімічні показники крові [228, 238, 242, 249].

“Клімактоплан” ефективний при лікуванні депресивного стану більше, ніж гормональні препарати, тому його рекомендують застосовувати як для монотерапії розладів у менопаузі, так і у поєднанні із замісною гормональною терапією [65, 92, 238, 239].

Іншим препаратом, який з успіхом застосовують для лікування психо-емоційних розладів у менопаузі є “Клімадінон” [293].

Існує досвід застосування препарату “Клімадінон УНО”, який призначали по 1 пігулці увечері протягом 6 місяців у комплексі з препаратами бусперон гексал по 1 пігулці (10 мг) та плантискардіо по 1 таблетці протягом 8 тижнів. “Клімадінон УНО” (містить екстракт кореневища циміцифуги) – високоспецифічний та органоселективний фітоестроген, який шляхом взаємодії з рецепторами естрогенів в гіпоталамусі сприяє пригніченню виділення релізінг фактора ЛГ з помірним поступовим зниженням секреції ЛГ та ФСГ, зберігає природне функціонування яєчників. Бусперон гексал – анксіолітичний препарат, який усуває почуття неспокою, напруги, дратівливості, нормалізує сон. Плантискардіо (містить екстракт з листів та цвіту глоду) поліпшує коронарний кровообіг з одночасним посиленням скорочувальної здатності міокарда та зниженням його збудження, зменшує резистентність периферичних судин, що загалом сприяє нормалізації АТ, заспокійливо впливає на ЦНС, підвищує опірність організму до несприятливих факторів навколишнього середовища [202].

Поява нових рослинних препаратів розширює можливості негормонального лікування клімактеричного синдрому. З цього погляду викликає інтерес багатокомпонентний препарат ів кер виробництва фірми “Дженом Біотек” (Індія), до складу якого входять рослинні екстракти 14 рослин та порошки 2-х рослин.

Препарат виявляє спазмолітичну, імуномодуючу дію та посилює секрецію гормонів яєчників, підвищує вміст гемоглобіну. При застосуванні цього препарату знижується ступінь важкості вегето-судинних та психопатологічних проявів, він позитивно впливає на емоційну та когнітивну функцію [151].

Наводяться позитивні результати застосування препарату “Клімактоплан” разом з голкорексфлексотерапією та гіпербаричною оксигенацією [109].

Рекомендують призначати “Ременс” після курсу замісної гормональної терапії з метою пролонгації ефекту, який досягають [228].

Великий інтерес викликає новий препарат для лікування клімактеричних розладів сагеніт (пігулки по 0,1 г), який є препаратом сигетину, його виробляє російська компанія "Нижфарм". Встановлено, що сагеніт можна розглядати як своєрідний селективний модулятор естрогенових рецепторів, який оказує як периферійну антиестрогенову дію на репродуктивні органи, так і центральну інгібуючу дію на гіпоталамо-гіпофізарну систему, тим самим він сприяє гальмуванню синтезу гонадотропних гормонів, які відповідають за ріст та дозрівання фолікулів у яєчниках. При цьому відмічається естрогеноподібна дія на метаболізм ліпідів та вуглеводів, що, мабуть, обумовлено стероїдною структурою сигетину. Призначали сагеніт по 0,1 г 1 раз на добу протягом 9 місяців [235].

Сагенит виявився високоефективним при наявності класичних естраген-дефіцитних проявів-приливів та пітливості. Ефективний препарат виявився при лікуванні головного болю, серцебиття, підвищеної збудженості. Позитивний вплив оказав препарат на настрій пацієнток, зменшив прояви лабільності емоційного статусу та депресивних розладів. Сагеніт має гальмуючу дію на гіпоталамо-гіпофізарну систему, можливо за рахунок естрогеноподібного ефекту. Але він не має стимулюючої естрогеноподібної дії на статеві органи, незважаючи на його стероїдну структуру відсутній проліферативний вплив на ендометрій: за даними УЗД відсутні зміни структури матки та яєчників. Відсутній і негативний вплив сагениту і на систему гемостазу. Отже сагенит не дає побічних ефектів, характерних для гормональних препаратів, таких як проліферація ендометрія, набряки молочних залоз, його застосування може бути альтернативою для ЗГТ.

[235]. Сагенит ефективний засіб корекції проявів соціальної дезадаптації, а саме оптимізації когнитивних функцій (пам'ять, увага) та психоемоційного стану у жінок в постменопаузі [273].

Ефективним і безпечним методом корекції ранніх клімактеричних порушень легкого та середнього ступеня вираженості у жінок з лейоміомою матки є застосування препарату екстракт кореневища циміцифуги рідкий по 30 краплин 2 рази на день за 30 хвилин до прийому їжі протягом трьох місяців на тлі внутрішньоматкової системи Мірена, яку вводять при розмірі вузлів до 3 см та загальному розмірі пухлини не більше 10 тижнів вагітності при відсутності субмукозних вузлів та деформації порожнини матки [260].

Антифосфоліпідний синдром можна розглядати, як генетично обумовлений дефект гемостазу, який предрасполагає до тромбозів. Тому при наявності АФС у жінок з міомою матки та гіперплазією ендометрія рекомендується застосовувати фітоестрогени, фітогормони та немедикаментозні методи лікування – фізіотерапію, бальнеотерапію [95]. Загальна магнітотерапія впливає навіть на показники місцевого імунітету і біоценоз піхви у хворих з клімактеричним синдромом [210].

Аналіз провідних напрямків лікування нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі довів, що ефективним і безпечним методом їх корекції у жінок з ГППРС (міома матки, гіперплазія ендометрія) є застосування препарату екстракту кореневища циміцифуги рідкого. Але ми не знайшли відомостей про наявність будь-яких ефективних методів прогнозування та профілактики нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Тому, ми вважаємо, що новим і цілком доцільним рішенням проблеми буде проведення досліджень з метою розробки і впровадження патогенетично обґрунтованого методу прогнозування, профілактики та удосконалення методу лікування нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Після проведеного аналізу літературних джерел ми встановили, що важкість перебігу порушень в

менопаузі збільшується внаслідок розвитку гормонального дисбалансу, та зниження функціональних можливостей адаптаційної та імунної систем, тому саме в напрямку відновлення спроможності цих систем ми і збираємось проводити лікувально-профілактичні заходи.

Обов'язковою умовою застосування цих заходів, на наш погляд, має стати ретельний контроль і спостереження за станом жінки і відсутність об'єктивних ознак збільшення активності гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи.

За літературними даними достатньо інформативним, безпечним та доступним методом контролю стану гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи виявляється ультразвукове дослідження матки та придатків, тому саме цей метод ми збираємося застосувати при нашому дослідженні.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методологічний підхід і об'єкт дослідження

Дослідження проводились протягом 2003-2017 років спочатку на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Донецького національного медичного університету ім. М.Горького, (завідувач кафедри – д.мед.н. професор Чурілов А.В.), на базі гінекологічного відділення центральної міської клінічної лікарні № 24 м. Донецьк, а далі на кафедрі акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету МОЗ України (завідувач кафедри д.мед.н. професор Астахов В.М.), на базі гінекологічного відділення КЗ “Маріупольське ТМО Здоров'я дитини та жінки” м. Маріуполь.

Анкетування жінок з метою дослідження впливу найбільш суттєвих факторів ризику розвитку порушень в менопаузі проводили у відділенні сімейної медицини та планування сім'ї Науково дослідного інституту медичних проблем сім'ї Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, гінекологічному відділенні обласної клінічної лікарні на станції Донецьк, в умовах жіночої консультації та гінекологічного відділення Мангушської центральної районної лікарні міста Мангуш Донецької області.

Патогістологічне дослідження ендометрію при діагностичному вишкребі порожнини матки, та видалених матки та придатків проводили у патогістологічному відділенні обласної клінічної лікарні на станції Донецьк та центральної міської клінічної лікарні № 24 м. Донецьк. Ультразвукове дослідження матки та придатків проводили на базі центральної міської клінічної лікарні № 24 м. Донецьк. Дослідження рівня гормонів (фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого, інсуліну, кортизолу, естрадіолу, прогестерону, пролактину, тестостерону), імуно-глобулінів А, М, G, інтерлейкінів 1 та 2, фактору некрозу пухлини досліджували у центральній науково-дослідній лабораторії Донецького національного медичного університету ім. М.Горького.

Для досягнення поставленої мети була висунута робоча гіпотеза:

- особливостями розвитку порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи є процес формування передумов для них ще у період за кілька років до менопаузи, тобто у пременопаузі;
- прогнозування високого ступеню ризику розвитку важких порушень в менопаузі на підставі визначення ступеню значущості впливу чинників їх виникнення дозволить проводити відбір жінок групи ризику і проводити у них профілактику порушень в менопаузі ще до моменту їх клінічної маніфестації, а саме у період пременопаузи;
- розробка науково-обґрунтованого комплексу профілактично-лікувальних заходів спрямована на ліквідацію досгормональних процесів та уникнення активації вогнищ проліферації і призначення його в період пре-менопаузи при наявності високого ступеню ризику розвитку важких порушень в менопаузі жінкам з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи.

Дослідження проводилось у чотири етапи.

На першому етапі проведено ретроспективний аналіз медичної документації для визначення частоти гіперпроліферативних процесів у жінок в залежності від віку. На підставі аналізу результатів анкетування жінок різних професійних категорій у період постменопаузи встановлені найбільш суттєві чинники ризику розвитку порушень в менопаузі і досліджено їх вплив на показники гормонального гомеостазу і важкість перебігу порушень в менопаузі.

На другому етапі на підставі аналізу результатів анкетування у 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.

На третьому етапі на підставі прогнозування порушень в менопаузі відібрані жінки з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у віці пременопаузи та досліджені у них морфологічний стан репродуктивних органів, особливості гормонального гомеостазу, стан адаптаційної та імунної системи, та оцінка ефективності застосування у них розробленого методу

профілактики НВПІМ.

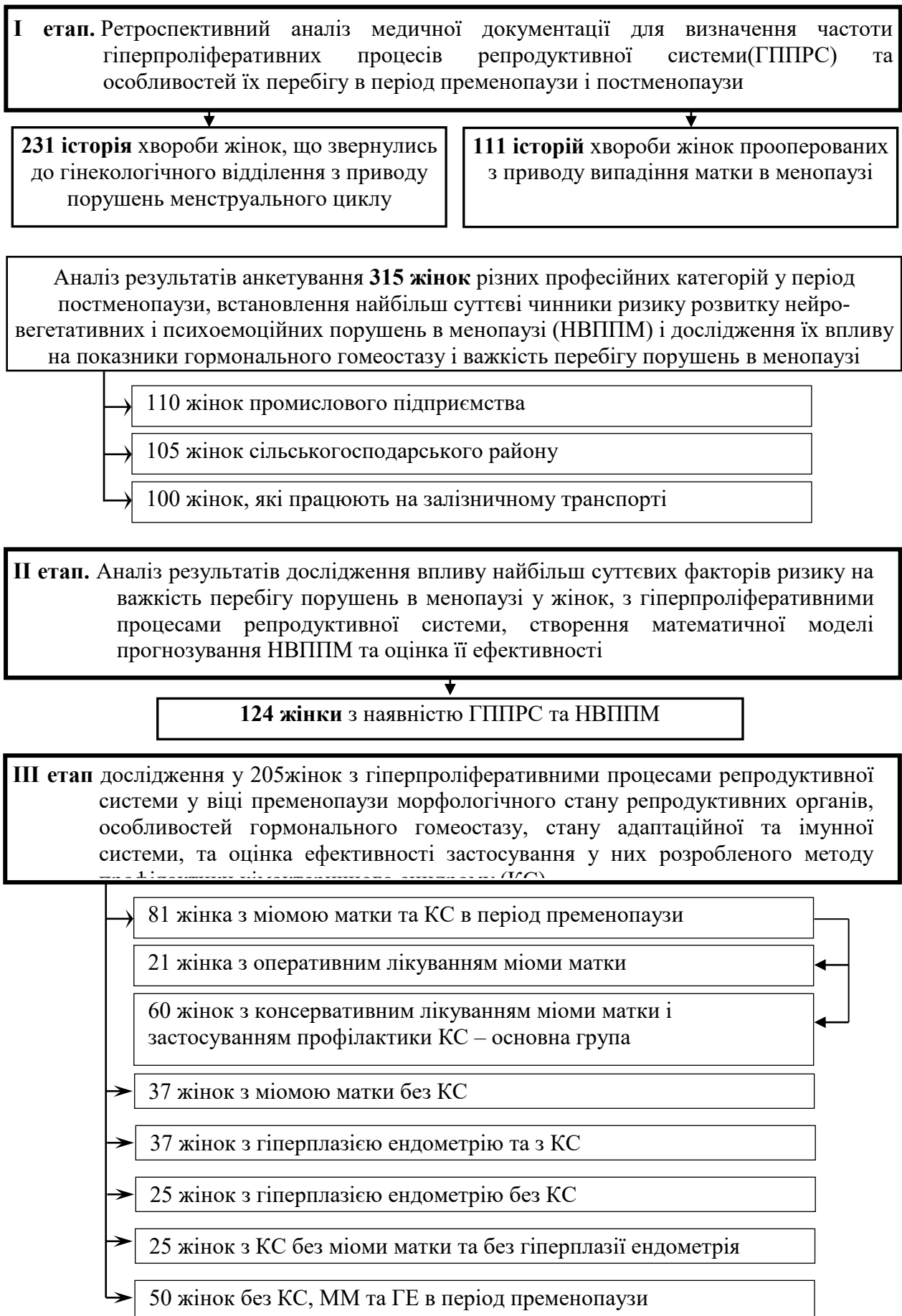
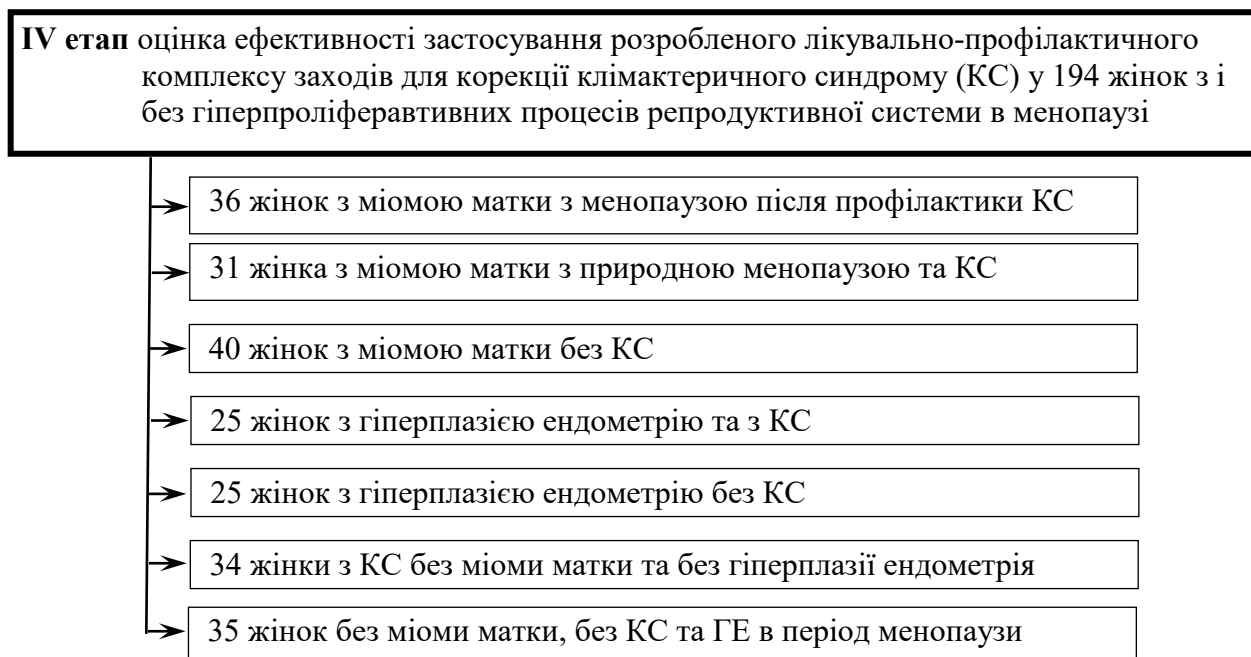


Рис 2.1. Етапи дослідження**Продовження рис 2.1. Етапи дослідження**

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.

2.2. Метод прогнозування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи

Зазвичай ми призначаємо лікування порушень в менопаузі після їх виникнення і використовуємо замісну гормональну терапію естрогенними чи естроген-гестагенними препаратами [238]. Але жінкам з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, до яких відносяться міома матки та гіперплазія ендометрія, призначення естрагенних препаратів протипоказано, бо може спричинити активацію проліферативних процесів. Тому, на наш погляд, дуже важливо у жінок цієї групи передбачити імовірність розвитку порушень у менопаузі, щоб спочатку проводити профілактику НВПМ та одночасно

провести корекцію гіперпроліферативних процесів, а далі, при необхідності, проводити лікування клімактеричних порушень.

Нажаль, до теперішнього часу немає чіткої, стрункої системи прогнозування порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Існують публікації про значення окремих чинників ризику виникнення порушень у менопаузі, які збільшують частоту чи важкість перебігу клімактеричного синдрому у жінок з окремими захворюваннями [243, 246], чи впливом особливостей умов праці [277], умов навколишнього середовища [185]. Але даних про систему прогнозування порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної система, яка би дозволила передбачити важкість перебігу клімактеричного синдрому ми не знайшли.

Для патогенетичного обґрунтування доцільності розроблення і впровадження комплексного методу прогнозування, профілактики та лікування порушень в менопаузі саме у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (міомою матки та гіперплазією ендометрія) ми провели дослідження частоти зустрічальності гіперпроліферативних процесів у жінок в постменопаузі на підставі проведення клініко-статистичного аналізу 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 міоми матки встановлювали клінічно та на підставі результатів патогістологічного дослідження післяопераційного матеріалу) та історій хвороби у 231 жінок, які звернулись до гінекологічного віддлення з приводу порушень менструального циклу, і діагноз гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи встановлювали клінічно та за результатами патогістологічного дослідження вишкребу слизової оболонки порожнини матки.

Для дослідження особливостей перебігу менопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (ГППРС) було проанкетовано 315 жінок різних професійних категорій віком від 40 до 70 років, які склалися з трьох груп жінок в залежності від характеру праці: 110 жінок (I

група) склали робітниці метизного заводу, 100 робітниць залізниці склали II групу і 105 робітниць сільськогосподарського регіону склали III групу [131, 277].

У всіх групах були жінки з наявністю впливу шкідливих факторів виробництва (ВФП): шуму, пилу, низьких і високих температур, тривалого перебування на висоті або у вимушеному положенні, підйому і переміщення важких речей, роботи на механічному обладнанні, порушення режиму сну [199]. З метою визначення ступеня і характеру впливу умов праці на гормональний гомеостаз, стан адаптації, виникнення і перебіг порушень в менопаузі у жінок з різними умовами праці проведено дослідження гормонального гомеостазу у 65 робітниць метизного заводу у віці від 40 до 56 років. Контрольну групу склали 30 жінок інших професійних категорій без порушень в менопаузі [276].

Згідно з розробленою картою спостереження проводили опитування жінок і фіксувалися наступні 36 показників, які могли би вплинути на перебіг менопаузи:

1. Вік жінки.
2. Професія.
3. Стаж роботи.
4. Шкідливі фактори виробництва.
5. Емоційна напруга.
6. Несприятливі екологічні фактори.
7. Зріст.
8. Вага.
9. Початок менструації.
10. Випадіння матки.
11. Гіперменструальний синдром
12. Гіпоменструальний синдром.
13. Гіперплазія ендометрія.
14. Тривалість менструального циклу.
15. Початок статевого життя.
16. Порушення режиму сну.
17. Кількість пологів.

18. Кількість абортів.
19. Характер пологів.
20. Гіпертонічна хвороба.
21. Хронічні запальні захворювання статевих органів.
22. Запальні хронічні екстрагенітальні осередки інфекції.
23. порушення менструального циклу.
24. Операції на репродуктивних органах (матці, придатках).
25. Операції на ШКТ.
26. Серцево-судинні захворювання.
27. Захворювання шлунково-кишкового тракту.
28. Захворювання щитоподібної залози.
29. Цукровий діабет.
30. Вік початку менопаузи.
31. Тривалість менопаузи.
32. Модифікований індекс Купермана.
33. Тяжкість течії КС.
34. Міома матки.
35. Варикозне розширення вен ніг.
36. Ожиріння.

В результаті аналізу впливу цих 36 показників анкетування 315 жінок було встановлено 19 найбільш значущих факторів ризику розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень у менопаузі (НВПМ). Значення впливу цих 19 факторів ризику на розвиток порушень у менопаузі визначали у 124 жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (міомою матки, гіперплазією ендометрія, поліпами ендометрія), яких виділили з загальної кількості жінок [38].

Для виявлення чинників, пов'язаних з важкістю перебігу нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ), тобто клімактеричного синдрому (КС) і оцінки ступеня їх впливу на перебіг менопаузи, був використаний метод побудови і аналізу багатфакторних математичних моделей [186].

Як факторні ознаки при проведенні аналізу розглядалися 19 ознак: наявність в анамнезі операцій на придатках матки, страждання хронічними запальними захворюваннями придатків матки, наявність гіпоменструального синдрому, наявність гіперменструального синдрому, відсутність пологів, патологічний перебіг пологів, захворювання печінки і жовчовивідних шляхів, запальні захворювання шлунку і кишечника, гіпертонічна хвороба, захворювання щитоподібної залози, пізній початок менструації, наявність екстрагенітальних осередків інфекції, наявність великої кількості абортів, праця пов'язана з впливом шкідливих чинників виробництва, праця, що супроводжується значним емоційним навантаженням, наявність впливу несприятливих екологічних умов, праця пов'язана з порушеннями режиму сну, наявність міоми матки, наявність гіперплазії ендометрія.

При побудові моделі використовувалися результати дослідження перелічених показників у 124 пацієнток віком від 45 до 79 років, з наявністю ознак гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи: міоми матки та гіперплазії ендометрія за даними ультразвукового дослідження матки та придатків чи на підставі патогістологічного дослідження вишкребу слизової оболонки порожнини матки. Ступінь важкості перебігу порушень в менопаузі визначали за даними модифікованого індексу Купермана (MIK) [53].

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 включало 94 спостереження), контрольне (використовувалося для контролю перенавчання математичної моделі і включало 30 спостережень).

2.3. Методи профілактики та лікування порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи

Для того, щоб визначити клінічні і морфологічні особливості перебігу гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи у перименопаузі, ми

проаналізували 231 історію хвороби жінок у віці від 40 до 74 років, що зверталися по допомогу з приводу порушень менструального циклу, яким виконували діагностичний вишкріб слизової оболонки порожнини матки [134].

Для дослідження морфологічних особливостей перебігу гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи у менопаузі провели аналіз результатів патогістологічного дослідження післяопераційного матеріалу 111 жінок у віці від 40 до 74 років, яким виконувалась вагінальна гістеректомія у зв'язку з пролапсом геніталій при поєднанні з міомою матки при наявності клінічних проявів чи без них [130].

Результати дослідження, що були отримані та оцінка морфологічних змін в ендометрії та міометрії, які виникають під впливом динаміки гормонального стану у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у період менопаузи, дали підстави обрати патогенетично обґрунтовані методи профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок цієї категорії. До теперішнього часу немає стрункої чіткої концепції лікування порушень у менопаузі. Більшість віддають перевагу замісній гормональній терапії (ЗГТ), але наявність протипоказань чи дорожнеча гормональних препаратів обмежують її застосування, тому частіше з'являються дані про застосування комплексних гомеопатичних препаратів, особливо у лікуванні психоемоційних розладів [249, 251]. Існують навіть літературні данні про одночасне застосування і препаратів ЗГТ і гомеопатичних засобів, які посилюють лікувальний ефект один одного [292, 293]. Але досі не існує чітких критеріїв диференційного відбору пацієнтів для різних методів лікування, немає єдиного напрямку послідовності призначення препаратів у різні вікові періоди, режими і тривалість лікування в залежності від супутньої патології, яка найчастіше зустрічається у період менопаузи.

Для визначення напрямків лікувально-профілактичних заходів для корекції НВПМ у жінок з ГППРС та оцінки їх ефективності провели дослідження гормонального гомеостазу, імунної та адаптаційної системи у 112 жінок віком від 45 до 57 років які звертались по допомогу у гінекологічне відділення з приводу гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи: 81 жінка у періоді

пременопаузи і 31 жінка з природною менопаузою понад 1 рік.

Критерієм відбору для проведення профілактики порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи було:

- відсутність показань для оперативного лікування міоми матки чи гіперплазії ендометрія [84, 170];
- відсутність нейтральних станів та протипоказань для призначення гормональних естроген-гестагенних препаратів [248, 255].

Виділені так звані нейтральні стани для ЗГТ – це патологічні стани, які не є протипоказанням до застосування гормональних препаратів, але вид препарату, дози, співвідношення компонентів, шлях введення і тривалість його застосування у цих хворих підбирають індивідуально після досконалого сумісного обстеження гінекологом-ендокринологом і фахівцем відповідного профілю [248].

Нейтральні стани для ЗГТ:

- варикоз;
- флебіт;
- хірургічні втручання (післяопераційний період з тривалим перебуванням у ліжку);
- епілепсія;
- серповидно-клітинна анемія;
- бронхіальна астма;
- отосклероз;
- судомний синдром;
- загальний атеросклероз;
- колагенози;
- пролактинома;
- меланома;
- аденома печінки;
- цукровий діабет;
- мастопатія;
- підвищений ризик розвитку рака молочної залози [248, 248, 255].

Протипоказання до ЗГТ

Абсолютні протипоказання [248]:

- кровотеча з полових шляхів нез'ясованого генеза;
- рак молочної залози та ендометрія;
- гострий гепатит;
- гострий тромбоз глибоких вен;
- пухлини статевих органів та молочних залоз, які неліковані;
- алергія до компонентів ЗГТ;
- шкіряна порфірія;

Необхідно окремо виділити протипоказання до деяких гормонів [248]:

1) до естрогенів:

- рак молочної залози (в анамнезі);
- рак ендометрія (в анамнезі);
- важка дисфункція печінки;
- порфірія;

2) до гестагенів:

- менінгіома.

Відносні протипоказання для ЗГТ:

- гіперплазія ендометрія;
- міома матки;
- ендометріоз;
- мігрень;
- венозний тромбоз або емболія (в анамнезі);
- сімейна гіпертригліцеридемія;
- жовчокам'яна хвороба;
- епілепсія;
- рак яєчників (в анамнезі) [255].

На підставі цих критеріїв 21 жінці у періоді пременопаузи було запропоновано видалення матки, 19 жінок погодились, тому їм провели операцію, і далі вони увійшли до групи жінок, яким проводили профілактику та лікування

порушень в період штучної менопаузи відразу після операції за розробленим нами методом. Інших двох жінок було виключено з дослідження [122, 124].

Дослідження особливостей перебігу пременопаузи у жінок з ГППРС та оцінку ефективності розробленої нами профілактики нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ) проводили у 60 жінок (основна профілактична група) віком від 40 до 53 років у період пременопаузи з наявністю ознак ГППРС (міоми матки та гінепрплазії ендометрія) за даними УЗД матки та результатами гістологічного дослідження вишкребу порожнини матки, у яких при нерегулярному менструальному циклі одночасно спостерігались (НВПМ), які складають, так званий клімактеричний синдром (КС), інтенсивність проявів якого оцінювали за допомогою Модифікованого індексу Купермана (МК) на підставі дослідження якого встановлювали ступінь важкості проявів КС у жінок дослідженої групи [53]. Результати дослідження важкості перебігу НВПМ у жінок з ГППРС порівнювали з результатами прогнозування важкості перебігу НВПМ, яку визначали для кожної жінки профілактичної групи за допомогою математичної моделі прогнозування, яку ми розробили на підставі дослідження впливу найбільш суттєвих факторів ризику розвитку НВПМ.

Групи порівняння склали:

37 жінок віком від 45 до 50 років з ознаками міоми матки (ММ) без наявності симптомів клімактеричного синдрому (КС);

37 жінок віком від 40 до 50 років з ознаками гіперплазії ендометрія (ГЕ) за даними патогістологічного дослідження вишкребу порожнини матки з порушеннями менструального циклу (МЦ) та симптомами нейровегетативних та психоемоційних порушень так званого клімактеричного синдрому (КС);

25 жінок віком від 40 до 50 років з ознаками гіперплазії ендометрія та без симптомів клімактеричного синдрому;

25 жінок віком від 40 до 50 років з наявністю симптомів клімактеричного синдрому без ознак міоми матки та гіперплазії ендометрія ;

Контрольну групу для дослідження особливостей перебігу пременопаузи у жінок з ГППРС склали 30 жінок тієї ж вікової категорії без наявності симптомів

клімактеричного синдрому та ознак ГППРС (міоми матки та гіперплазії ендометрія).

Після застосування розробленого нами методу профілактики НВПМ у жінок з ГППРС основна профілактична група (60 жінок) розподілилась на дві категорії жінок:

- 24 жінки, у яких відновився регулярний менструальний цикл і зникли симптоми НВПМ;

- 36 жінок, у яких після профілактики розвинулась стійка менопауза, склали надалі 1-лікувально- профілактичну групу, для оцінки ефективності лікування НВПМ у жінок з ГППРС після проведення у них профілактики НВПМ.

Іншу групу склала 31 жінка з ГППРС (міомою матки) віком від 50 до 60 років, яким не проводили попередньо профілактику НВПМ, які звернулися по допомогу з наявністю менопаузи тривалістю більше 1 року, вони склали групу, для дослідження особливостей гормонального гомеостазу, стану адаптаційної та імунної системи в період природної менопаузи у жінок з ГППРС, і далі їм відразу призначали лікування порушень в менопаузі за розробленим нами методом, і вони склали 1-лікувальну групу жінок з природною менопаузою. Результати лікування у них НВПМ порівнювали з результатами лікування НВПМ за розробленим нами методом у 36 жінок, у яких розвинулась менопауза під час проведення профілактики НВПМ ще у період пременопаузи та з іншими групами порівняння, які склали:

- 40 жінок віком від 50 до 60 років з наявністю міоми матки та без симптомів клімактеричного синдрому;

- 25 жінок віком від 50 до 55 з ознаками гіперплазії ендометрія та симптомами клімактеричного синдрому;

- 27 жінок з ознаками гіперплазії ендометрія та без симптомів клімактеричного синдрому.

Контрольну групу для дослідження ефективності лікування НВПМ у жінок з ГППРС склали 35 жінок віком від 50 до 60 років без наявності симптомів клімактеричного синдрому та ознак ГППРС (міоми матки та гіперплазії

ендометрія.

Основним принципом профілактики порушень у менопаузі була ліквідація дисгормонального стану, який передує менопаузі у жінок з ГППРС.

Перименопаузальний період, який починається за 3-4 роки до менопаузи і закінчується через рік після аменореї (менопаузи), викликає особливу увагу. У цей період відбувається перебудова організму жінки, пов'язана зі змінами у гіпоталамо-гіпофізарній системі (ГГС), яка характеризується зниженням гормональної функції яєчників, внаслідок чого рівень естрогенів у сироватці крові жінок клімактеричного періоду (КП) знижується, а рівень гонадотропінів за механізмом зворотного зв'язку навпаки збільшується. Незважаючи на зростання рівня гонадотропінів, у зв'язку зі зниженням чутливості до них рецепторів яєчників, кількість ановуляторних циклів збільшується,

У яєчниках порушується синтез прогестерона (не утворюється жовте тіло), що призводить до прогестеронової недостатності. Внаслідок цього на фоні персистенції фолікула виникає відносна гіперестрогенія, яка і призводить до гіперпроліферативних процесів у репродуктивній системі (ГППРС), клінічними проявами яких є міома матки та гіперплазія ендометрія [154, 252].

Отже розвиток зазначених патологічних станів можливо розглядати, як початковий прояв наступного дефіциту оваріальних гормонів.

За нашими спостереженнями жінки з ГППРС становлять основну групу ризику розвитку дисгормональних порушень, які передують формуванню нейрон-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ). Ми вважаємо, що своєчасна адекватна корекція цих патологічних дисгормональних станів у пременопаузі попередить і розвиток подальших порушень в менопаузі. Тому, на наш погляд, важливим є розроблення патогенетично обґрунтованої системи прогнозування та профілактики порушень в період менопаузи, на підставі дослідження показників гормонального гомеостазу, стану адаптаційної та імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, яку необхідно застосовувати в період пременопаузи у віці від 40 до 45 років, тобто попереджати розвиток дисгормональних патологічних станів в період

менопаузи. Патогенетично обґрунтованою профілактикою цих станів з огляду на подальший перебіг менопаузи з урахуванням можливих порушень у жінок з ГППРС, на наш погляд, є призначення у пременопаузі ЗГТ естроген-гестагенними препаратами у циклічному режимі, що буде проводити корекцію дисгормональних процесів за рахунок попередження розвитку атрезії чи персистенції фолікула і таким чином ліквідувати відносну гіперестрогенію і підґрунтя для ГППРС [39, 40].

Введення при ЗГТ оваріальних гормонів ліквідує їх дефіцит в організмі жінки і за механізмом зворотного зв'язку знижується рівень гонадотропних гормонів фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) і таким чином проводиться профілактика нейрон-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі [255]. На нашу думку найкраще для цієї мети застосовувати оральні контрацептиви які містять як естрагенний так і гестагенний компонент і можуть застосовуватися для лікування гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи [39, 40]. Саме таким є новий естроген-гестагенний контрацептивний препарат, який містить натуральний естраген естродіола валерат, який за хімічною структурою ідентичний до природного естродіолу, що синтезується в організмі жінки, тому при його метаболізмі у печінці утворюється природний естродіол [191]. Зазвичай його використовують для замісної гормональної терапії у постменопаузі. У якості гестагена контрацептив містить дієногест, який має супресивну дію на ендометрій. дієногест, який є першим представником так званих гібридних прогестинів. Завдяки своїй унікальній хімічній структурі дієногест об'єднав у собі кращі фармакодинамічні якості похідних прогестерона (гарна переносимість, антиандрогенна дія, низька антигонадотропна активність, переважно перефрійний тип дії) з якостями сучасних 19-норпрогестинів (виразна прогестагенна дія на ендометрій, короткий період напіввиведення, висока біодоступність при застосуванні перорально, практична відсутність впливу на цитохромзалежні ферменти печінки, відсутність токсичних і гепатотоксичних якостей) [155, 251].

Цей естраген-гестагенний контрацептивний препарат має унікальний 4

фазний режим дозування рівня гормонів природного естрагену та прогестерону протягом циклу і максимально забезпечує відповідний природний рівень гормонів в організмі жінки за фазами менструального циклу і рекомендується застосовувати його для контрацепції жінкам після 40 років.

У групах порівняння ми застосовували естраген-гестагенний контрацептивний препарат, який містить 30 мкг етінілестрадіолу та 2 мг дієногесту.

Враховуючи той факт, що існують дані про зниження активності імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи [229,230], а також беручи до уваги, висновки, що зміни імунологічної реактивності збільшують важкість порушень в менопаузі у вигляді КС [302], ми вважали необхідним до комплексної профілактики порушень в менопаузі у цієї категорії жінок додати препарати для корекції стану імунітету. Для цього ми обрали імуномодулятор, що містить акридоноцтову кислоту і N-метилглюкамін, який призначали по схемі у пігулках внутрішньо та свічки, які містять інтерферон рекомбінований альфа 2 β , які вводили до піхви. Імуномодулятор являється індуктором інтерферону, він чинить антиканцерогенну і антиметастатичну дію. Інтерферон рекомбінований альфа 2 β , що має місцеву та системну протівірусну, протимікробну та імуномодулюючу дію. Під його впливом посилюється активність природних кілерів Т-хелперів, фагоцитів, а також інтенсивність диференціювання β -лімфоцитів. Активація лейкоцитів, що знаходяться у всіх шарах слизової оболонки, забезпечує їх активну участь в ліквідації первинних осередків і забезпечує відновлення продукції секреторного імуноглобуліна А.

Таурін, який входить до складу свічок, має регенеруючі, репаративні, мембрано- та гепатопротекторні, антиоксидантні, протизапальні властивості. Анестезін, який також містять свічки є місцевим анестетиком, перешкоджає виникненню імпульсів болю у кінцівках чутливих нервів та їх проведенню по нервовим волокнам.

Всі ці властивості складових свічок вкрай важливі, якщо враховувати той факт, що у пременопаузі у жінок з ГППРС спостерігаються супутні хронічні

запальні процеси, які виснажують та знижують імунітет, збільшують онкоризик та імовірність розвитку активації проліферативних процесів.

Профілактику НВППМ проводили шляхом призначення естраген-гестагенного контрацептивного препарату з 1-го дня менструального циклу по 1 пігулці 1 раз на день 28 днів поспіль ввечері протягом 1 року додатково одночасно на початку лікування призначали імуномодулятор по 2 пігулки один раз на день по схемі у 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 17, 21, день лікування, а далі для закріплення ефекту вводили 1 раз ввечері до піхви 1 свічку, яка містить 250000 МО інтерферону рекомбінованого альфа 2 β , протягом 12 днів, цей курс імунокорекції повторювали 2 рази на рік через 6 місяців.

Жінкам з артеріальною гіпертензією додатково призначали лікувальний засіб, який містить інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту периндоприл та діуретик індапамід по 1 пігулці 1 раз на день вранці, а щоб зменшити затримку рідини у організмі жінки призначали тіазидовий діуретик, що містить дихлотіазид 50 мг вранці один раз на добу на 15, 20, 25 день сформованого менструального циклу.

Для профілактики гіперкоагуляції призначали ацетілсаліцилову кислоту у дозі 100мг на добу.

Ефективність профілактики НВППМ оцінювали клінічно (визначали МІК), досліджували показники гормонального фону (визначали рівень гормонів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естродіолу (Е), прогестерону (ПГ), пролактину (ПРЛ), тестостерону (ТС), кортизолу (КР), інсуліну), оцінювали стан імунної та адаптаційної систем визначали рівень імуноглобулінів(IgA, IgG,IgM), інтерлейкінів 1 та 2, фактору некрозу пухлини до та після профілактики. Вплив запропонованого методу профілактики на стан ГППРС (міоми матки та гіперплазії ендометрія) оцінювали за результатами ультразвукового дослідження (УЗД) матки та придатків до та після застосування профілактики, Визначали розміри матки (довжину, ширину, передньо-задній) та серединного МЕХО, зміни у яєчниках [147, 236].

В пери- та постменопаузі частіше розвиваються проліферативні процеси в

ендометрії, які супроводжуються гормональним дисбалансом як на рівні регулюючих систем периферичних залозей, так і на рівні рецепторів стероїдних гормонів в тканині ендометрія. Ступінь та характер гормональних співвідношень залежить від типу патологічних процесів в ендометрії, але не пов'язані з віком жінки та тривалістю постменопаузи. Якщо у здорових жінок в період постменопаузи відбувається зниження рівня сумарних естрогенів, то при всіх видах патології ендометрія має місце гіперестрогенія з перевагою фракції естріола, зниження рівня прогестерона і підвищення вміста кортизолу. В період постменопаузи має місце підвищення рівня гонадотропних гормонів, при тому що їх секреція тим інтенсивніше, чим триваліше постменопауза. Припускається, що фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) та лютеотропний гормон (ЛГ) циркулюють у цьому віці в дисоційованому вигляді, тому не дають біологічного ефекту. Незважаючи на значну кількість досліджень, які присвячені питанням діагностики та лікування міоми матки, майже відсутні праці, в яких би вивчалися клінічні прояви та тактика ведення хворих з міомою матки в постменопаузальному періоді. Більшість питань залишається дискусійними та невирішеними. Існує думка про обов'язкову регресію міоми матки в постменопаузі. Однак клінічні спостереження свідчать про те, що у 5-8% жінок в період постменопаузи міома матки не тільки не регресує, а, навпаки, має тенденцію до збільшення. За даними інших авторів, число випадків інтенсивного росту міоми матки зростає у період пременопаузи до 43,6%, а в постменопаузі складає 8,4% [179].

Тому досі залишається невирішеним питання лікування порушень у менопаузі у жінок з осередками гіперпроліферації в ендометрії та міометрії. Загально прийняті принципи замісної гормональної терапії з використанням естраген-гестагенних препаратів виявляються небезпечними з огляду на збільшення ризику активації гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи (ГППРС). Тому останнім часом більшість авторів пропонують для лікування порушень в менопаузі у цієї категорії жінок використовувати препарати рослинного походження з естрагеноподібною дією. Відомими препаратами рослинного походження, які використовуються для корекції порушень у

менопаузі є комбіновані рослинні лікарські засоби [249]. Напрямок їх дії є вісь гіпоталамус – гіпофіз – яєчники, а саме, рецептори естрогенів у тому числі і естрагенові рецептори гіпоталамічних нейронів, це призводить до зменшення виділення релізінг фактора лютеотропного гормону з наступним зниженням його секреції передньою долею гіпофіза. Таким чином, ліквідуються нейро-вегетативні порушення обумовлені гормональним дисбалансом, який характерний для періоду менопаузи [53]. Ці лікарські засоби позитивно впливають на емоційну, когнітивну функцію, не викликають проліферацію ендометрія, не впливають на біохімічні показники крові [249].

Для лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС ми обрали рослинний препарат, що містить у складі циміцифугу. Враховуючи зміни у адаптаційній та імунній системі додали препарат з мікроводорості *Spirulina platensis*, пектин, що має сорбційні властивості та анксиолітичний засіб з діючою речовиною мебікар [29, 30, 123]. При наявності у жінок гіпертонічної хвороби проводили корекцію артеріального тиску з використанням гіпотензивних та сечогінних препаратів [125, 126].

Рослинний препарат призначали по 10 крапель 3 рази на добу за півгодини до прийому їжі упродовж одного року, одночасно призначали курсами два рази на рік препарат з мікроводорості *Spirulina platensis* по 1 пігулці 3 рази на добу упродовж 1 місяця, яблучний пектин по 1 столовій ложці 3 рази на добу, упродовж 1 місяця призначали засіб з діючою речовиною мебікар по схемі 1 пігулці 3 рази на добу упродовж 10 днів, 1 пігулці 3 рази на добу упродовж 10 днів, 1 пігулка 1 раз на день на ніч упродовж 1 місяця.

Враховуючи той факт що існують данні про зниження активності імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, а також беручи до уваги, висновки, що зміни імунологічної реактивності збільшують важкість перебігу клімактеричного синдрому (КС), ми вважали необхідним до комплексного лікування порушень в менопаузі у цієї категорії жінок додати препарати для корекції стану імунітету [229, 302].

Основною метою лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС було

забезпечити підвищення адаптаційних можливостей організму жінки пристосуватися до нових умов існування у стані гормонального дефіциту під час клімактеричного періоду, сприяти активації імунологічної резистентності та знешкодженню і виведенню з організму речовин, які утворюються внаслідок негативного впливу шкідливих факторів виробництва та несприятливих умов навколишнього середовища та порушують гормональний гомеостаз організму жінок, пригнічують імунологічну реактивність і таким чином, збільшують важкість перебігу КС.

Застосування комбінованого рослинного засобу одночасно із загальнозміцнюючим лікарським засобом, що має імуномодуючі та адаптогенні властивості та пектином, який виводить з організму шкідливі речовини, забезпечує переваги методу лікування порушень в менопаузі, які полягають в тому, що вперше застосовуються лікарські засоби, які зменшують негативний вплив на організм жінки шкідливих факторів виробництва та несприятливих умов навколишнього середовища, які сприяють ранньому початку клімаксу та більш важкому перебігу клімактеричного синдрому [246]. А це має велике значення у сучасних умовах життя, коли жінки підпадають під вплив цих факторів незалежно від умов праці і, враховуючи це, потребують відповідної лікувальної допомоги.

Порошок мікроводорості *Spirulina platensis* – біологічно-активна добавка, яка використовується у лікувально-профілактичному та дієтичному харчуванні, як джерело вітамінів та мінеральних речовин має загальнозміцнюючу, імуностимулюючу та адаптогенну дію. Цей засіб з успіхом застосовували для профілактики передчасного старіння та лікування вікових патологій, але механізм його дії вивчений не достатньо, можливо, завдяки унікальному комплексу амінокислот, вітамінів та мікроелементів, які він містить, при застосуванні цього засобу нормалізується обмін речовин, у організмі очищується кишечник, що сприяє відновленню функції імунокомпетентних утворень в ньому і це зумовлює підвищення імунологічної реактивності та адаптаційних можливостей організму [204].

Цей ефект у методі лікування, що пропонується, доповнюється детоксикаційною дією на організм пектину. Пектини – органічні сполуки, здатні утворювати у присутності органічних кислот та цукру желе (гель). Пектини володіють активними комплексоутворюючими властивостями по відношенню до радіоактивних (кобальт, стронцій, цезій, цирконій, рутеній, ітрій) та важких (свинець, кадмій, ртуть) металів – до 60-90%, пестицидів, нітратів – до 52-69%. Вони утворюють солі пектинової та пектової кислоти, при цьому утворені нерозчинні солі не всмоктуються через слизову оболонку, а виводяться двома шляхами: з калом (через шлунково-кишковий тракт) та з сечею (внаслідок здатності високомолекулярної фракції пектину проникати в кров). Встановлено, що застосування пектинів не завдає шкоди засвоєнню таких важливих речовин, як кальцій, цинк, залізо та вітаміни. Завдяки можливості нормалізувати процеси вільнорадикального окислення пектини використовуються як антиоксиданти, а також мають сорбційні властивості. Пектини належать до біологічних стимуляторів, що активізують захисні системи організму, його неспецифічну реактивність, клітинні та гуморальні механізми відповідні за антимікробний та антитоксичний захист [104]. Антиоксидантні властивості засобу важливі з огляду на те, що при розвитку доброякісних гіперпластичних захворювань матки через порушення ендокринної регуляції, може порушуватися і адекватне функціонування антиоксидантної системи (АОС). Оскільки при гіперпластичних процесах посилюється вільнорадикальне окислення, то антирадикальна активність теж повинна підвищуватися, але цього не відбувається, і рівновага зміщується у бік дії прооксидантів, що призводить до ще більшої дискоординації АОС [212].

Анксиолітичний засіб з діючою речовиною мебікар, якому притаманний увесь спектр психотропних впливів, що характерні для традиційних транквілізаторів, водночас позбавлений основних побічних реакцій, властивих їм. Широта його терапевтичного ефекту обумовлена вегетостабілізуючою дією у поєднанні з помірною транквілізуючою та ноотропною дією, що дозволяє досягти адаптогенної активності, антистресового й стреспротекторного ефекту. Застосування цього препарату забезпечує збільшення мозкового кровотоку,

антигіпоксичні ефекти, поліпшення розумової і фізичної працездатності без зниження швидкості реакції [167, 226].

Отже саме з комплексною взаємодоповнюючою дією запропонованих засобів на організм жінки ми пов'язуємо позитивний результат, який ми сподіваємось одержати у жінок з ГППРС в менопаузі при застосуванні запропонованого методу лікування порушень в менопаузі. Пектин поглинає та виводить усі зайві шкідливі речовини, які утворюються у процесі травлення а таким чином очищується кишечник і весь організм, це сприяє нормалізації обміну речовин, відновлюється функція імунокомпетентних клітин кишечника і підвищується неспецифічна резистентність організму, нормалізації якої сприяє і унікальний мінерало-вітамінний комплекс, що відновлює адаптаційні можливості організму жінки, це посилюється імуномодуючою, вегетостабілізуючою, антострессовою та стреспотекторною дією мекікару і нормалізує нейро-вегетативні функції, порушення яких і спричиняє розвиток клімактеричного синдрому [53, 167, 226]. Отже, ми сподіваємось досягти позитивного ефекту при застосуванні способу лікування, що пропонується за рахунок детоксикаційної та загальнозміцнюючої дії на організм жінки, шляхом відновлення її внутрішніх адаптаційних можливостей, які дозволяють їй пристосуватися до нових умов існування у стані гормонального дефіциту [29, 59].

2.4. Методи дослідження

Аналіз результатів дисертаційного дослідження проводився в статистичних пакетах аналізу MedStat (Лях Ю.Е., 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 [186]. Задля виявлення чинників, що найбільшою мірою пов'язані з ризиком розвитку важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі використовувався метод "генетичного алгоритму" (ГА) відбору [186]. Оптимізація порогу ухвалення/відкидання

багатофакторних математичних моделей проводилася з використанням методів побудови кривих операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic – ROC) [186]. Якість побудованих моделей оцінювалася їх чутливістю і специфічністю, розраховувався 95% довірчий інтервал (95% ДІ) показників [206]. 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 [186].

Для оцінки ступеня впливу факторних ознак на важкість перебігу КС був використаний метод побудови логістичних моделей регресії [186]. 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 в модель [206]. Величина ВШ більша за одиницю означає підвищений ризик випадку, а величина менша одиниці — знижений ризик [206].

Для порівняння 1-ої та 2-ої групи за вхідними ознаками використовували альтернативний розподіл, що означає розподіл елементів сукупності на дві частини за якоюсь ознакою найчастіше якісною (наприклад: наявність чи відсутність ознаки-симптома захворювання).

Завдання полягає у виявленні різниці між генеральними частинами Д1 та Д2 двох сукупностей за вибірковими даними. Оскільки вибіркова частка аналогічна вибіркового середньому, то завдання оцінки різниці між частками вирішується аналогічно завданню оцінки різниці між середніми значеннями. Для цього порівняння використовують різні параметричні та непараметричні методи [206].

Параметричні показники при нормальному розподіленні порівнювали за допомогою критерію t Ст'юдента. У роботі їх кількісні значення наведені у вигляді середнього арифметичного та його помилки [206].

Порівняння непараметричних ознак в групах проводили за допомогою

кутового перетворення Фішера [206].

Ефективність прогнозування оцінювали на підставі порівняння ступеня важкості порушень в менопаузі, який визначили у жінки за допомогою математичної моделі прогнозування із ступенем важкості, який насправді визначався у цієї жінки при дослідженні в неї МІК [53].

Ефективність профілактики НВПІМ 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 брали при надходженні жінки до стаціонару натщесерце до виконання вишкребу з порожнини матки.

Кров для визначення вмісту гормонів, імуноглобулінів і цитокінів забирали у пацієнтів з використанням одноразових систем BD Vacutainer (Голландія), що містять як консервант К2-ЕДТА. Для отримання плазми кров центрифугували упродовж 30 хвилин. на рефрежераторній центрифугі "К-23" (Німеччина) при 3000 об./хвил. Плазму зберігали до дослідження в пробірках "Eppendorf" при температурі -70°C.

Визначення в плазмі крові рівнів кортизолу (Кр), прогестерону (Пг), тестостерону (Тс), естрадіолу (Е2) і пролактину (Прл) проводили радіоімунним методом з використанням наборів реактивів виробництва "ХОПБІОХ", (Республіка Білорусь) і "Immunotech", (Чехія) з реєстрацією результатів на гамма-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 некрозу 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 патогістологічне дослідження вишкребу слизової оболонки

порожнини матки та операційний матеріал – видалену матку з придатками з приводу міоми матки та / або кісти яєчників. Вишкреби слизової оболонки порожнини матки досліджували повністю. При дослідженні матки з придатками з приводу міоми для дослідження брали по 3 шматка з маткової труби, 3 шматка із яєчника, 4 шматка з матки (слизова – 2 шматка, вузол – 3 шматка), кісти – 1 шматок, цервікальний канал – 1 шматок, шийка матки – 3 шматка. При дослідженні матки з придатками з приводу кісти яєчника для дослідження брали 6 шматків з пухлини, по 3 шматка з маткових труб 3 шматка ендометрія. міоматозні вузли – 3 шматка, цервікальний канал – 1 шматок, шийка матки -3 шматка. Матеріал фіксували 10% розчином формаліна. Для виготовлення гістологічних препаратів застосовувалась парафінова проводка з заливкою матеріалу в парафін, виготовлялись гістологічні зрізи, застосовувалась фарбування гематоксилином і еозіном, по ван Гізону. Використовували Термостат для парафінової проводки ТС-80М – 2, Мікротом салазковий MC2, Мікроскоп LOMA MICMED, TT-223 [55, 200, 241].

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 [12], яка є надійним інформативним способом самооцінки рівня тривожності. Шкала самооцінки складається з двох частин, що роздільно оцінює ситуативну і особистісну тривожність.

Особистісна тривожність характеризує стійку схильність сприймати велике коло ситуацій як загрозливі, реагувати на такі ситуації станом тривоги. Вона формується протягом тривалого часу, що приводить до негативного відношення до життєвих ситуацій, не завжди відповідає ступеню небезпеки. Нерідко особистісна тривожність виникає від перебільшування загрози і недооцінки себе та своїх сил, власної невпевненості. Висока особистісна тривожність прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, з емоційними й невротичними зривами та з психосоматичними захворюваннями.

Реактивна (ситуативна) тривожність характеризується напруженням, занепокоєнням, нервозністю. Реактивна тривожність — це звичайно тимчасовий стан, який характеризується поточним моментом. Висока реактивна тривожність викликає порушення уваги, іноді порушення тонкої координації.

Згадані дві шкали включають по 20 тверджень, які пацієнтка повинна оцінити в балах. За сумою балів відносно тверджень, що характеризують наявність тривоги, віднімали суму балів, отриманих при оцінці тверджень про відсутність тривоги. До отриманої різниці прибавляється число 50. За наявності результату в 20-34 балів рівень тривоги визначали як низький, 35-45 балів — середній, в 46 балів і вище — як високий ступінь тривожності.

Для визначення стану вегетативної нервової системи використовували оціночні параметри шкали вегетативних симптомів за А. М. Вейном з обчислюванням вегетативного індексу Кердо [12]. У якості клінічних симптомів і об'єктивних показників, які застосовують для оцінки вегетативного тону сувагітних за А. М. Вейном, ми використали тільки ті критерії, які, на наш погляд, найбільш об'єктивно і чітко відображають симпатичні та парасимпатичні прояви [11].

З метою аналізу впливу симптомів КС, лейоміоми матки та гіперплазії ендометрія на життєдіяльність пацієнток проводили за методом оцінки якості життя за шкалою «SF-36 Health Status Survey» [1993]. Даний опитувальник відноситься до неспецифічних тестів якості життя, широко розповсюджених в США та країнах Європи для оцінки якості життя при різноманітних захворюваннях. Для цього пацієнтка заповнювала 36 пунктів опитувальника, які були згруповані у вісім шкал за розділами: фізичне функціонування, ролева діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєздібність, соціальне функціонування, емоційний стан та психічне здоров'я. Показники кожної зі шкал здібні змінюватися від 0 до 100, де 100- це повне здоров'я. Усі шкали разом формують у кінцевому рахунку два показника — психічне та фізичне благополуччя. Фізичний компонент здоров'я (Physical health — PH) складають перші чотири субшкали, психологічний компонент здоров'я (Mental Health — MH)

– чотири інші.

1. Для обчислення значень загальних показників Фізичний компонент здоров'я (Physical health – PH) та психологічний компонент здоров'я (Mental Health – MH) вираховували показник Z за вісьми шкалами за формулами:

$$PF-Z = (PF - 84,52404) / 22,89490$$

$$RP-Z = (RP - 81,19907) / 33,797290$$

$$BP-Z = (BP - 75,49196) / 23,558790$$

$$GH-Z = (GH - 72,21316) / 20,16964$$

$$VT-Z = (VT - -61,05453) / 20,86942$$

$$SF-Z = (SF - 83,59753) / 22,37642$$

$$RE-Z = (RE - 81,29467) / 33,02717$$

$$MH-Z = (MH - 74,84212) / 18,01189$$

2. Підсумовували значення показника Фізичний компонент здоров'я (PH) за формулою:

$$PHsum = (PF-Z * 0,42402) + (RP-Z * 0,35119) + (BP-Z * 0,31754) + (SF * -0,00753) + (MH-Z * -0,22069) + (RE-Z * -0,19206) + (VT-Z * -0,02877) + (GH-Z * -0,24954)$$

$$PH = (PHsum * 10) + 50$$

3. Підсумовували значення показника психологічний компонент здоров'я (MH) за формулою:

$$1. \quad Mhsum = (PF-Z * -0,22999) + (RP-Z * -0,12329) + (BP-Z * -0,09731) + (SF * 0,26876) + (MH-Z * 0,48581) + (RE-Z * 0,43407) + (VT-Z * 0,23534) + (GH-Z * -0,01571)$$

Вплив запропонованого методу профілактики на стан ГППРС (міоми матки та гіперплазії ендометрія) та молочної залози оцінювали за результатами ультразвукового дослідження (УЗД) матки, придатків та молочної залози до та після профілактики (на 4-5 день менструального циклу, якщо він відновився), до та після лікування НВПІМ. Визначали розміри матки (довжину, ширину, передньо-задній) та серединного МЕХО, зміни у яєчниках та молочній залозі за допомогою апарату Philips HD 11 [25, 50].

Ефективність впровадження розробленого методу лікування клімактеричного синдрому у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи оцінювали на підставі порівняння результатів дослідження модифікованого індексу Купермана (МІК) [53] показників гормонального гомеостазу, стану адаптаційної та імунної системи, розмірів матки (довжини, ширини, передньо-заднього) та серединного М-ехо за даними ультразвукового дослідження. до і через 1 рік після лікування [25, 50].

Перелік використаних джерел:

1. 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*).
2. 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*).
3. 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*).
4. 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*).
5. 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*).
6. 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*).

7. Бутіна ЛІ, Перетятко 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*).
8. Бутіна ЛІ, Маханькова АВ, винахідники; Донецький національний медичний університет, патентовласник. Спосіб профілактики урогенітальних порушень у жінок в менопаузі. Патент Україна № 64616. .2011 лист. 24 (*запропоновано та впроваджено спосіб*).
9. 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*).
- 10.Золотухін МС, Бутіна ЛІ. Сучасні напрямки лікування урогенітальних порушень у жінок з випадінням матки у постменопаузі. Здоров'є жінщини. 2003; 3 (15): 83-6. (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕНОПАУЗИ У ЖІНОК РІЗНИХ ПРОФЕСІЙНИХ КАТЕГОРІЙ

3.1. Клініко-статистичні показники у жінок різних професійних категорій

Існують публікації, які присвячені особливостям становлення менопаузи у жінок з гіпокінезією, встановлено, що у них раніше починаються прояви клімактеричного синдрому (КС), вплив несприятливих умов навколишнього середовища та постійні інтелектуально-емоційні навантаження збільшують частоту ранньої менопаузи та важкість КС [243, 244, 246]. У мешканок крупних промислових міст передчасна менопауза (до 40 років) спостерігається у 9,5% випадків, а рання (від 40 до 45 років) у 25% жінок, що значно більше ніж ці показники в середньому по Україні і у Європейському регіоні (відповідно 8,4% та 23,1%) [185]. Але відсутні публікації щодо впливу на перебіг КС різних факторів виробництва немає чітких критеріїв оцінки ступеня ризику розвитку КС в залежності від умов праці. Відсутні данні про особливості перебігу менопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (міоми матки, гіперплазії ендометрія). Вважається, що в менопаузі активність проліферативних процесів в репродуктивних органах знижується, тому не обов'язково враховувати їх наявність при лікуванні НВППМ. Але ми вважаємо інакше. тому вирішили дослідити морфологічні особливості гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи в період менопаузи. Найчастіше в період менопаузи до гінекологічного відділення по допомогу звертаються жінки з опущенням та випадінням матки, яке є одним із клінічних проявів дефіциту естрогенів в період менопаузи. При поєднанні його з міомою матки ми проводили жінкам оперативне лікування відповідно до розроблених нами методів і досліджували у них особливості перебігу порушень в менопаузі [122, 124, 128, 129, 130, 133].

Після клініко-статистичного аналізу результатів патогістологічного дослід-

ження післяопераційного матеріалу у 111 жінок віком від 45 до 80 років, які були прооперовані у гінекологічному відділенні з приводу опущення та випадіння матки були одержані результати, які наведені на рис 3.1.

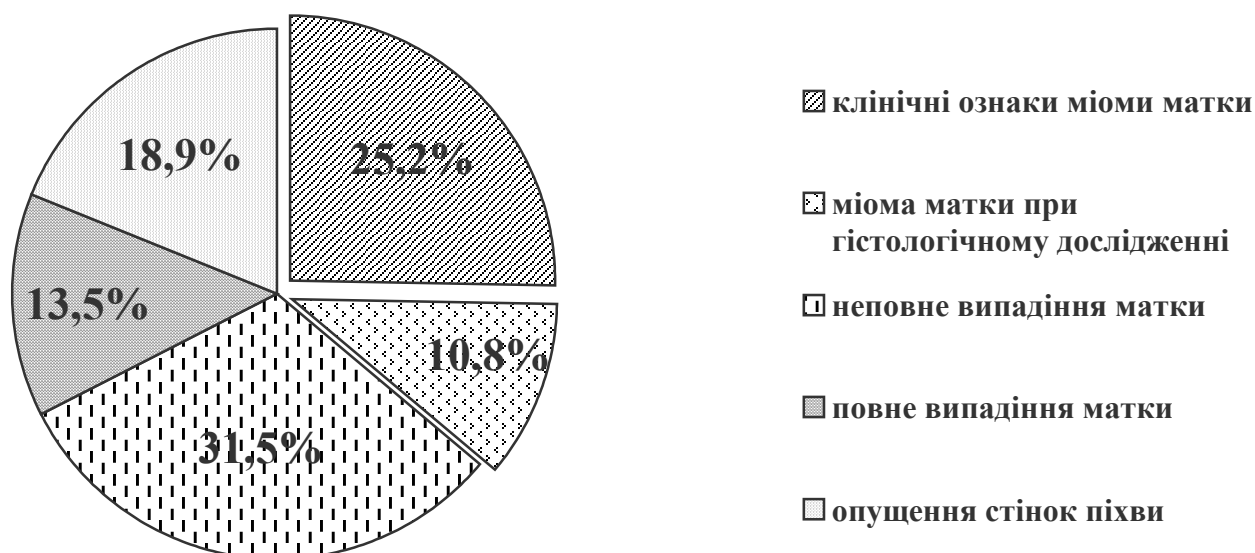


Рис. 3.1. Результати клініко-статистичного аналізу даних патогістологічного дослідження післяопераційного матеріалу у жінок з випадінням матки у період менопаузи

Встановлено, що у 36 % жінок спостерігалась міома матки, причому у 25,2% жінок були клінічні прояви міоми матки, (збільшення розміру матки при бімануальному дослідженні, чи наявність міоматозних вузлів за даними УЗД), а у 10,8% жінок спостерігались лише патогістологічні ознаки міоми матки [130].

Отже, навіть у глибокій менопаузі при значному дефіциті естрогенів, проявами якого є випадіння матки спостерігаються гістологічні ознаки гіперпроліферативних процесів в репродуктивній системі майже у однієї третини жінок. Це свідчить про актуальність проблеми розроблення і впровадження чіткої системи прогнозування, профілактики та лікування НВПІМ у жінок з ГППРС, яка б дозволила уникнути ризику активації проліферативних процесів репродуктивної системи.

Цікавим є той факт, що коли ми розглянули особливості вікової характеристики групи досліджених жінок в період менопаузи, то встановили, що 87,5% жінок знаходяться у віці до 60 років, тобто у тому періоді, коли і спостерігаються прояви НВППМ (рис. 3.2) [130]. Це доводить необхідність дослідити особливості перебігу НВППМ саме у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, щоб можна було своєчасно спрогнозувати в них розвиток НВППМ і провести їх своєчасну профілактику та лікування.

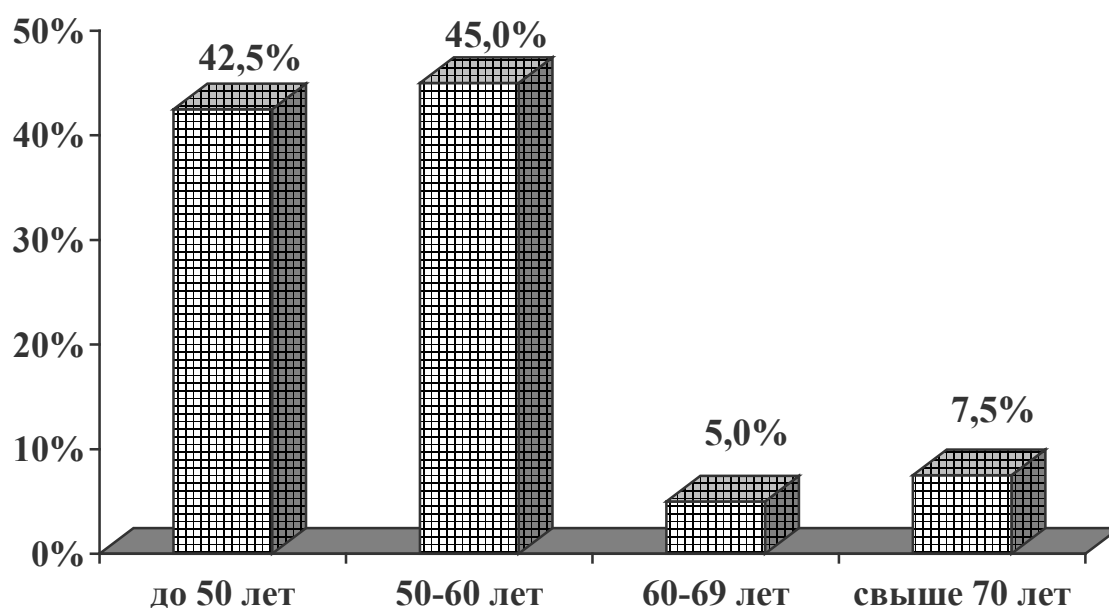


Рис. 3.2. Вікові характеристики групи жінок, що були прооперовані з приводу випадіння матки в період менопаузи.

Але спочатку необхідно встановити, які чинники впливають на розвиток нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі.

Тому для того, щоб визначити найбільш суттєві чинники впливу на виникнення порушень в менопаузі, ми вирішили дослідити клінічні особливості перебігу менопаузи у жінок різних професійних категорій [277].

У жінок промислового підприємства (метизного заводу) (І група, n=110) шкідливими факторами виробництва (ШФВ) вважалися: виробничий шум, праця на висоті, фізичне навантаження (підйом та переміщення важких предметів),

тривале перебування у вимушеному положенні, вплив високих температур, промислових аерозолів, магнітного поля, праця на механічному обладнанні (токарних, фрезерних станках, штампувальних пресах) [199]. Кількість жінок з впливом ШФВ складала 63,6% (70 жінок).

Серед робітниць залізниці (II група, n=100) до групи жінок з впливом ШФВ увійшли працівниці, які працюють в умовах шуму, впливу низьких та високих температур, тривалого перебування на висоті та у вимушеному положенні, підйом та переміщення важких предметів, їх кількість була 65% (65 жінок) [277].

Серед сільських мешканок, які склали (III група, n=105), кількість жінок, що працювали у сільському господарстві і знаходились під впливом ШФВ: низьких температур, переохолодження, у яких була тривала праця у вимушеному положенні, на сильному вітрі або під впливом сонячних променів, з підйомом та переміщенням важких предметів складала 63,8% (67 жінок). Отже загальна кількість жінок, праця яких пов'язана з впливом ШФВ у групах всіх трьох професійних категорій статистично не відрізнялась ($p > 0,05$) (рис. 3.3) [277].

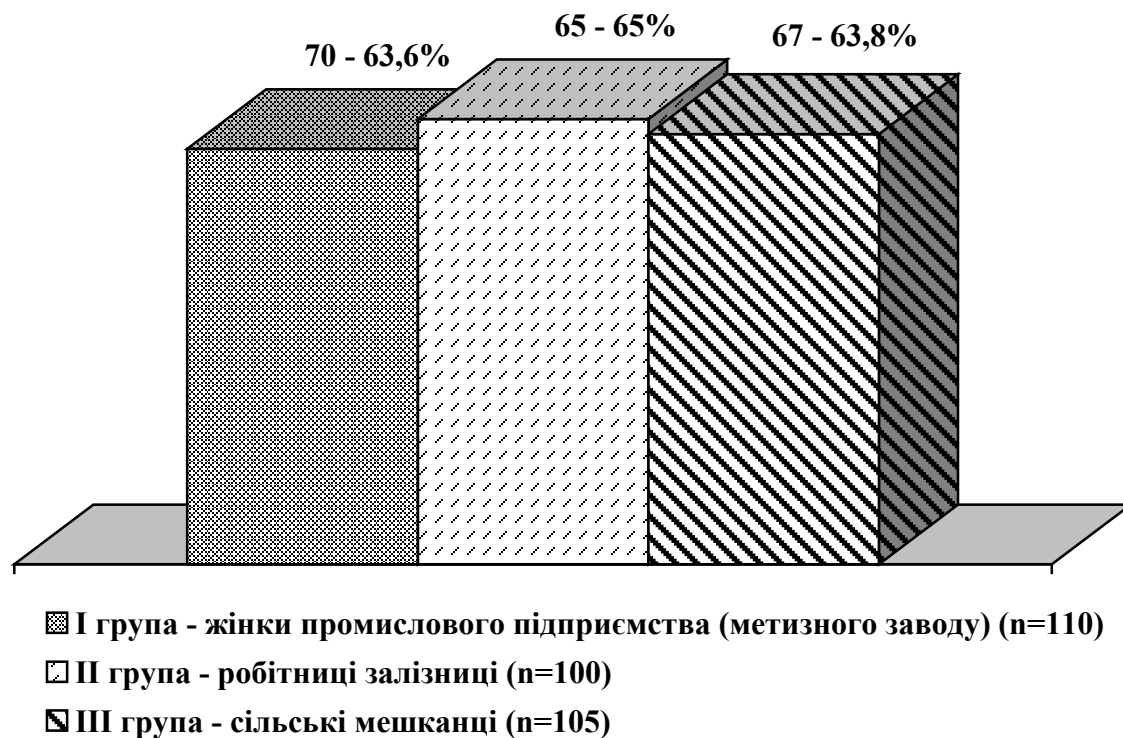


Рис. 3.3. Характеристика жінок досліджених груп різних професійних категорій при наявності шкідливих факторів виробництва.

У кожній професійній категорії були жінки праця яких не була пов'язана з впливом ШФВ: вчителі, лікарі, бухгалтери. Але у них спостерігалися інші негативні чинники, які впливають як на загальний соматичний стан, так і на нейрогуморальні процеси: стресові ситуації, емоційні навантаження, порушення режиму сну, гіподинамія [246].

Середній вік у досліджених жінок в різних професійних категоріях також статистично не відрізнявся між собою і складав у I групі ($n=110$) – $(52,3 \pm 1,8)$ років, у II групі ($n=100$) – $(53,2 \pm 2,1)$ роки, у III групі ($n=105$) – $(54,4 \pm 1,9)$ роки ($p > 0,05$).

У досліджених групах статистично не відрізнялась кількість жінок з наявністю порушень в менопаузі: I група – 68 жінок (61,8%), II група – 60 жінок (60%), III група – 60 жінок (57,1%), у інших жінок був нормальний перебіг менопаузи відповідно: 42 (38,1%), 40 (40,0%), 45 (42,8%) (рис. 3.4) [131, 277].

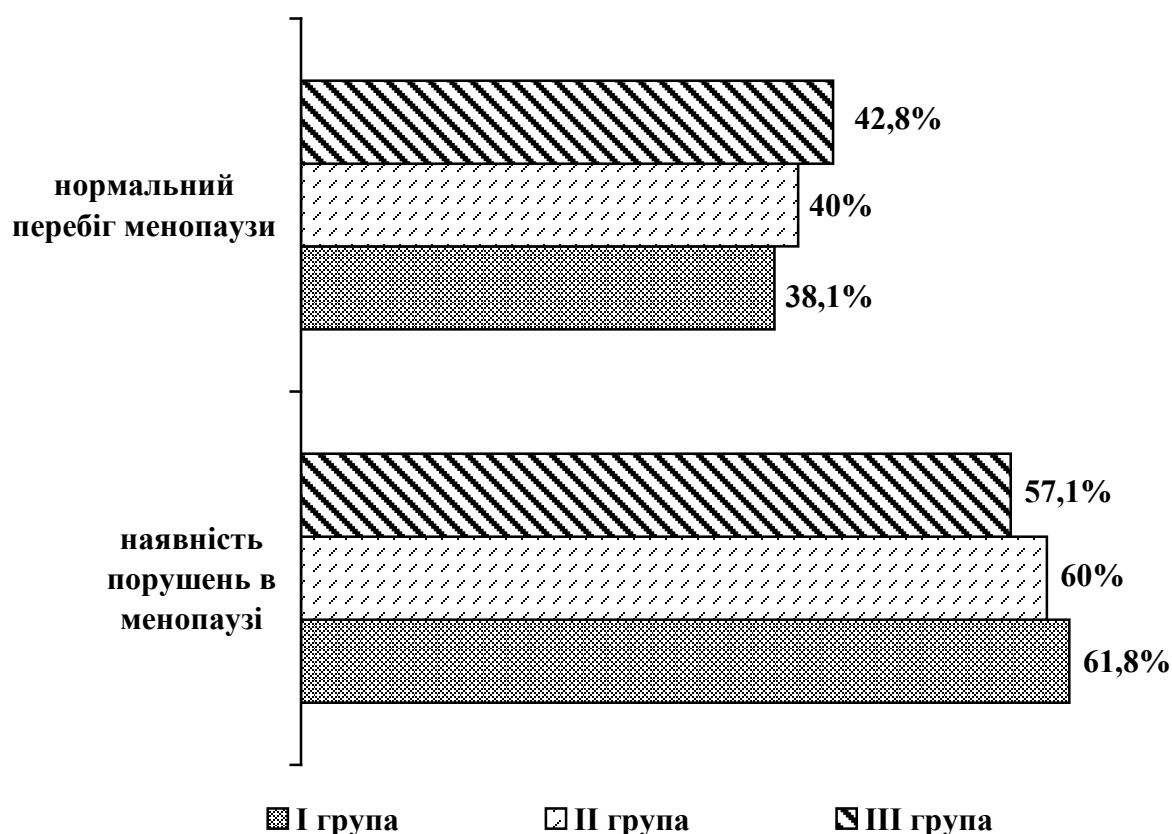


Рис. 3.4. Характеристика жінок досліджених груп в залежності від наявності порушень в менопаузі.

Але за наявності ШФВ структура жінок з патологічним перебігом менопаузи в різних професійних категоріях розрізнялась. У робітниць промисловості ШФВ були у 41 жінки (60,3%), кількість службовців без ШФВ склала – 27 жінок (39,7%), у сільському регіоні робітниць сільського господарства з ШФВ було 29 жінок (48,3%), службовців 31 жінка (51,6%), на залізниці з ШФВ були 25 жінок (41,7%), службовці – 35 жінок (58,3%) (рис. 3.5) [131, 277]. Отже найчастіше патологічний перебіг менопаузи зустрічався у робітниць промисловості, далі у службовців залізниці, службовців сільського регіону, працівниць сільського господарства з ШФВ, працівниць залізниці з ШФВ, найменшу кількість склали службовці промисловості.

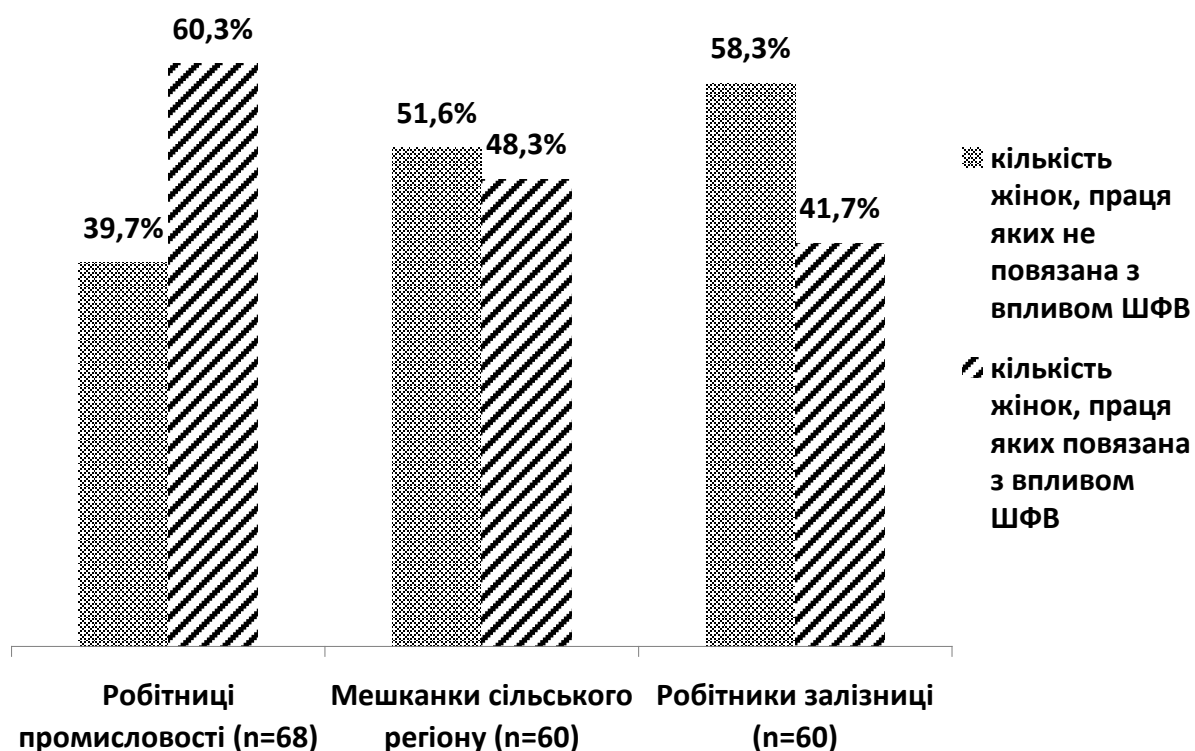


Рис. 3.5. Структура жінок з патологічним перебігом менопаузи в групах різних професійних категорій в залежності від умов праці.

Вік початку менопаузи та симптомів КС серед жінок, що працюють на промисловому підприємстві та залізниці, статистично не відрізнявся як взагалі, так і при наявності чи відсутності впливу ШФВ, в той час, як у жінок із сільського регіону (n=105) менопауза починалася пізніше на 5-6 років, а симптоми КС в

пременопаузі пізніше на 2-4 роки. ($p<0,05$) (табл. 3.1) [131, 277].

Таблиця 3.1

Вік початку менопаузи та клімактеричного синдрому (КС) у жінок різних професійних категорій

Вік початку менопаузи ($M \pm m$)	Групи		
	I група (n=110)	II група (n=100)	III група (n=105)
Взагалі	(47,2 $\pm$ 1,5)	(47,1 $\pm$ 1,5)	(52,3 $\pm$ 1,4)*
У жінок з впливом ШФВ	(47,9 $\pm$ 1,3)	(47,6 $\pm$ 1,3)	(50,5 $\pm$ 1,2)*
У жінок без впливу ШФВ	(46,5 $\pm$ 1,4)	(46,8 $\pm$ 1,5)	(53,5 $\pm$ 1,4)*
Вік початку КС	(43,7 $\pm$ 1,2)	(45,7 $\pm$ 1,8)	(47,3 $\pm$ 1,5)*
Примітка: * – вірогідність різниці показників у III групі від I та II, $p<0,05$			

Треба зауважити, що тривалість порушень в менопаузі, яка представлена в табл. 3.2, у робітниць сільського господарства (n=29) складала (3,4 $\pm$ 0,8) років, у службовців (n=31) – (5,8 $\pm$ 0,7) років ($p<0,05$). Частота КС середнього ступеня важкості у сільських господарок була 58,6% (17 жінок), а у службовців у 19,4% (6 жінок) ($p<0,05$), отже інтенсивність клімактеричних порушень середнього ступеня важкості була виразніша у більшій кількості жінок, які працюють у сільському господарстві, а легкий ступінь КС за інтенсивністю у службовців був більш значний і значення МІК у них коливалось у межах 15-18 балів, частота його була 67,7% (21 жінка), в той час, як у робітниць сільського господарства інтенсивність КС легкого ступеня відповідно МІК коливалась у межах 7-14 балів. Очевидно, це і обумовило той факт, що середнє значення МІК в обох групах статистично не відрізнялося: у сільськогосподарок – (20,6 $\pm$ 1,8) балів, а у службовців – (19,4 $\pm$ 2,1) балів. Цікаво, що у службовців більша інтенсивність симптоматики легкого ступеня КС була представлена переважно психоемоційними порушеннями, які складніше піддаються лікуванню, а у працівниць сільського господарства у

більшості спостерігалися вегето-судинні порушення. Необхідно зауважити, що симптоми КС починалися ще до розвитку менопаузи при наявності менструальної функції у 37,9% сільськогосподарок у віці ($45,8 \pm 1,4$) роки, і у 41,9% службовців в віці ($47,6 \pm 0,8$) років [277].

Таким чином, серед мешканок сільського регіону у жінок, що працюють у сільському господарстві, навіть при збереженому менструальному циклі раніше починаються клімактеричні порушення, частота середнього ступеня важкості КС більше ніж у службовців, хоча середній вік початку менопаузи не відрізняється. Очевидно, цьому сприяють ШФВ, які існують у робітниць сільського господарства і викликають розвиток КС переважно з вегето-судинними порушеннями, хоча гіподинамія та емоційні навантаження у службовців, мабуть, зумовили збільшення інтенсивності проявів КС легкого ступеня важкості, переважно з наявністю психоемоційних порушень.

Це підтверджує нашу гіпотезу, стосовно того, що профілактику порушень в менопаузі треба починати у період за кілька років до менопаузи, коли тільки починаються порушення менструального циклу у вигляді нерегулярності.

Але тривалість КС (табл. 3.2) у жінок сільського регіону, як загальна, так і в період до менопаузи та після неї були більше, ніж серед жінок, які працюють на промисловому підприємстві та на залізниці ($p < 0,05$).

При цьому загальна тривалість КС серед жінок із впливом ШФВ у всіх професійних категоріях була менше, ніж серед жінок без впливу ШФВ. Очевидно, це свідчить про те, що пристосування до вікових змін у жінок, які працюють у промисловості та на залізниці відбуваються скоріше, ніж у сільських мешканок, хоча і починається раніше за віком. Можливо, це пов'язано з тим, що адаптаційні можливості у них краще треновані. Можливо, у жінок із впливом ШФВ функціональні можливості гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи попередньо виснажені негативним впливом ШФВ, і тому загальне зниження гормональної функції яєчників у жінок відбувається скоріше, ніж у робітниць, праця яких не пов'язана із впливом ШФВ, тому і КС триває менше. Мабуть, тому і інтенсивність симптомів КС при наявності впливу ШФВ серед жінок, які

працюють у промисловості, значніше, ніж серед жінок сільського регіону, про що свідчить більший показник модифікованого індексу Купермана (МІК) у жінок промислового підприємства у порівнянні з МІК у жінок сільського регіону. ($p < 0,05$). Хоча в цілому МІК майже не відрізняється серед жінок всіх груп (табл. 3.3) [277].

Таблиця 3.2

**Тривалість клімактеричного синдрому (КС) у жінок досліджених груп
в залежності від наявності шкідливих факторів виробництва (ШФВ)**

Тривалість КС	Групи		
	I група (n=110)	II група (n=100)	III група (n=105)
До менопаузи	(3,6±1,1)	(2,5±1,2)	(5,1±1,7)*
Після менопаузи	(2,8±1,2)	(3,7±1,4)	(4,8±1,2)Δ
Загальна	(6,5±1,5)	(6,9±1,3)	(9,7±1,2)*
При наявності ШФВ	(5,1±1,1)	(5,8±1,5)	(8,3±1,3)*
При відсутності ШФВ	(7,3±1,2)	(8,2±1,4)	(10,5±1,2)Δ
Примітки: * – показники у III групі відрізняються від показників I та II групи на рівні значущості $p < 0,05$ Δ – показники у III групі відрізняються від показників у I групі на рівні значущості $p < 0,05$.			

Таблиця 3.3

**Показники модифікованого індексу Купермана (МІК) у жінок в залежності
від впливу шкідливих факторів виробництва (ШФВ)**

Показник МІК	Групи		
	I група (n=110)	II група (n=100)	III група (n=105)
Загальний МІК	(22,9±1,2)	(21,8±1,3)	(20,3±1,3)
При наявності ШФВ	(25,3±1,3)	(23,5±1,7)	(20,6±1,8)*
При відсутності ШФВ	(20,5±1,4)	(20,8±1,2)	(19,4±2,1)
Примітка. * – показники I та III групи відрізняються на рівні значущості $p < 0,05$			

Частота КС (табл. 3.4) серед жінок із впливом ШФВ однакова у всіх професійних категоріях, але загальна частота КС у жінок сільського регіону статистично менше, ніж серед жінок промисловості та залізниці, здебільшого за рахунок зниження частоти КС серед жінок без впливу ШФВ ($p < 0,05$) [277].

Таблиця 3.4

Частота клімактеричного синдрому (КС) в залежності від впливу шкідливих факторів виробництва (ШФВ) у жінок з різними умовами праці

Частота КС	Групи		
	I група (n=110)	II група (n=100)	III група (n=105)
Загальна	61,8%	54,0%	41,9%*
Наявність ШФВ	37,3%	33,0%	30,5%
Відсутність ШФВ	24,5%	21,0%	11,5%*
Примітка. * – різниця показників III групи від I та II груп на рівні значущості $p < 0,05$.			

Таким чином, необхідно зробити висновок, що у робітниць промисловості у порівнянні із сільськими мешканками раніше встановлюється менопауза, а КС хоча і починається раніше, але його тривалість менше при тому, що частота КС та його інтенсивність значно більше, особливо це визначається у жінок із впливом ШФВ у всіх професійних категоріях. Це збігається з літературними даними, що мешканки крупних промислових міст старіють скоріше, ніж середньостатистичні в Україні [185], а вплив ШФВ в 2 рази частіше приводить до розвитку ранньої менопаузи [243, 244]. Отже несприятливі екологічні умови життя мешканок промислових міст та ШФВ, емоційні навантаження значно впливають на перебіг менопаузи і ці фактори обов'язково необхідно враховувати при прогнозуванні порушень в менопаузі. При дослідженні впливу показників акушерсько-гінекологічного анамнезу на розвиток симптомів порушень в менопаузі встановлено, що ці показники статистично не відрізнялися як серед жінок з наявністю порушень в менопаузі, так і у жінок з нормальним перебігом менопаузи. Необхідно тільки зауважити, що відсутність пологів та збільшення

кількості понад 3 аборти сприяє патологічному перебігу менопаузи (табл. 3.5-3.7) [28].

Таблиця 3.5

**Особливості акушерського анамнезу у жінок промисловості
в залежності від перебігу менопаузи (n=110)**

Особливості пологів	Перебіг менопаузи	
	Наявність КС, n=68	Нормальний перебіг менопаузи, n=42
Кількість пологів	(1,6±0,1)	(1,8±0,4)*
Кількість абортів	(3,8±0,2)	(2,7±0,2)*
Примітка. * – різниця показників у жінок з наявністю КС та нормальним перебігом менопаузи при $p>0,05$.		

Таблиця 3.6

**Особливості акушерського анамнезу у жінок сільського регіону
в залежності від перебігу менопаузи (n=105)**

Особливості пологів	Перебіг менопаузи	
	Наявність КС, n=60	Нормальний перебіг менопаузи, n=45
Кількість пологів	(1,7±0,1)	(1,9±0,3)*
Кількість абортів	(3,7±0,3)	(2,5±0,4)*
Примітка. * – різниця показників у жінок з наявністю КС та нормальним перебігом менопаузи при $p>0,05$.		

Таблиця 3.7

**Особливості акушерського анамнезу у жінок працівниць залізниці
в залежності від перебігу менопаузи (n=100)**

Особливості пологів	Перебіг менопаузи	
	Наявність КС, n=68	Нормальний перебіг менопаузи, n=42
Кількість пологів	(1,5±0,4)	(1,7±0,4)*
Кількість абортів	(3,9±0,2)	(2,6±0,2)*
Примітка. * – різниця показників у жінок з наявністю КС та нормальним перебігом менопаузи при $p>0,05$.		

Ми бачимо, що не спостерігається статистично значущої різниці серед показників акушерського анамнезу у жінок різних професійних категорій (табл. 3.8-3.10) але, якщо звернути увагу на частоту абортів в залежності від впливу шкідливих факторів виробництва, серед жінок, у яких спостерігались симптоми нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі, тобто клімактеричний синдром то доводиться зробити висновок, що в групах всіх професійних категорій серед жінок з впливом ШФВ частота абортів була більше 3-х, що може збільшувати ризик розвитку НВППМ у цієї категорії жінок, тому, що аборти збільшують частоту розвитку у жінок дисгормональних порушень і утворюють умови для розвитку хронічних запальних процесів в репродуктивній системі [120].

Таблиця 3.8

**Особливість акушерського анамнезу у жінок сільського регіону з КС
в залежності від впливу шкідливих факторів виробництва (ШФВ) (n=60)**

Особливості	Перебіг менопаузи з КС	
	Група жінок з впливом шкідливих факторів виробництва і КС, n=29	Жінки без впливу шкідливих факторів виробництва, n=31
Кількість пологів	(2,1±0,2)	(2,0±0,1)*
Кількість абортів	(3,9±0,7)	(2,4±0,3)*
Примітка. * – різниця показників у жінок з наявністю КС та нормальним перебігом менопаузи при $p > 0,05$.		

Показники початку менструальної функції, статевого життя статистично не відрізнялися як у жінок з наявністю порушень в менопаузі, так і у жінок з нормальним її перебігом менопаузи і не залежать від професійних категорій впливу шкідливих факторів виробництва та несприятливих умов навколишнього середовища (табл. 3.8-3.10). Але ці показники акушерсько-гінекологічного анамнезу у досліджених жінок різних професійних категорій не виходять за межі нормальних статистичних норм. Тому необхідно, на наш погляд, проаналізувати

вплив початку менструальної функції пізніше, ніж у віці 15 років на перебіг менопаузи, бо у таких жінок частіше спостерігаються порушення менструальної функції.

Таблиця 3.9

Особливість акушерського анамнезу у жінок промислового підприємства з КС в залежності від впливу шкідливих факторів виробництва (ШФВ) (n=68)

Особливості	Перебіг менопаузи з КС	
	Група жінок з впливом шкідливих факторів виробництва і КС, n=41	Жінки без впливу шкідливих факторів виробництва, n=27
Кількість пологів	(2,2±0,2)	(2,3±0,2)*
Кількість абортів	(4,1±0,7)	(2,5±0,7)*
Примітка. * – різниця показників у жінок з наявністю КС та нормальним перебігом менопаузи при $p>0,05$.		

Таблиця 3.10

Особливість акушерського анамнезу у жінок працівниць залізниці з КС в залежності від впливу шкідливих факторів виробництва (ШФВ) (n=60)

Особливості	Перебіг менопаузи з КС	
	Група жінок з впливом шкідливих факторів виробництва і КС, n=25	Жінки без впливу шкідливих факторів виробництва, n=35
Кількість пологів	(2,0±0,2)	(2,1±0,2)*
Кількість абортів	(3,6±0,7)	(2,8±0,7)*
Примітка. * – різниця показників у жінок з впливом шкідливих факторів виробництва і КС та жінок без впливу шкідливих факторів виробництва при $p>0,05$.		

Під час аналізу не спостерігається вірогідної різниці показників віку початку менструальної функції та статевго життя в залежності від перебігу менопази у жінок різних професійних категорій та умов праці (таб.3.11-3.13), отже ці показники не впливають на розвиток нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі у жінок різних професійних категорій.

Таблиця 3.11

**Особливості менструальної функції та статевго життя у жінок
промислового підприємства в залежності від перебігу менопаузи (n=110)**

Особливості	При наявності порушень в менопаузі, n=68	У жінок з нормальним перебігом менопаузи, n=42
Вік початку менструації (роки)	(14,0±0,8)	(14,1±0,9)*
Вік початку статевго життя (роки)	(20,7±1,2)	(20,9±1,3)*
Примітка. * – різниця показників у жінок з наявністю КС та нормальним перебігом менопаузи при $p>0,05$.		

Таблиця 3.12

**Особливості менструальної функції та статевго життя у жінок сільського
регіонів залежності від перебігу менопаузи (n=105)**

Особливості	При наявності порушень в менопаузі, n=60	У жінок з нормальним перебігом менопаузи, n=45
Вік початку менструації (роки)	(14,5±0,6)	(14,2±0,4)*
Вік початку статевго життя (роки)	(20,6±1,2)	(20,8±1,2)*
Примітка. * – різниця показників у жінок з наявністю порушень в менопаузі та нормальним перебігом менопаузи при $p>0,05$.		

**Особливості менструальної функції та статевого життя
у жінок працівниць залізниці в залежності від перебігу менопаузи (n=100)**

Особливості	При наявності порушень в менопаузі, n=60	У жінок з нормальним перебігом менопаузи, n=40
Вік початку менструації (роки)	(14,4±0,3)	(14,2±0,5)*
Вік початку статевого життя (роки)	(20,4±1,5)	(20,7±1,3)*
Примітка. * – різниця показників у жінок з наявністю порушень в менопаузі та нормальним перебігом менопаузи при $p>0,05$.		

У сільських мешканок, що працюють у сільському господарстві серед жінок із патологічним перебігом менопаузи з наявністю нейровегетативних та психо-емоційних порушень частота серцево-судинних захворювань складала 75%, а у жінок з нормальним перебігом менопаузи вона була 46,6%, тобто в 1,6 раза менше (таб.3.14) [132]. Це співпадає з літературними даними, згідно до яких частота артеріальної гіпертензії у жінок після 50-ти років становить понад 50,0% [21].

Для періоду пременопаузи характерно підвищення систолічного та діастолічного тиску, його висока варіабельність, схильність до кризів та ускладнень, нестабільність гіпотензивної терапії, що ускладнює лікування гіпертонічних станів у цієї категорії жінок [144].

Що стосується наявності екстрагенітальної патології у жінок промислового підприємства (n=110) за результатами дослідження, які наведені у табл. 3.15 найчастіше зустрічалися серцево-судинні захворювання (гіпертонічна хвороба, вегето-судинна дистонія) особливо серед жінок з патологічним перебігом менопаузи їх частота складала 80,8%, захворювання шлунково-кишкового тракту складала 35,3%, захворювання печінки та жовчовивідної системи 38,2%, частота наявності екстрагенітальних осередків інфекції була 64,7%, частота ендокринних

захворювань була 26,5% [121, 125]. При дослідженні частоти цих захворювань у жінок з нормальним перебігом менопаузи встановлено, що вона була вірогідно менше ніж у жінок з наявністю НВППМ на рівні значущості $p < 0,05$.

Таблиця 3.14

**Захворюваність сільських мешканок в залежності
від перебігу менопаузи (n=105)**

Захворюваність	Жінки з наявністю порушень в менопаузі (n=60), абс. (%)	Жінки з нормальним перебігом менопаузи, (n=45), абс.(%)
Міома матки	43 (71,6%)*	14 (31,1%)
Серцево-судинні захворювання	45 (75%)*	21 (46,6%)
Ендокринні захворювання	12 (20%)*	5 (11,1%)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	26 (43,3%)*	13 (28,8%)
Захворювання печінки та жовчовивідних шляхів	29 (48,3%)*	9 (20%)
Екстрагенітальні осередки інфекції	33 (55%)*	11 (24,4%)
Примітка. * – вірогідність різниці показників частоти захворювань у жінок з порушеннями в менопаузі у порівнянні з жінками з нормальним перебігом менопаузи на рівні значущості $p < 0,05$.		

Серцево-судинні захворювання зустрічались у 42,6% жінок, що в 1,9 рази менше, ніж у жінок з НВППМ, $p < 0,05$, частота захворювань шлунково-кишкового тракту складала 23,8% (менше в 1,5 раза), частота захворювань печінки та жовчовивідної системи 28,5% (менше на 34%), частота наявності екстрагенітальних осередків інфекції була 35,7% (у 1,8 раза менше), частота ендокринних захворювань була 19% (менше на 39%), ($p < 0,05$) [121]. Отже наявність цих захворювань збільшує у робітниць промислового підприємства імовірність розвитку НВППМ.

**Захворюваність працівниць промислового підприємства в залежності
від перебігу менопаузи (n=110)**

Захворюваність	Жінки з наявністю порушень в менопаузі (n=68), абс. (%)	Жінки з нормальним перебігом менопаузи (n=42), абс. (%)
Міома матки	52 (76,4%)*	11 (26,2%)
Серцево-судинні захворювання	55 (80,8%)*	18 (42,9%)
Ендокринні захворювання	18 (26,5%)*	8 (19%)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	24 (35,3%)*	10 (23,8%)
Захворювання печінки та жовчновивідних шляхів	26 (38,2%)*	12 (28,5%)
Екстрагенітальні осередки інфекції	44 (64,7%)*	15 (35,7%)
Примітка. * – вірогідність різниці показників частоти захворювань у жінок з порушеннями в менопаузі у порівнянні з жінками з нормальним перебігом менопаузи на рівні значущості $p < 0,05$.		

Часто зустрічалися ендокринні захворювання, особливо захворювання щитоподібної залози у робітниць сільського господарства з наявністю НВППМ, частота ендокринних захворювань склала 20%, тобто вони були майже у кожній п'ятій жінки, серед жінок з нормальним перебігом менопаузи ендокринні захворювання зустрічались у 11,1% жінок. Захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний, панкреатит, коліт, гастрит) спостерігались у 43,3% жінок, тобто зустрічалися у кожній 2-3-ї жінки з наявністю НВППМ, захворювання печінки у 48,3% майже у половини жінок, екстрагенітальні осередки інфекції зустрічались у 55% сільських мешканок (табл. 3.14.). Частота цих захворювань у

жінок з нормальним перебігом менопаузи статистично вірогідно була менше, ніж у сільських мешканок з НВППМ на рівні значущості $p<0,05$. Захворювання шлунково-кишкового тракту спостерігалися у 28,8% жінок, що на 34% менше ніж серед жінок з наявністю НВППМ ($p<0,05$) частота захворювань печінки була 20% майже у 2,4 рази менше ніж у жінок з НВППМ, частота екстрагенітальних осередків інфекції склала 24,4%, тобто в 2,3 раза менша ($p<0,05$) [134].

Результати дослідження захворюваності у групі жінок працівниць залізниці, які наведені у табл. 3.16, також свідчать про те, що наявність екстрагенітальних захворювань збільшує імовірність розвитку НВППМ.

Таблиця 3.16

**Захворюваність працівниць залізниці в залежності
від перебігу менопаузи (n=100)**

Захворюваність	Жінки з наявністю порушень в менопаузі (n=60), абс. (%)	Жінки з нормальним перебігом менопаузи (n=40), абс. (%)
Міома матки	42 (70%)*	11 (27,5%)
Серцево-судинні захворювання	39 (65%)*	9 (22,5%)
Ендокринні захворювання	16 (26,7%)*	5 (12,5%)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	21 (35%)*	7 (17,5%)
Захворювання печінки та жовчовивідних шляхів	23 (38,3%)*	6 (15%)
Екстрагенітальні осередки інфекції	31 (51,7%)*	14 (35%)
Примітка. * – вірогідність різниці показників частоти захворювань у жінок з порушеннями в менопаузі у порівнянні з жінками з нормальним перебігом менопаузи на рівні значущості $p<0,05$.		

Так серед жінок з нормальним перебігом менопаузи частота серцево-судинних захворювань складала 22%, ендокринних захворювань – 12,5, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту – 17,5%, захворювань печінки – 15%, екстрагенітальних осередків інфекції – 35%.

У жінок з наявністю нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі частота цих захворювань була статистично вірогідно більше ніж у жінок з нормальним перебігом менопаузи на рівні значущості $p < 0,05$.

Частота серцево-судинних захворювань складала 65%, що в 2,95 рази більше ніж у жінок з нормальним перебігом менопаузи ($p < 0,05$), ендокринних захворювань – 26,7% (у 2,1 рази більше), запальних захворювань шлунково-кишкового тракту – 35% (у 2 рази більше), захворювань печінки – 38,3% (у 2,6 рази більше) екстрагенітальних осередків інфекції – 51,7%, що також на 47,7% більше ніж у жінок з нормальним перебігом менопаузи ($p < 0,05$).

Отже наявність у жінок різних професіональних категорій таких захворювань, як: гіпертонічна хвороба, екстрагенітальні осередки інфекції, хронічні захворювання печінки та жовчного міхура, хронічні захворювання шлунку та кишечника сприяють розвитку в період менопаузи нейровегетативних та психоемоційних порушень, і їх наявність необхідно враховувати при прогнозуванні імовірності розвитку порушень в менопаузі.

Серед гінекологічних захворювань найчастіше зустрічалась міома матки. Найбільшою частота міоми була в групах жінок з наявністю симптомів НВППМ, так серед жінок, які працюють на промисловому підприємстві міома матки спостерігалась у 76,4% жінок, серед мешканок сільського регіону у 71,6% жінок, а також у 70% працівниць залізниці. Серед жінок з нормальним перебігом менопаузи частота міоми матки статистично, вірогідно, була менше у порівнянні з жінками з наявністю НВППМ. У жінок промислового підприємства міома зустрічалась у 26,2% жінок, що у 2,9 рази менше ніж у жінок з патологічним перебігом менопаузи, у сільських мешканок частота міоми спостерігалась у 31,1% жінок, що, вірогідно, менше в 2,3 рази, ніж показник у жінок з НВППМ, а у працівниць залізниці з нормальним перебігом менопаузи частота міоми матки

зустрічалась у 27,5% жінок, що, вірогідно, у 2,3 рази менше ніж у жінок з наявністю НВППМ ($p < 0,05$).

Отже, наявність гінекологічних захворювань, а особливо у поєднанні з екстрагенітальними у більшому ступені сприяють виникненню порушень в менопаузі, ніж їх відсутність чи наявність тільки екстрагенітальної патології чи тільки гінекологічних захворювань. Мабуть, це пов'язано з тим, що міома матки виникає внаслідок дисгормональних порушень у організмі, а запальні захворювання статевих органів та пухлини яєчників безпосередньо можуть спричиняти недостатність їх гормональної функції і викликати розвиток дефіциту естрогенів у організмі жінок з цими захворюваннями, що поглиблює дисгормональні процеси і зумовлює розвиток порушень в менопаузі. Гіпертонічна хвороба може викликати дисциркуляторні порушення, як у гіпоталамо-гіпофізарній системі, так і у ділянці статевих органів у організмі жінки.

Зниження функції яєчників призводить до виникнення дискінезії товстого кишечника на зразок закрепів і носить назву ендокринного закрепу [294]. Для періоду перименопаузи властиві хронічні закрепи, які характеризуються наступним симптомокомплексом: затримка та утруднення спорожнення кишечника, відчуття переповнення та неповного спорожнення, біль у животі, метеоризм, нудота. Доведено, що порушення функції системи травлення підвищують важкість перебігу клімактеричних порушень, проведення нормалізації функції кишечника сприяє зникненню важкості клімактеричних розладів [294]. Ці літературні дані підтверджують результати, що ми отримали.

Міома матки дуже часто супроводжувалась порушенням менструального циклу по типу гіперполіменореї. хронічними запальними захворюваннями статевих органів, доброякісними пухлинами у яєчниках. Частота цих гінекологічних захворювань у жінок досліджених професійних категорій наведена у табл. 3.17-3.19. Найчастіше перелічені гінекологічні захворювання статистично вірогідно зустрічались серед жінок із симптомами НВППМ та з наявністю впливу шкідливих факторів виробництва (ШФВ) у порівнянні з показниками у жінок без впливу ШФВ, у порівнянні з жінками з нормальним перебігом менопауз та

впливом ШФВ, на рівні значущості $p < 0,05$. Отже, ці захворювання статистично вірогідно збільшують імовірність розвитку НВППМ.

Таблиця 3.17

Деякі показники репродуктивного здоров'я жінок клімактеричного періоду, які працюють на промисловому підприємстві при наявності та відсутності шкідливих факторів виробництва n=110

	Групи дослідження							
	1 група, n=68				2 група, n=42			
	з ШФВ n=41		без ШФВ n=27		з ШФВ n=27		без ШФВ n=15	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Операції на статевих органах	13	19,1	9	13,2. °	6	14,3	3	7,1
Запальні захворювання статевих органів	12	17,6	9	13,2. °	–6	14,3–	2–	4,8–
Фіброміома матки	38	55,8*	14	20,6°	8	19 ^Δ	3	7,1
Порушення менструальної функції	12	17,6	5–	7,3.° –	–5	7,3 ^Δ –	1	2,4.
Захворювання шийки матки	3	4,4	4	5,9°	4	9,5 ^Δ	1	2,4
Доброякісні пухлини яєчників	4	5,9	1	1,5	1	2,4	2	4,8
Всього жінок з гінекологічними захворюваннями	39	57,4*	24	35,3°	14	33,3 ^Δ	12	17,6.
Жінки з відсутністю захворювань	2	2,9	3	7,1	13	31, 0 ^Δ	3	7,1

Примітки:

1. * – вірогідність різниці показників 1 групи з наявністю ШФВ та їх відсутністю $p < 0,05$.
2. ^Δ – вірогідність різниці показників 1 та 2 групи з наявністю ШФВ ($p < 0,05$).
3. ° – вірогідність різниці показників 1 та 2 групи з відсутністю ШФВ при $p < 0,05$.

Таблиця 3.18

Деякі показники репродуктивного здоров'я жінок клімактеричного періоду, які працюють на залізниці при наявності та відсутності шкідливих факторів виробництва n=100

	Групи дослідження							
	1 група, n=60				2 група, n=40			
	з ШФВ n=25		без ШФВ n=35		з ШФВ n=13		без ШФВ n=27	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Операції на статевих органах	9	15	6	10	2	5 ^Δ	3	7,5
Запальні захворювання статевих органів	11	18,3*	4	6,7	4	10 ^Δ	4	10
Фіброміома матки	20	33,3	22	36,7°	5	12,5 ^Δ	6	15
Порушення менструальної функції	12	20	16	26,7°	5	12,5 ^Δ	8	20
Захворювання шийки матки	5	8,3	3	5	1	2,5 ^Δ	3	7,5
Доброякісні пухлини яєчників	6	10	4	6,7°	2	5 ^Δ	1	2,5
Всього жінок з гінекологічними захворюваннями	22	36,7	26	38,2°	7	17,5 ^Δ	8	20
Жінки без захворювань	3	5*	9	15°	6	15	19	47,5

Примітки:

1. * – вірогідність різниці показників 1 групи з наявністю ШФВ та їх відсутністю $p < 0,05$.
2. ^Δ – вірогідність різниці показників 1 та 2 групи з наявністю ШФВ ($p < 0,05$).
3. ° – вірогідність різниці показників 1 та 2 групи з відсутністю ШФВ при $p < 0,05$.

Таблиця 3.19

**Деякі показники репродуктивного здоров'я жінок клімактеричного періоду
сільського регіону при наявності та відсутності шкідливих факторів
виробництва, n=105**

	Групи дослідження							
	1 група, n=60				2 група, n=45			
	з ШФВ, n=29		без ШФВ, n=31		з ШФВ, n=18		без ШФВ, n=27	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Операції на статевих органах	6	10*	3	5	3	6,7	1	2,2
Запальні захворювання статевих органів	10	16,7	9	15	5	11,1 ^Δ	5	11
Фіброміома матки	23	38,3	20	33,3. [°]	9	20 ^Δ	5	11,1
Порушення менструальної функції	13	21,6*	8	13,3	6	13,3 ^Δ	7	15,6
Захворювання шийки матки	5	8,3*	2	3,3	2	4,4	1	2,2
Доброякісні пухлини яєчників	4	6,7*	2	3,3	2	4,4	1	2,2
Всього гінекологічних захворювань	26	43,3*	22	36,7. [°]	11	24,4 ^Δ	7	15,6
Відсутність захворювань	3	5	9	15. [°]	7	15,6 ^Δ	20	44,4

Примітки:

1. * – вірогідність різниці показників 1 групи з наявністю ШФВ та їх відсутністю $p < 0,05$.
2. ^Δ – вірогідність різниці показників 1 та 2 групи з наявністю ШФВ ($p < 0,05$).
3. [°] – вірогідність різниці показників 1 та 2 групи з відсутністю ШФВ при $p < 0,05$.

Серед робітниць промислового підприємства був найбільший відсоток жінок з наявністю гінекологічних захворювань при патологічному перебігу менопаузи, який складав 57,4%, і статистично вірогідно у 1,7 рази був більше, ніж у жінок з нормальним перебігом менопаузи, у сільських мешканок з наявністю НВПМ частота гінекологічних захворювань складала 43,3%, що у 1,8 рази більше, ніж частота у жінок з нормальним перебігом менопаузи, яка складала 24,4%, найменшою кількістю жінок з гінекологічними захворюваннями та наявністю НВПМ була у працівниць залізниці – 36,7%, що більше, ніж у групі жінок з нормальним перебігом менопаузи в 2,1 рази. ($p < 0,05$) [27, 28, 131, 132, 134].

У жінок досліджених професійних категорій з наявністю симптомів КС у порівнянні з жінками з нормальним перебігом менопаузи була вірогідно більше частота міоми матки у 2,3-2,9 рази, хронічних запальних захворювань статевих органів у 1,3-1,6 рази, порушень менструального циклу у 1,2-2,6 рази. ($p < 0,05$)

У жінок з наявністю порушень в менопаузі у порівнянні з нормальним перебігом статистично вірогідно більше у 1,3-2,3 рази була частота зустрічаємості операцій на статевих органах (цистектомія, сальпінгоектомія, кесарів розтин). ($p < 0,05$) (табл. 3.17-3.19).

Частота операцій у жінок з порушеннями в менопаузі з ШФВ на промисловому підприємстві була в 1,3 раза більше, ніж при нормальному перебігу, у робітниць залізниці в 3 раза більше, у сільських жінок в 1,5 раза, а без ШФВ в промисловості – в 2 раза, на залізниці в 1,3 раза, у сільських жінок в 2,3 раза.

У жінок з наявністю порушень в менопаузі у порівнянні з жінками з нормальним перебігом менопаузи, статистично значуще була більше частота запальних захворювань статевих органів, порушень менструального циклу і особливо міоми матки (табл. 3.17-3.19).

Ці результати підтверджують, що статистично обґрунтованою є мета нашого дослідження – розробити патогенетично обґрунтовані методи прогнозування, профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (міомою матки, гіперплазією ендометрія). Перебіг цих патологічних станів у період менопаузи

має певні особливості, зокрема морфологічні, які ми і вирішили дослідити, щоб врахувати їх при корекції порушень в менопаузі у жінок з наявністю цих захворювань.

Резюме.

Вік початку менопаузи та симптомів КС серед жінок, що працюють на промисловому підприємстві та залізниці статистично не відрізнявся як взагалі, так і при наявності чи відсутності впливу ШФВ, в той час, як у жінок із сільського регіону менопауза починалася пізніше на 5-6 років, а симптоми КС – на 2-4 роки.

Таким чином, серед мешканок сільського регіону у жінок, що працюють у сільському господарстві, навіть при збереженому менструальному циклі раніше починаються клімактеричні порушення, частота середнього ступеня важкості КС більше ніж у службовців, хоча середній вік початку менопаузи не відрізняються. Очевидно, цьому сприяють ШФВ, які існують у робітниць сільського господарства і викликають розвиток КС переважно з вегетосудинними порушеннями, хоча гіподинамія та емоційні навантаження у службовців, мабуть, зумовили збільшення інтенсивності проявів КС легкого ступеня важкості, переважно з наявністю психо-емоційних порушень.

Це підтверджує нашу гіпотезу, стосовно, того що профілактику порушень в менопаузі треба починати у період за кілька років до менопаузи, коли тільки починаються порушення менструального циклу у вигляді нерегулярності.

Але тривалість КС (табл. 3.2) у жінок сільського регіону, як загальна, так і в період до менопаузи та після неї були більше, ніж серед жінок, які працюють на промисловому підприємстві та на залізниці ($p < 0,05$). При цьому загальна тривалість КС серед жінок із впливом ШФВ у всіх професійних категоріях була менше, ніж серед жінок без впливу ШФВ. Це свідчить про те, що пристосування до вікових змін у жінок, які працюють у промисловості та на залізниці відбуваються скоріше, ніж у сільських мешканок, хоча і починається раніше за віком. Це пов'язано з тим, що адаптаційні можливості у них краще треновані. У жінок із впливом ШФВ функціональні можливості гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи попередньо виснажені негативним впливом ШФВ, і тому

загальне зниження гормональної функції яєчників у жінок відбувається скоріше, ніж у робітниць, праця яких не пов'язана із впливом ШФВ, тому і КС триває менше. Інтенсивність симптомів КС при наявності впливу ШФВ серед жінок, які працюють у промисловості, значніше, ніж серед жінок сільського регіону.

Таким чином, необхідно зробити висновок, що у робітниць промисловості у порівнянні із сільськими мешканками, раніше встановлюється менопауза, а КС хоча і починається раніше, але його тривалість менше при тому, що частота КС та його інтенсивність значно більше, особливо це визначається у жінок із впливом ШФВ у всіх професійних категоріях. Це збігається з літературними даними, що мешканки крупних промислових міст старіють скоріше, ніж середньостатистичні в Україні [185], а вплив ШФВ в 2 рази частіше приводить до розвитку ранньої менопаузи [243,244]. Отже, несприятливі екологічні умови життя мешканок промислових міст та ШФВ, емоційні навантаження значно впливають на перебіг менопаузи, і ці фактори обов'язково необхідно враховувати при прогнозуванні порушень в менопаузі і розробленні патогенетично обґрунтованих методів профілактики та лікування НВПІМ у жінок з ГППРС.

Необхідно також зауважити, що відсутність пологів та збільшення кількості абортів понад 3 сприяє патологічному перебігу менопаузи.

Отже, наявність гінекологічних захворювань, а особливо, у поєднанні з екстрагенітальними у більшому ступені сприяють виникненню порушень в менопаузі, ніж їх відсутність чи наявність тільки екстрагенітальної патології. Мабуть це пов'язано з тим, що міома матки виникає внаслідок дисгормональних порушень у організмі, а запальні захворювання статевих органів та пухлини яєчників безпосередньо можуть спричиняти недостатність їх гормональної функції і викликати розвиток дефіциту естрогенів у організмі жінок з цими захворюваннями, що поглиблює дисгормональні процеси і зумовлює розвиток порушень в менопаузі. Гіпертонічна хвороба здатна викликати дисциркуляторні порушення, як у гіпоталамо-гіпофізарній системі, так і у ділянці статевих органів у організмі жінки.

Зниження функції яєчників призводить до виникнення дискінезії товстого

кишкови́ка на зразок закре́пів і носить назву е́ндокринного закре́пу [294]. Для періоду перименопаузи властиві хронічні закрепи, які характеризуються наступним симптомокомплексом: затримка та утруднення спорожнення кишечника, відчуття переповнення та неповного спорожнення, біль у животі, метеоризм, нудота. Доведено, що порушення функції системи травлення підвищують важкість перебігу клімактеричних порушень, проведення нормалізації функції кишечника сприяє зникненню важкості клімактеричних розладів [294].

У жінок з наявністю порушень в менопаузі у порівнянні з нормальним перебігом менопаузи статистично вірогідно більше була частота зустрічаємості операцій на статевих органах (цистектомія, сальпінгоектомія, кесарів розтин), хронічних запальних захворювань статевих органів, порушень менструальної функції, гіпертонічної хвороби, запальних захворювань органів системи травлення, печінки, наявності екстрагенітальних осередків інфекції, частота міоми матки.

Отже, наявність міоми матки без сумніву впливає на важкість перебігу порушень в менопаузі. Ці результати підтверджують, що статистично обґрунтованою є мета нашого дослідження – розробити патогенетично обґрунтовані методи прогнозування, профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (міомою матки, гіперплазією ендометрія). Перебіг цих патологічних станів у період менопаузи має певні особливості, зокрема гормональні і морфологічні, які ми і вирішили дослідити, щоб врахувати їх при корекції порушень в менопаузі у жінок з наявністю цих захворювань.

3.2. Гормональний гомеостаз досліджений у жінок з різними умовами праці на промисловому підприємстві

З огляду на те, що за результатами дослідження найбільший вплив на перебіг менопаузи оказують умови праці на промисловому підприємстві, ми

вважаємо, що необхідно більш детальне вивчення впливу умов праці на перебіг менопаузи, щоб проводити адекватну патогенетично обґрунтовану корекцію порушень в менопаузі. Тому, ми вирішили докладніше дослідити особливості гормонального гомеостазу у робітниць промислового підприємства у клімактеричному періоді (КП) ($n=110$). Початок КП встановлювали на підставі наявності порушень менструального циклу у вигляді затримок на 2-3 місяці або при відсутності менструації упродовж 1 і більше років. Інтенсивність проявів клімактеричного синдрому (КС) встановлювали за допомогою модифікованого індексу Купермана (МІК) [53].

У 65 жінок промислового підприємства оцінювали рівень гормонів (фоликулостимулюючого, лютеїнізуючого, естродіолу, прогестерону, кортизолу). Середній вік в групі становив ($48,8 \pm 0,8$) років. Показники віку в залежності від наявності чи відсутності симптомів КС, та в залежності від наявності чи відсутності впливу ШФВ наведені в табл. 3.20 [276].

Середній вік у 50 жінок, мешканок Донецької області, інших професійних категорій, що складали контрольну групу становив ($51,3 \pm 0,9$) років, це свідчить про те, що КП у робітниць промислового підприємства починається на 3-4 роки раніше, ніж у інших мешканок регіону.

При аналізі показників гормонального гомеостазу встановлено, що рівень естрогенів у жінок з патологічним перебігом КП, як і у робітниць з нормальним його плином, статистично не відрізняється, але у робітниць з проявами КС спостерігається збільшення рівня ФСГ у 2 рази у порівнянні з показниками у жінок з нормальним перебігом клімактерія, а рівень ЛГ у 1,84 рази, що свідчить про відносну недостатність естрогенів у робітниць з КС, так як для підтримки того ж рівня естрогенів, як у жінок з нормальним перебігом КП, необхідно більше функціональне напруження гіпоталамо-гіпофізарної системи (ГГС), що виявляється більшим синтезом гонадотропних гормонів [276].

Аналогічний гормональний дисбаланс спостерігається і при порівнянні показників у робітниць з наявністю впливу ШФВ і у робітниць службовців заводууправління, праця яких пов'язана зі значним психоемоційним навантаженням.

**Показники гормонального гомеостазу в клімактеричному періоді (КП)
у робітниць промислового підприємства**

Групи	Вік	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	Естро- ген, нмоль/л	Прогес- терон, нмоль/л	Корти- зол, нмоль/л
Робітниці про- мислового підприємства в КП (n=65)	(48,8± 0,8)	(52,5± 8,9) [°]	(29,3± 5,8) [°]	(0,62± 0,02) [°]	(3,58± 0,8) [°]	(320± 18,2) [°]
1 група – нормаль- ний перебіг КП (n=31)	(48,3± 1,3)	(33,3± 12,3)	(19,9± 7,1)	(0,6± 0,02)	(4,84± 1,73)	(350,0± 21,1)
2 група – КС (n=34)	(49,1± 0,9)	(67,6± 11,3)*	(36,8± 8,3)*	(0,63± 0,08)	(2,58± 0,52)*	(296,0± 26,9)
3 група – з наяв- ністю шкідливих факторів вироб- ництва (ШФВ) (n=31)	(47,8± 0,5)	(63,9± 13,1) ^Δ	(38,9± 11,6) ^Δ	(0,62± 0,02)	(2,92± 0,6) ^Δ	(341± 25,7)
4 група – робітниці заводоуправління (n=34)	(49,4± 1,2)	(43,9± 12,0)	(21,8± 4,34)	(0,61± 0,02)	(3,88± 1,4)	(303± 25,4)
Контрольна група мешканок регіону в КП (n=50)	(51,3± 0,9)	(74,42± 4,28)	(46,14± 4,1)	(0,32± 0,02)	(1,74± 0,24)	(442± 15,05)

Примітки:

1 – * вірогідність різниці показників у жінок з КС від показників у жінок з нормальним перебігом КП на рівні $p < 0,05$.

2 – ^Δ вірогідність різниці показників в групі жінок з ШФВ від робітниць заводууправління на рівні $p < 0,05$.

3 – [°] вірогідність різниці показників у робітниць промисловості від показників у жінок регіону на рівні $p < 0,05$.

Рівень естрогенів у них не відрізняється, але у робітниць з впливом ШФВ це супроводжується збільшенням синтезу ФСГ в 1,46 рази а ЛГ на 44,0% порівняно з показниками у жінок службовців. У жінок контрольної групи, в яких спостерігається пізніший початок менопаузи, рівень естрогенів в 2 рази нижче, ніж у робітниць промислового підприємства і супроводжується більш значним підвищенням рівня гонадотропних гормонів (ФСГ на 42,0%, ЛГ на 57,0%) у порівнянні з робітницями промисловості. Але навіть таке компенсаторне збільшення рівня ФСГ та ЛГ не зменшує естрагенової недостатності як ми це спостерігаємо у робітниць промисловості [276].

Можливо, у робітниць промислового підприємства згасання гормональної функції яєчників починається раніше, а симптоми КС з'являються при вищому рівні естрогенів, ніж у середньому у мешканок по регіону, і це викликає активацію адаптаційних механізмів організму і мобілізацію резервних можливостей гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи таким чином, що дефіцит естрогенів у робітниць промисловості ліквідується в більшому ступені, ніж у жінок регіону. Не виключено, що це можна пояснити тим, що у них більша тренованість адаптаційної системи, яка розвинулась під дією безперервного негативного впливу ШФВ, але її резервні можливості не безмежні і поступово знижуються під їх впливом. Імовірно, відбувається поступове виснаження адаптаційних можливостей організму, про що свідчить зниження рівня кортизолу у 1,4 рази, який відображає стан системи адаптації, у робітниць промисловості у порівнянні з показниками у мешканок регіону, при тому особливо він знижується у робітниць з КС у 1,49 рази [36, 276].

Крім того, у робітниць з КС спостерігається дефіцит прогестерона, рівень якого на 87,0% нижче ніж у жінок з нормальним перебігом КП. У жінок з впливом ШФВ також відмічається зниження рівня прогестерона на 32,0% у порівнянні з його рівнем у службовців заводоуправління. Але в цілому, показники рівня прогестерону у робітниць промисловості в 2 рази вище, ніж в середньому його рівень у жінок по регіону [276]. Це ще раз підтверджує той факт, що виникнення симптомів КС у робітниць промисловості обумовлено не тільки оваріальною

недостатністю, але і порушенням процесів регуляції в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, які поглиблюються несприятливим впливом ШФВ. Імовірно, у них відбуваються порушення адаптаційних механізмів, що, можливо, пов'язано з постійно підвищеним навантаженням на них упродовж роботи, і це призводить до виснаження резервних можливостей регулюючого впливу ГГС в організмі жінки і проявам симптомів КС навіть при рівні оваріальних гормонів вище, ніж в середньому в популяції у жінок регіону в КП. Отже, розвиток симптомів порушень в менопаузі залежить від впливу умов праці і супроводжується зниженням можливостей адаптаційної системи організму пристосовуватися до дефіциту оваріальних гормонів, тому ми вважаємо, що під час призначення лікування жінкам з КС необхідно призначати препарати, які б покращували їх адаптаційні можливості і допомагали би їм краще пристосовуватися до вікових змін у організмі. Але необхідно продовжувати подальший пошук факторів, що впливають на розвиток порушень в менопаузі. Ми вважаємо необхідним встановити, як ці дисгормональні процеси впливають на стан репродуктивної системи в період менопаузи.

Резюме.

У робітниць з проявами КС спостерігається збільшення рівня ФСГ у 2 рази у порівнянні з показниками у жінок з нормальним перебігом клімактерія, а рівень ЛГ 1,84 рази, що свідчить про відносну недостатність естрогенів у робітниць з КС, так як для підтримки того ж рівня естрогенів, як у жінок з нормальним перебігом КП, необхідно більше функціональне напруження гіпоталамо-гіпофізарної системи (ГГС), що виявляється більшим синтезом гонадотропних гормонів. У робітниць з впливом ШФВ це супроводжується збільшенням синтезу ФСГ у 1,46 рази, а ЛГ на 44,0% порівняно з показниками у жінок службовців. У жінок контрольної групи, в яких спостерігається пізніший початок менопаузи, рівень естрогенів у 2 рази нижче, ніж у робітниць промислового підприємства і супроводжується більш значним підвищенням рівня гонадотропних гормонів (ФСГ на 42,0%, ЛГ на 57,0%) у порівнянні з робітницями промисловості.

Відбувається поступове виснаження адаптаційних можливостей організму,

про що свідчить зниження рівня кортизолу, який відображає стан системи адаптації, у робітниць промисловості на 28% у порівнянні з показниками у мешканок регіону, при тому, що особливо рівень кортизолу знижується у робітниць з КС (2 група, $n=31$). він знижен на 33,1% у порівнянні з контрольною групою мешканок регіона.

Крім того, у робітниць з КС спостерігається дефіцит прогестерона, рівень якого на 87,0% нижче, ніж у жінок з нормальним перебігом КП. У жінок з впливом ШФВ також відмічається зниження рівня прогестерона на 32,0% у порівнянні з його рівнем у службовців заводоуправління. Але в цілому, показники рівня прогестерону у робітниць промисловості в 2 рази вище, ніж в середньому його рівень у жінок по регіону.

Виникнення симптомів КС у робітниць промисловості обумовлено не тільки оваріальною недостатністю, але і порушенням процесів регуляції в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, які поглиблюються несприятливим впливом ШФВ. У них відбуваються порушення адаптаційних механізмів, що, можливо, пов'язано з постійно підвищеним навантаженням на них упродовж роботи, і це призводить до виснаження резервних можливостей регулюючого впливу ГГС в організмі жінки і проявам симптомів КС навіть при рівні оваріальних гормонів вище, ніж в середньому в популяції у жінок регіону в КП.

Отже, розвиток симптомів порушень в менопаузі залежить від впливу умов праці і супроводжується зниженням можливостей адаптаційної системи організму пристосовуватися до дефіциту оваріальних гормонів.

3.3. Морфологічні характеристики перебігу пременопаузи та менопаузи у жінок, які працюють на залізниці

Клімактерій – це фізіологічний перехідний період у житті жінки, упродовж якого на фоні вікових змін в організмі домінують інволютивні процеси репродуктивної системи, які характеризуються припиненням генеративної та менструальної функції. Внаслідок цього настає менопауза – остання менструація

у житті жінки, яка визначає початок етапу, який називають старінням. Однією з фаз клімактерія є перехідний період (тобто період переходу до менопаузи), так званий період пременопаузи, який починається за 3-4 роки до менопаузи і завершується аменореєю (менопаузою), після чого настає постменопауза. В цей період відбувається перебудова організму жінки, яка пов'язана зі змінами в гіпоталамо-гіпофізарній системі, які викликають порушення гормональної функції яєчників і ендокринні зміни у щитоподібній залозі. Поступово знижується гормональна функція яєчників, але цей процес у жінок відбувається по-різному: у одних спостерігається одночасне і рівномірне зниження рівня продукції оваріальних гормонів (естрогенів і прогестерону), у інших – перед повним згасанням функції яєчників продукція одного із цих гормонів тимчасово збільшується або різко зменшується у порівнянні з іншими. Це відбувається тому, що коли настає менопауза, гормональні зміни відображають зменшення кількості фолікулів у яєчниках, зниження частоти оваріальних циклів, особливо у період пременопаузи, що призводить до розвитку недостатності лютеїнової фази. У однієї і тієї жінки упродовж одного року пременопаузи можуть відмічатися різні за ендокринологічною характеристикою цикли: від повноцінних овуляторних або овуляторних з недостатністю лютеїнової фази до ановуляторних циклів без утворення жовтого тіла. Тому пременопауза характеризується переважно дефіцитом прогестерону у порівнянні з естрогенами внаслідок цього виникає відносна гіперестрогенія та можливий розвиток естрагензалежної патології [255]. Клінічними проявами змін функції яєчників у пременопаузі є порушення менструального циклу у вигляді затримок менструації на різний термін з наступною меноррагією, виникнення та ріст міоми матки. Ці дисгормональні зміни обумовлюють різну морфологічну картину слизової оболонки матки у цієї категорії жінок, тому що ендометрій виявляється однією з найбільш динамічних тканин організму жінок, яка характеризується постійними змінами процесів проліферації, диференціації і загибелі клітин під впливом гормональних факторів (як ендо- так і екзогенного походження). Для періоду пре- і постменопаузи характерними є місцеві гормональні компенсаторно-пристосувальні процеси у

вигляді простої залозистої, залозисто-кистозної і аденоматозної гіперплазії, гіпотрофії і атрофії [110, 165].

Враховуючи цей факт, ми вирішили дослідити морфологічні характеристики у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у різні вікові періоди, щоб встановити, з якого віку необхідно починати профілактики дисгормональних змін, які в подальшому обумовлюють розвиток порушень в менопаузі.

Ми проаналізували 231 історії хвороби жінок, що зверталися по допомогу з приводу порушень менструального циклу, яким виконували діагностичний вишкріб слизової оболонки порожнини матки [134].

Встановлено, що 107 жінок (46,3%) звернулися по допомогу у віці старіше 40 років. У віці від 40 до 44 років вишкріб виконали у 36 жінок (33,6%), у віці від 45 до 50 років втручання виконали у 44 жінок (41,1%), у віці понад 50 років у 27 жінок (25,2%) (рис. 3.6).

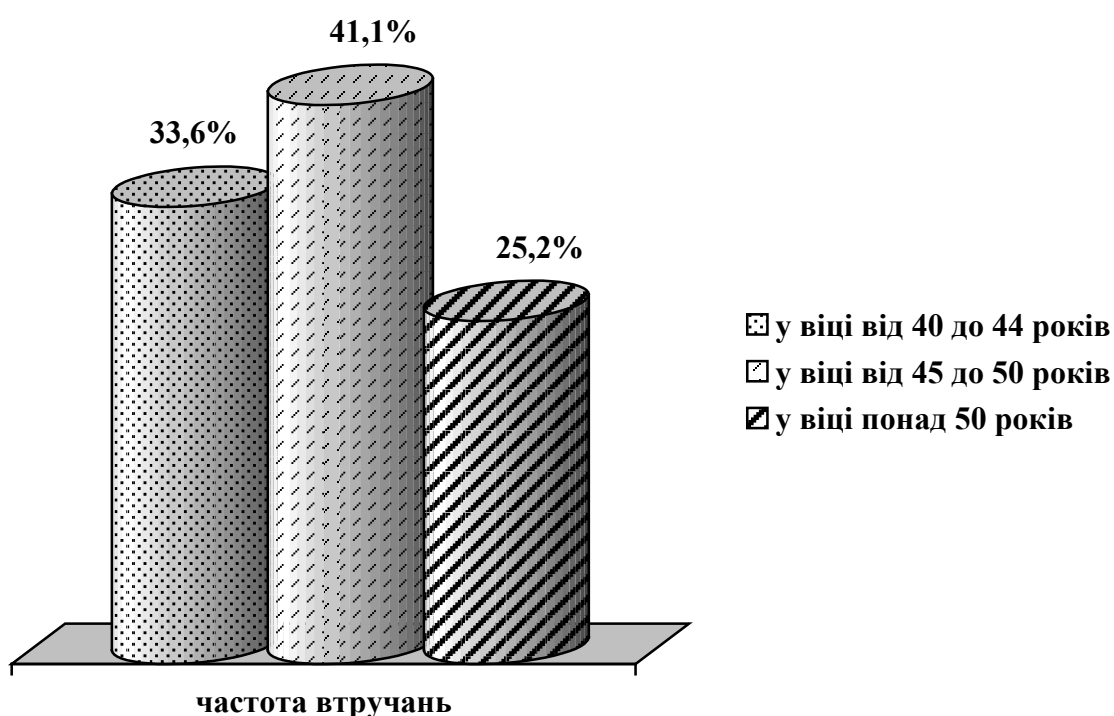


Рис. 3.6. Характеристика порушень в менопаузі у жінок різних вікових категорій.

Отже, найчастіше необхідність втручання виникала у віці від 45 до 50 років,

але і до 45 років достатньо високий відсоток жінок у яких виникають дисгормональні порушення, які потребують лікувальних заходів. З приводу міоми матки діагностичний вишкріб матки виконувався у 56 жінок (52,3%), з приводу порушень менструального циклу у 28 жінок (26,1%), поліп цервікального каналу був приводом до втручання у 8 жінок (7,5%), кров'янисті виділення в менопаузі спостерігались у 6 жінок (5,6%) (рис. 3.7) [134].

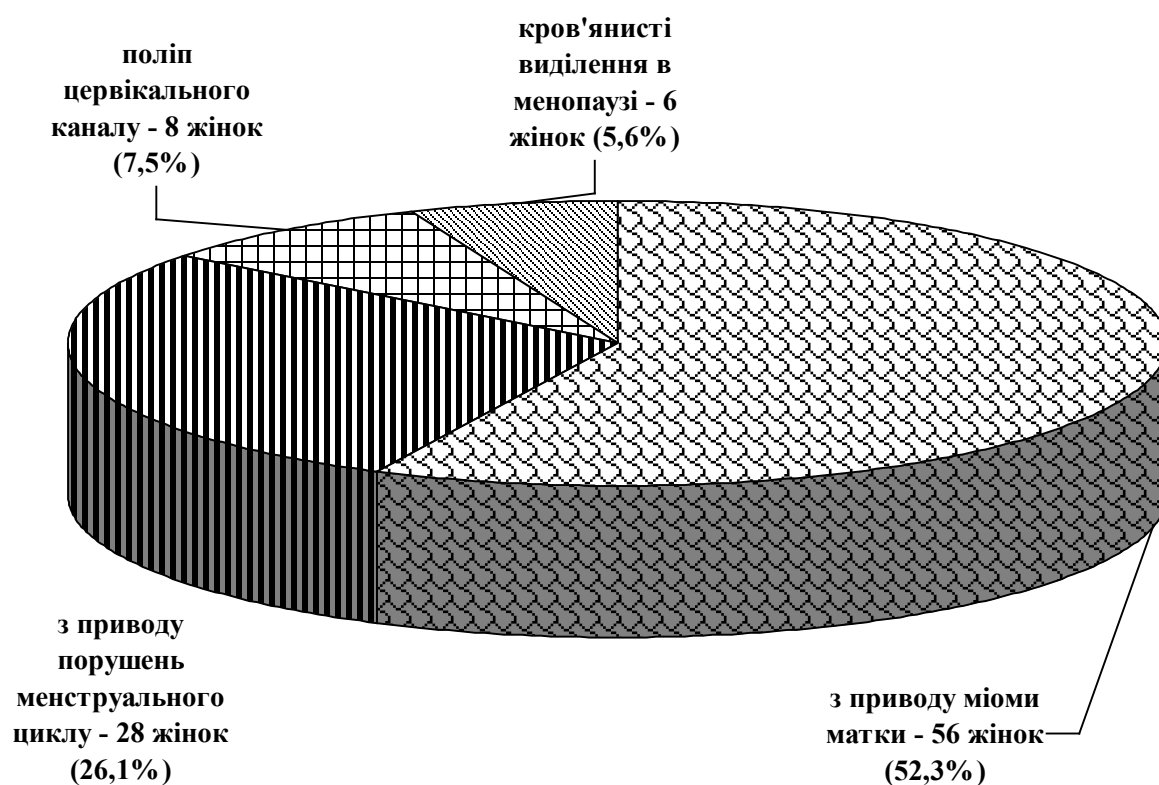


Рис. 3.7. Клінічна характеристика порушень в менопаузі.

Порушення менструального циклу (ПМЦ) були у вигляді затримок місячних на 1,5-2 місяці із наступною кровотечею або між менструальними кров'яними виділеннями. Клінічні особливості порушень менструального циклу у жінок представлені у табл. 3.21.

Серед жінок віком від 40 до 50 років частота міоми матки в 2,4 раза та порушень менструального циклу в 1,8 раза була вірогідно більше, ніж у жінок після 50 років ($p < 0,05$).

Таблиця 3.21

**Клінічні особливості перебігу пери- та постменопаузи
у жінок різних вікових категорій**

Клінічний діагноз	Вік					
	40-44 роки		45-50 років		після 50 років	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Порушення менструального циклу	12	11,2	16	15,0*	9	8,4
Міома матки з порушенням менструального циклу	22	20,6	24	22,4*	10	9,3
Поліп цервікального	2	1,9	4	3,7	2	1,9
Кривомазання в менопаузі					6	5,6
Всього	36		44		27	
Примітка: * - вірогідність різниці частоти міоми матки та порушень менструального циклу у жінок віком від 40 до 50 років порівнянно з жінками після 50 років на рівні значущості $p < 0,05$.						

Найчастіше ПМЦ виникали як до 45 років, так і старше при поєднанні з міомою матки, причому частота патології вірогідно не відрізняється у різних вікових категоріях ($p > 0,05$). При аналізі гістологічної картини ендометрія встановлені наступні місцеві гормональні компенсаторно-приспосувальні процеси в ендометрії, які наведені у табл. 3.22.

Таким чином, однакова картина ендометрія у різних вікових категоріях свідчить про те, що дисгормональні зміни, які виникають, характеризуються непрогнозуємою флюктуацією рівня полових гормонів ще у період ранньої пременопаузи (40-45 років), які подібні до змін у віці після 45 років при наближенні до менопаузи [127]. При чому у віці до 45 років клінічно при бімануальному дослідженні збільшення матки не визначалося, діагноз міоми встановлювався тільки на підставі УЗД: відмічалися дифузні зміни міометрія з наявністю утворень підвищеної ехогенності розміром до 2 см неоднорідної структури, МЕХО не перевищувало 15 мм, у яєчниках були рідинні утворення розміром від 18 до 25 мм, що свідчить про персистенцію фолікулів, і супроводжується відносною гіперестрогенією.

**Морфологічні особливості ендометрія у жінок в пери- і постменопаузі
різних вікових категорій (n=107)**

Морфологічні характеристики	Вік			
	Всього	40-44 роки	45-50 років	понад 50 років
Запальна інфільтрація ендометрія	5 (4,7%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	1 (0,9%)
Фази менструального циклу (десквамація, проліферація, секреція)	22 (20,6%)	9 (8,4%)	11 (10,3%)	2 (1,9%)
Фаза зворотного розвитку	8 (7,5%)	3 (2,8%)	3 (2,8%)	2 (1,9%)
Залозисто-кистозна гіперплазія ендометрія	39 (36,4%)*	13 (12,1%)*	16 (15,0%*	10 (9,3%)*
Залозистий поліп ендометрія	9 (8,4%)	3 (2,8%)	4 (3,7%)	2 (1,9%)
Залозиста гіперплазія ендометрія	4 (3,7%)		1 (0,9%)	3 (2,8%)
Залозистий поліп ендометрія з осередками атипії залоз	1 (0,9%)		1 (0,9%)	
Залозисто-кистозна гіперплазія з осередками атипової залозистої гіперплазії	1 (0,9%)		1 (0,9%)	
Ендометрій в фазі секреції з осередками гіперплазії	4 (3,7%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	
Гіпопластичний ендометрій	6 (5,6%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)
Атрофічний ендометрій	3 (2,8%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Осередки диспластичного ендометрія	1 (0,9%)			1 (0,9%)
Залозисто-кистозна гіперплазія з осередками епідермізації і гіпоплазії	1 (0,9%)	1 (0,9%)		
Папілярна аденокарцинома	3 (2,8%)			3 (2,8%)
Всього	107 (100,0%)	36 (33,6%)	44 (41,1%)	27 (25,2%)
Примітка: *- вірогідність різниці частоти залозисто-кистозної гіперплазії у порівнянні з частотою інших морфологічних змін в ендометрії на рівні значущості $p < 0,05$				

У жінок після 45 років при УЗД спостерігалися міоматозні вузли різної локалізації та розмірів та гіперплазія ендометрія у вигляді збільшення розміру МЕХО понад 15 мм, у яєчниках кістозних змін не спостерігалось, клінічно затримка менструації була на 3-4 місяці, збільшення розмірів матки та наявність вузлів визначалися навіть при бімануальному огляді [147, 253]. Це свідчить про те, що до 45 років спостерігаються функціональні дисгормональні порушення (персистенція фолікулів, недостатність лютеїнової фази з персистенцією фолікула), які виявляються пусковими моментами для формування органічних змін в ендометрії та міометрії після 45 років, коли з'являється клінічно маніфестні форми патології: міома матки, поліпоз ендометрія та цервікального каналу, гіперплазія ендометрія. Це збігається з літературними даними [100].

Найбільшу питому вагу у всіх вікових категоріях складають жінки з наявністю залозисто-кістозної гіперплазії ендометрія, яка є наслідком хронічної гіперестрогенії (тобто гіпогестагенемії) [252]. Тому для корекції цих стнів необхідно ліквідувати гіперестрогенію і відновити дефіцит гестогенів. Термін поліпоз ендометрія трактується як результат продуктивного хронічного ендометриту і потребує протизапального лікування та відновлення імунітет [177, 252]. Якщо узагальнити результати, що наведені у табл. 3.22, можна дійти висновків, що зображені на рис. 3.8. 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 них відновити нормальну гормональну функцію буде легше за все, у 14% жінок наявність запальних змін в ендометрії потребують призначення протизапальних та імуномодуючих засобів гіпопластичні і атрофічні зміни у 9,3% жінок потребують відновлення естрогенової недостатності. Отже, потрібно починати проведення лікувально-профілактичних заходів вже у віці 40-45 років, у жінок групи ризику з виникнення дисгормональних станів призначати препарати, які будуть моделювати менструальний цикл, і таким чином ліквідувати дисгормональні порушення, які виникають у них внаслідок порушення процесу овуляції.

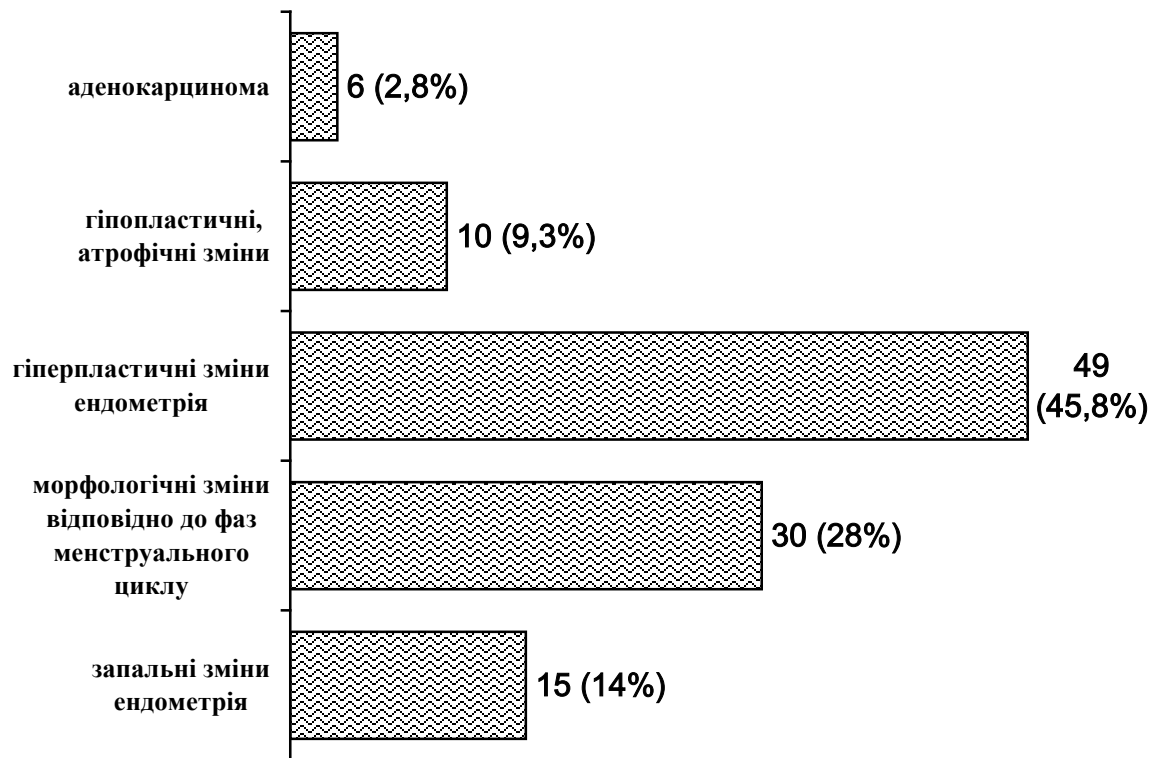


Рис. 3.8. Структура морфологічних змін ендометрія у жінок в менопаузі.

Необхідні препарати, які будуть створювати єдиний гормональний фон упродовж всього менструального циклу, що допоможе уникнути різких перепадів рівня гормонів. Перспективними у цьому сенсі, на наш погляд, є оральні контрацептиви, які пригнічують дозрівання фолікулу та овуляцію, а тому здатні ліквідувати умови для розвитку дисгормональних станів, які виникають при порушенні процесу овуляції [289, 369]. Ми пропонуємо проводити так звану замісну гормонопрофілактику оральними контрацептивними препаратами, яка до того ж дозволить ще уникнути небажаної вагітності у цей складний перехідний період життя жінки. Але необхідно обрати препарат, який би оптимально відповідав би певним вимогам: мав найменший негативний вплив на гормональний гомеостаз жінок у перехідному до менопаузи період і не викликав би активації проліферативних процесів, одночасно необхідно додавати препарати з протизапальною та імуномодулюючою дією.

Резюме.

Встановлено, що 46,3% жінок звернулися по допомогу у віці після 40 років.

Отже, половина жінок, які звернулись до гінекологічного відділення з приводу кровотечі внаслідок дисгормональних порушень знаходились у періоді пременопаузи.

Найчастіше ПМЦ виникали у віці пременопаузи, як до 45 років (у 20,6% жінок) так і старше у віці до 50 років (у 22,4% жінок) при поєднанні з міомою матки, причому частота патології, вірогідно, не відрізняється у різних вікових категорій ($p > 0,05$). Лише після 50 років ПМЦ у поєднанні з міомою матки спостерігались у 9,3% жінок, тобто в 2 рази рідше ніж у жінок інших вікових категоріях.

Половина жінок 45,8% звернулась по допомогу з приводу гіперпластичних процесів ендометрія, у 14% жінок спостерігались запальні зміни в ендометрії, у 9,3% жінок були гіпопластичні зміни ендометрія.

Найбільшу питому вагу у всіх вікових категоріях жінок у період пре- і постменопаузи складають жінки з наявністю залозисто-кистозної гіперплазії ендометрія, яка є наслідком хронічної гіперестрогенії (тобто гіпогестагенемії), що збігається з літературними даними [252]. Тому для корекції цих стенів необхідно ліквідувати гіперестрогенію і відновити дефіцит гестогенів. Поліпоз ендометрія, який також часто зустрічається у жінок в пре- і постменопаузі і за літературними даними трактується, як результат продуктивного хронічного ендометриту, потребує протизапального лікування та відновлення імунітету [252].

Отже, потрібно починати проведення лікувально-профілактичних заходів вже у віці 40-45 років, у жінок групи ризику з виникнення дисгормональних станів призначати препарати, які будуть моделювати менструальний цикл, і таким чином ліквідувати дисгормональні порушення, які виникають у них внаслідок порушення процесу овуляції. Необхідні препарати, які будуть створювати єдиний гормональний фон упродовж всього менструального циклу, що допоможе уникнути різких перепадів рівня гормонів. Перспективними у цьому сенсі, на наш погляд, є оральні контрацептиви, які пригнічують дозрівання фолікулу та овуляцію, а тому здатні ліквідувати умови для розвитку дисгормональних станів, які виникають при порушенні процесу овуляції. Ми пропонуємо проводити так

звану замісну гормональну профілактику порушень в менопаузі з використанням оральних контрацептивних препаратів, яка до того ж дозволить ще уникнути небажаної вагітності у цей складний перехідний період життя жінки. Але необхідно обрати препарат, який би оптимально відповідав би певним вимогам: мав найменший негативний вплив на гормональний гомеостаз жінок у перехідному до менопаузи період і не викликав би активації проліферативних процесів.

Для того, щоб сформувати групу ризику жінок, яким на наш погляд, необхідно починати проводити профілактику НВППМ ще у період пременопаузи, необхідно визначити ступінь впливу найбільш суттєвих факторів ризику розвитку порушень у менопаузі у жінок з ГППРС, які ми визначили під час дослідження особливостей перебігу менопаузи у жінок різних професіональних категорій.

В результаті проведеного аналізу впливу окремих факторів ризику на розвиток порушень в менопаузі, який викаден у цьому розділі, ми визначили 19 найбільш значущих факторів, вплив яких на розвиток порушень в менопаузі, на наш погляд, необхідно дослідити у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи:

- 1) Операції на придатках.
- 2) Хронічні запальні захворювання придатків.
- 3) Гіпоменструальний синдром.
- 4) Гіперменструальний синдром.
- 5) Відсутність пологів.
- 6) Патологічні пологи.
- 7) Захворювання печінки та жовчовивідних шляхів.
- 8) Запальні захворювання шлунку та кишечника.
- 9) Гіпертонічна хвороба.
- 10) Захворювання щитоподібної залози.
- 11) Пізній початок менструації.
- 12) Наявність хронічних екстрагенітальних осередків інфекції.
- 13) Кількість абортів більше 3.

- 14) Праця пов'язана з впливом шкідливих факторів виробництва.
- 15) Праця, що супроводжується значним емоційним навантаженням.
- 16) Наявність впливу несприятливих екологічних умов.
- 17) Праця пов'язана з порушенням режиму сну.
- 18) Міома матки.
- 19) Наявність гіперплазії ендометрія.

Ми встановили, що важкість перебігу порушень менопаузи збільшується при зниженні адаптаційних можливостей організму під впливом шкідливих умов праці та факторів навколишнього середовища, тому для їх лікування необхідно призначати препарати адаптогени.

Дисгормональні розлади, які формують передумови для розвитку порушень в менопаузі, починаються ще в пременопаузі, коли, на наш погляд, і необхідно починати проведення профілактично-лікувальних заходів, які повинні складатися із замісної гормональної профілактики естраген-гестагенними препаратами та імунопрофілактики

Результати дослідження впливу визначених факторів ризику на розвиток і перебіг порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи викладені у наступному розділі.

Перелік використаних джерел:

1. 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*).
2. 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*).
3. Золотухин НС, Чурилов АВ, Бутина ЛИ, Ольшевская ЕВ, Данькина ИА. 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*).
4. Золотухин НС, Чурилов АВ, Бутина ЛИ, 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*).

5. Золотухин НС, Бутина ЛИ, Петров ЮА, Солоп НИ, Шелестова ЛП. 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*).
6. Бутина ЛИ, Чурилов АВ, Желоманова СА, Перетятко АА. Особенности менструального цикла у женщин в пременопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Киев: Інтермед; 2008; 85-8 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
7. Бутіна ЛІ. Деякі особливості стану адаптаційної системи у жінок в менопаузі Збірка наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2009; 79-81.
8. 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.
9. 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*).
10. 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*).
11. Золотухин НС, Бутина ЛИ, Солоп НИ, Петров ЮА, Мустяц 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).

12. 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).
- 13.Бутина ЛИ, Золотухин НС, Галалу СИ, Таратута ЮМ. Акушерско-гинекологический анамнез у работниц промышленного предприятия, которые находятся в климактерическом периоде. Вопросы экспериментальной и клинической медицины: Сборник статей. 2002; 6 (1): 49-52. (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
- 14.Бутіна ЛІ, Золотухін МС, Галалу СІ, Петров ЮА. Особливості становлення менопаузи у робітниць промислового підприємства. Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. 2003; 7 (1): 143-7. (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
- 15.Бутіна ЛІ. Деякі особливості менструальної функції у робітниць промислового підприємства, які перебувають у клімактеричному періоді. Матеріали 57 наук.–практ. конф студентів та молодих вчених. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2002 верес. 17-20; Київ. Київ: Україна; 2002, с. 4.
- 16.Золотухін МС. Бутіна ЛІ. Соматичний стан у робітниць метизного заводу з порушеннями клімактеричного періоду. Матеріали ІІ Міжнар. мед. конфер. студентів та молодих учених. Медицина – здоров'я ХХІ сторіччя. 2002 верес. 26-28; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ: Україна; 2002,с. 165. (збір, аналіз матеріалу, написання статті).

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ МЕНОПАУЗИ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Особливості перебігу менопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної (ГППРС) системи досліджували у 124 жінок із наявністю ГППРС, середній вік яких складав $(57,4 \pm 0,8)$ років, тривалість менопаузи була $(7,5 \pm 0,8)$ років [42].

З міомою матки було 70 жінок (56,5%), у 13 жінок (10,5%) при наявності міоми матки спостерігалася і гіперплазія ендометрія, лише гіперплазія ендометрія спостерігалась у 54 жінок (43,5%) (рис. 4.1).

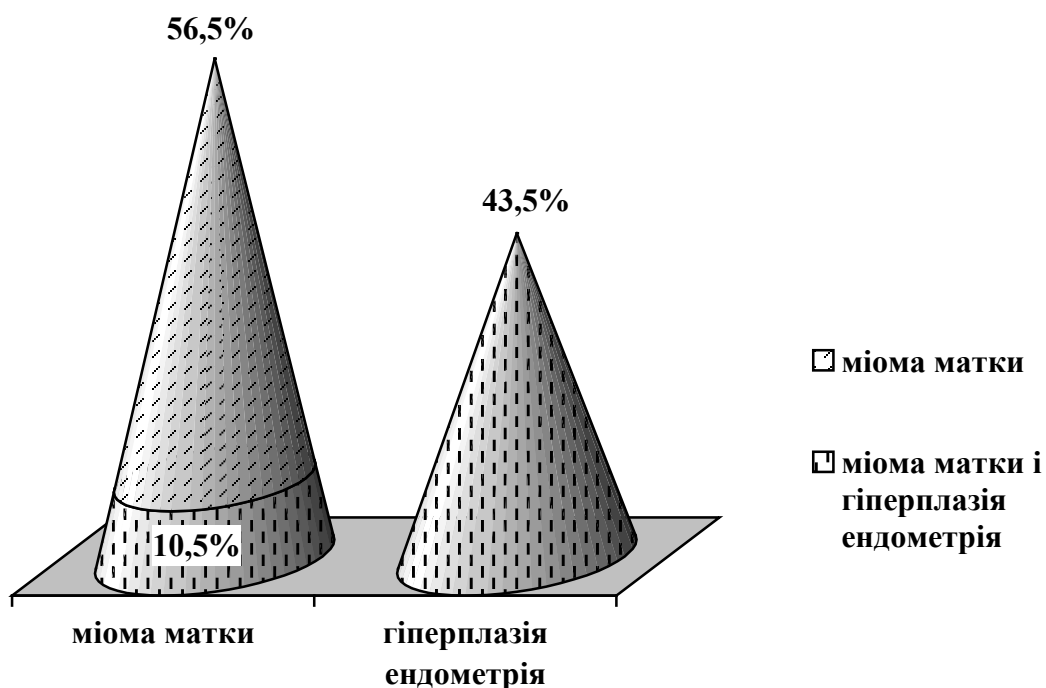


Рис. 4.1. Структура гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи у жінок в менопаузі.

Ми оцінили частоту зустрічаємості 19 найбільш суттєвих факторів ризику серед жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи.

Операції на жіночих статевих органах зустрічалися у 18 жінок (14,9%),

гіпоменструальний синдром був у 13 жінок (10,5%), рясні і тривалі менструації були у 44 жінок (35,5%). Початок менструації у 15 років і пізніше спостерігався у 28 пацієнток (22,6%), кількість абортів, 3 і більше, була у 71 жінки (57,3%), патологічні пологи (інструментальна ревізія полости матки) – у 3 жінок (2,4%) (рис. 4.2) [42]. Хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів зустрічались у 78 жінок (62,9%), хронічні екстрагенітальні запальні захворювання (фарингіт, гайморит, радикуліт, артрит та ін.) спостерігалися у 74 пацієнток (59,7%).

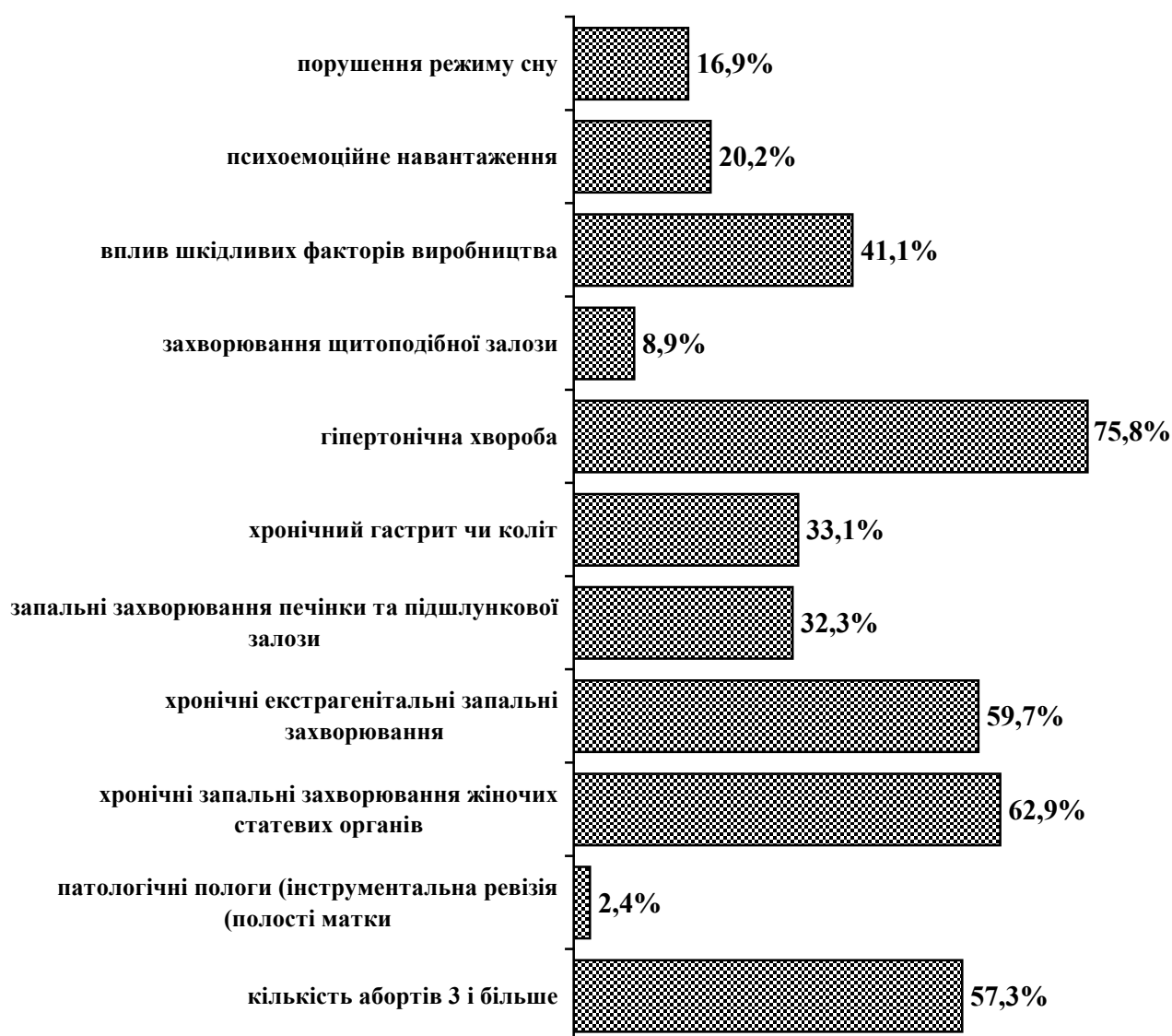


Рис. 4.2. Частота факторів ризику розвитку порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи.

Захворювання системи травлення, а саме запальні захворювання печінки та підшлункової залози (хронічний холецистит, панкреатит) спостерігалися у 40 жінок (32,3%), хронічний гастрит чи коліт – у 41 жінки (33,1%) [42].

Гіпертонічна хвороба зустрічалась у 94 жінок (75,8%), захворювання щитоподібної залози були у 11 жінок (8,9%) [42].

Вплив шкідливих факторів виробництва (ШФВ) спостерігався у 51 жінки (41,1%), психоемоційне навантаження спостерігалось у 25 пацієнток (20,2%), праця 21 жінки (16,9%) була пов'язана з порушеннями режиму сну [42].

Отже, одержані результати свідчать про те, що у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи найчастіше зустрічається гіпертонічна хвороба (75%), це необхідно враховувати при розробленні лікувально-профілактичних заходів і обов'язково призначати препарати, які ліквідують затримку рідини особливо при застосуванні естраген-гестагенних препаратів.

Висока частота наявності осередків хронічного запалення статевих органів (62,9%) та екстрагенітальних осередків запалення (59,7%) потребують призначення препаратів, що підвищують імунологічну резистентність організму.

Наявність захворювань системи травлення у кожної третьої жінки з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи робить необхідним призначення препаратів, що покращують процеси травлення (хофітол, спіруліна), одночасно вони відновлюють функціонування осередків імунокомпетентних клітин кишечника.

Одержані результати, як свідчать про те, що у кожної четвертої жінки спостерігається вплив ШФВ, а праця кожної п'ятої жінки пов'язана з психоемоційним навантаженням та порушенням режиму сну, які зумовлюють необхідність призначення лікарських засобів, що підвищують адаптаційні можливості організму та зменшують негативний вплив факторів навколишнього середовища.

Особливості перебігу порушень в менопаузі досліджували за допомогою визначення модифікованого індексу Купермана (МІК) і встановлення за результа-

тами його оцінки ступеня важкості перебігу нейровегетативних та психо-емоційних порушень в менопаузі, тобто клімактеричного синдрому (КС) [53].

При кількісному значенні МІК до 20 балів встановлювали легкий ступень КС, при МІК у межах 20-35 балів середній ступень, при МІК більше 35 балів важкий КС. У досліджених 124 жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи найчастіше спостерігався легкий ступень КС, він був у 55 жінок (44,4%), середній КС – у 44 жінок (35,5%), важкий КС був у 25 жінок (20,2%) (рис. 4.3). Середнє значення МІК становило $(23,7 \pm 0,8)$ балів.

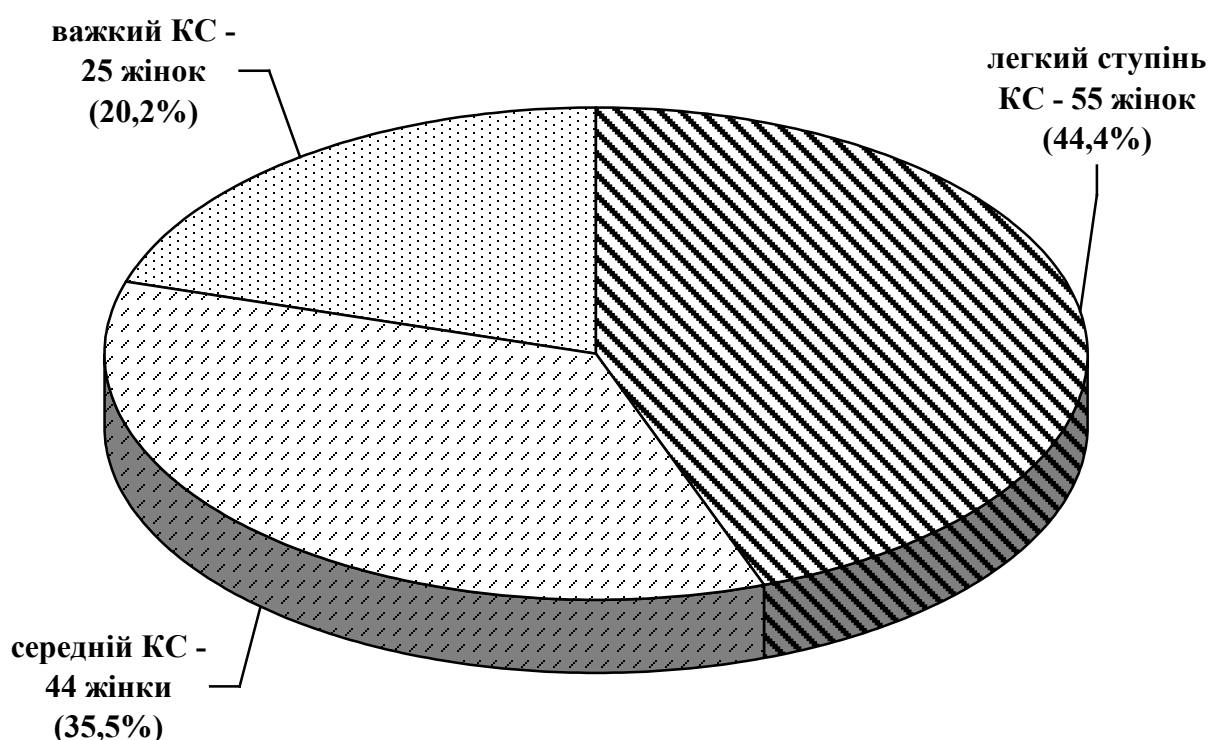


Рис. 4.3. Структура важкості перебігу порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи.

Отже, у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи важкий ступень перебігу КС спостерігається у кожної п'ятої жінки, середній КС розвивається у кожної третьої жінки, і навіть легкий ступень КС супроводжується значною інтенсивністю симптомів, про що свідчить середнє значення МІК у межах середнього ступеня важкості.

Отже, наявність гінекологічних захворювань, а особливо, у поєднанні з

екстрагенітальними у більшому ступені сприяють виникненню порушень в менопаузі, а саме, КС, ніж їх відсутність, чи наявність тільки екстрагенітальної патології. Можливо, це пов'язано з тим, що міома матки виникає внаслідок дисгормональних порушень у організмі, а запальні захворювання статевих органів та пухлини яєчників безпосередньо можуть недостатність їх гормональної функції і це, мабуть, пояснює розвиток дефіциту естрогенів у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи і появу симптомів КС. Гіпертонічна хвороба викликає дисциркуляторні порушення як у гіпоталамо-гіпофізарній системі, так і у ділянці статевих органів, що виступає несприятливим чинником розвитку досгормональних станів у організмі жінок. Захворювання системи травлення викликають порушення обміну речовин, знижують опірність організму до різних несприятливих факторів (ШФВ, емоційне навантаження), кожний із яких взаємно доповнює негативний вплив іншого на гомеостаз жінки. Це дає підставу вважати, що гінекологічні захворювання, які виникають самостійно чи можуть формуватися разом з екстрагенітальними захворюваннями, можливо, викликають порушення гормональної функції гіпоталамо-гіпофізарної системи та яєчників, що призводить до розвитку КС у жінок, а вплив ШФВ збільшує його ступінь важкості та тривалість, що, вочевидь, зумовлено збільшенням навантаження на компенсаторні адаптаційні можливості організму і призводить до їх виснаження і поглиблення дисгормональних порушень, які формуються у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи.

Отримані результати свідчать про необхідність дослідження у жінок цієї групи показників гормонального гомеостазу, стану адаптаційної та імунної системи та застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів, головною ланкою яких має бути використання препаратів, що підвищують адаптаційні можливості організму жінок пристосуватися до дефіциту естрогенів та дисгормональних станів під час менопаузи та одночасно допомагали б усунути негативний вплив шкідливих факторів виробництва на гормональний гомеостаз жінки та дозволили б покращити їх якість життя.

Це стало метою досліджень, результати яких викладені у наступних розділах.

Резюме.

Аналіз особливостей перебігу менопаузи у жінок з ГППРС довів вплив наступних найбільш суттєвих факторів ризику розвитку порушень в менопаузі.

У більше ніж половини жінок спостерігались: більше трьох абортів (57,3%) запальні захворювання статевих органів (62,9%) та інших екстрагенітальних органів (59,7%).

Гіпертонічна хвороба спостерігалась у трьох четвертин жінок (75,6%).

У кожної третьої жінки спостерігались хронічні захворювання системи травлення.

У кожної другої жінки відмічається вплив ШФВ, а у кожної четвертої жінки був вплив психоемоційного навантаження, а праця кожної п'ятої жінки була пов'язана з порушенням режиму сну.

У жінок з ГППРС спостерігались наступні особливості перебігу НВППМ: у половини жінок був легкий ступінь НВППМ, у кожної третьої жінки був середній ступінь, у кожної п'ятої жінки був важкий ступінь перебігу порушень в менопаузі.

Ми вважаємо необхідним, на підставі результатів дослідження впливу найбільш суттєвих факторів ризику розвитку НВППМ, розробити патогенетично обґрунтований метод прогнозування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС.

Це дозволить передбачити високий ризик розвитку важкого ступеня перебігу НВППМ у жінок з ГППРС, відібрати жінок групи ризику розвитку НВППМ у жінок з ГППРС і провести у них своєчасну, етіопатогенетичну профілактику та ефективне лікування симптомів НВППМ при одночасній корекції ГППРС.

Виходячи з викладених результатів дослідження необхідно розробити і впровадити комплекс лікувально-профілактичних заходів для корекції симптомів НВППМ у жінок ГППРС, який має включати засоби, що зменшують запальні процеси у хронічних осередках інфекції генітального та екстрагенітального розташування, покращували б стан системи травлення та серцево-судинної

системи.

Головною ланкою цих заходів має бути використання препаратів, що підвищують адаптаційні можливості організму жінок пристосуватися до дефіциту естрогенів та дисгормональних станів під час менопаузи та одночасно допомагали б усунути негативний вплив шкідливих факторів виробництва на гормональний гомеостаз жінки та дозволили б покращити їх якість життя.

Отримані результати доводять необхідність провести дослідження впливу визначених факторів ризику на перебіг менопаузи у жінок з ГППРС групи ризику з розвитку НВППМ, на підставі визначення у них показників гормонального гомеостазу, стану адаптаційної та імунної системи.

Це стало завданням проведення досліджень для розроблення системи прогнозування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС, результати яких викладені у наступному розділі.

Перелік використаних джерел:

1. 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.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ В МЕНОПАУЗІ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

5.1. Клінічні показники прогнозування ступеня важкості перебігу порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в менопаузі

Для виявлення чинників, пов'язаних з важкістю перебігу нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПІМ), тобто клімактеричного синдрому (КС) і оцінки ступеня їх впливу на перебіг менопаузи, був використаний метод побудови і аналізу багатофакторних математичних моделей.

Як факторні ознаки при проведенні аналізу розглядалися 19 ознак: наявність в анамнезі операцій на придатках матки, страждання хронічними запальними захворюваннями придатків матки, наявність гіпоменструального чи гіперменструального синдромів, відсутність пологів, патологічний перебіг пологів, захворювання печінки і жовчовивідних шляхів, запальні захворювання шлунку і кишечника, гіпертонічна хвороба, захворювання щитоподібної залози, пізній початок менструації, наявність екстрагенітальних осередків інфекції, наявність великої кількості абортів, праця пов'язана з впливом шкідливих чинників виробництва, праця, що супроводжується значним емоційним навантаженням, наявність впливу несприятливих екологічних умов, праця, що пов'язана з порушеннями режиму сну, наявність міоми матки та гіперплазії ендометрія.

При побудові моделі використовувалися результати дослідження перелічених показників у 124 пацієнток віком від 45 до 79 років, з наявністю ознак гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи: міоми матки та гіперплазії ендометрія за даними ультразвукового дослідження матки та

придатків чи на підставі патогістологічного дослідження вишкребу порожнини матки. Ступінь важкості перебігу порушень в менопаузі визначали за даними модифікованого індексу Купермана (МІК). При цьому в 55 випадках (44,3%) майже у половини жінок спостерігався легкий ступінь важкості перебігу нейровегетативних і психоемоційних порушень в менопаузі (НВПІМ), тобто клімактеричного синдрому (КС), в 44 випадках (35,5%), у кожної третьої жінки – середній ступінь важкості перебігу КС, в 25 випадках (20,1%), у кожної п'ятої – важкий перебіг КС.

Встановили, які саме з визначених факторів сприяють розвитку важкого ступеню перебігу нейровегетативних і психоемоційних порушень в менопаузі, при наявності яких факторів зростає імовірність розвитку середнього ступеню перебігу НВПІМ, і при яких факторах прогнозується легкий перебіг порушень в менопаузі.

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 включало 94 спостереження), контрольне (використовувалося для контролю перенавчання математичної моделі і включало 30 спостережень).

Резюме.

Встановлено, що у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у 55 випадках (44,3%), майже у половини жінок, спостерігався легкий ступінь важкості перебігу нейровегетативних і психоемоційних порушень в менопаузі (НВПІМ, тобто клімактеричного синдрому (КС), в 44 випадках (35,5%), тобто у кожної третьої жінки – середній ступінь важкості перебігу КС, в 25 випадках (20,1%), у кожної п'ятої жінки – важкий перебіг КС.

5.2. Модель прогнозування ризику розвитку середнього та важкого ступеня важкості перебігу порушень в менопаузі (КС) у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в менопаузі

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 (X_1), наявність гіперменструального синдрому (X_2), гіпертонічна хвороба (X_3), наявність екстрагенітальних осередків інфекції (X_4), наявність міоми матки (X_5).

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. 5.1).

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, $AUC_1=0,86$ (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.

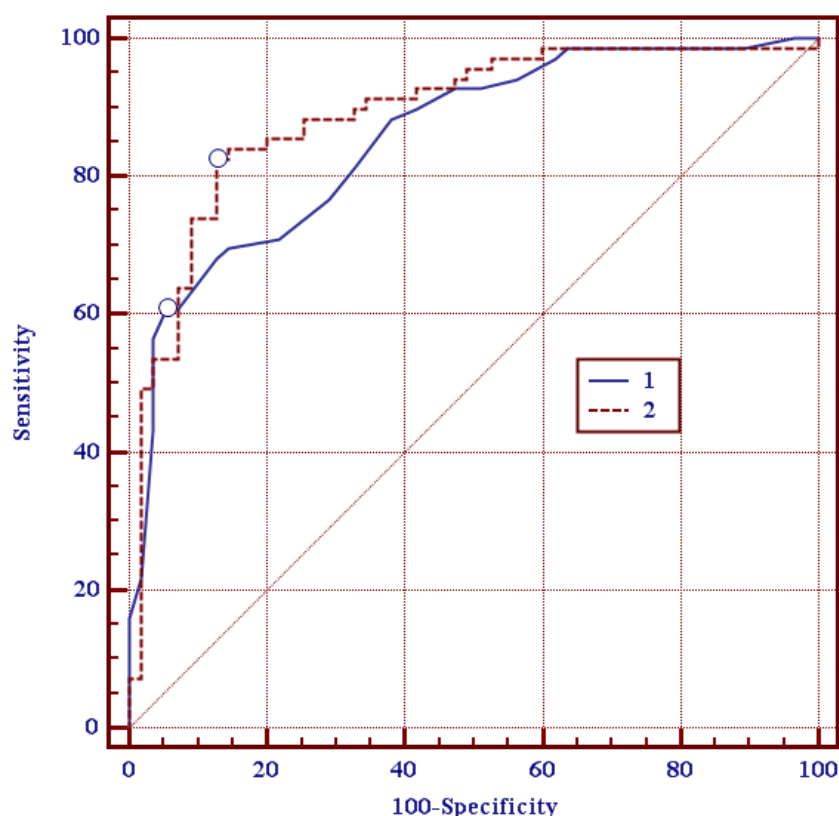


Рис. 5.1. ROC-криві моделей прогнозування ризику середнього та важкого ступеня перебігу КС, 2 – модель, побудована на всіх 19 факторних ознаках, 1 – модель, побудована на 5-ти виділених факторних ознаках (о – позначені оптимальні значення чутливості і специфічності моделей).

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. 5.1.

Таблиця 5.1

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	$2,0 \pm 0,5$	$<0,001^*$	7,7 (2,7 – 22,5)
X2	$1,6 \pm 0,5$	0,004*	4,8 (1,7 – 13,8)
X3	$1,5 \pm 0,6$	0,013*	4,4 (1,4 – 14,3)
X4	$1,7 \pm 0,5$	$<0,001^*$	5,7 (2,1 – 15,7)
X5	$1,7 \pm 0,5$	$<0,001^*$	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, ОШ = 5,7 (95% ДІ 2,1 – 15,7) і наявність міоми матки ($p<0,001$), ВШ = 5,7 (95% ДІ 2,2 – 15,1). Вочевидь, це пов'язано з тим, що у жінок з наявністю хронічних запальних захворювань придатків матки формується дискоординація нейрогормональних процесів, яка є типовою для нейродистрофічних процесів (НДП). Встановлене у

хворих напруження ендокринної ланки адаптації і дисфункція вегетативної нервової системи слід розглядати як хронічну стресову ситуацію, яка пов'язана не тільки з НДП, але і з хронічною гіпоксією, яка формується в тканинах статевих органів внаслідок супутніх при НДП порушеннях мікроциркуляції у яєчниках. Спостерігається зниження активності компенсаторно-приспосувальних реакцій, вегетативна дисфункція, неспроможність адаптаційно-захисних механізмів. Особливістю системи адаптації у жінок з хронічними осередками запального процесу у придатках є її вразливість, що пов'язано з наявністю в ній сильного негативного зв'язку між нервовою ланкою симпато-адреналової системи і гіпофізарно-адреналовою ланкою ендокринної системи [209].

Отже, у жінок з наявністю хронічних запальних захворювань придатків матки існуюче зниження компенсаторно-приспосувальних реакцій адаптаційної системи викликає неспроможність організму пристосуватися до естрогенового дефіциту у період менопаузи, що сприяє розвитку симптомів нейро-вегетативних та психоемоційних порушень більшого ступеня важкості клінічного перебігу. Існування хронічного запального процесу придатків матки зазвичай супроводжується хронічними осередками запалення в ендометрії та міометрії, що зумовлює гіперпроліферативні процеси (поліпоз ендометрія, міома матки), які підтримуються і за рахунок формування відносної гіперестрогенії на фоні ановуляторних циклів, у період пременопаузи і при хронічній гіпоксії у яєчниках, яка формується і підтримується хронічним запальним процесом [252].

Отже, патологічне коло формування нейро-ендокринних порушень на фоні гіперменструального синдрому, міоми матки та хронічного аднекситу замкнулося, і його окремі ланки постійно підтримують одне одного, що призводить до виснаження адаптаційної системи і погіршує перебіг пристосування до менопаузи. Хронічну гіпоксію поглиблює наявність генералізованого спазму судин мікроциркуляторного русла, який супроводжує гіпертонічну хворобу. Згідно з літературними даними на артеріальну гіпертонію страждають понад 50,0% жінок у період клімактерію, яка ускладнює його перебіг [21].

Окрім дефіциту естрогенів в розвитку серцево-судинних захворювань у

жінок в менопаузі мають значення і генетичні фактори [2].

Несприятливий вплив менопаузи на ризик розвитку серцево-судинних захворювань пов'язують зі змінами у ліпідному спектрі крові в атерогенному напрямку, зі зниженням вмісту ліпопротеїнів високої щільності і підвищенням рівня холестерину і ліпопротеїнів низької щільності. В умовах значного дефіциту естрогеного впливу ці зміни проявляються з боку серцево-судинної системи через рецептори до естрогенів, вплив на біохімічні процеси в ендотелії судин сприяють зниженню секреції простаноїдів і підвищенню рівня тромбосана в системі кровообігу. В результаті зростає резистентність стінок артеріальних судин кровообігу і з'являється схильність до розвитку мікроциркуляторних порушень. Поряд з цим ожиріння, зміни дієтичних звичок і недостатньо рухливий стан життя у жінок постменопаузального віку сприяє появі таких метаболічних змін, як зміна толерантності до глюкози і зниженн чутливості до інсуліну [52]. Відносний ризик розвитку ішемічної хвороби серця у жінок в постменопаузі в 2,7 рази більше, ніж у жінок тогож віку, але зі збереженою функцією яєчників [98].

Встановлено, що в перименопаузі значно зростає адгезивна активність тромбоцитів, фактично в 1,5 рази порівняно з репродуктивним віком збільшується агрегація пластинок з колагном, АДФ з рістоміцином. Це свідчить про зростання утруднення периферійного кровообігу. Відмічається посилення загального згортального потенціалу і особливо у 2 рази збільшується рівень фактора VIII. Порівняно з репродуктивним віком в перименопаузі значно знижується протизгортальний потенціал, спостерігається тенденція до зниження рівня антитромбіна III. що також підвищує ризик тромботичних ускладнень у літніх жінок [220]. Особливо це небезпечно при наявності спазму судин, який існує при гіпертонічній хворобі, що збільшує ризик розвитку ішемічних процесів, формування яких у ділянках різних відділів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи може поглиблювати існуючі у період менопаузи дисгормональні стани і збільшувати важкість пербігу порушень в менопаузі.

Існують дані, що прогресивне зниження в постменопаузі рівня естрогенів, які є неферментативною ланкою антиоксидантної системи (АОС) призводить до

зниження антиоксидантного захисту і обумовлює зниження опірності до стресів. Встановлено, що жінки з важким перебігом порушень в менопаузі (КС) найбільш вразливі стосовно інтенсивності прооксидантних процесів на фоні виснаження антиоксидантного захисту, це визначає високу імовірність розвитку у них патології, пов'язаної з надмірною агресивністю вільних радикалів по відношенню до клітинних мембран, у першу чергу клітин імунної системи, що супроводжується зниженням імунологічної опірності [162].

Вочевидь, саме з цим пов'язаний той факт, що у жінок зі збільшенням важкості перебігу КС пов'язана наявність екстрагенітальних осередків інфекції. Крім того, існує думка, що патологічна проліферація в ендометрії може стимулюватися не лише прямою дією гормонів на тканини-мішені, але і опосередковано через порушення в них окислювального гомеостазу, утворення підвищеної кількості вільних радикалів, що призводить до пошкодження структурних компонентів клітин і порушення їх функцій. При розвитку доброякісних гіперпластичних захворювань матки через порушення ендокринної регуляції, мабуть, може порушуватися і адекватне функціонування антиоксидантної системи. Оскільки при гіперпластичних процесах посилюється вільнорадикальне окислення, то антирадикальна активність теж повинна підвищуватися, але цього не відбувається, і рівновага зміщується у бік дії прооксидантів, що приводить до ще більшої дискоординації АОС, замикаючи таким чином порочне коло [212].

Отже, міома матки супроводжується активацією вільнорадикальних процесів, та виснаженням антиоксидантного захисту, що призводить до пошкодження вільними радикалами імунокомпетентних клітин, розвитку імунодефіцитних станів, виснаження АОС – основної адаптаційної системи універсального регулювання, а процес старіння, що супроводжується дефіцитом естрогенів, які являються неферментативною ланкою АОС ще більше поглиблює негативні зміни у цій системі і знижує можливості організму пристосуватися до функціональних змін в період менопаузи. Отже, літературні дані підтверджують, що існує патогенетичний зв'язок між впливом визначених нами 5-ти факторів

ризик розвитку НВППМ у жінок з ГППРС та важкістю перебігу порушень в менопаузі.

Резюме.

Виявлені чинники, які найбільшою мірою пов'язані з ризиком розвитку середнього або важкого ступеня важкості перебігу КС, при проведенні відбору 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), при наявності яких зазвичай прогнозується середній або важкий ступінь перебігу порушень.

Після навчання моделі, побудованої на 5-ти виділених факторних ознаках, була проведена 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 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).

Із аналізу коефіцієнтів логістичної моделі регресії слідує, 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

ризик середнього та важкого ступеня важкості перебігу КС пов'язані ($p < 0,001$) також наявність екстрагенітальних осередків інфекції, ОШ = 5,7 (95% ДІ 2,1 – 15,7) і наявність міоми матки ($p < 0,001$), ВШ = 5,7 (95% ДІ 2,2 – 15,1).

5.3. Прогнозування ризику розвитку важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі (КС) у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в менопаузі

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%) [47].

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 (X_1), наявність хронічних запальних захворювань придатків матки (X_2), наявність гіперменструального синдрому (X_3), наявність захворювань печінки і жовчевивідних шляхів (X_4), наявність захворювань шлунку і кишечника (X_5).

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. 5.2).

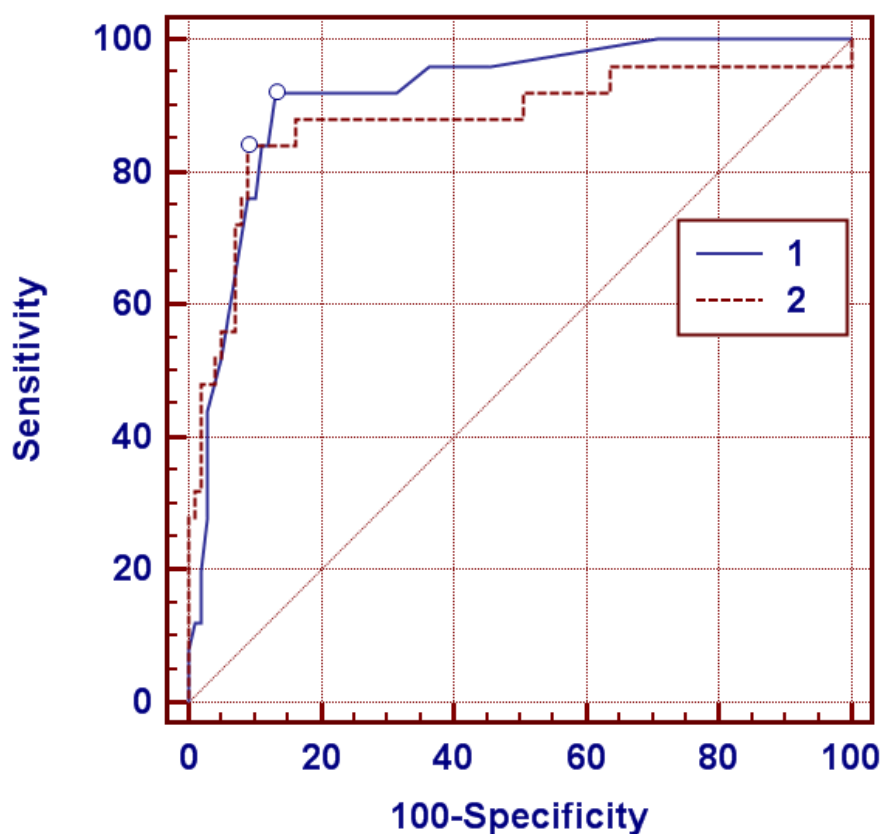


Рис. 5.2. ROC-криві моделей прогнозування ризику важкого ступеня перебігу КС, 2 – модель, побудована на всіх 19 факторних ознаках, 1 – модель, побудована на 5-ти виділених факторних ознаках (о – позначені оптимальні значення чутливості і специфічності моделей).

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, площі під ROC-кривою, $AUC_1=0,92$ (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. 5.2.

Таблиця 5.2

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	ОШ (95% ДІ ОШ)
X1	2,0 $\pm$ 0,7	0,006*	7,6 (1,8 – 32,8)
X2	3,3 $\pm$ 1,2	0,004*	27,6 (2,8 – 269,7)
X3	1,9 $\pm$ 0,7	0,009*	7,0 (1,6 – 29,7)
X4	2,3 $\pm$ 0,7	0,001*	9,9 (2,5 – 40,1)
X5	1,8 $\pm$ 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).

Операції на придатках матки найчастіше виконують з приводу синдрому полікістозних яєчників. За літературними даними доведено, що у оперованих жінок розвивається рання менопауза у $(42,8 \pm 0,8)$ роки з маніфестацією нейро-вегетативних та психо-емоційних проявів клімактеричного синдрому (КС) в перименопаузі [13]. В перименопаузі у жінок спостерігається гіперандрогенія зі зниженням вмісту естрадіолу і підвищенням рівню гонадотропних гормонів, значення яких у розвитку КС не підлягає сумнівам та гіперпролактинемією, яка супроводжується зростанням частоти симпато-адреналових кризів та депресивних станів [13, 232]. Видалення маткових труб найчастіше виконують з приводу хронічних запальних захворювань придатків матки (гідросальпінкс, трубна вагітність, піосальпінкс) тому у цих жінок вже існує дискоординація нейрогормональних процесів, яка є типовою для нейродистрофічних процесів (НДП), що формуються у жінок з хронічними запальними захворюваннями придатків, отже це є підґрунтям для розвитку важких порушень в менопаузі [209]. Навіть, коли виконується гістеректомія без оваріоектомії, тобто при збереженні яєчників у 50% випадків через 2 роки після операції розвивається синдром виснаження яєчників, наслідком якого є прояви клімактеричного синдрому, перш за все – психопатологічні та вегетосудинні розлади, очевидно, це пов'язно з формуванням навколо зони операції осередка хронічного запального процесу, з наступним розвитком дисгормональних порушень [151, 209]. Патологічні кола, які утворюються при наявності хронічних запальних захворювань придатків матки, гіперменструальному синдромі та гіпертонічній хворобі також сприяють розвитку важких порушень в менопаузі.

У жінок з наявністю хронічних запальних захворювань придатків матки формується дискоординація нейрогормональних процесів, яка є типовою для нейродистрофічних процесів (НДП). Встановлене у хворих напруження ендокринної ланки адаптації і дисфункція вегетативної нервової системи слід розглядати як хронічну стресову ситуацію, яка пов'язана не тільки з НДП, але і з хронічною гіпоксією, яка формується в тканинах статевих органів внаслідок супутніх при НДП порушеннях мікроциркуляції у яєчниках. Спостерігається

зниження активності компенсаторно-приспосувальних реакцій, вегетативна дисфункція, неспроможність адаптаційно-захисних механізмів. Особливістю системи адаптації у жінок з хронічними запальними захворюваннями придатків матки є її вразливість, що пов'язано з наявністю в ній сильного негативного зв'язку між нервовою ланкою симпато-адреналової системи і гіпофізарно-адреналовою ланкою ендокринної системи [209]. Отже, у жінок з наявністю хронічних запальних захворювань придатків матки існуюче зниження компенсаторно-приспосувальних реакцій адаптаційної системи викликає неспроможність організму пристосуватися до естрогенового дефіциту у період менопаузи, що сприяє розвитку симптомів нейро-вегетативних та психоемоційних порушень більшого ступеня важкості клінічного перебігу. Існування хронічного запального процесу придатків матки зазвичай супроводжується хронічними осередками запалення в ендометрії та міометрії, що зумовлює гіперпроліферативні процеси (поліпоз ендометрія, міома матки), які підтримуються і за рахунок формування відносної гіперестрогенії на фоні ановуляторних циклів, у період пременопаузи і при хронічній гіпоксії у яєчниках, яка формується і підтримується хронічним запальним процесом [252]. Отже, патологічне коло формування нейро-ендокринних порушень на фоні гіперменструального синдрому, міоми матки та хронічного аднекситу замкнулося, і його окремі ланки постійно підтримують одне одного, що призводить до виснаження адаптаційної системи і погіршує перебіг пристосування до менопаузи. Хронічну гіпоксію поглиблює наявність генералізованого спазму судин мікроциркуляторного русла, який супроводжує гіпертонічну хворобу. Згідно з літературними даними на артеріальну гіпертонію страждають понад 50,0% жінок у період клімактерію, яка ускладнює його перебіг [21]. Окрім дефіциту естрогенів в розвитку серцево-судинних захворювань, у жінок в менопаузі мають значення і генетичні фактори [2].

Несприятливий вплив менопаузи на ризик розвитку серцево-судинних захворювань пов'язують зі змінами у ліпідному спектрі крові в атерогенному напрямку, зі зниженням вмісту ліпопротеїнів високої щільності і підвищенням рівня холестерину і ліпопротеїнів низької щільності. В умовах значного дефіциту

естрогенного впливу ці зміни проявляються з боку серцево-судинної системи через рецептори до естрогенів, вплив на біохімічні процеси в ендотелії судин і сприяють зниженню секреції простаноідів і підвищенню рівня тромбоксана в системі кровообігу. В результаті зростає резистентність стінок артеріальних судин кровообігу, і з'являється схильність до розвитку мікроциркуляторних порушень. Поряд з цим ожиріння, зміни дієтичних звичок і недостатньо рухливий стан життя у жінок постменопаузального віку сприяє появі таких метаболічних змін, як зміна толерантності до глюкози і зниження чутливості до інсуліну [52].

Відносний ризик розвитку ішемічної хвороби серця у жінок в постменопаузі у 2,7 рази більше, ніж у жінок того ж віку, але зі збереженою функцією яєчників [98].

Встановлено, що в перименопаузі значно зростає адгезивна активність тромбоцитів, фактично в 1,5 рази порівняно з репродуктивним віком збільшується агрегація пластинок з колагеном, АДФ з ристоміцином. Це свідчить про зростання утруднення периферійного кровообігу. Відмічається посилення загального згортального потенціалу, і особливо у 2 рази збільшується рівень фактора VIII. Порівняно з репродуктивним віком в перименопаузі значно знижується протизгортальний потенціал, спостерігається тенденція до зниження рівня антитромбіна III. що також підвищує ризик тромботичних ускладнень у літніх жінок [220]. Особливо це небезпечно при наявності спазму судин, який існує при гіпертонічній хворобі, що збільшує ризик розвитку ішемічних процесів, формування яких у ділянках різних відділів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи може поглиблювати існуючі у період менопаузи дисгормональні стани і збільшувати важкість перебігу порушень в менопаузі [52, 162, 209, 212, 220].

Існують дослідження, які показують, що клімактеричний синдром часто поєднується з функціональним та морфологічним ураженням гепатоцитів. Ці зміни зумовлені не наявністю цитолітичного синдрому, а глибокою гормональною дисфункцією, порушенням вуглеводного обміну та ознаками системної запальної відповіді. Спотворення вуглеводного, білкового і ліпідного обмінів при клімактеричному синдромі призводить не тільки до деструктивних

процесів у печінковій тканині з проявами синдром цитолізу, а й до ураження функціонального стану печінки. Саме тому дослідження білкового спектру сироватки крові є досить цінним в плані прогнозування перебігу клімактеричного синдрому. Важливою віхою в формуванні нового, більш реалістичного підходу до пошуку шляхів боротьби з ожирінням та метаболічними розладами в період перименопаузи було відкриття і вивчення специфічного білка жирової тканини – лептину, що дало усвідомлення ролі адипоциту не як пасивного накопичувача тригліцидів, а як клітини з потужними ендокринними функціями. Жирова тканина являє собою не просто один з різновидів сполученої тканини, але і є джерелом синтезу цілого ряду факторів, що володіють ендокринною, паракринною і аутокринною дією, що дозволило певною мірою вважати жирову тканину ще одним ендокринним органом. Встановлено, що у пацієток з клімактеричним синдромом та ураженнями гепатобіліарної системи наявне глибоке порушення печінкової гемодинаміки, зниження кровонаповнення печінки, в результаті виникнення перед- і післякапілярного опору. У даній категорії жінок виникають виражені розлади білкового обміну, які залежать від тяжкості клімактеричного синдрому і проявляються гіпо- і диспротеїнемією, гіпоальбумінемією, відсутністю синтезу окремих білків зони повільних і швидких посттрансферинів. Такі ознаки свідчать про глибоке функціональне ураження гепатоцитів, яке при тривалому патологічному перебігу клімактерію може бути незворотним [190]. Зниження функції яєчників призводить до розвитку дискінезії товстого кишечника, що супроводжується затримкою і утрудненням щоденного випоржнення кишечника, відчуттям переповнення та неповного спорожнення, болем в животі, метеоризмом, нудотою. Доведено, що ці розлади функції кишечника погіршують якість життя жінок у період пременопаузи і збільшують ступінь важкості перебігу клімактеричних порушень, тому потребують комплексних лікувальних заходів [294]. Ці дослідження підтверджують результати наших спостережень.

Резюме.

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 жовчевивідних 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 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).

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'язана ($p=0,001$) 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).

5.4. Практична реалізація моделі прогнозування ступеня важкості порушень в менопаузі (КС) у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в пременопаузі та в менопаузі

Для практичного використання отриманих багатофакторних моделей прогнозування ступеня важкості КС в середі табличного процесора Excel (файл "Expert.xls") реалізована експертна система. На рис. 5.3 наведено її інтерфейс.

Для роботи в програмі необхідно ввести значення показників для конкретного пацієнта у відповідні ячейки табличного процесора. В експертній системі буде видан прогноз оцінки ступеня важкості КС пацієнтки.

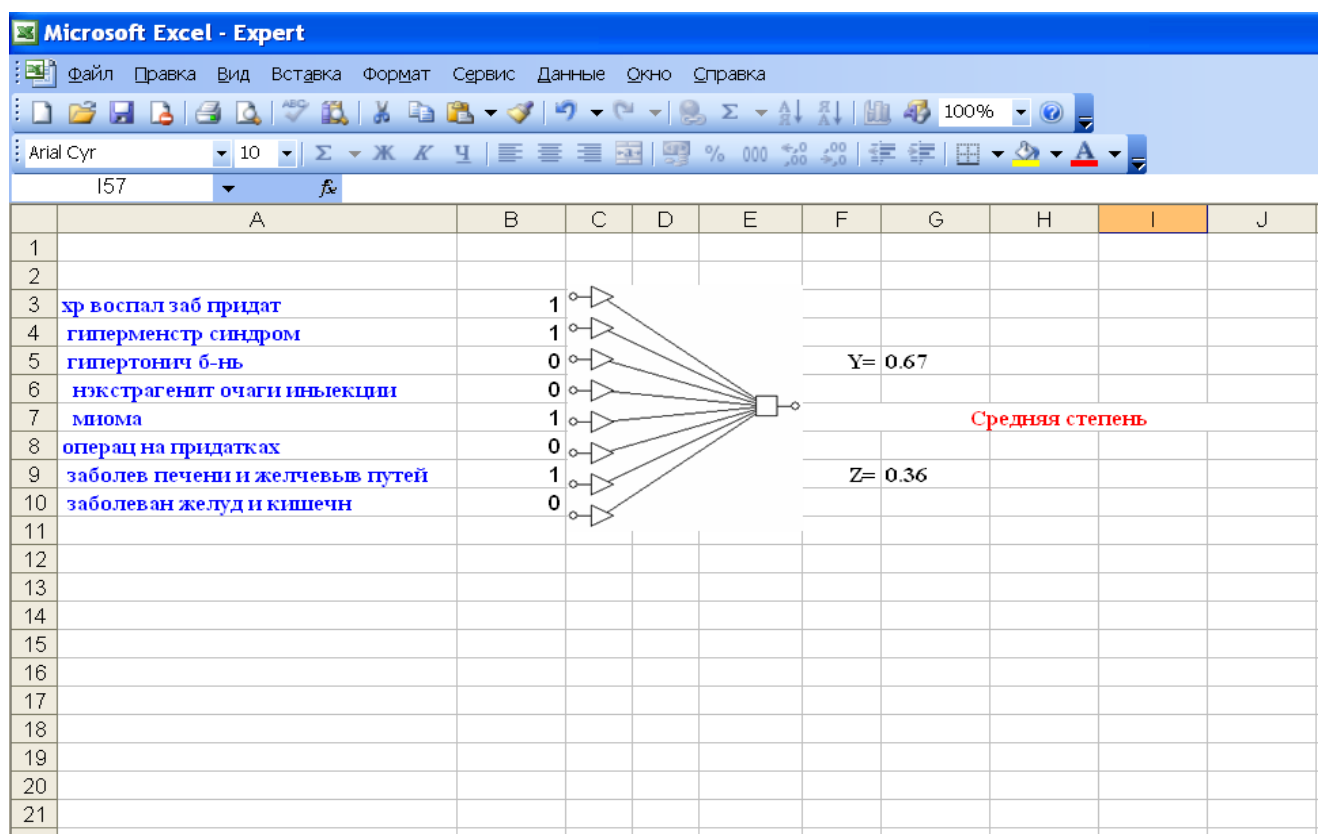


Рис. 5.3. Інтерфейс експертної системи прогнозування оцінки ступеня важкості перебігу КС.

Приклади.

У пацієтки К спостерігаються наступні чинники ризику розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ), а саме КС: хронічні запальні захворювання репродуктивної системи, гіперменструальний синдром, міома матки, гіпертонічна хвороба, хронічні екстрагенітальні

запальні захворювання, хронічні запальні захворювання печінки і підшлункової залози,, хронічні запальні захворювання шлунку та кишечника.

Тому ми вводимо значення 1 для цих показників у відповідні ячейки табличного процесора, і в експертній системі видається прогноз оцінки ступеня важкості перебігу нейровегетативних і психоемоційних порушень в менопаузі саме для цієї пацієнки: $Y = 1,15$, $Z = 0,59$, прогнозується важкий ступень перебігу порушень в менопаузі. В цьому випадку $Y = 1,15$ отже Y більше ніж $Y_{crit} = 0,5594$, а лише при значеннях $Y < Y_{crit}$ прогнозується легкий ступінь важкості перебігу КС, в іншому разі прогнозується середній або важкий ступень перебігу КС, а $Z = 0,59$, тобто Z більше $Z_{crit} = 0,3749$, а при значеннях $Z \geq Z_{crit}$ прогнозується важкий перебіг КС, як в цьому конкретному випадку з пацієнткою К.

У пацієтки І спостерігаються наступні чинники ризику розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ), а саме КС: хронічні запальні захворювання репродуктивної системи, гіперменструальний синдром, міома матки, гіпертонічна хвороба, операція на додатках матки в анамнезі.

Тому ми вводимо значення 1 для цих показників у відповідні ячейки табличного процесора, і в експертній системі видається прогноз оцінки ступеня важкості перебігу нейровегетативних і психоемоційних порушень в менопаузі саме для цієї пацієнки: $Y = 0,87$, $Z = 0,52$, пргнозується важкий ступень перебігу порушень в менопаузі. В цьому випадку $Y = 0,87$, отже, Y більше ніж $Y_{crit} = 0,5594$, а лише при значеннях $Y < Y_{crit}$ прогнозується легкий ступінь важкості перебігу КС, в іншому разі прогнозується середній або важкий ступень перебігу КС, а $Z = 0,52$, тобто Z більше $Z_{crit} = 0,3749$, а при значеннях $Z \geq Z_{crit}$ прогнозується важкий перебіг КС, як в цьому конкретному випадку з пацієнткою І.

У пацієтки Б спостерігаються наступні чинники ризику розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ), а саме КС: хронічні запальні захворювання репродуктивної системи, гіперменструальний синдром, міома матки, хронічні екстрагенітальні запальні захворювання, хронічні запальні захворювання печінки і підшлункової залози.

Тому ми вводим значення 1 для цих показників у відповідні ячейки табличного процесора, і в експертній системі видається прогноз оцінки ступеня важкості перебігу нейровегетативних і психоемоційних порушень в менопаузі саме для цієї пацієнки: $Y=0,96$, $Z=0,36$, прогнозується середній ступень важкості перебігу порушень в менопаузі. В цьому випадку $Y=0,96$ отже Y більше ніж $Y_{crit}=0,5594$, а лише при значеннях $Y < Y_{crit}$ прогнозується легкий ступень важкості перебігу КС, в іншому разі прогнозується середній або важкий ступень перебігу КС, а $Z=0,36$, тобто Z менше, ніж $Z_{crit}=0,3749$, а лише при значеннях $Z \geq Z_{crit}$ прогнозується важкий перебіг КС, в іншому випадку прогнозується середній ступень важкості перебігу НВППМ, як в цьому конкретному випадку з пацієнткою Б.

У пацієтки Г спостерігаються наступні чинники ризику розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВППМ), а саме КС: хронічні запальні захворювання репродуктивної системи, гіперменструальний синдром, міома матки, гіпертонічна хвороба, хронічні запальні захворювання печінки і підшлункової залози.

Тому ми вводим значення 1 для цих показників у відповідні ячейки табличного процесора і в експертній системі видається прогноз оцінки ступеня важкості перебігу нейровегетативних і психоемоційних порушень в менопаузі саме для цієї пацієнки : $Y=0,87$, $Z=0,36$, прогнозується середній ступень перебігу порушень в менопаузі. В цьому випадку $Y=0,87$, отже, Y більше, ніж $Y_{crit}=0,5594$, а лише при значеннях $Y < Y_{crit}$ прогнозується легкий ступінь важкості перебігу КС, в іншому разі прогнозується середній або важкий ступень перебігу КС, а $Z=0,36$, тобто Z менше $Z_{crit}=0,3749$, а при значеннях $Z \geq Z_{crit}$ прогнозується важкий перебіг КС, в іншому випадку прогнозується середній ступень важкості перебігу нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі як в цьому конкретному випадку з пацієнткою Г.

У пацієтки К спостерігаються наступні чинники ризику розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі(НВППМ) а саме КС: гіперменструальний синдром, міома матки, хронічні запальні захворювання шлунку та кишечника.

Тому ми вводим значення 1 для цих показників у відповідні ячейки табличного процесора, і в експертній системі видається прогноз оцінки ступеня важкості перебігу нейровегетативних і психоемоційних порушень в менопаузі саме для цієї пацієнтки: $Y = 0,37$, $Z = 0,19$, прогнозується легкий ступень перебігу порушень в менопаузі. В цьому випадку $Y = 0,37$, отже, Y менше, ніж $Y_{crit} = 0,5594$, а при значеннях $Y < Y_{crit}$ прогнозується легкий ступінь важкості перебігу КС, а $Z = 0,19$, тобто Z менше $Z_{crit} = 0,3749$, а лише при значеннях $Z \geq Z_{crit}$ прогнозується важкий перебіг КС, в іншому випадку прогнозується середній або легкий ступень важкості перебігу нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі як в цьому конкретному випадку з пацієнткою К, тому що $Y = 0,37$, як при легкому ступені важкості перебігу НВПМ.

Таким чином був встановлен прогноз оцінки ступеня важкості перебігу НВПМ у кожної із 81 жінки віком від 44 до 53 років з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в пременопаузі, у яких досліджували ефективність проведення запропонованого нами метода профілактики НВПМ.

Встановили, що у 20 жінок (24,7%) у кожній четвертій пацієнтки з ГППРС в менопаузі прогнозується розвиток легкого ступеня важкості НВПМ, у 37 жінок (45,7%), майже у половини жінок прогнозується середній ступень важкості перебігу порушень в менопаузі, у 24 жінок (29,6%), тобто у кожній третій жінки прогнозується важкий ступень перебігу НВПМ. Результати дослідження наведені на рис. 5.5.

Було проведено прогнозування НВПМ у 31 жінки віком від 48 до 60 років і з наявністю ГППРС в період менопаузи, у яких досліджували ефективність запропонованого нами методу лікування НВПМ у жінок в менопаузі.

Встановили, що у 6 жінок (19,4%) у кожній п'ятій пацієнтки з ГППРС в менопаузі прогнозується розвиток легкого ступеня важкості НВПМ, у 19 жінок (60,3%), більше, ніж у половини жінок прогнозується середній ступень важкості перебігу порушень в менопаузі, у 6 жінок (19,4%), тобто у кожній п'ятій жінки прогнозується важкий ступень перебігу НВПМ. Результати представлені на рис. 5.6

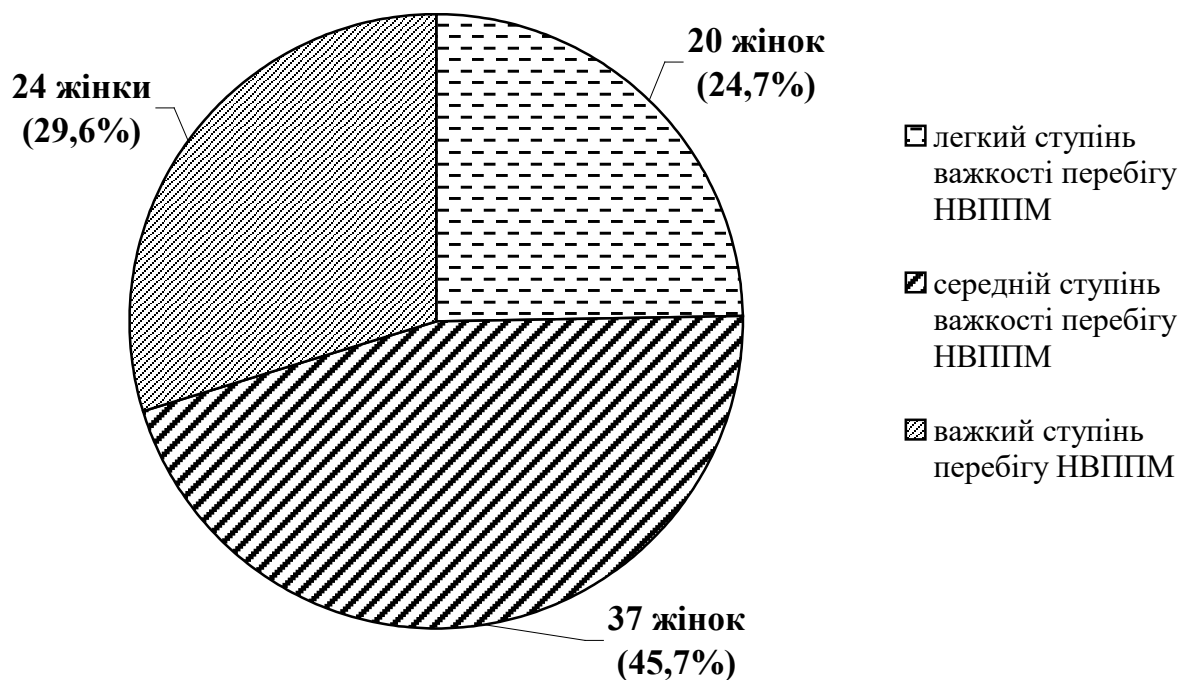


Рис. 5.4. Результати прогнозування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період пременопаузи (n=81).

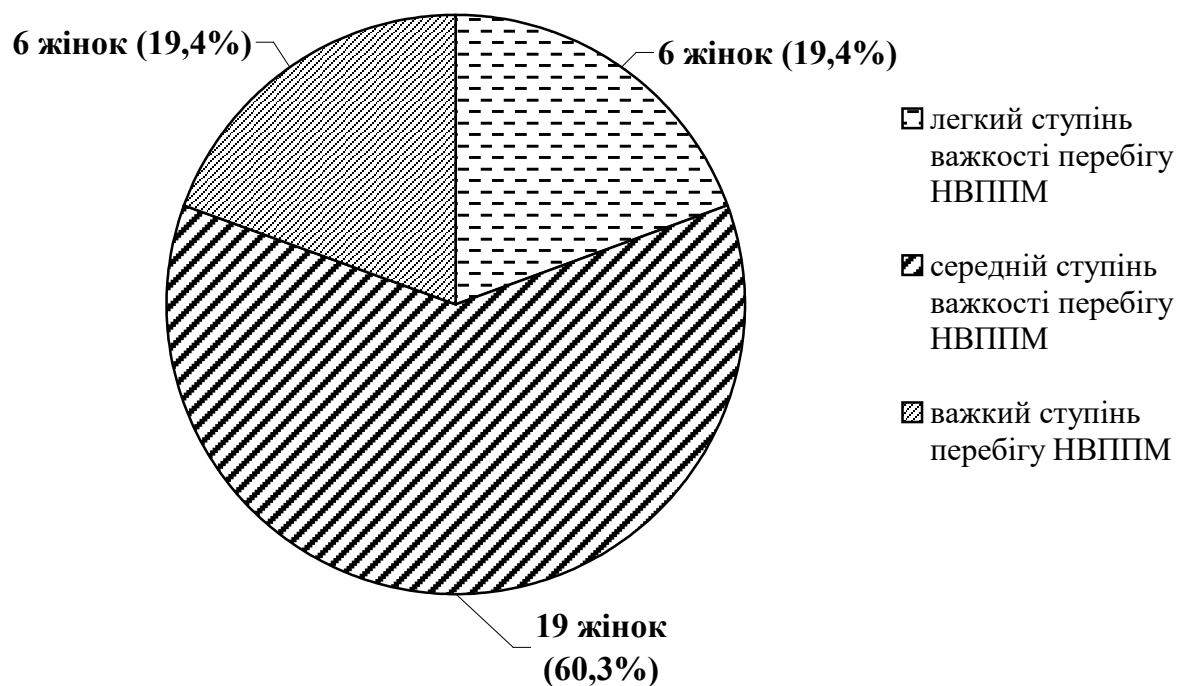


Рис. 5.5. Результати прогнозування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в менопаузі.

Резюме.

Таким чином, був встановлен прогноз оцінки ступеня важкості перебігу НВПІМ у кожної із 81 жінки віком від 44 до 53 років з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в пременопаузі, у яких досліджували ефективність проведення запропонованого нами метода профілактики НВПІМ.

Встановили, що в період пременопаузи у 20 жінок (24,7%) у кожної четвертої пацієнтки з ГППРС в пременопаузі прогнозується розвиток легкого ступеня важкості перебігу НВПІМ, у 37 жінок (45,7%), майже у половини жінок прогнозується середній ступінь важкості перебігу порушень в менопаузі, у 24 жінок (29,6%), тобто у кожної третьої жінки прогнозується важкий ступінь перебігу НВПІМ.

Встановили, що в період менопаузи у 6 жінок (19,4 %) отже у кожної п'ятої пацієнтки з ГППРС в менопаузі прогнозується розвиток легкого ступеня важкості перебігу НВПІМ, у 19 жінок (60,3%), більше, ніж у половини жінок, прогнозується середній ступінь важкості перебігу порушень в менопаузі, у 6 жінок (19,4%), тобто у кожної п'ятої, жінки прогнозується важкий ступінь перебігу НВПІМ.

Перелік використаних джерел:

1. 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.
2. 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.
3. Tatarchuk TF, 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*).

РОЗДІЛ 6

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ПРЕМЕНОПАУЗИ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

6.1. Клініко-морфологічні показники перебігу пременопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи

Різні за ступенем важкості появи нейровегетативних та психоемоційних порушень, тобто клімактеричний синдром (КС), зустрічаються у 40-60% жінок після 40 років. Перші його ознаки виникають в 45-49 років на межі пре- і постменопаузи. Тому для того, щоб визначити основні напрямки профілактичних заходів, які необхідно застосовувати саме у період пременопаузи, ми вирішили дослідити клініко-морфологічні особливості перебігу пременопаузи у 81 жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (міомою матки, гіперплазією ендометрія) віком від 44 до 53 років, які звернулися по допомогу у гінекологічне відділення з приводу порушень менструального циклу (ПМЦ) у вигляді гіперполіменореї або були направлені для поліпектомії з приводу поліпа цервікального каналу. У 78 жінок (96,3%) спостерігалась лейоміома матки, яка ускладнилась дисфункціональними матковими кровотечами, у 3 жінок з лейоміомою матки були лише порушення МЦ (3,7%). У 28 жінок (34,6%) спостерігалися порушення МЦ у вигляді затримок упродовж 3-6 місяців з наступною кровотечею, у інших зберігався регулярний МЦ, але були затримки менструацій на 1,5-2 тижні, після чого були тривалі та рясні крововиділення, з приводу чого пацієнтки зверталися по допомогу. У всіх жінок під час відсутності та затримки місячних спостерігалися нейро-вегетативні та психоемоційні порушення. При надходженні до стаціонару жінкам виконували УЗД матки та придатків та діагностичний вишкреб порожнини матки з наступним патогістологічним дослідженням біопсичного матеріалу. За результатами дослідження 21 жінці (25,9%) було запропоновано оперативне лікування. 2

пацієнтки (2,5%) від лікування утримались і були виключені із дослідження. 19 жінок (23,5%) були прооперовані і увійшли до групи жінок у яких надалі досліджували особливості перебігу штучної менопаузи.

Об'єм оперативного втручання визначали за наявністю супутньої до міоми матки патології. При наявності патології шийки матки у 5 (6,2%) жінок виконали просту екстирпацію матки без придатків або з придатками, якщо спостерігалися кистозні зміни яєчників чи запальні зміни маткових труб. У 14 (17,3%) жінок виконали надпівхвову ампутацію матки: із них у 2 (2,5%) без придатків, у 4 (4,9%) жінок з обома придатками, у 8 (9,9%) жінок з одними придатками, тому що один незмінений яєчник залишили з метою профілактики важкого ступеня перебігу КС

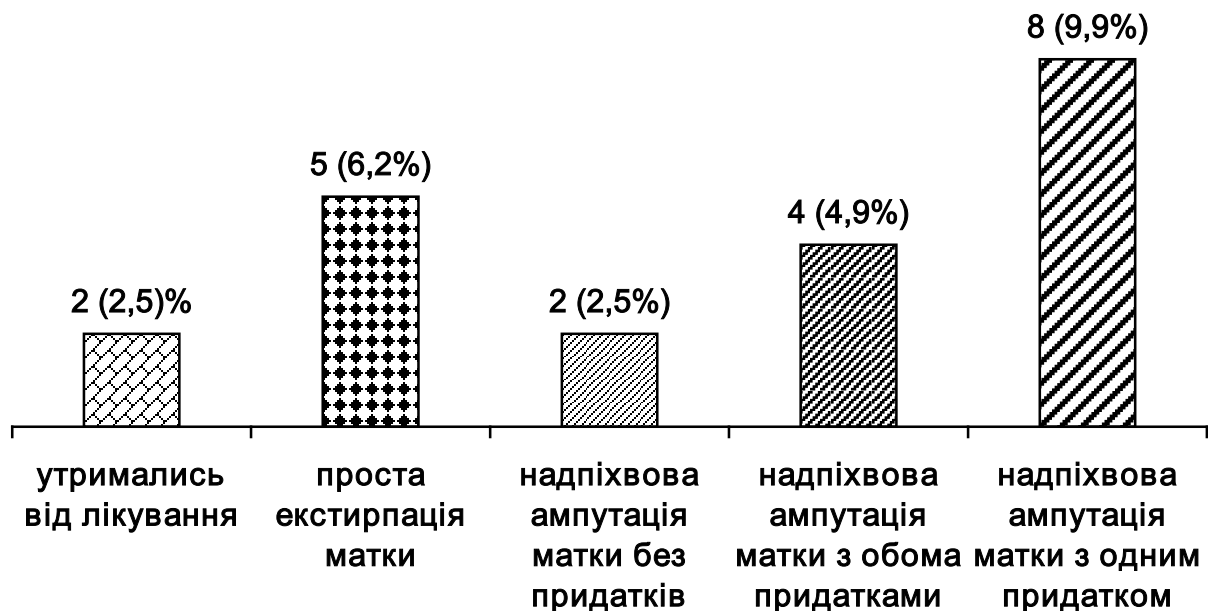


Рис. 6.1. Характеристика частоти об'ємів оперативного лікування у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в пременопаузі (n=21) по відношенню до загальної кількості досліджених жінок в пременопаузі (n=81).

Показання для операції у досліджених жінок були наступні:

- 1) великі розміри міоми матки у 9 (11,1%) жінок, але 2 (2,5%) відмовились від операції;
- 2) міома матки з кровотечами, що ускладнилася вторинною анемією у 2

(2,5%) жінок;

3) міома матки у поєднанні з кістою яєчника у 7 (8,6%) жінок;

4) міома матки у поєднанні з рецидивуючою гіперплазією ендометрія у 3 (3,7%) жінок (рис. 6.2).

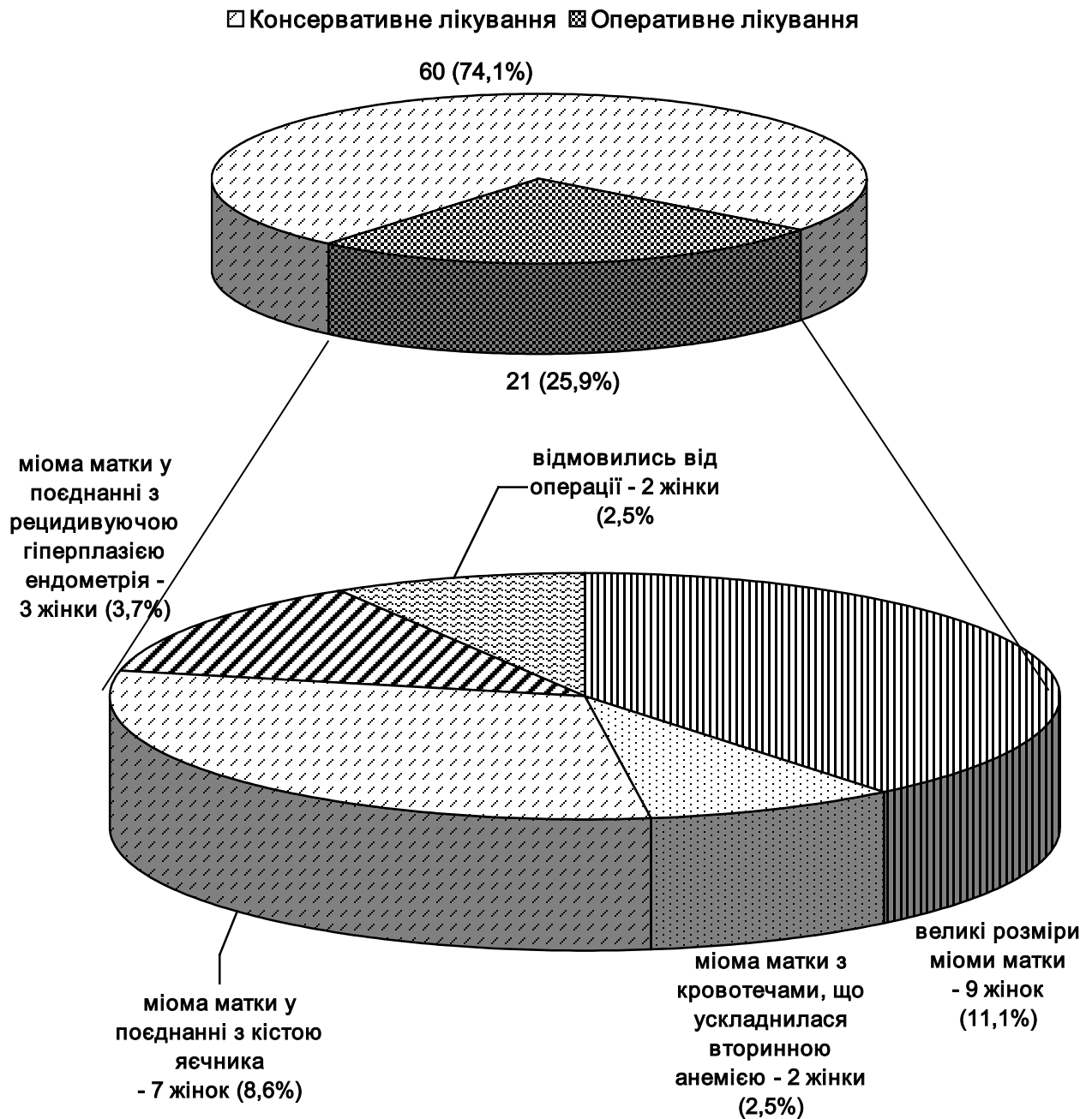


Рис. 6.2 Характеристика частоти показань до оперативного лікування ГППРС у жінок в перменопаузі (n=81).

Отже найчастіше провідними показанням для оперативного лікування ГППРС у перменопаузі є великі розміри матки у 9 (11,1%) жінок і поєднання

міоми матки з кістою яєчника у 7 (8,6%) жінок. Але необхідно зауважити, що за даними патогістологічного дослідження вишкребу порожнини матки у всіх 19 прооперованих жінок (23,5%) міома матки супроводжувалась гіперпроліферативними процесами в ендометрії, частота яких наведена на рис. 6.3.

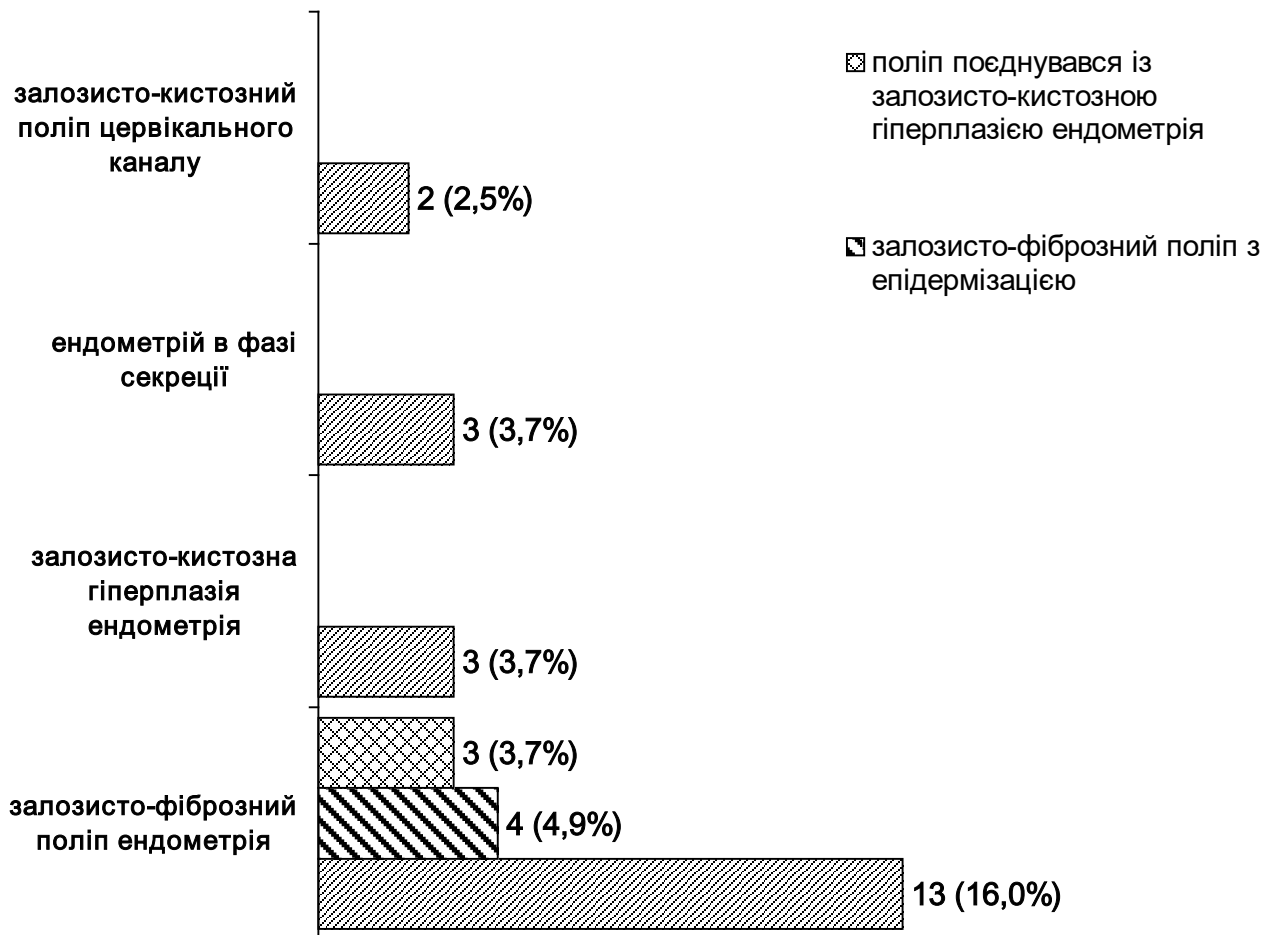


Рис. 6.3. Характеристика стану ендометрія у жінок, що прооперовані з приводу гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи в пременопаузі, за результатами патогістологічного дослідження вишкреба з порожнини матки, (n=21) по відношенню до загальної кількості досліджених жінок в пременопаузі (n=81).

За даними патогістологічного дослідження вишкребу порожнини матки серед прооперованих жінок по відношенню до всіх досліджених у пременопаузі жінок (n=81): у 13 (16,0%) жінок визначили залозисто-фіброзний поліп ендометрія, у 4 (4,9%) із цих жінок залозисто-фіброзний поліп був з

епідермізацією, у 3 (3,7%) жінок поліп поєднувався із залозисто-кистозною гіперплазією ендометрія, у 3 (3,7%) жінок була залозисто-кистозна гіперплазія ендометрія у 3 (3,7%) жінок був ендометрій в фазі секреції. У 2 (2,5%) із 19 прооперованих жінок через рік після надпівкової ампутації матки (НПМ) з лівими придатками розвинувся залозисто-кистозний поліп цервікального каналу.

Отже, це свідчить про те, що при виконанні НАМ при міомі матки, цервікального каналу, і вони звернулися по допомогу з приводу контактних кровомазань, їм виконали поліпектомію з наступним вишкребом слизової оболонки коли залишається яєчник, існує ризик розвитку ГППРС у жінок навіть при штучній менопаузі, коли залишається орган- мішень для впливу стероїдних гормонів. Тому необхідно зауважити, що доцільним виявляється застосування у жінок в пременопаузі більш радикальних методів хірургічного лікування, особливо якщо виявляються кистозні зміни в одному яєчнику, бо коли ми залишаємо інший, який без макроскопічних змін, ми не усуваємо етіологічних дисгормональних причин, що викликали кистозні зміни у видаленому яєчнику і тому не виключаємо ризик розвитку ГППРС навіть у менопаузі. Ці результати збігаються з літературними даними, тому жінкам з міомою матки навіть після видалення матки призначати гормональні естраген-гестагенні препарати з метою лікування порушень в менопаузі потрібно дуже обережно, а краще уникати цього.

Що стосується результатів патогістологічного дослідження (ПГД) післяопераційного матеріалу в міометрії, найчастіше визначалися фіброміома з гіалінозом у 13 (16,0%) жінок, у 3 (3,7%) жінок міома поєднувалась з ендометріозом, у 2 (2,5%) жінок визначалась фіброміома, у 1 (1,2%) жінки спостерігався ендометріоз (рис. 6.4). Гіаліноз строми свідчить про хронічні запальні процеси у ділянці міоматозних вузлів.

Прооперовано 19 жінок (23,5%), в ендометрії у 9 жінок (11,1%) спостерігався перехідний ендометрій, у 1 жінки (1,2%), крім того, був хронічний ендометрит, у 3 (3,7%) жінок ендометрій був у фазі секреції, у 3 жінок (3,7%) визначався атрофічний ендометрій, у 1 жінки (1,2%) атрофічний ендометрій, мав кистозні зміни, у 4 жінок (4,9%) була залозисто-кистозна гіперплазія (рис. 6.5).

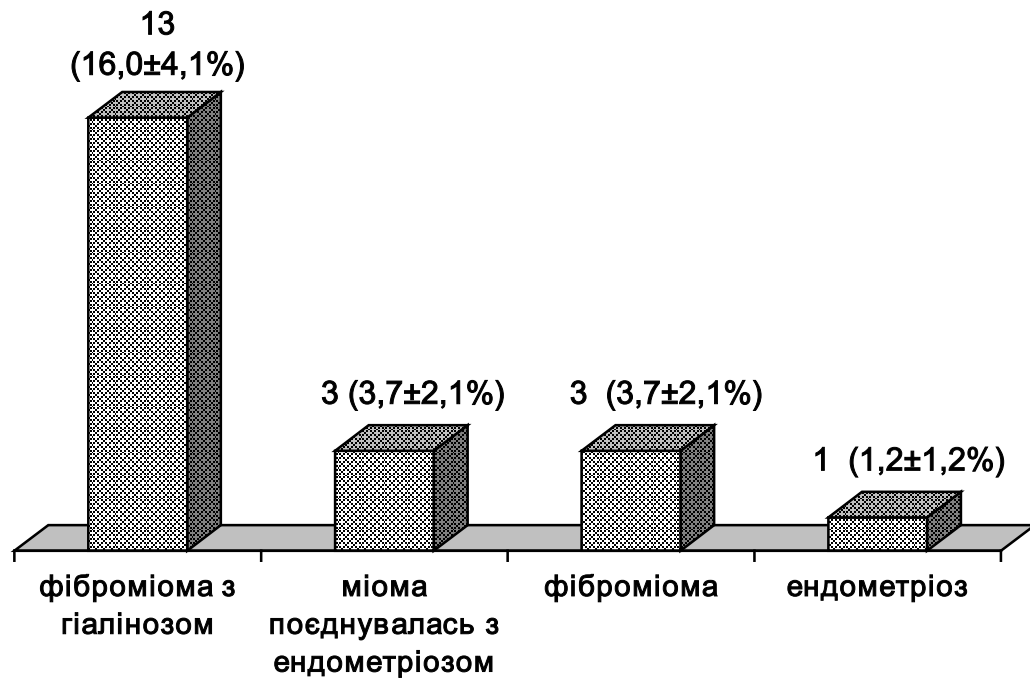


Рис. 6.4. Характеристика стану міометрія у жінок, прооперованих з приводу гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи в перименопаузі (n = 21) (за результатами патогістологічного дослідження (ПГД) післяопераційного матеріалу) по відношенню до загальної кількості досліджених жінок в перименопаузі (n = 81)).

Отже найчастіше у жінок в перименопаузі спостерігався перехідний ендометрій, який характеризується тим, що одночасно спостерігаються ознаки нефункціонуючого ендометрія з ознаками помірно розвинутої залозистої гіперплазії, тієї її форми, яка виникає при тривалій дії слабких концентрацій тільки естрогенних гормонів. Для перехідного ендометрія характерний нерівномірний розподіл залозей та стромі. Деякі залози кистозно розширені, у різних ділянках ендометрія щільність стромі неоднакова. Хронічні запальні процеси спостерігалися і у маткових трубах у вигляді хронічного сальпінгиту, повнокровія, склерозу. У яєчниках спостерігалися фолікулярні кісти чи кісти жовтого тіла, цистаденома, аденофіброма [55, 241].

Отже, одержані нами результати про наявність при ГППРС структурних морфологічних ознак супутнього хронічного запального процесу в ендометрії, міометрії та придатках, що супроводжуються склеротичними процесами.

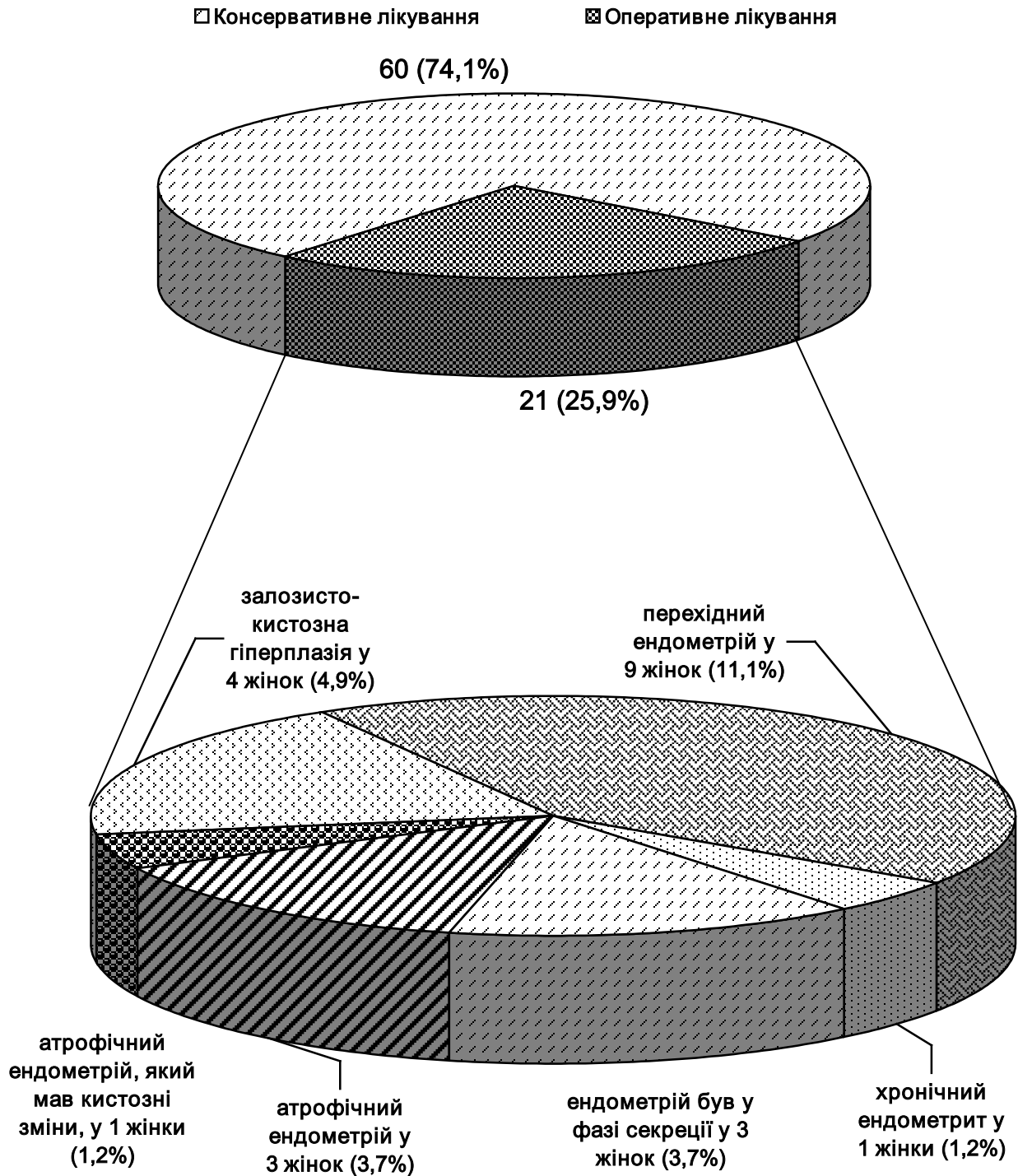


Рис. 6.5. Характеристика ендометрія у жінок, прооперованих з приводу гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи в перименопаузі (n = 21) (за результатами патогістологічного дослідження (ПГД) після-операційного матеріалу) по відношенню до загальної кількості досліджених жінок в перименопаузі (n = 81)).

Це збігається з літературними даними і свідчать про необхідність дослідження у жінок з ГППРО в перименопаузі окрім гормонального гомеостазу, стану імунної системи для того, щоб визначити патогенетично обґрунтовані провідні напрямки профілактики та лікування НВПМ у жінок з ГППРС [179].

Очевидною є необхідність обов'язкового призначення у складі комплексної профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС препаратів з протизапальною та імуномодулюючою дією.

Наявність майже у всіх випадках оперативного лікування ГППРС у жінок в перименопауз морфологічних ознак фолікулярних кіст у яєчниках, які є морфологічним субстратом, який доводить дисгормональні зміни, що формуються внаслідок порушення процесу фолікулогенезу у період перименопаузи, що збігається з літературними даними і супроводжується розвитком стану гіперестрогенії, яка при впливі тривалий час на ендометрій викликає розвиток в ньому гіперпроліферативних процесів [255].

Також морфологічні ознаки розвитку порушення фолікулогенезу, що викликають гіперпроліферативні процеси в ендометрії ми визначили при проведенні аналізу результатів ПГД вишкребу слизової оболонки з порожнини матки у 60 жінок з ГППРС та наявністю НВПМ у періоді перименопаузи, у яких не було показань до оперативного лікування, вони склали групу жінок для дослідження ефективності розроблених заходів профілактики НВПМ. Результати дослідження наведені у таблиці 6.1. Вони також доводять наявність у жінок з ГППРС морфологічних ознак запальних змін в ендометрії.

У 5 жінок не було показань до вишкребу слизової оболонки порожнини матки бо міома матки не супроводжувалась наявністю гіперплазії ендометрія за даними УЗД (М-ЄХО менше 10мм) та симптомами порушення менструального циклу у вигляді гіперполіменореї, тому ми аналізували 55 результатів ПГД.

Найчастіше у 27 жінок (33,3%) спостерігався залозисто-фіброзний поліп ендометрія, у 6 жінок (7,4%) він поєднувався із залозисто-кистозною гіперплазією.

Таблиця 6.1

Морфологічні особливості перебігу пременопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи

Особливості	Кількість жінок, n=60	
	абс.	%
Залозисто-фіброзний поліп ендометрія	27	45Δ
Залозисто-кистозна гіперплазія ендометрія з залозисто-фіброзним поліпом	6	10
Залозиста гіперплазія ендометрія	9	15Δ
Фіброзна тканина	4	6,7
Залозисто-кистозна гіперплазія ендометрія	6	10
Хронічний ендометрит	1	1,7
Ендометрій в фазі десквамация	1	1,7
Ендометрій в фазі секреції	1	1,7
Діагностичний вишкріб не виконувався	5	8,3
Примітка: Δ – вірогідність різниці частоти залозисто-фіброзного поліпа ендометрія та залозистої гіперплазії ендометрія від інших морфологічних змін ендометрія на рівні значущості $p < 0,05$.		

За літературними даними поліп ендометрія свідчить про хронічні запальні процеси в ендометрії [252]. Залозиста гіперплазія ендометрія спостерігалась у 9 жінок (11,1%), а залозисто-кистозна гіперплазія у 6 жінок (7,4%), що доводить розвиток дисгормональних змін в організмі жінок з ГППРС, які свідчать про порушення у них процесу фолікулогенезу у вигляді персистенції або атрезії фолікула [252, 255]. Отже у жінок з ГППРС при проведенні профілактики порушень в менопаузі потрібно застосувати препарати, які усунуть порушення фолікулогенезу та зменшать запальні процеси в ендометрії. Проаналізувавши ці результати можна визначити структуру гістологічних змін ендометрія у жінок з консервативним лікуванням ГППРС в пременопаузі (n=60), яка представлена на

рис. 6.6.

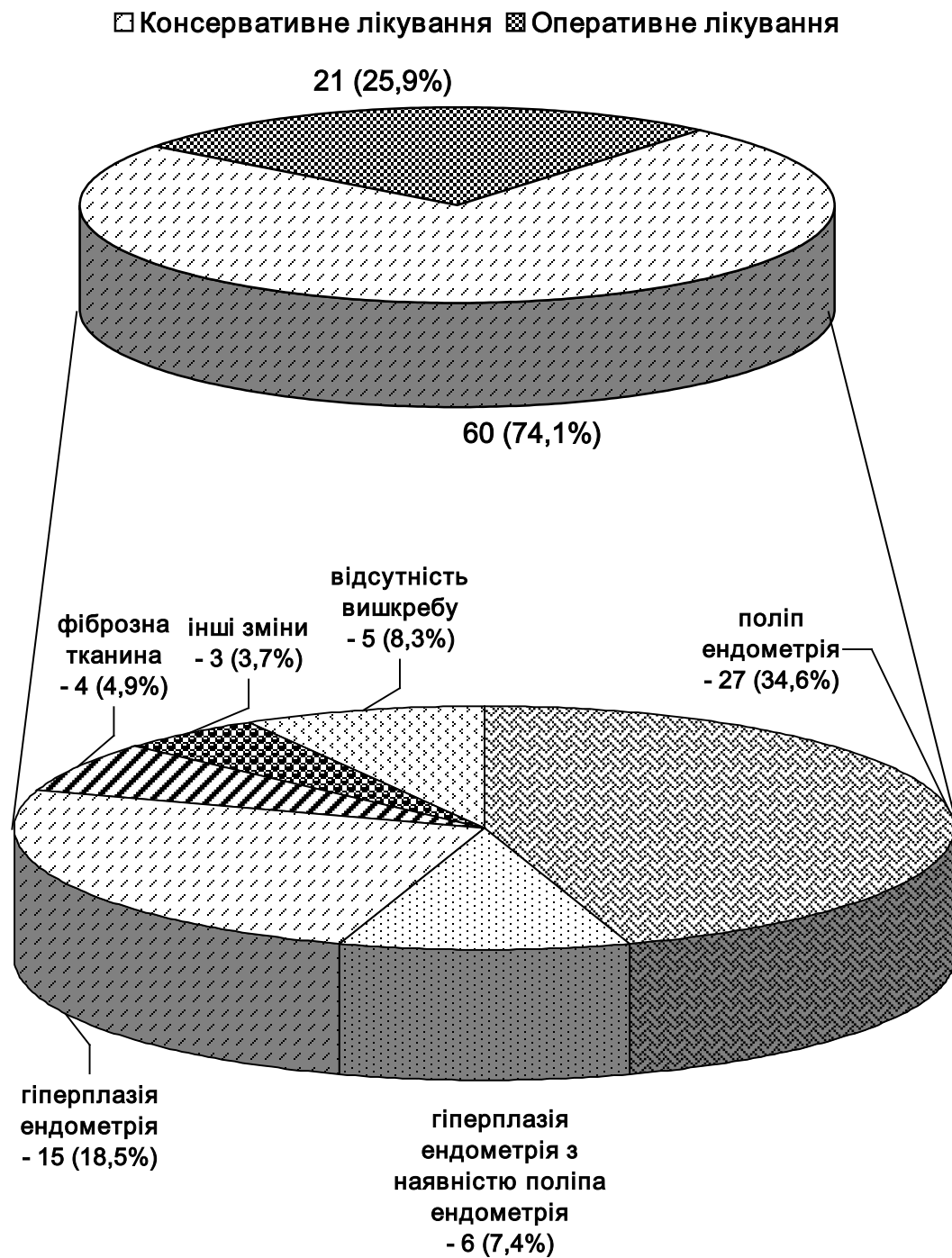


Рис. 6.6. Характеристика стану ендометрія у жінок з консервативним лікуванням гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи в перименопаузі (n =60), (за даними патогістологічного дослідження вишкребу з порожнини матки), по відношенню до загальної кількості досліджених жінок в перименопаузі (n =81)

Отже, найчастіше серед жінок з консервативним лікуванням ГППРС в пременопаузі в ендометрії окрім гіперпроліферативних процесів у 33 (40,7%) жінок, спостерігались хронічні запальні зміни у вигляді поліпа ендометрія самостійно у 27 (34,6%) жінок або у поєднанні з гіперплазією ендометрія у 6 (7,4%) жінок, що потребує обов'язково призначати цим жінкам у складі профілактично-лікувального комплексу препаратів, що мають протизапальну та імуномодулюючу дію. У 15 (18,5%) жінок ми спостерігали морфологічні характеристики тривалого впливу гіперестрогенії у вигляді гіперплазії ендометрія у 9 (11,1%) жінок була залозиста гіперплазія ендометрія, у 6 (7,4%) жінок була залозисто-кистозна гіперплазія ендометрія. Поєднання гіперплазії ендометрія з поліпом ендометрія свідчить про наявність у жінок з ГППРС в період пременопаузи одночасно дисгормональних змін, внаслідок порушення процесу фолікулогенезу та наявності запальних змін в ендометрії. Фібозна тканина спостерігалась у 4 (4,9%) жінок. Інші зміни ендометрія (хронічний ендометрит, ендометрій в фазі секреції та десквамації) спостерігались у 3 (3,7%) жінок, вишкреб слизової оболонки не виконувався у 5 (6,2%) жінок.

Для визначення рівня психологічної дезадаптації в обстежених групах жінок проведено дослідження ступеня особистісної та реактивної тривожності за шкалою Спілбергера (табл. 6.2). Цей метод надає можливість диференційовано оцінити вираженість особистісної та реактивної тривожності та виразити її в балах. Високий рівень особистісної тривожності притаманний людям, що схильні сприймати більшість ситуацій як загрозливі та реагувати на них станом занепокоєння. Показник реактивної тривожності характеризує схильність до появи занепокоєння та напруження як реакції людини на дію стресогенних чинників.

В результаті аналізу отриманих даних у пацієнток з КС незалежно від наявності міоми матки чи гіперплазії ендометрія зазначено високий рівень як особистісної, так і реактивної тривожності з переважанням особистісної. Так, середній показник особистісної реактивності в групі жінок з ЛМ та КС ($69,7 \pm 2,8$), у жінок з ГЕ та КС ($71,5 \pm 3,7$) та у жінок з КС без ЛМ та ГЕ ($76,6 \pm 3,8$) групах був значно вищий, ніж у жінок з ЛМ без КС ($48,5 \pm 2,2$), у жінок з ГЕ без КС ($42,3 \pm 2,7$)

та жінок без ММ, ГЕ та КС ($32,1 \pm 3,1$) ($p < 0,05$). Середні рівні реактивної тривожності у жінок з ЛМ та КС, у жінок з ГЕ та КС та у жінок з КС без ЛМ та ГЕ також перевищували показник у жінок без ЛМ, ГЕ та КС.

Таблиця 6.2

Середні показники рівня тривожності за шкалою Спілбергера в обстежених групах жінок з лейоміомою матки (ЛМ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС), $M \pm m$

Група жінок	n	Тривожність, бали	
		особистісна	реактивна
Жінки з ЛМ та КС	60	$(69,7 \pm 2,8) \Delta \square \odot$	$(56,2 \pm 2,5) \Delta$
Жінки з ЛМ без КС	37	$(48,5 \pm 2,2) \Delta$	$(52,1 \pm 2,4) \Delta$
Жінки з ГЕ та КС	37	$(71,5 \pm 3,7) \Delta \square \odot$	$(50,3 \pm 3,1) \Delta$
Жінки з ГЕ без КС	25	$(42,3 \pm 2,7) \Delta$	$(49,5 \pm 2,3) \Delta$
Жінки з КС без ЛМ та ГЕ	25	$(76,6 \pm 3,8) \Delta \square \odot$	$(65,5 \pm 1,9) \Delta$
Жінки без ЛМ, ГЕ та КС	50	$(32,1 \pm 3,1)$	$(27,7 \pm 2,4)$
Примітки: Δ – різниця вірогідна відносно показника у жінок без КС, ЛМ та ГЕ ($p < 0,05$); $\odot$ - різниця вірогідна відносно показника у жінок з КС без ЛМ та ГЕ ($p < 0,05$); $\square$ - різниця вірогідна відносно показника у жінок з ЛМ без КС ($p < 0,05$); $\odot$ - різниця вірогідна відносно показника у жінок з ГЕ без КС ($p < 0,05$).			

В той же час і у пацієнток з лейоміомою матки без проявів КС та з гіперплазією ендометрія без проявів КС рівень реактивної тривожності був високим і майже не відрізнявся від такого у жінок з ЛМ та КС. 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 наявністю лейоміоми матки без клінічних проявів КС так само як і у жінок з гіперплазією ендометрія без проявів 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 переважанням різних відділів вегетативної регуляції визначено, що переважній більшості здорових жінок без КС, ЛМ та ГЕ (78%) в регуляції ВНС була притаманна ейтонія (табл. 6.3). Вегетативна система пацієнток з клінічними проявами КС в більшості випадків характеризувалась переважанням симпато-адреналової ланки – в 58,3 % у жінок з ЛМ та КС, 62,0% у жінок з ГЕ та КС та в 76% – у 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 пацієнток з переважанням вагоінсулярної ланки серед хворих на лейоміому матки. Так, ваготонія була відмічена у 26,7% жінок з ЛМ та КС та у 27,1% пацієнток – з ЛМ та без КС, тобто у кожній четвертій жінки.

Вегетативна дистонія у жінок за умов наявності КС – як на тлі лейоміоми матки чи гіперплазії ендометрія так і без них характеризується гіперактивністю симпатоадреналової системи поряд із виснаженням вагоінсулярної ланки. При цьому в групах з лейоміомою матки виявлено і досить високий відсоток жінок з переважанням парасимпатичної складової, що може вказувати на виснаження адаптаційного потенціалу в умовах дистресу. Отже, отримані дані свідчать про те, що особливості клініки КС, як за наявності лейоміоми матки чи гіперплазії

ендометрія, так і за умов її відсутності, значною мірою визначаються вегетативними порушеннями: неадекватними реакціями як парасимпатичної, так і в більшій мірі – симпатичної ланок вегетативної нервової системи.

Таблиця 6.3

Розподіл жінок з лейоміомою матки (ЛМ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) обстежених груп за типом регуляції ВНС за даними вегетативного індексу Кердо абс. ч. (%)

Група жінок	n	Стан ВНС		
		симпато- адреналовий	ейтонія	ваго- інсулярний
Жінки з ЛМ та КС	60	35 (58,3) $\Delta \odot \square$	9 (15) ^{а,б,в}	16 (26,7) $\Delta \odot^a$
Жінки з ЛМ без КС	37	11 (29,7) $\Delta \odot$	16 (43,2) ^{а,б}	11 (27,1) $\Delta \odot^a$
Жінки з ГЕ та КС	37	23 (62,2) $\Delta \odot \square -$	6 (16,2)	8 (21,6)
Жінки з ГЕ без КС	25	8 (32) $\Delta \odot$	11 (44)	6 (24)
Жінки з КС без ЛМ та ГЕ	25	19 (76) $\Delta \odot \square -$	2 (8) ^а	4 (16)
Жінки без КС, ЛМ та ГЕ	50	3 (6)	39 (78)	8 (16)
Примітки: Δ – різниця вірогідна відносно показника у жінок без КС, ЛМ та ГЕ ($p < 0,05$); $\odot$ – різниця вірогідна відносно показника у жінок з КС без ЛМ та ГЕ ($p < 0,05$); $\odot \square$ – різниця вірогідна відносно показника у жінок з ГЕ без КС ($p < 0,05$). $\square$ – різниця вірогідна відносно показника у жінок з ЛМ без КС ($p < 0,05$).				

При аналізі якості життя за шкалою SF-36 (табл.6.4) відмічено суттєво нижчі її показники загальні показники у всіх групах з наявністю патології – як при виникненні окремої патології – лейоміоми матки, гіперплазії ендометрія або КС, так і за умов їх поєднання.

Натомість у пацієнок з КС – як за наявності лейоміоми матки чи гіперплазії ендометрія так і за умов їх відсутності, значено нижчі характеристики якості життя як стосовно фізичних відчуттів, так і особливо у відношенні психоемоційних особливостей.

При цьому в групі жінок з ММ та КС виявлено істотно нижчі показники як стосовно больового синдрому ($54,4 \pm 6,09$) в порівнянні із даними у пацієнок з міомою без КС ($77,93 \pm 5,87$), так і щодо психічного здоров'я – відповідно $40,24 \pm 6,88$ проти $71,92 \pm 8,55$, що, в свою чергу відображалось на життєздатності та загальному сприйнятті здоров'я.

На відміну від цього, у хворих на лейоміому матки та у жінок з гіперплазією ендометрія 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, ММ та ГЕ. В групі з КС без ММ та ГЕ також зазначено нижчі середні дані як стосовно фізичної активності, загального сприйняття здоров'я, фізичного обмеження життєдіяльності, так і щодо психічного здоров'я, життєздатності, соціальної активності, ролі емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності, тобто прояви. 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 лейоміоми матки чи гіперплазії ендометрія.

Отже у жінок з ГППРС при проведенні профілактики порушень в менопаузі потрібно застосувати препарати, які усунуть порушення фолікулогенезу та зменшать запальні процеси в ендометрії, будуть нормалізувати стан вегетативної нервової системи та зменшувати рівень тривожності, щоб покращати якість життя.

Очевидною є необхідність обов'язкового призначення у складі комплексної профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС препаратів з протизапальною та імуномодуючою дією.

Таблиця 6.4

Середні показники шкали «якості життя» SF 36 у обстежених жінок, $M \pm m$

Субсфери шкал	Групи дослідження					
	жінки з ММ та КС (n=60)	жінки з ММ без КС(n=37)	жінки з ГЕ та КС(n=37)	жінки з ГЕ без КС(n=25)	жінки з КС без ММ та ГЕ (n=25)	жінки без КС, ММ та ГЕ (n=50)
PF – фізична активність	51,2±4,5 Δ	68,3±9,4 Δ	58,3±5,2 Δ	61,2 ±7,3 Δ	65,8±8,4 Δ	97,2±9,1
RP – роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності	41,3±7,1 Δ	46,3±8,5 Δ	49,3±7,8 Δ	51,2±7,8 Δ	56,4±9,2 Δ	92,6±8,5
BP – фізичний біль	53,4±6,1 Δ○☼	78,2±5,9	68,3±6,5 Δ	72,3±7,4	90,5±6,6	95,3±10,3
GH – загальне сприйняття здоров'я	32,5±5,3Δ☼□	73,6±7,1○ ^б	38,3±5,4 Δ☼□	76,3±7,4○	45,3±6,5Δ☼□	89,7±8,3
VT – життєздатність	38,8±7,2Δ□	81,5±6,8○	42,5±6,7 Δ□	85,6±7,5○	46,1±9,33 ^а Δ□	98,1±8,6
SF – соціальна активність	33,4±7,5 Δ□☼	74,6±8,29	40,3±6,8 Δ☼□	79,3±9,1	53,5±7,5Δ☼□	82,7±9,4
RE – роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності	30,8±9,3Δ□☼	85,7±6,26	42,7±8,3□ ☼	81,7±7,9○	50,4±7,8□Δ☼ ^а	87,2±10,5
MN – психічне здоров'я	41,2±6,8 Δ□☼	72,3±8,5○	45,4±6,3 Δ☼□	78,3±7,4○	49,2±8,5 Δ□☼	90,3±6,6
Всього	322,6±26,4 Δ○ □☼□	580,5±21,9 Δ○ ^{а,б}	385,1±23,2 Δ☼□	585,9±20,9 Δ○	457,2±19,9 Δ ☼□ ^а	733,1±18,5

Примітки:

Δ – різниця вірогідна відносно показника у жінок без клімактеричного синдрому (КС), ММ та ГЕ ($p < 0,05$);

○- різниця вірогідна відносно показника у жінок з КС без міоми матки (ММ) та гіперплазії ендометрія (ГЕ) ($p < 0,05$);

☼ - різниця вірогідна відносно показника у жінок з ГЕ без КС ($p < 0,05$).

□ - різниця вірогідна відносно показника у жінок з ММ без КС ($p < 0,05$).

Резюме.

Отже, одержані нами результати про наявність при ГППРС структурних морфологічних ознак супутнього хронічного запального процесу в ендометрії, міометрії та придатках свідчать про необхідність дослідження у жінок з ГППРО в пременопаузі стану імунної системи для того, щоб визначити патогенетично обгрунтовані провідні напрямки профілактики та лікування НВПІМ у жінок з ГППРС. Наявність майже у всіх випадках оперативного лікування ГППРС у жінок в пременопауз морфологічних ознак фолікулярних кіст у яєчниках, які є морфологічним субстратом, який доводить дисгормональні зміни, що формуються внаслідок порушення процесу фолікулогенезу у період пременопаузи, що співпадає з літературними даними і супроводжується розвитком стану гіперестрогенії, яка при впливі тривалий час на ендометрій викликає розвиток в ньому гіперпроліферативних процесів [255].

Також морфологічні ознаки розвитку порушення фолікулогенезу, що викликають гіперпроліферативні процеси в ендометрії ми визначили при проведенні аналізу результатів ПГД вишкребу слизової оболонки з порожнини матки у жінок з ГППРС та наявністю НВПІМ у періоді пременопаузи, у вигляді гіперплазії ендометрія та поліпа ендометрі

Отримані дані свідчать про високий фоновий рівень тривожності – як особистісної, так і реактивної, як передумови виникнення клімактеричних провів.

Вегетативна дистонія у жінок за умов наявності КС – як на тлі лейоміоми матки чи гіперплазії ендометрія так і без них характеризується гіперактивністю симпатoadреналової системи поряд із виснаженням вагоінсулярної ланки. При цьому в групах з лейоміомою матки виявлено і досить високий відсоток жінок з переважанням парасимпатичної складової, що може вказувати на виснаження адаптаційного потенціалу в умовах дистресу. Отже, отримані дані свідчать про те, що особливості клініки КС як за наявності лейоміоми матки, так і за умов її відсутності, значною мірою визначаються вегетативними порушеннями: неадекватними реакціями як парасимпатичної, так і в більшій мірі – симпатичної ланок вегетативної нервової системи.

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 лейоміоми матки чи гіперплазії ендометрія.

Тому, щоб визначити патогенетичні передумови розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі і обґрунтувати провідні напрямки впливу при проведенні профілактичних заходів для попередження їх розвитку у жінок з ГППРС, ми вирішили дослідити показники гормонального гомеостазу, стану імунної та адаптаційної системи у 60 жінок з ГППРС у період пременопаузи, Це стало змістом наступних підрозділів.

6.2. Гормональний гомеостаз у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в менопаузі

Підвищити ефективність профілактики нейровегетативних та психоемоційних порушень у менопаузі (НВПМ) у жінок з ГППРС, на наш погляд, можливо тільки, якщо впливати на їх патогенез на рівні розладу регуляторних міжгормональних зв'язків, які передують менопаузі і виступають підґрунтям для наступних порушень в менопаузі.

Тому одним із завдань дослідження було вивчити деякі показники гормонального гомеостазу у 184 жінок з ГППРС в період пременопаузи, щоб встановити патогенетичні напрямки впливу профілактичних заходів.

Результати дослідження стану гормонального гомеостазу в період пременопаузи у 60 жінок з міомою матки (ММ) при наявності у них порушень менструального циклу (МЦ) та розвитку симптомів нейровегетативних та психоемоційних порушень, тобто клімактеричного синдрому (КС), у 37 жінок з наявністю ММ та без КС, у 37 жінок з гіперплазією ендометрія (ГЕ) та наявністю симптомів КС, у 25 жінок з ГЕ та без симптомів КС, у 25 жінок з симптомами КС та без ознак ММ та ГЕ у порівнянні з 50 жінками без ММ, ГЕ та КС контрольної групи наведені у таблиці 6.5 [42].

При аналізі одержаних результатів звертає увагу підвищення показників рівня досліджених гормонів адаптаційної системи у жінок з ГППРС (міомою матки з клімактеричним синдромом та без КС, з гіперплазією ендометрія з КС) та у жінок з КС без ММ та ГЕ в перименопаузі у порівнянні з жінками тієї ж вікової категорії без ММ, ГЕ та КС. Рівень інсуліну у жінок з ММ та КС ($n=60$) підвищений на 31%, а жінок з ММ без КС ($n=37$) на 28%, у жінок з ГЕ з КС ($n=37$) на 20%, у жінок з КС без ММ та ГЕ ($n=25$) на 17% ($p<0,05$). Рівень кортизолу у жінок з ММ та КС підвищений на 39%, а жінок з ММ без КС на 20%. Це свідчить про напруженість роботи ваго-інсулярної та адено-кортикотропної адаптаційних систем у жінок з клімактеричним синдромом особливо при наявності міоми матки чи гіперплазії ендометрія в період перименопаузи.

Очевидно, це може привести до виснаження цих адаптаційних систем ще до моменту розвитку менопаузи і знизити компенсаторно-приспосувальні можливості організму жінок з ГППРС пристосовуватися до наступного дефіциту статевих гормонів (естрогенів, гестагенів, андрогенів). Бо останнім часом вважається що для менопаузи властивим являється дефіцит не лише естрогенів, а також інших статевих гормонів: гестагенів, андрогенів [179].

Враховуючі той факт, що дослідження рівня гормонів проводилось у період менструальної кровотечі, необхідно зробити висновок, що у жінок з ГППРС (міомою матки та гіперплазією ендометрія) ще у перименопаузі відбувається підвищення базового рівня гонадотропних гормонів. У жінок з ММ та КС рівень ФСГ підвищений на 50,7%, а у жінок з ГЕ та КС на 41%, у жінок з КС без ММ та ГЕ на 34% у порівнянні з жінками без ММ, ГЕ та КС, Рівень ЛГ у жінок з ММ та КС підвищений у 3,08 рази, у жінок з ГЕ та КС у 2,4 рази, у жінок з КС без ГЕ та ММ у 2,1 рази порівняно з жінками без ММ, ГЕ та КС ($p<0,05$). Це пояснює наявність НВППМ у жінок з міомою матки та гіперплазією ендометрія ще у період перименопаузи навіть при збереженні менструальної функції.

Таблиця 6.5

Стан гормонального гомеостазу у жінок з міомою матки (ММ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) у жінок в перименопаузі (M±m)

Показники	Групи дослідження					
	Жінки з ММ та КС n=60	Жінки з ММ без КС n=37	Жінки з ГЕ та КС n=37	Жінки з ГЕ без КС n=25	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=25	Жінки без КС, ММ 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 (Е2), 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)Δ	(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)
Примітка: Δ – різниця показників у жінок з ММ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ○ - різниця показників у жінок з ММ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ♦ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ♥ вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. □ – різниця показників у жінок з КС без ММ, ГЕ та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05.						

Це свідчить про те, що підтримка менструальної функції потребує більшої гонадотропної стимуляції яєчників, ніж у жінок з КС без ГППРС. За механізмом прямого зв'язку це зумовлює підвищення рівня продукції і статевих гормонів у жінок з ГППРС в період пременопаузи порівняно із здоровими жінками без КС, ММ та ГЕ. Так рівень естрадіолу у жінок з ММ та КС підвищений на 47%, у жінок з ГЕ та КС підвищений на 35%, у жінок з ГЕ без КС на 22%. Рівень, прогестерону підвищений у жінок ММ та КС на 47%, у жінок з ГЕ та КС на 38%, у жінок з КС без ММ та ГЕ на 27% порівняно з жінками без КС, ММ та ГЕ ($p < 0,05$) [42]. Це пояснюється тим, що для підтримки циклічних змін в ендометрії у жінок з ГППРС потрібний більший рівень статевих гормонів ніж у здорових жінок, що, свідчить про зниження кількості і чутливості рецепторного апарату ендометрію у цієї категорії жінок, це пов'язано з наявністю за результатами нашого дослідження (п.6.1) в ендометрії у жінок з ГППРС осередків хронічного запального процесу, який призводить до атрофії рецепторного апарату ендометрія. Цим пояснюється наявність у жінок з ГППРС тривалих і рясних менструацій, бо навіть цей високий рівень гормонів естрогенів не забезпечує вчасний початок регенерації ендометрія, припинення кровотечі і початок нового менструального циклу. Гіперпродукція статевих гормонів пояснюється наявністю персистенції фолікулів чи жовтого тіла, які властиві пременопаузі, що зумовлено підвищеним рівнем пролактину у жінок з ММ та КС на 47%, у жінок з ММ без КС на 35%, у жінок з ГЕ з КС на 29% порівняно зі здоровими жінками без КС, ММ та ГЕ ($p < 0,05$). Пролактин блокує в яєчниках рецептори гонадотропних гормонів, робить їх не чутливими до ЛГ, спричиняє ановуляцію і неконтрольовану гормонами гіпофіза гіперестрагенію [42]. Таким чином, замикається патологічне коло, яке при наявності високого рівня статевих гормонів, зокрема естрогенів, які підтримують гіперпроліферативні процеси в ендометрії та міометрії при зниженні до них чутливості рецепторів у гіпоталамо-гіпофізарній системі сприяє високим рівням продукції гонадотропних гормонів, що підвищує продукцію естрогенів і зумовлює розвиток нейровегетативних та психоемоційних порушень ще у період пременопаузи, це навантажує адаптаційні системи організму, про що свідчить

збільшений рівень кортизолу та інсуліну, і зумовлює їх виснаження ще до розвитку менопаузи. Ці дисгормональні процеси потребують корекції ще до моменту їх розвитку, що доводить необхідність замісної гормональної профілактики НВППМ у період пременопаузи тому, що саме в цей час формуються патогенетичні кола гормональних розладів, які виступають передумовами подальших нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі. Дані про взаємозв'язок стану ендокринної та імунної системи, у жінок з міомою матки та гіперплазією ендометрію що існують на сьогодні за даними літератури диктують необхідність оцінити гіперпластичні зміни ендометрію з імунологічних позицій [230]. Це необхідно, якщо врахувати літературні дані про те, що зміни в імунній системі збільшують важкість перебігу НВППМ [302].

Резюме.

Звертає увагу підвищення показників рівня усіх гормонів адаптаційної системи у жінок з ГППРС (міома матки та гіперплазія ендометрію) в пременопаузі у порівнянні з жінками тієї ж вікової категорії без КС, ММ та ГЕ. Рівень інсуліну у жінок з ММ та КС (n=60) підвищений на 31%, а жінок з ММ без КС (n=37) на 28%, у жінок з ГЕ з КС (n=37) на 20%, у жінок з КС без ММ та ГЕ (n=25) на 17% ($p<0,05$). Рівень кортизолу у жінок з ММ та КС підвищен на 39%, а жінок з ММ без КС на 20%. Це свідчить про напруженість роботи ваго-інсулярної та аденокортикоїдної адаптаційних систем у цієї категорії жінок в період пременопаузи. Очевидно, це може привести до виснаження цих адаптаційних систем ще до моменту розвитку менопаузи і знизити компенсаторно-приспосувальні можливості організму жінок з ГППРС пристосовуватися до наступного дефіциту статевих гормонів (естрогенів, гестагенів, андрогенів).

У жінок з ГППРС ще у пременопаузі відбувається підвищення базового рівня гонадотропних гормонів. У жінок з ММ та КС рівень ФСГ підвищений на 50,7%, а у жінок з ГЕ та КС на 41%, у жінок з КС без ММ та ГЕ на 34% у порівнянні з жінками без ММ, ГЕ та КС. Рівень ЛГ у жінок з ММ та КС підвищений у 3,08 рази, у жінок з ГЕ та КС у 2,4 рази, у жінок з КС без ГЕ та ММ

у 2,1 рази порівняно з жінками без ММ, ГЕ та КС ($p < 0,05$). 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 у жінок з ММ та КС підвищений на 47%, у жінок з ГЕ та КС підвищений на 35%, у жінок з ГЕ без КС на 22%. Рівень, прогестерону підвищений у жінок ММ та КС на 47%, у жінок з ГЕ та КС на 38%, у жінок з КС без ММ та ГЕ на 27% порівняно з жінками без КС, ММ та ГЕ ($p < 0,05$).

Гіперпродукція статевих гормонів пояснюється наявністю пресистенції фолікулів чи жовтого тіла, які властиві пременопаузі, зумовлено підвищеним рівнем пролактину у жінок з ММ та КС на 47%, у жінок з ММ без КС на 35%, у жінок з ГЕ та КС на 29% порівняно зі здоровими жінками без КС, ММ та ГЕ. ($p < 0,05$). Пролактин блокує в яєчниках рецептори гонадотропних гормонів, робить їх не чутливими до ЛГ, спричиняє ановуляцію і неконтрольовану гормонами гіпофіза гіперестрагенію.

Таким чином, замикається патологічне коло, яке при наявності високого рівня статевих гормонів, зокрема естрогенів, які підтримують гіперпроліферативні процеси в ендометрії та міометрії при зниженні до них чутливості рецепторів у гіпоталамо-гіпофізарній системі сприяє високим рівням продукції гонадотропних гормонів, що підвищує продукцію естрогенів і зумовлює розвиток нейровегетативних та психоемоційних порушень ще у період пременопаузи, це навантажує адаптаційні системи організму, про що свідчить збільшений рівень кортизолу та інсуліну, і зумовлює їх виснаження ще до розвитку менопаузи. Ці дисгормональні процеси потребують корекції ще до моменту їх розвитку, що доводить необхідність замісної гормональної профілактики НВПМ у період пременопаузи. тому що саме в цей час формуються патогенетичні кола гормональних розладів, які виступають передумовами подальших

нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі.

6.3. Показники імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в пременопаузі

Деякі автори вважають, що зміни в імунореактивності і процесах імунорегуляції організму виступають тригерами розвитку патологічного перебігу перименопаузального періоду [302]. Тому для того, щоб визначити передумови розвитку НВПМ у жінок з ГППРС, ми вирішили дослідити деякі показники імунної системи.

У літературі стосовно стану імунітету в пременопаузі при міомі матки ми зустріли суперечливі дані. За даними одних авторів при патології матки, яка розвинулась на фоні ановуляторного циклу, і відносній гіперестрогенії спостерігаються зміни імунного стану, які характеризуються зрушенням у бік переваги Т-супресорів. Якщо міома розвивається на фоні двофазового менструального циклу в пременопаузі спостерігається зниження концентрації імуноглобулінів класу G та підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів. За спостереженнями інших авторів у хворих з міомою матки як із супутньою гіперестрогенією, так і без неї визначається пригнічення як клітинного, так і гуморального імунітету, особливо значне зниження показників спостерігається у хворих із швидким ростом міоми матки, що поєднується із супутніми гіперпластичними процесами ендометрія, хронічними запальними процесами придатків матки, хронічною постгеморагічною анемією та екстрагенітальною патологією [53].

Ми одержали протилежні результати, наведені у таблиці 6.6, що свідчать про напруження гуморальної ланки імунітету [45].

У жінок дослідженої групи із наявністю ГППРС в період пременопаузи у порівнянні з показниками у здорових жінок спостерігається підвищення рівня Ig A у жінок з ММ та КС на 38%, у жінок з ГЕ та КС на 22% ($p < 0,05$), у жінок лише з ММ, ГЕ без КС і у жінок з КС без ММ та КС не спостерігалась вірогідна різниця показника порівнянно з жінками без ММ, ГЕ та КС. Рівень Ig G підвищений на 21%

лише у жінок зММ та КС. Рівень Ig M знижений у жінок з ММ та КС на 37%, у жінок з ММ без КС на 34%, у жінок з ГЕ та КС на 28%, у жінок з ГЕ без КС на 22% ($p<0,05$) (табл. 6.6). Це пов'язано з тим, що ми проводили дослідження у жінок з міомою матки, розміри якої не перевищували 9-10 тижнів вагітності, отже компенсаторні можливості імунної системи були ще не виснажені, тому що середня тривалість захворювання складала 3-4 роки, а наявність поряд з гіперпластичними процесами ендометрія морфологічних ознак хронічного запалення в ендометрії постійно підтримує діяльність гуморальної ланки імунітету у напрузі, що врешті-решт призводить до виснаження компенсаторних можливостей гуморальної ланки імунітету (вірогідне зниження рівня Ig M). Розвиток імунодефіцитного стану, ускладнить перебіг основного захворювання і викличе розвиток порушень в період менопауз. Тому, на нашу думку, жінкам з ГППРС в період перименопаузи необхідно проводити імунокорегуючу терапію як для лікування основного захворювання, так і для профілактики порушень в менопаузі.

Гуморальна природа регуляції імунних реакцій організму у наш час добре вивчена. Регуляція імунної реакції ендogenousними імуномодуляторами здійснюється в усіх її ланках: розмноження і диференціація попередників імунокомпетентних клітин, представлення антигена, проліферація антиген-сенсебілізованих лімфоцитів, диференціація В-лімфоцитів у продуценти імуноглобулінів, а Т-лімфоцитів і макрофагів – у цитотоксичні клітини.

Ендогенні імуномодулятори є не тільки регуляторами імунних реакцій, але і ключовими факторами, що ініціюють запальну реакцію й гострофазову відповідь організму, беруть участь в елімінації пухлинних клітин, модифікують функціональний стан нервової та ендокринної системи. Імунорегуляторні, медіаторні, про- та протизапальні властивості інтерлейкінів не вичерпують спектр їх дії. За межами імунної системи ці гормоноподібні молекули впливають на життєво важливі функції нелімфоїдних клітин, беруть участь у міжсистемних зв'язках. Такі ендогенні імуномодулятори, як інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-2 (ІЛ-2), фактор некрозу пухлини (ФНП) беруть активну участь у проліферативних процесах матки [229, 230].

Таблиця 6.6

Показники гуморального імунітету у жінок з міомою матки (ММ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) у жінок в перименопаузі(М±m)

Показники	Групи дослідження					
	Жінки з ММ та КС n=60	Жінки з ММ без КС n=37	Жінки з ГЕ та КС n=37	Жінки з ГЕ без КС n=25	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=25	Жінки без ММ, 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)♥	(1,5±0,02)	(1,8±0,03)
Примітка: * - різниця показників у жінок з ММ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ○ - різниця показників у жінок з ММ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ♦ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ♥ - вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05.						

ІЛ-1 бере участь у регуляції гемопоезу в нормі й при патології, у підтримці гомеостазу кісткової тканини, розпаді м'язів, деградації хряща, пухлинному рості, забезпеченні сну. Важливим біологічним призначенням ІЛ-1 є проведення інформації між системою імунітету й центральною нервовою системою.

ІЛ-1 продуктується переважно активними макрофагами, хоча крім макрофагів його можуть виробляти і інші типи клітин – нормальні і трансформовані лімфоцити. Основними клітинними мішенями, що сприймають ІЛ-1 є Т-клітини, В-клітини, макрофаги та інші клітини на поверхні яких виявлено рецептори до цього цитокіну. У нормі існує система регуляції продукції ІЛ-1, що складається зі стимуляторів й інгібіторів. Порушення рівноваги між ними характеризує патологію, і при різних захворюваннях рівень ІЛ-1 може виявитися підвищеним.

Продукція ІЛ-2 здійснюється лімфоцитами периферійної крові, кісткового мозку, лімфатичних вузлів, перитонеального ексудату, тимуса, селезінки, мигдаликів і грудного протоку, стимульованими до проліферації антигенами. Цей цитокін також грає винятково важливу роль у реалізації механізмів імунної відповіді, забезпечуючи Т-залежну секрецію Іg М, Іg G, Іg Е. Ендогенний ІЛ-2 є основним медіатором індукції гамма-інтерферону. Крім участі ІЛ-2 у диференціації та проліферації Т-лімфоцитів, він бере участь у реалізації механізмів протипухлинного захисту.

Фактор некрозу пухлини (ФНП) являє собою цитокін із яскраво вираженою плейотропією дії, залучений як в ефекторну, так і в регуляторну ланку імунологічної реактивності. У нормі продукція ФНП знаходиться на низькому рівні, що забезпечує лише фізіологічне значення сигналів прямого і зворотного зв'язку в цитокіновій мережі, підтримку спокою в нормальній регуляції імунної системи. Речовини, що стимулюють синтез і продукцію ФНП (ендогенні продукти, внутрішні регулятори) у різних ситуаціях виступають як тригери, або як прямі індуктори синтезу, або як індуктори експресії рецепторів. Вони часто діють у комплексі один з одним. До них належать ІЛ-1, ІЛ-2, інтерферон, імунні комплекси. Протипухлинний ефект – основна якість ФНП, що виявляється

стосовно більшості пухлинних ліній клітин і реалізується в процесі цитолізу. В останні роки зростає інтерес до збалансованого відмирання клітин, що одержало назву апоптоз. Апоптоз – це фізіологічна альтернатива проліферації клітин, він елімінує їх, забезпечуючи рівновагу між цими різноспрямованими процесами. Порушення цієї рівноваги може призводити до посилення процесів проліферації і у такий спосіб сприяти бластомотозу. Дослідження останніх років показали, що патогенез багатьох хвороб людини пов'язаний із нездатністю клітин піддаватися апоптозу. Як фізіологічні інгібітори апоптозу вивчені інтерлейкін-2, фізіологічні індуктори апоптозу – інтерлейкін – 1 і фактор некрозу пухлини.

Відома роль ендогенних імуномодуляторів – інтерлейкінів та фактору некрозу пухлини у патогенезі доброякісних пухлин матки: міоми та ендометріозу. Спостерігається синергічне підвищення ІЛ-1, ІЛ-2 та фактору некрозу пухлини, яке відбиває, як механізми розвитку пухлини, так і захисні реакції організму, і свідчать про стан “імунного стресу” у жінок з доброякісними пухлинами матки [230].

З огляду на це ми вирішили дослідити роль ендогенних імуномодуляторів ІЛ-1, ІЛ-2 та фактору некрозу пухлини у жінок з ГППРС (міомою матки у поєднанні з гіперплазією ендометрія) у розвитку нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в період пременопаузи та визначити патогенетично обґрунтовані напрямки проведення профілактичних заходів.

Результати дослідження показників імунної системи у жінок з ГППРС в період пременопаузи наведені у таблиці 6.7 [45].

У жінок з ГППРС в період пременопаузи порівняно із здоровими жінками без КС, ММ та ГЕ спостерігається підвищення рівня ІЛ-1 у жінок з ММ та КС у 2,6 рази, у жінок з ММ без КС у 2 рази, у жінок з ГЕ та КС у 1,8 рази, у жінок з ГЕ без КС у 1,4 рази, у жінок з КС без ММ, ГЕ у 1,4 рази ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-2 підвищений у жінок з ММ та КС у 2, 6 рази, у жінок з ММ без КС у 1,9 рази, у жінок з ГЕ та КС у 2 рази. у жінок з ГЕ без КС у 1,5 рази, у жінок з КС без ММ. та ГЕ. у 1,5 рази. Рівень ФНП підвищений у жінок з ММ та КС на 47%, у жінок з ММ без КС на 32%, у жінок з ГЕ та КС на 28%, у жінок з ГЕ без КС на 24%, у жінок з КС без ММ, та ГЕ на 22%. порівнянно з жінками без КС, ММ та ГЕ ($p < 0,05$) [45].

Таблиця 6.7

Показники продукції цитокінів у жінок з міомою матки (ММ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) в перименопаузі (М±m)

Показники	Групи дослідження					
	Жінки з ММ та КС n=60	Жінки з ММ без КС n=37	Жінки з ГЕ та КС n=37	Жінки з ГЕ без КС n=25	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=25	Жінки без КС, ММ, ГЕ n=50
Інтерлейкін-1 пг/мл	(12,4±0,2)*	(9, ±40,3) ○	(8,7±0,3) ◆	(6,6±0,5) ♥	(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) ♥	(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) ♥	(17,8±1,3) □	(13,9±1,8)
Примітка: * - різниця показників у жінок з ММ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ○ - різниця показників у жінок з ММ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ◆ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. Δ - вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. □— різниця показників у жінок з КС без ММ, ГЕ та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05.						

Таке збільшення рівня ІЛ-2, очевидно, сприяє напруженню імунної системи, збільшенню кількості антигенспецифічних цитотоксичних клітин, що викликають регресію пухлини. При цьому цитотоксичні Т-лімфоцити набувають спроможності розпізнавати нові антигени пухлинних клітин матки.

Сінергізм у підвищенні ІЛ-1, ІЛ-2 та ФНП при міомі матки та гіперплазії ендометрію відбиває як механізми розвитку патології, так і захисні реакції організму. ІЛ-1 завдяки своїй здатності до стимуляції експресії генів рилізінг-факторів може впливати на центральні біологічні механізми гомеостазу організму шляхом підвищення рівня кортикотропін-рилізінг-фактора, який збільшує продукцію адренотропного гормону та гонадотропних гормонів ФСГ та ЛГ, що викликає розвиток симптомів нейровегетативних та психоемоційних порушень ще у період пременопаузи. Вивільнення гіпоталамічних моноамінів та нейропептидів під впливом значних концентрацій ендogenous ІЛ-1 може стати причиною порушень у гонадотропних та статевих гормонах. Саме підвищення продукції ФСГ та ЛГ викличе гіперестрогенію яка є однією з ланок патогенезу розвитку гіперпластичних процесів матки, високий рівень гона У той же час підвищені концентрації ІЛ-1 та ФНП можуть спричинити протипухлинний ефект. У цьому аспекті важливу роль відіграє здатність цитокінів впливати на клітинний апоптоз. З одного боку, це фізіологічна реакція, заснована на різноманітності механізмів цитакінів, і спроба запустити програму апоптозу, а з іншого – ця реакція не тільки не бажана, але й небезпечна, тому що порушується баланс між контролем і безконтрольністю, користю і шкідливістю імунних відповідей. Надлишок цитокінів це вирішальний фактор у підтримці і посиленні патологічних процесів: хронічного запалення, проліферації.

Існують дослідження, що доводять – розвиток патологічного варіанту пременопаузи тісно асоційований з перебудовою в імунній системі. Характерним є активація Т-лімфоцитів, порушення балансу імунорегулюючих клітин, збільшення серед лімфоцитів кількості клітин із супресорними і цитотоксичними властивостями, а також продуцентів прозапальних цитокінів [302].

Отже у жінок з ГППРС в період пременопаузи формуються передумови для

розвитку порушень в менопаузі у вигляді змін в імунореактивності і процесах імунорегуляції організму, які, без сумніву, потребують корекції.

Це дало підстави нам розробити патогенетично обґрунтований метод профілактики порушень в менопаузі з використанням замісної гормональної профілактики та імуномодуючої терапією і дослідити його ефективність. Це стало метою наступного розділу.

Резюме.

У жінок досліджених груп із наявністю ГППРС в період пременопаузи у порівнянні з показниками у здорових жінок спостерігається підвищення рівня Ig A у жінок з ММ та КС на 38%, у жінок з ГЕ та КС на 22% ($p < 0,05$), у жінок лише з ММ, ГЕ без КС і у жінок з КС без ММ та КС не спостерігалась вірогідна різниця показника порівнянно з жінками без ММ, ГЕ та КС. Рівень Ig G підвищений на 21% лише у жінок з ММ та КС., Рівень Ig M знижений у жінок з ММ та КС на 37%, у жінок з ММ без КС на 34%, у жінок з ГЕ та КС на 28%, у жінок з ГЕ без КС на 22% ($p < 0,05$). Це пов'язано з тим, що наявність поряд з гіперпластичними процесами ендометрія морфологічних ознак хронічного запалення в ендометрії постійно підтримує діяльність гуморальної ланки імунітету у напрузі, що врешті-решт призведе до виснаження її компенсаторних можливостей і розвитку імунодефіцитного стану, який ускладнить перебіг захворювання і викличе розвиток порушень в період менопаузи. Тому на нашу думку жінкам з ГППРС в період перименопаузи необхідно проводити імунокорегуючу терапію як для лікування основного захворювання, так і для профілактики порушень в менопаузі.

У жінок з ГППРС в період пременопаузи порівняно із здоровими жінками спостерігається підвищення рівня ІЛ-1 у жінок з ММ та КС у 2,6 рази, у жінок з ММ без КС у 2 рази, у жінок з ГЕ та КС у 1,8 рази, у жінок з ГЕ без КС у 1,4 рази, у жінок з КС без ММ, ГЕ у 1,4 рази ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-2 підвищений у жінок з ММ та КС у 2,6 рази, у жінок з ММ без КС у 1,9 рази, у жінок з ГЕ та КС у 2 рази, у жінок з ГЕ без КС у 1,5 рази, у жінок з КС без ММ та ГЕ у 1,5 рази. Рівень ФНП підвищений у жінок з ММ та КС на 47%, у жінок з ММ без КС на 32%, у жінок з ГЕ та КС на 28%, у жінок з ГЕ без КС на 24%, у жінок з КС без

ММ, та ГЕ на 22%. порівнянно з жінками без КС, ММ та ГЕ ($p < 0,05$).

ІЛ-1 завдяки своїй здатності до стимуляції експресії генів рилізінг-факторів може впливати на центральні біологічні механізми гомеостазу організму шляхом підвищення рівня кортикотропін-рилізінг-фактора, який збільшує продукцію адренотропного гормону та гонадотропних гормонів ФСГ та ЛГ, що викликає розвиток симптомів нейровегетативних та психоемоційних порушень ще у період пременопаузи.

Підвищені концентрації ІЛ-2 та ФНП можуть спричинити протипухлинний ефект. У цьому аспекті важливу роль відіграє здатність цитокінів впливати на клітинний апоптоз. З одного боку, це фізіологічна реакція, заснована на різноманітності механізмів цитакінів, і спроба запустити програму апоптозу, а з іншого – ця реакція не тільки не бажана, але й небезпечна, тому що порушується баланс між контролем і безконтрольністю, користю і шкідливістю імунних відповідей. Надлишок цитокінів - це вирішальний фактор у підтримці і посиленні патологічних процесів: хронічного запалення, проліферації.

Отже, у жінок з ГППРС в період пременопаузи формуються передумови для розвитку порушень в менопаузі у вигляді змін в імунореактивності і процесах імунорегуляції організму, які, без сумніву, потребують корекції.

Це дало підстави нам розробити патогенетично обґрунтований метод профілактики порушень в менопаузі з використанням замісної гормональної профілактики та імуномодуючою терапією і дослідити його ефективність.

Перелік використаних джерел:

1. Чурилов АВ, Бутина ЛИ, 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*).
2. 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*).
3. Бутіна ЛІ. Профілактика порушень у менопаузі у жінок з

гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Архів клінічної та експериментальної медицини. 2011; 2(1): 41-3

4. Бутіна ЛІ, Маханькова ОВ, Маханькова АВ. Профілактика урогенітальних розладів у жінок з опущенням стінок піхви у перименопаузі, Медицина транспорту України. 2012; 1: 68-70 (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
5. Бутіна ЛІ. Профілактика порушень в менопаузі у жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2013; 18(4): 50-4.
6. Бутіна ЛІ. Динаміка показників імунної системи після профілактики порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Здоров'є женщины. 2017; 9(125): 100-4.
7. Tatarchuk TF, 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*).
8. Бутіна ЛІ. Ефективність профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 3 (41): 61-5.
9. 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.

РОЗДІЛ 7

ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ В МЕНОПАУЗІ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

7.1. Клінічні характеристики динаміки нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в пременопаузі у жінок після застосування комплексного методу профілактики

Профілактику нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ) проводили за розробленою нами схемою [43] у 60 жінок (основна профілактична група) віком від 40 до 53 років з наявністю ознак міоми матки (ММ) та клімактеричного синдрому (КС). Результати застосування розробленого профілактичного комплексу порівнювали з результатами лікування у 4 групах порівняння де жінки з гіперплазією ендометрія (ГЕ) ($n=37$, $n=25$) застосовували естраген-гестагенний контрацептив, який містить 30 мкг етінілестрадіолу та 2 мг прогестину дієногесту, жінки з ГЕ та КС ($n=37$), з КС без ММ та ГЕ ($n=25$) додатково приймали імуномодулятор за розробленою нами схемою [39, 289]. Жінкам з ММ без КС, ($n=37$) у яких супутньо спостерігалось опущення стінок пихви I-II ступеня та урогенітальні розлади проводили лише корекцію цих розладів за нашою методикою [41].

Середній вік у жінок основної групи ($n=60$) складав ($48,4 \pm 0,3$) років і статистично не відрізнявся від віку у жінок 4 груп порівняння та контрольної групи здорових жінок без наявності ММ, ГЕ та КС. Досліджена група жінок статистично не відрізнялась від груп порівняння та контрольної і за акушерським анамнезом ($p > 0,05$). Ці данні наведені у таблиці 7.1.

Ми дослідили частоту зустрічаємості найбільш суттєвих факторів ризику розвитку порушень в менопаузі відповідно до розробленої нами моделі прогнозування цих порушень (рис. 7.1). У 93,3% жінок з ММ та КС в пременопаузі зустрічалися порушення менструальної функції у вигляді

гіперполіменореї. У 50% жінок – хронічні запальні захворювання придатків матки. Операції на репродуктивних органах були у 3 (5,0%) жінок. Гіпертонічною хворобою страждали 22 (36,6%) жінки, тобто кожна третя жінка. У 19 жінок (31,7%) були хронічні екстрагенітальні осередки інфекції. Хронічні захворювання гепатобіліарної системи були у 17 жінок (28%), а хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту – у 15 жінок (25,0%), тобто у кожної четвертої жінки. Отже, у жінок основної групи значно більший ризик розвитку нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ) у порівнянні з жінками груп порівняння, тому що частота найбільш суттєвих факторів ризику у них вірогідно більше. ($p < 0,05$)

Хронічні захворювання шлунку зустрічались у жінок з ММ без КС у 4 (10,8%) пацієнток, у жінок з ГЕ з КС – у 6 (16,2%), у жінок з ГЕ без КС - у 2 (8,0%), у жінок з КС без ММ та ГЕ- у 1 (4%). Хронічні захворювання гепатобіліарної системи у жінок з ММ без КС зустрічались у 8 (21,6%) пацієнток, у жінок з ГЕ з КС - у 6 (16,2%) пацієнток, у жінок з ГЕ без КС - у 2 (8,0%) пацієнток, у жінок з КС без ММ та ГЕ- у 4 (16%) пацієнток. Хронічні екстрагенітальні осередки інфекції були в групі з ММ без КС у 9 (24,3%) жінок, в групі з ГЕ та КС - у 8 (21,6%) жінок, в групі з ГЕ без КС - у 3 (12%) жінок, в групі з КС без ММ та ГЕ - у 2 (8,0%) жінок. Гіпертонічна хвороба у групі з ММ без КС була у 11 (29,7%) жінок, в групі з ГЕ та КС - у 9 (24,3%) жінок, у групі з ГЕ без КС була у 5 (20,0%) жінок, у групі з КС без ММ та ГЕ - у 4 (16,0%) жінок. Операції на репродуктивних органах в групі з ММ без КС були у 1 (2,7%) жінки, у групі з ГЕ та КС були у 2 (5,4%) жінок, у групі з ГЕ без КС – у 1 (4%) жінки, у групі з КС без ММ та ГЕ - у 1 (4,0%) жінок. Хронічні запальні захворювання придатків матки у жінок з ММ без КС були у 11 (29,7%) жінок, у групі з ГЕ з КС – у 12 (32,4%) жінок, у групі з ГЕ без КС - у 6 (24,0%) жінок, у групі з КС без ММ та ГЕ – у 4 (16,0%) жінок. Порушення менструальної функції. були у жінок з ММ без КС у 20 (54,1%) жінок, у групі з ГЕ та КС – у 24 (64,8%) жінок, у групі з ГЕ без КС – у 13 (52,0%) жінок, у групі з КС без ММ та ГЕ – у 7 (28,0%) жінок.

Результати порівняння наведені на рисунку 7.1

Таблиця 7.1

Акушерський анамнез у жінок з міомою матки (ММ), гіперплазією ендометрію (ГЕ), клімактеричним синдромом (КС) в пременопаузі ($M \pm m$).

Показники	Групи дослідження					
	Жінки з ММ та КС n=60	Жінки з ММ без КС n=37	Жінки з ГЕ з КС n=37	Жінки з ГЕ без КС n=25	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=25	Жінки без КС, ММ, ГЕ n=50
Вік жінок	48,4±0,4 Δ	48,5±0,5	47,3±0,5	46,5±0,3	49,8±0,4	49,3±0,3
Кількість пологів	1,7±0,3 Δ	1,9±0,3	2,2±0,3	2,1±0,4	2,0±0,1	1,8±0,05
Кількість абортів	2,4±0,29 Δ	2,6±0,5	2,2±0,2	2,3±0,5	2,4±0,3	2,1±0,3
Вік початку менструації	13,2±0,1 Δ	13,7±0,2	13,4±0,4	13,3±0,3	13,2±0,2	13,5±0,2
Вік початку статевого життя	20,8±1,2 Δ	20,4±1,5	21,3±1,2	20,7±1,5	20,6±1,2	20,5±1,4
Примітка: Δ – вірогідність різниці показників у жінок з ММ та КС у порівнянні з жінками з ММ без КС, з жінками з ГЕ з КС та без КС, з жінками з КС без ММ, ГЕ, з жінками без КС, ММ, ГЕ, на рівні значущості $p > 0,05$						

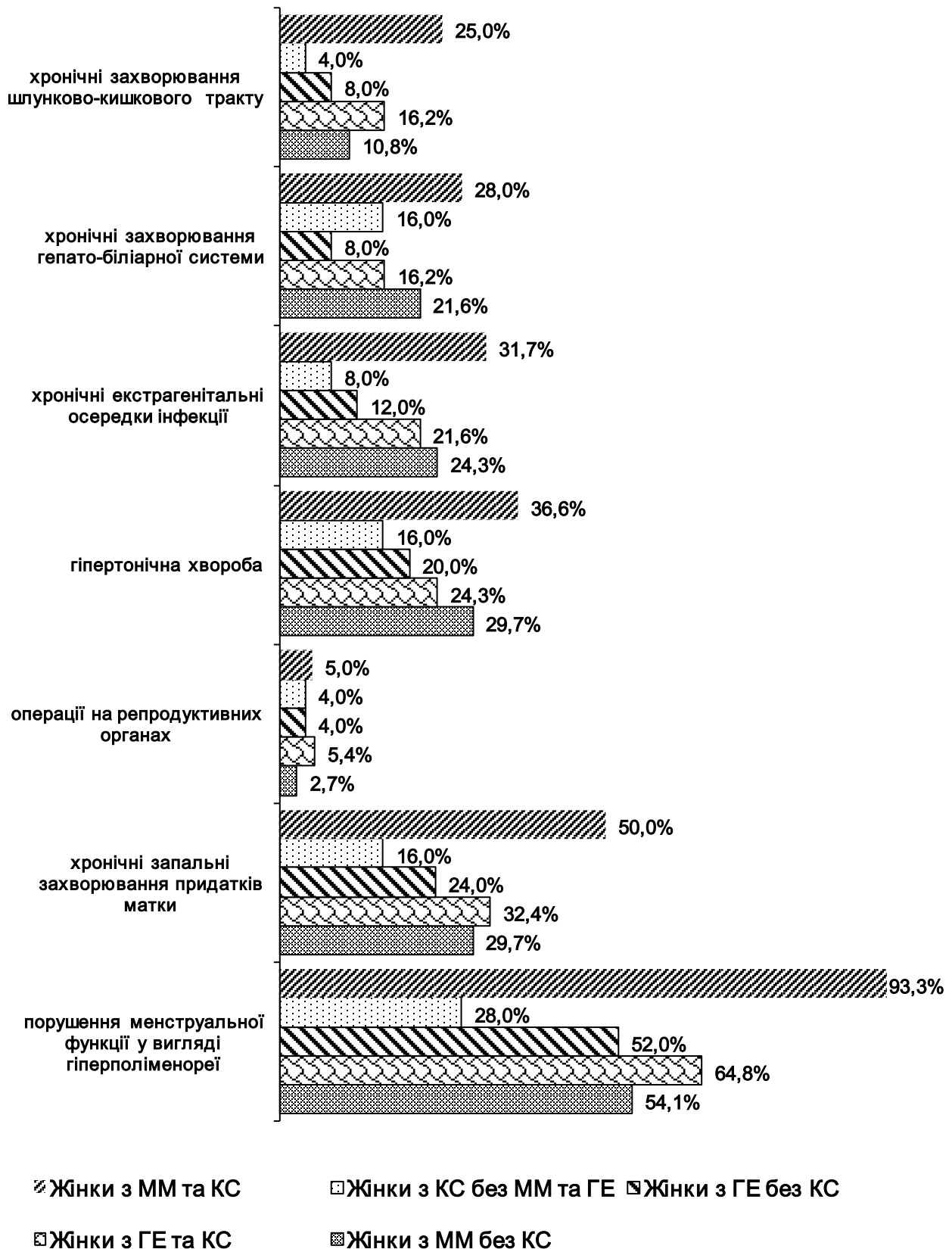


Рис. 7.1 Частота зустрічаємості найбільш суттєвих факторів ризику розвитку порушень в менопаузі у жінок з міомою матки (ММ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) в пременопаузі (n=184).

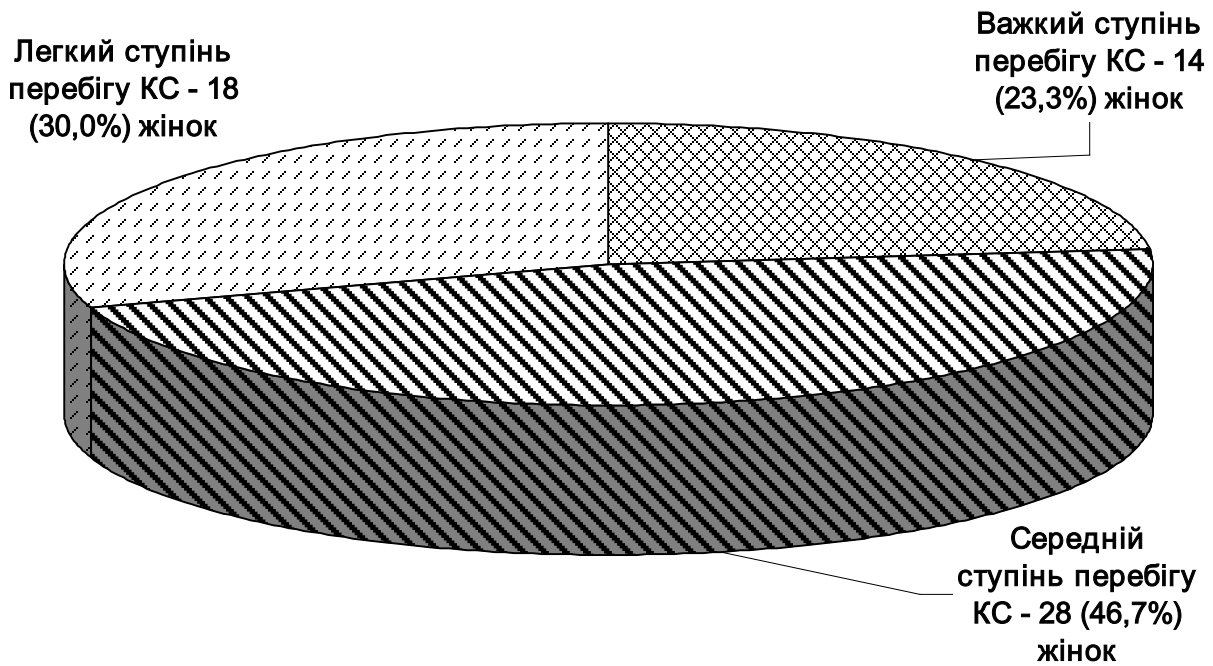


Рис. 7.2 Структура частоти клімактеричного синдрому (КС) в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи за результатами прогнозування (n=60).

При дослідженні, за допомогою розробленої нами математичної моделі прогнозування, індивідуального ступеню ризику розвитку НВПМ для кожної жінки, основної групи ми встановили, що важкий ступінь порушень в менопаузі має розвинутись у 14 (23,3%) жінок середній ступінь важкості клімактеричного синдрому (КС) має розвинутись у 28 (46,7%) жінок, легкий ступінь перебігу НВПМ передбачається у 18 (30,0%) жінок (рис. 7.2).

Отже, за результатами дослідження у жінок основної групи важкий перебіг менопаузи прогнозується у кожної п'ятої жінки, розвиток симптомів КС середнього ступеня важкості – майже у половини жінок, легкий перебіг НВПМ передбачається у кожної третьої жінки. Таким чином, проведення профілактичних заходів у цієї групи жінок клінічно обґрунтовано. Отже, вже у період пременопаузи формуються передумови для розвитку порушень в менопаузі і саме в цей період патогенетично і клінічно обґрунтовано було починати проведення їх профілактики.

Це довели і результати, які ми отримали після застосування розробленого нами профілактичного комплексу, упродовж терміну застосування якого у 36 (60,0%) жінок основної групи розвинулась менопауза. На черговий прийом естраген-гестагенного контрацептивного препарату менструальноподібних виділень не відбулось. Жінки відразу припинили застосування препарату клайра. Вони сформували основну лікувальну групу у якій досліджували ефективність використання розробленого методу лікування НВПМ у жінок з ГППРС після застосування профілактичних заходів у порівнянні з жінками з природною менопаузою без попереднього застосування профілактики КС.

За результатами прогнозування у 9 (15,0%) з цих жінок мав розвинутися легкий перебіг порушень в менопаузі, у 16 (26,7%) жінок – середній ступень порушень в менопаузі, у 11 (18,3%) жінок передбачався важкий клімактеричний синдром. Після застосування розробленого методу профілактики при дослідженні НВПМ у 36 жінок основної групи встановлено, що у 2 (3,3%) жінок спостерігався важкий перебіг порушень в менопаузі, у 17 (28,3%) жінок досліджувався середній ступінь перебігу КС, у 17 (28,3%) жінок був легкий КС. При дослідженні інтенсивності симптомів НВПМ у жінок встановлено, що модифікований індекс Купермана (МІК) становить $(22,8 \pm 1,5)$ балів (рис. 7.3).

Отже, у жінок з ММ та КС основної групи після застосування розробленого нами комплексу профілактичних заходів частота важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі у порівнянні з передбаченим знизилась у 6 разів. В результаті інтенсивність симптомів у досліджених жінок, яку відображає середнє значення МІК, відповідає середньому ступеню важкості, але його величина наближена до легкого ступеня більше, ніж до важкого, частота легкого ступеня перебігу порушень в менопаузі збільшилась у 2 рази.

Це пов'язано зі змінами гормонального гомеостазу, які відбуваються при застосуванні запропонованих профілактичних заходів, результати дослідження яких викладені у наступному підрозділі.

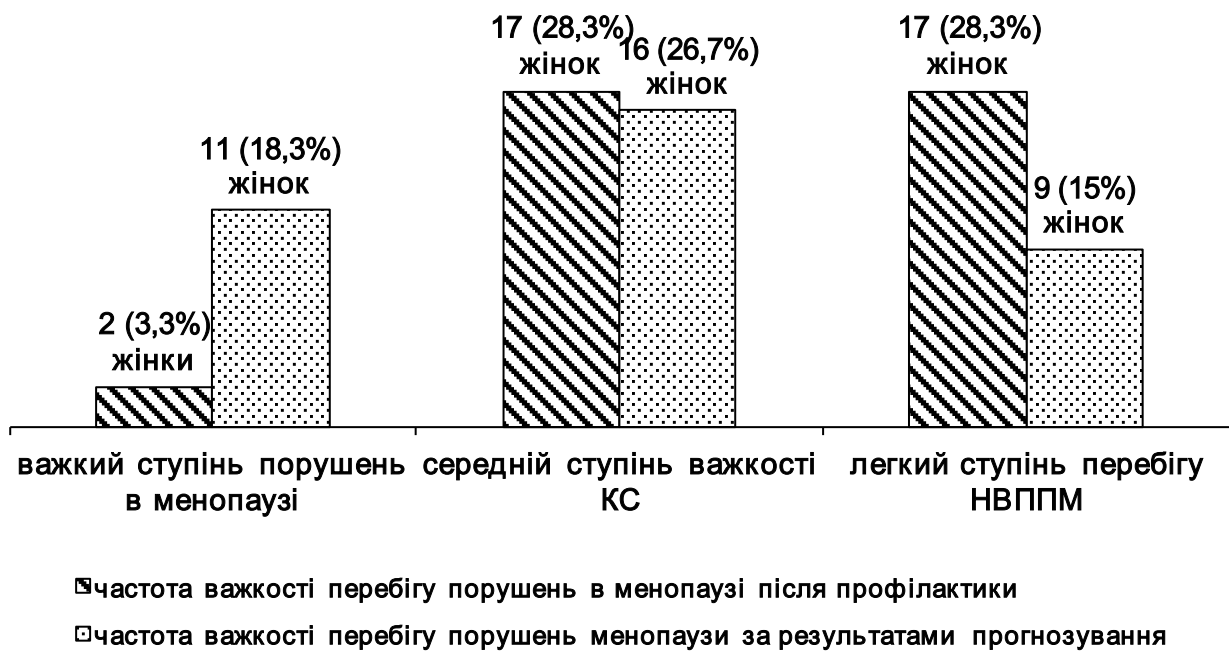


Рис. 7.3 Частота порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи після застосування профілактики порушень в менопаузі у порівнянні з результатами прогнозування (n=36).

Резюме.

Отже за результатами дослідження ще у період пременопаузи у жінок з ГППРС важкий перебіг менопаузи прогнозується у кожної п'ятої жінки, розвиток симптомів КС середнього ступеня важкості майже у половини жінок, легкий перебіг НВППМ передбачається у кожної третьої жінки. Таким чином, вже у період пременопаузи формуються передумови для розвитку порушень в менопаузі і саме в цей період проведення профілактичних заходів у цієї групи жінок клінічно і патогенетично обґрунтовано.

Після застосування розробленого нами комплексу профілактичних заходів у жінок з ГППРС частота важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі у порівнянні з передбаченим знизилась у 6 разів. В результаті інтенсивність симптомів у досліджених жінок, яку відображає середнє значення МІК, відповідає середньому ступеню важкості, але його величина наближена до легкого ступеня

більше ніж до важкого, частота легкого ступеня перебігу порушень в менопаузі збільшилась в 2 рази.

7.2. Гормональні показники в пременопаузі у жінок після застосування комплексного методу профілактики

В результаті застосування профілактичних заходів за клінічним перебігом основна група жінок ($n=60$) розподілилась на дві підгрупи: жінки з регулярними менструальноподібними виділеннями ($n=24$), жінки з відсутністю менструації ($n=36$), тому ми вирішили оцінити зміни гормонального гомеостазу відповідно до особливостей клінічного перебігу пременопаузи. Результати дослідження гормонального гомеостазу у основної групи жінок з ММ та КС та у жінок 4 груп порівняння в період пременопаузи після застосування комплексу профілактики порушень в менопаузі наведені у таблиці 7.2 [43, 48].

Зниження у жінок з регулярним менструальним циклом після застосування гормонопрофілактики вмісту інсуліну порівняно з вихідним до профілактики (табл. 6.2.) на 22% ($p<0,05$) свідчить про зниження функціонального напруження ваго-інсулярної адаптаційної системи для пристосування до гормонального дисбалансу, який існує у жінок з ГППРС (міомою матки та гіперплазією ендометрія) в пременопаузі (розд. 6). В результаті після профілактики рівень інсуліну не відрізняється від показників у здорових жінок. Не знижується навантаження на адренкортикотропну адаптаційну систему, про що свідчить концентрація кортизолу порівняно з показниками у жінок з ММ та КС до профілактики, і порівняно зі здоровими жінками рівень кортизолу залишається підвищеним у 1,5 рази ($p<0,05$), що пов'язано з наявністю ГППРС, існування яких підтримує напруження пристосувальних процесів. Рівень ФСГ після профілактики знижується у 2,5 рази порівняно з попередніми результатами у жінок з ММ та КС, і навіть показники його на 29% менше ніж у здорових жінок в пременопаузі ($p<0,05$), це доводить, що ЗГП ліквідує існуючий у жінок в пременопаузі дефіцит естрогенів і за механізмом зворотного зв'язку рівень ФСГ знижується[43].

Таблиця 7.2

Показники гормонального гомеостазу у жінок з міомою матки (ММ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) після профілактики порушень менструального циклу(МЦ) в перименопаузі (M±m)

Показники	Групи дослідження						
	Жінки з ММ та КС		Жінки з ММ без КС n=37	Жінки з ГЕ та КС n=37	Жінки з ГЕ без КС n=25	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=25	Жінки без КС, ММ, ГЕ. n=50
	з МЦ n=24	без МЦ n=36					
Інсулін, мкМЕ/мл	13,9±2,5	12,5±1,3	(14,3±2,1)	(13,3±2,8)	(11,4±2,8)	(12,1±1,8)	(12,3±2,1)
Кортизол, нмоль/л	386±27,7	(418±23,8)*	(283,7±24,3)	(309,3±21,8)	268,3±21,3)	(293,7±22,3) □	(256±21,3)
Фолікулоstimулюючий гормон (ФСГ), МЕ/л	(2,9±0,2)Δ ☀	(29,3±1,4)*	(3,9±0,5)	(4,3±0,3)	(3,5±0,3)	(3,1±0,2) □	(3,7±0,5)
Лютеїнізуючий гормон (ЛГ), МЕ/л	(2,7±0,3)Δ ☀	(31,6±1,5)*	(2,1±0,2)	(3,1±0,2) ♦	(2,3±0,3)	(2,9±0,4)	(1,98±0,3)
Естрадіол (Е2), нмоль/л	(0,4±0,03)Δ	(0,19±0,02)*	(0,2±30,03)	(0,3±20,05)	0,28±0,02)	(0,26±0,04)	(0,25±0,03)
Прогестерон, нмоль/л	3,2±0,3	3,6±0,2	(3,1±0,4)	(3,8±0,4)	(2,95±0,3)	(3,0±0,5)	(3,3±0,2)
Тестостерон, нмоль/л	2,7±0,4	2,7±0,2	(2,8±0,4)	(2,6±0,3)	(2,5±0,2)	(2,4±0,3)	(2,5±0,3)
Пролактин, нг/мл	(11,8±1,3)Δ	(16,3±0,9)*	(9,32±0,3) ○	(10,7±0,4) ♦	(6,5±0,3) ♥	(6,8±0,5) □	(6,7±0,4)
Примітки: Δ - різниця показників у жінок з ММ та КС з МЦ та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ☀ - різниця показників у жінок з ММ та КС з МЦ та жінок з ММ та КС без МЦ в перименопаузі при p<0,05. * - різниця показників у жінок з ММ та КС без МЦ та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ○ - різниця показників у жінок з ММ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ♦ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ♥ - вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок, з ГЕ з КС в перименопаузі при p<0,05. □ – різниця показників у жінок з КС без ММ, ГЕ та жінок з, ММ та КС без МЦ в перименопаузі при p<0,05.							

Це доводять і результати визначення рівня естрадіолу, у жінок з ММ та КС з регулярним менструальним циклом після профілактики він був більше, ніж в контрольній групі у 1,6 рази, але не відрізняється від рівня показників у жінок з ГППРС до профілактики ($p < 0,05$), що, напевне, свідчить про підвищення чутливості яєчників до гонадотропних гормонів, адже менша їх концентрація викликає продукцію естрогенів достатню для формування проліферативних процесів в ендометрії, необхідних для подальшої менструальноподібної реакції порівняно з рівнем до застосування гормонопрофілактики [43]. На наш погляд, це позитивно має впливати на осередки гіперпроліферації в ендометрії і міометрії, підтримується постійний рівень естрогенів і таким чином ліквідуються умови для коливань рівня гормонів і розвитку відносної гіперестрогенії, які властиві перехідному періоду. Постійне надходження до організму жінок гестагену дієногесту, що входить до складу естраген-гестагенного препарату, який ми застосовували забезпечує за механізмом зворотного зв'язку зниження рівня ЛГ у 2,3 рази, і як наслідок зниження його стимулюючого впливу на яєчники знижується рівень прогестерону у 1,9 рази порівняно з показниками у жінок з ММ та КС в пременопаузі до профілактики ($p < 0,05$). Таким чином вміст тпрогестерону не відрізняється від рівню прогестерона у здорових жінок. Це певно матиме позитивне значення для пригнічення проліферативних процесів у прогестерончутливих осередках міоматозних вузлів. На рівень тестостерону гормонопрофілактика не вплинула. Рівень пролактина не змінився і залишився підвищеним у 1,7 рази ($p < 0,05$), у порівнянні зі здоровими жінками в пременопаузі, що свідчить про існування у жінок з ММ та КС стану хронічного ендогенного стресу у відповідь на наявність осередків гіперпроліферації (міома матки), який підтримує функціональну гіперпролактинемію [192]. Знижується чутливість яєчників до гонадотропінів, і знижується гонадотропінзалежний синтез статевих гормонів (естрагенів, прогестерона, тестастерона) [192]. Тому, за механізмом зворотнього зв'язку, виникає гіперпродукція гонадотропних гормонів, які приймають ведучу роль в патогенезі розвитку НВПМ. Тому для корекції НВПМ жінкам з ГППРС, окрім препаратів, що ліквідують порушення

фолікулогенезу і розвиток гіпо- або гіперестрогенії, перш за все, необхідно призначати препарати, які підвищують стійкість до стану ендogenousного стресу, що дозволить ліквідувати порушення гормонального гомеостазу, які існують у жінок з ГППРС в період пременопаузи і попередити подальший розвиток нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі [43].

В підгрупі, жінок у яких розвинулась менопауза, показники гормонального гомеостазу відрізнялись від рівня гормонів до початку профілактики. Цей стан супроводжується незначним підвищенням інсуліну на 30% ($p < 0,05$), а рівень кортизолу не змінюється, на наш погляд, це свідчить про виснаження аденокортикотропної адаптаційної системи та характеризується збільшеним навантаженням на вагоінсулярну систему у зв'язку з припиненням менструацій. Про функціональне напруження цих адаптаційних систем у жінок з ГППРС свідчить той факт, що у порівнянні зі здоровими жінками, рівень інсуліну не змінений, а рівень кортизолу підвищений у 1,6 рази ($p < 0,05$) [43].

Це пов'язано з тим, що рівень естрогенів знизився у 2,5 рази у порівнянні з показниками у період до профілактики в пременопаузі і проліферативні процеси в ендометрії відповідні для нормальних циклічних змін не розвинулись, тому що навіть у порівнянні зі здоровими жінками кількість естрогенів знизилась на 34 % ($p < 0,05$). Отже, це свідчить про поступове зниження чутливості ендометрія до впливу естрогенів під впливом гормонопрофілактики. У відповідь на постійний рівень екзогенних статевих гормонів, що підтримується за рахунок застосування естраген-гестагенного контрацептива, спочатку знижується продукція гонадотропних гормонів, і як наслідок знижується їх стимулююча дія на фолікулярний апарат яєчників, тому поступово знижується продукція естрогенів, їх рівень недостатній, щоб викликати циклічні зміни в ендометрії. Естрагенові рецептори у гіпоталамусі реагують на знижений рівень естрагенів і збільшується продукція гонадотропін - релізінгового гормону, який стимулює продукцію гонадотропінів у гіпофізі. За результатами наших досліджень у жінок з ММ та КС без МЦ збільшився рівень гонадотропних гормонів: ФСГ у 4 рази, а ЛГ у 5,1 рази, у порівнянні з рівнем до профілактики ($p < 0,05$). Але у відповідь на стимулюючу

дію продукція прогестерона не збільшилась, бо рівень його зменшився у 1,7 рази, у порівнянні з показниками до профілактики ($p < 0,05$), хоча він не відрізняється від показників у здорових жінок в перименопаузі, але секреторні зміни в ендометрії достатні для розвитку менструальноподібної реакції у жінок з ММ та КС не відбуваються, тому що низький рівень естрогенів не викликає необхідні попередні проліферативні процеси в ендометрії, внаслідок цього розвивається менопауза. Це в той час, як рівень гонадотропних гормонів у жінок з ММ та КС порівняно зі здоровими жінками в перименопаузі збільшився: ФСГ у 7,9 рази, а ЛГ у 15,9 рази ($p < 0,05$). У жінок з ГППРС, у яких після профілактики припинилася менструація, підвищився рівень пролактину у 1,3 рази і залишився у 2,8 рази більше, ніж у здорових жінок ($p < 0,05$), це теж один з механізмів зниження чутливості яєчників до стимулюючої дії гонадотропних гормонів, бо пролактин має спорідненість до рецепторів ФСГ та ЛГ, він зв'язується з ними, але не активує їх а блокує, тобто заважає гонадотропінам виконувати свою активуючу роль [43, 53]. Таким чином, збільшення продукції гонадотропних гормонів не сприяє збільшенню їх стимулюючої дії на яєчники. На нашу думку, провідним фактором, що зумовлює відсутність менструації у цієї групи жінок з ММ та КС після проведення замісної гормональної профілактики є фізіологічні вікові зміни чутливості рецепторного апарату ендометрія та яєчників. Тому, навіть у відповідь на введення статевих гормонів, циклічні зміни в ендометрії, достатні для розвитку менструальноподібних виділень, не відбуваються. Підвищення рівня продукції ФСГ в 10 разів, у порівнянні з жінками з менструацією ($p < 0,05$) при зниженні чутливості до гонадотропних гормонів рецепторів яєчників не призводить до повноцінного фолікулогенезу, і, як наслідок, формуються ановуляторні цикли, що супроводжується недостатністю лютеїнової фази, тому навіть на підвищення продукції ЛГ в 11,7 раз ($p < 0,05$) рівень прогестерона не змінюється. Такий глибокий дисбаланс статевих гормонів викликає підвищене навантаження на адаптаційні системи організму, про що свідчить підвищений рівень кортизолу. Це свідчить про наявність стану хронічного “гормонального стресу”, у відповідь на який підвищується продукція гормону стресу пролактину на 28% ($p < 0,05$), а це

поглиблює порушення процесу фолікулогенеза і гормонального дисбалансу, тому що знижується чутливість яєчників до гонадотропінів, знижується секреція прогестерону жовтим тілом [43, 192].

У групі жінок з міомою матки (ММ) без клімактеричного синдрому (КС) ($n=37$) не спостерігається вірогідної різниці рівня гормонів адаптаційної системи (інсуліну та кортизолу) у порівнянні з рівнем до профілактики, але він знизився і не відрізняється від показників у жінок без КС, ММ та ГЕ контрольної групи. Вірогідно не змінився і рівень гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ), стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), ці показники не відрізняються від показників у жінок без КС, ММ та ГЕ. Лише рівень пролактину залишається вірогідно підвищеним у порівнянні з контрольною групою жінок на 29% ($p<0,05$). Це свідчить про наявність стану “ендогенного стресу” у жінок з міомою матки навіть без симптомів клімактеричного синдрому, хоча застосування профілактики у них уrogenітальних розладів зменшує навантаження на адаптаційні системи, і рівень гормонів інсуліну та кортизолу наблизився до показників у здорових жінок в перименопаузі і вірогідно не відрізняється від них.

У жінок з гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) ($n=37$) також не спостерігається вірогідної різниці рівня гормонів адаптаційної системи (інсуліну та кортизолу) у порівнянні з рівнем до профілактики, але він знизився і не відрізняється від показників у жінок без КС, ММ та ГЕ контрольної групи. Статистично вірогідно знизився рівень гонадотропних гормонів у порівнянні з показниками до профілактики: ФСГ на 31%, а ЛГ на 36% ($p<0,05$), таким чином, що їх рівень статистично вірогідно не відрізняється від показників у жінок контрольної групи. Рівень стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), не відрізняються від показників у жінок без КС, ММ та ГЕ контрольної групи. Рівень пролактину залишається вірогідно підвищеним у порівнянні з контрольною групою жінок на 38% ($p<0,05$). Це свідчить про наявність стану “ендогенного стресу” у жінок з гіперплазією ендометрію з симптомами клімактеричного синдрому, навіть після застосування профілактики, так само, як і у жінок з ММ та КС, та у жінок з ММ без КС, за рахунок наявності

симптомів КС.

У жінок з гіперплазією ендометрія (ГЕ) без клімактеричного синдрому (КС) та у жінок з клімактеричним синдромом (КС) без міоми матки (ММ) та гіперплазії ендометрія (ГЕ) показники концентрації гормонів адаптаційної системи (інсуліну та кортизолу), рівень стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), концентрація пролактину статистично вірогідно не відрізняється від показників у жінок без ММ, ГЕ та КС контрольної групи. Але рівень гонадотропних гормонів вірогідно знизився у порівнянні з показниками до профілактики: рівень ФСГ знизився у жінок з ГЕ без КС на 19%, у жінок з КС без ММ та ГЕ – на 45%, а рівень ЛГ у жінок з ГЕ без КС знизився на 33%, у жінок з КС без ММ та ГЕ – на 30%. ($p < 0,05$). Таким чином рівень гонадотропних гормонів статистично вірогідно не відрізнявся від показників у жінок без КС, ММ та ГЕ контрольної групи.

Резюме.

Зниження у жінок з регулярним менструальним циклом після застосування замісної гормонопрофілактики (ЗГП) вмісту інсуліну порівняно з вихідним до профілактики (табл. 6.2.) на 22% ($p < 0,05$) свідчить про зниження функціонального напруження ваго-інсулярної адаптаційної системи для пристосування до гормонального дисбалансу, який існує у жінок з ГППРС в пременопаузі (розд. 6).

Навантаження на адренокортикотропну адаптаційну систему залишається, бо концентрація кортизолу порівняно зі здоровими жінками залишається підвищеною в 1,5 рази ($p < 0,05$), що очевидно пов'язано з наявністю ГППРС, існування яких формує стан ендогенного стресу і підтримує напруження адаптаційно-пристосувальних процесів. Рівень ФСГ після профілактики знижується в 2,5 рази порівняно з попередніми результатами у жінок з ГППРС, і навіть показники його на 29% менше ніж у здорових жінок в пременопаузі ($p < 0,05$), це доводить що ЗГП ліквідує у жінок з ГППРС, існуючий в пременопаузі, дефіцит естрогенів і за механізмом зворотного зв'язку рівень ФСГ знижується.

Припинення менструацій супроводжується незначним підвищенням інсуліну на 30% ($p < 0,05$), а рівень кортизолу не змінюється, на наш погляд, це свідчить про виснаження вагоінсулярної адаптаційної системи та

характеризується збільшенням навантаження та аденокортикотропну систему у зв'язку з припиненням менструацій.

Це пов'язано з тим, що рівень естрогенів знизився в 2,5 рази у порівнянні з показниками у період до профілактики в пременопаузі, і проліферативні процеси в ендометрії, відповідні для нормальних циклічних змін, не розвинулись, тому що навіть у порівнянні зі здоровими жінками кількість естрогенів знизилась на 34 % ($p < 0,05$). Отже, це свідчить про поступове зниження чутливості ендометрія до впливу естрогенів під впливом гормонопрофілактики. А це зумовлює підключення механізмів для збільшення кількості естрогенів, а саме за зворотнім зв'язком збільшується гонадотропна стимуляція продукції естрогенів у яєчниках: збільшився рівень гонадотропних гормонів: ФСГ в 4 рази, а ЛГ в 5,1 рази. ($p < 0,05$). Але у відповідь на стимулюючу дію продукція прогестерона не збільшилась, бо рівень його зменшився в 1,7 рази, у порівнянні з показниками до профілактики ($p < 0,05$), хоча він не відрізняється від показників у здорових жінок в пременопаузі, але секреторні зміни в ендометрії достатні для розвитку менструації у жінок з ГППРС, не відбуваються, тому що низький рівень естрогенів не викликає необхідні попередні проліферативні процеси в ендометрії, внаслідок цього розвивається менопауза.

Це в той час, як рівень гонадотропних гормонів у жінок з ГППРС порівняно зі здоровими жінками в пременопаузі збільшився: ФСГ у 7,9 разів, а ЛГ у 15,9 разів ($p < 0,05$). У жінок з ГППРС у яких після профілактики припинилася менструація підвищився рівень пролактину в 1,3 рази і залишився у 2,8 рази більше ніж у здорових жінок ($p < 0,05$), можливо це теж один з механізмів зниження чутливості яєчників до стимулюючої дії гонадотропних гормонів, бо пролактин має спорідненість до рецепторів ФСГ та ЛГ, він зв'язується з ними, але не активує їх, а блокує, тобто заважає гонадотропінам виконувати свою активуючу роль. Таким чином збільшення продукції гонадотропних гормонів не сприяє збільшенню їх стимулюючої дії на яєчники. На нашу думку, провідним фактором, що зумовлює відсутність менструації у цієї групи жінок з ГППРС після проведення гормональної профілактики є фізіологічні вікові зміни чутливості

рецепторного апарату ендометрія та яєчників. Тому, навіть у відповідь на введення статевих гормонів циклічні зміни в ендометрії, достатні для розвитку менструації не відбуваються. Підвищення рівня продукції ФСГ в 10 разів, у порівнянні з жінками з менструацією ($p < 0,05$) при зниженні чутливості до гонадотропних гормонів рецепторів яєчників не призводить до повноцінного фолікулогенезу, і, як наслідок, формуються ановуляторні цикли, що супроводжується недостатністю лютеїнової фази, тому навіть на підвищення продукції ЛГ в 11,7 раз ($p < 0,05$) рівень прогестерона не змінюється.

Таким чином, у жінок з ГППРС високий рівень статевих гормонів, зокрема естрогенів, які підтримують гіперпроліферативні процеси в ендометрії та міометрії, сприяє високим рівням продукції гонадотропних гормонів, що зумовлює розвиток нейро-вегетативних та психоемоційних порушень ще у період пременопаузи, це навантажує адаптаційні системи організму, про що свідчить збільшений рівень кортизолу та інсуліну, і зумовлює їх виснаження, ще до розвитку менопаузи. Ці дисгормональні процеси потребують корекції ще до моменту їх розвитку, що доводить необхідність замісної гормональної профілактики НВПМ у період пременопаузи, тому що саме в цей час формуються патогенетичні кола гормональних розладів, які виступають передумовами подальших порушень в менопаузі. Застосування запропонованої профілактики дозволяє ліквідувати симптоми НВПМ за рахунок зниження рівня продукції гонадотропнів у жінок з наявністю менструальної функції, а при розвитку менопаузи, формування симптомів НВПМ спостерігається у легкій формі навіть при підвищенні рівня гонадотропних гормонів, можливо, тому, що відбувається це поступово і організм жінки встигає пристосуватися, про що свідчить підвищений рівень адаптаційних і стресових гормонів: кортизола та пролактину.

У групі жінок з лейоміомою матки (ЛМ) без клімактеричного синдрому (КС) ($n=37$) не спостерігається вірогідної різниці рівня гормонів адаптаційної системи (інсуліну та кортизолу), рівня гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ), стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), від показників у жінок без КС, ММ та ГЕ контрольної групи. Лише рівень пролактину залишається

вірогідно підвищеним у порівнянні з контрольною групою жінок на 29% ($p < 0,05$). Це свідчить про наявність стану “ендогенного стресу” у жінок з міомою матки навіть без симптомів клімактеричного синдрому, хоча застосування профілактики у них уrogenітальних розладів зменшує навантаження на адаптаційні системи, і рівень гормонів інсуліну та кортизолу наблизився до показників у здорових жінок в перименопаузі і вірогідно не відрізняється від них.

У жінок з гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) ($n=37$) також не спостерігається вірогідної різниці рівня гормонів адаптаційної системи (інсуліну та кортизолу), рівня стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), від показників у жінок без КС, ММ та ГЕ контрольної групи. Статистично вірогідно знизився рівень гонадотропних гормонів у порівнянні з показниками до профілактики: ФСГ на 31%, а ЛГ на 36% ($p < 0,05$), таким чином, що їх рівень статистично вірогідно не відрізняється від показників у жінок контрольної групи.. Рівень пролактину залишається вірогідно підвищеним у порівнянні з контрольною групою жінок на 38% ($p < 0,05$). Це свідчить про наявність стану “ендогенного стресу” у жінок з гіперплазією ендометрію з симптомами клімактеричного синдрому, навіть після застосування профілактики, так само, як і у жінок з ММ та КС, та у жінок з ММ без КС, за рахунок наявності симптомів КС.

У жінок з гіперплазією ендометрія (ГЕ) без клімактеричного синдрому (КС) та у жінок з клімактеричним синдромом (КС) без міоми матки (ММ) та гіперплазії ендометрія (ГЕ) показники концентрації гормонів адаптаційної системи (інсуліну та кортизолу), рівень стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), концентрація пролактину статистично вірогідно не відрізняється від показників у жінок без ММ, ГЕ та КС контрольної групи. Але рівень гонадотропних гормонів вірогідно знизився у порівнянні з показниками до профілактики: рівень ФСГ знизився у жінок з ГЕ без КС на 19% , у жінок з КС без ММ та ГЕ – на 45%, а рівень ЛГ у жінок з ГЕ без КС знизився на 33%, у жінок з КС без ММ та ГЕ – на 30%. ($p < 0,05$). Таким чином рівень гонадотропних гормонів статистично вірогідно не відрізнявся від показників у жінок без КС, ММ та ГЕ контрольної групи.

7.3. Показники імунної та адаптаційної системи в перименопаузі у жінок після застосування комплексного методу профілактики

Враховуючи той факт, що у жінок з ГППРС розвивається стан, який характеризується, як "імунологічний стрес", а зміни імунологічної реактивності збільшують важкість перебігу порушень в менопаузі, ми дослідили вплив застосування розробленого нами профілактичного комплексу на стан імунної системи [229, 230, 302].

Отримані нами результати дослідження показників гуморального імунітету наведені у таблиці 7.3.

Встановлено, що у жінок з ММ та КС з регулярним менструальним циклом ($n=24$) статистично значуще не змінилась концентрація Ig A та Ig M ($p>0,05$), але концентрація Ig G вірогідно знижується на 24% ($p<0,05$), порівняно з показниками у жінок з ММ та КС в перименопаузі до застосуванні профілактичного комплексу, які наведені у таблиці 6.3, і статистично не відрізняються від показників у здорових жінок ($p>0,05$). В той час, як концентрація Ig A залишається статистично значуще збільшеною у порівнянні зі здоровими жінками на 25%, а Ig M зниженою на 39% відповідно ($p<0,05$) [46].

У жінок без менструацій наприкінці профілактичного курсу, вірогідно, не змінився рівень. Ig A та Ig G ($p>0,05$) у порівнянні з показниками до профілактики, показники гуморального імунітету залишились статистично вірогідно збільшеними у порівнянні з показниками у здорових жінок. Ig A в 1,6 рази Ig G в 1,4 рази, а концентрація Ig M після профілактики, вірогідно, не змінилась і була нижче, ніж у здорових жінок в 2 рази ($p<0,05$).

Показники гуморального імунітету після профілактики по підгрупах між собою та у порівнянні з показниками у групах порівняння статистично не відрізнялися.

Дані про зміни показників продукції ендогенних імуномодуляторів після проведення профілактичних заходів наведені у таблиці 7.4.

Таблиця 7.3

Показники гуморального імунітету у жінок з міомою матки (ММ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) після профілактики порушень менструального циклу(МЦ) в перименопаузі (M±m)

Показники	Групи дослідження						
	Жінки з ММ та КС		Жінки з ММ без КС n=37	Жінки з ГЕ та КС n=37	Жінки з ГЕ без КС n=25	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=25	Жінки без КС, ММ, ГЕ n=50
	з МЦ n=24	без МЦ n=36					
Ig A (г/л)	(1,99±0,06)Δ	(2,37±0,08)*	(1,7±0,03)	(1,60±0,03)	(1,63±0,02)	(1,57±0,03)	(1,5±0,05)
Ig G (г/л)	(8,35±0,5)Δ	(10,4±0,6)*	(8,0±0,2)	(7,6±0,02)	(7,9±0,03)	(7,5±0,4)	(7,6±0,2)
Ig M (г/л)	(1,12±0,04)Δ	(0,93±0,03)*	(1,21±0,03) ○	(1,5±0,05)	(1,43±0,003)	(1,7±0,01)	(1,8±0,03)
Примітки: Δ - різниця показників у жінок з ММ та КС з МЦ та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05.							
*- різниця показників у жінок з ММ та КС без МЦ та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05.							
○ - різниця показників у жінок з ММ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05.							

Таблиця 7.4

Показники продукції цитокінів у жінок з міомою матки (ММ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) після профілактики порушень менструального циклу в перименопаузі (M±m)

Показники	Групи дослідження						
	Жінки з ММ та КС		Жінки з ММ без КС n=37	Жінки з ГЕ та КС n=37	Жінки з ГЕ без КС n=25	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=27	Жінки без КС, ММ, ГЕ n=50
	з МЦ n=24	без МЦ n=36					
Інтерлейкін-1 пг/мл	(5,1±1,8)Δ☼	(19,3±0,9)*	(8,9±0,3) ○	(6,5±0,3) ◆	(5,6±0,2)	(4,9±0,4) □	(4,7±0,6)
Інтерлейкін-2 пг/мл	(6,1±0,4)Δ☼	(9,02±0,2)*	(7,5±0,3) ○	(6,0±0,4) ◆	(5,3±0,3) ♥	(4,3±0,2) □	(4,1±0,5)
Фактор некрозу пухлини пг/мл	(18,7±1,5)Δ☼	(41,1±1,6)*	(19,4±1,3) ○	(17,6±1,2) ◆	(15,3±1,2)	(14, ±31,5□)	(13,9±1,8)
Примітки: Δ - різниця показників у жінок з ММ та КС з МЦ та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ☼-- різниця показників у жінок з ММ та КС з МЦ та жінок з ММ та КС без МЦ в перименопаузі при p<0,05. *- різниця показників у жінок з ММ та КС без МЦ та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ○ - різниця показників у жінок з ММ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ◆ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. ♥ - вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок, без КС, ММ та ГЕ в перименопаузі при p<0,05. □— різниця показників у жінок з КС без ММ, ГЕ та жінок з, ММ та КС без МЦ в перименопаузі при p<0,05.							

Встановлено, що у жінок з регулярним менструальним циклом ($n=24$), 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%, але він перевищував показник у здорових жінок на 34% ($p<0,05$). Показник фактору некрозу пухлини (ФНП) знизився на 28%, але був підвищений у порівнянні з показником у здорових жінок на 26% ($p<0,05$). Це свідчить про те, що застосування запропонованого профілактичного комплексу знижує у жінок з ММ та КС напруження імунологічних реакцій, і зменшує ризик виснаження їх компенсаторних можливостей. Це відбувається за рахунок корекції гормонального дисбалансу і, як наслідок, зменшується активність проліферативних процесів, а це зумовлює зниження активності протипухлинних цитокінів. Але повністю ліквідувати осередки проліферативних процесів, особливо в міометрії, ми не в змозі, тому їх наявність підтримує активність протипухлинного захисту. і це слід вважати позитивним захисним фактом, який гальмує подальше збільшення пухлини

Крім того, позитивний вплив на показники імунної системи оказує і застосування в складі комплексної профілактики НВПМ імуномодулятора, до складу якого входить акридоноцтова кислота і N-метилглюкамін. Цей імуномодулятор являється індуктором інтерферону, він чинить аніканцерогенну і антиметастатичну дію. Свічки, що застосовують містять інтерферон рекомбінантний альфа 2в, що має місцеву та системну противірусну, протимікробну та імуномодулюючу дію. Під його впливом посилюється активність природних кілерів Т-хелперів, фагоцитів, а також інтенсивність дефіренціювання В-лімфоцитів. Активність лейкоцитів, котрі знаходяться у всіх шарах слизової оболонки, забезпечує їх активну участь в ліквідації первинних осередків і забезпечує відновлення продукції секреторного імуноглобаліна А.

В групі жінок з відсутністю менструації знижується рівень ІЛ-2 вірогідно не змінюється у порівнянні з рівнем до профілактики і у порівнянні зі здоровими жінками він залишається підвищеним в 2,2 рази. Рівень ІЛ-1 збільшується на у 1,6 рази, і перевищує показники у здорових жінок в 4,1 рази, рівень ФНП

збільшується в 1,6 рази і перевищує показники у здорових жінок в 2,9 рази ($p < 0,05$) [46].

При порівнянні показників у жінок з відсутністю менструації ($n=36$) з результатами, які ми одержали у жінок з регулярним менструальним циклом ($n=24$) спостерігається підвищення рівня всіх імуномодуляторів: ІЛ-1 в 3,75 рази, ІЛ-2 в 1,5 рази, ФНП в 2,2 рази ($p < 0,05$) [46].

Це пояснюється тим, що при відсутності менструації і формуванні дефіциту естрогенів, виникає гіперпродукція гонадотропних гормонів, кортизолу, інсуліну, пролактину (п. 7.3.), тобто формується стан “гормонального стресу” наслідком якого можуть бути процеси порушення мікроциркуляції і наступна активація проліферативних процесів, тому у відповідь в організмі підвищуються показники імунітету, які свідчать про активацію системи протипухлинного захисту, а гіперпродукція цитокінів збільшує важкість перебігу нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі [302]. Це доводить необхідність призначення в складі комплексного лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС лікарських заобів для відновлення імунітету, зменшення гіперпроліферативних процесів і запальної реакції у осередках гіперпроліферації, а з метою підвищення стійкості до ”гормонального стресу” препаратів адаптогенів.

У групах порівняння ІЛ-1 залишається підвищеним лише у жінок з міомою матки (ММ) без клімактеричного синдрому (КС) у 1,9 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з жінками без КС, ММ та ГЕ контрольної групи, і статистично значуще не відрізняється від пакизника контрольної групи у жінок з ГЕ та КС, у жінок з ГЕ без КС та у жінок з КС без ГЕ та ММ. .

Рівень ІЛ-2 залишається підвищеним у порівнянні з показником у жінок без КС, ММ та ГЕ контрольної групи на 46% у жінок з ММ без КС, на 32% у жінок з ГЕ з КС, на 23% у жінок з ГЕ без КС ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що наявність у жінок з осередками гіперпроліферації у міометрії та ендометрії супутнього запального процесу підтримує підвищений рівень цього цитокіну.

ФНП залишається підвищеним у порівнянні з показником у жінок без КС, ММ та ГЕ контрольної групи у жінок з ММ. без КС. на 29%, у жінок з ГЕ та КС

на 22% ($p < 0,05$).

Отже наявність осередків гіперпроліферації (міома матки, гіперплазії ендометрію) та симптомів клімактеричного синдрому підтримують підвищений рівень цитокінів протипухлинного захисту, що потребує подальшої імунокорекції при лікуванні КС у період менопаузи.

Резюме.

Встановлено, що у жінок з ММ та КС з регулярним менструальним циклом ($n=24$) статистично значуще не змінилась концентрація Ig A та Ig M ($p > 0,05$), але концентрація Ig G, вірогідно, знижується на 24% ($p < 0,05$), порівняно з показниками у жінок з ГППРС в пременопаузі до застосування профілактичного комплексу, які наведені у таблиці 6.3, і статистично не відрізняється від показників у здорових жінок ($p > 0,05$). В той час як концентрація Ig A залишається статистично значуще збільшеною у порівнянні зі здоровими жінками на 32%, а Ig M знижується на 55% відповідно ($p < 0,05$).

У жінок без менструацій наприкінці профілактичного курсу вірогідно знизився рівень. Ig A на 34% та Ig G на 37% ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до профілактики, але показники гуморального імунітету залишаються статистично вірогідно збільшеними у порівнянні з показниками у здорових жінок., Ig A в 1,6 раза, Ig G в 1,4 раза, а концентрація Ig M після профілактики вірогідно не змінилась і була нижче ніж у здорових жінок на в 2 раза ($p < 0,05$).

Показники гуморального імунітету після профілактики по підгрупах між собою та у порівнянні з показниками у групах порівняння статистично не відрізнялися.

Встановлено, що у жінок з регулярним менструальним циклом ($n=24$) 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%, але він перевищував показник у здорових жінок на 34% ($p < 0,05$). Показник фактору некрозу пухлини (ФНП) знизився на 28%, але був підвищений у порівнянні з показником у здорових жінок на 37% ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що застосування

запропонованого профілактичного комплексу знижує у жінок з ГППРС напруження імунологічних реакцій, і зменшує ризик виснаження їх компенсаторних можливостей.

В групі жінок з відсутністю менструації знижується лише рівень ІЛ-2 на 15% ($p>0,05$), але в порівнянні із здоровими жінками він залишається підвищеним в 2,2 рази. Рівень ІЛ-1 збільшується на 37%, і перевищує показники у здорових жінок в 4,1 рази, рівень ФНП збільшується в 1,6 рази і перевищує показники у здорових жінок в 2,9 рази ($p<0,05$).

При порівнянні показників у жінок з відсутністю менструації ($n=36$) з результатами, які ми одержали у жінок з регулярним менструальним циклом ($n=24$) спостерігається підвищення рівня всіх імуномодуляторів: ІЛ-1 в 3,75 рази, ІЛ-2 на 32%, ФНП в 2,2 рази ($p<0,05$).

В організмі підвищуються показники імунітету, які свідчать про активацію системи протипухлинного захисту, гіперпродукція цитокінів збільшує важкість перебігу нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі [302]. Це доводить необхідність призначення в складі комплексного лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС лікарських заобів для відновлення імунітету, зменшення гіперпроліферативних процесів і запальної реакції у осередках гіперпроліферації. А з метою підвищення стійкості до "гормонального стресу" препаратів адаптогенів.

У групах порівняння ІЛ-1 залишається підвищеним лише у жінок з міомою матки (ММ) без клімактеричного синдрому (КС) у 1,9 рази ($p<0,05$) у порівнянні з жінками без КС, ММ та ГЕ контрольної групи, а у жінок з ГЕ та КС, у жінок з ГЕ без КС та у жінок з КС без ГЕ та ММ. статистично значуще не відрізняється від пакизника контрольної групи

Рівень ІЛ-2 залишається підвищеним у порівнянні з показником у жінок без КС, ММ та ГЕ контрольної групи на 46% у жінок з ММ без КС, на 32% у жінок з ГЕ з КС, на 23% у жінок з ГЕ без КС ($p<0,05$). Це свідчить про те, що наявність у жінок з осередками гіперпроліфепакції у міометрії та ендометрії супутнього запального процесу підтримує підвищений рівень цього цитокіну.

ФНП залишається підвищеним у порівнянні з показником у жінок без КС, ММ та ГЕ контрольної групи у жінок з ММ без КС на 29%, у жінок з ГЕ та КС на 22% ($p < 0,05$).

Отже наявність осередків гіперпроліферації (міома матки, гіперплазії ендометрію) та симптомів клімактеричного синдрому підтримують підвищений рівень цитокінів протипухлинного захисту, що потребує подальшої імунокорекції при лікуванні КС у жінок з ГППРС у період менопаузи.

7.4. Ехографічна характеристика динаміки змін стану матки в пременопаузі у жінок основної групи (n=60) після застосування комплексного методу профілактики

Одним з критеріїв оцінки ефективності застосування розробленого комплексу профілактики НВПМ, на наш погляд, являється відсутність ознак активації ГППРС. До теперішнього часу до застосування замісної гормональної терапії (ЗГТ) у жінок з ГППРС, а саме, з міомою матки відносяться дуже обережно. Рекомендують застосовувати лише комбіновану естраген-гестагенну ЗГТ і проводити УЗД кожні 3 місяці. Тому що реакція на комбіновану ЗГТ і монотерапію прогестгенами залежить від А- та В- прогестеронових рецепторів в міоматозних вузлах. Встановлено, що в залежності від цього може спостерігатися зріст, регресія або нейтральна реакція вузлів. Про реакцію міоматозних вузлів на ЗГТ свідчать клінічна картина та розміри вузлів на УЗД. З огляду на ці рекомендації, ми вирішили оцінити вплив запропонованого комплексного методу профілактики НВПМ на стан ГППРС за результатами дослідження розмірів матки при УЗД, які наведені у таблиці 7.5.

Встановлено, що після застосування комплексу профілактики НВПМ у жінок з ГППРС в період пременопаузи за даними УЗД не спостерігається збільшення розмірів матки [43].

При УЗД молочної залози у жінок після застоування запропонованого методу профілактики НВПМ ознак гіперпроліферативних процесів чи кистозних

змін у молочній залозі не знайдено.

Таблиця 7.5

Динаміка ехографічних показників стану матки у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи під впливом профілактики НВПМ в перименопаузі ($M \pm m$)

Показники	Групи дослідження		Р
	До профілактики, n=60	Після профілактики, n=60	
Довжина (мм)	70,7±1,7	60,8±1,5	p>0,05
Ширина (мм)	(54,6±1,3)*	47,2±0,9	p>0,05
Передньо-задній (мм)	(58,1±1,5)*	49,7±1,0	p>0,05
Примітка: * – рівень значущості при порівнянні показників за допомогою критерію Ст'юдента.			

Таким чином, застосування запропонованого методу профілактики НВПМ у жінок з ГППРС позитивно впливає на перебіг ГППРС, що зменшує ризик активації у них проліферативних процесів в репродуктивній системі при одночасній корекції порушень в менопаузі.

Резюме.

Встановлено, що після застосування комплексу профілактики НВПМ у жінок з ГППРС в період перименопаузи за даними УЗД не спостерігається збільшення розмірів матки, відсутні ознак гіперпроліферативних процесів чи кистозних змін у молочних залозах

Перелік використаних джерел:

1. Чурилов АВ, Бутина ЛИ, Деев ЭА, Мелехина ЛМ. Опыт восстановления менструального цикла у женщин в перименопаузе. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2008; 9(2.): 224-5 (збір, аналіз матеріалу, написання статті).
2. 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*).

3. Бутіна ЛІ. Профілактика порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Архів клінічної та експериментальної медицини. 2011; 2(1): 41-3
4. 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*).
5. Бутіна ЛІ. Профілактика порушень в менопаузі у жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2013; 18(4): 50-4.
6. Бутіна ЛІ. Динаміка показників імунної системи після профілактики порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Здоровье женщины. 2017; 9(125): 100-4.
7. Tatarчук ТФ, 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*).
8. Бутіна ЛІ. Ефективність профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 3 (41): 61-5.
9. 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.

РОЗДІЛ 8

СТАН ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОТАЗУ, ІМУННОЇ ТА АДАПТАЦІОННОЇ СИСТЕМ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ В ПЕРІОД МЕНОПАУЗИ

8.1. Характеристика показників гормонального гомеостазу та адаптаційної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період менопаузи

Дослідження проводили у 193 жінок віком від 48 до 60 років з наявністю ознак ГППРС (лейоміоми матки та гіперплазії ендометрія) за даними УЗД матки та результатів гістологічного дослідження вишкребу слизової оболонки порожнини матки та з симптомами КС чи безних, та жінки з КС без ознак ГППРС. До складу цих жінок увійшли 36 жінок, у яких менопауза розвинулась після застосування комплексної профілактики НВПІМ (розд. 7) – 1 лікувально-профілактична група (1Л-П група) та 31 жінка з природною менопаузою, що звернулися по допомогу до гінекологічного відділення з приводу ускладнень млейоміоми матки (ЛМ) – 1 лікувальна група (1Л група), у яких спостерігались симптоми НВПІМ, які складають так званий клімактеричний синдром (КС), інтенсивність його проявів оцінювали за допомогою Модифікованого індексу Купермана (МІК), на підставі дослідження якого встановлювали ступінь важкості проявів КС. Групи порівняння склали 40 жінок з симптомами лейоміоми матки (ЛМ) без симптомів КС це була 2 лікувальна група (2-Л група), 25 жінок з гіперплазією ендометія (ГЕ) та симптомами КС склали 3-лікувальну групу (3-Л група), 27 жінок з ГЕ без КС склали 4-лікувальну групу (4-Л група), 34 жінки з симптомами КС без ознак ЛМ та ГЕ склали 5-лікувальну групу (5-Л група). Контрольну групу склали 35 жінок тієї ж вікової категорії без наявності КС, ЛМ та ГЕ [53, 192].

Підвищити ефективність профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, на наш погляд, можливо тільки, якщо впливати на механізми їх патогенезу на рівні клітинного обміну речовин.

Тому одним із завдань дослідження було вивчити деякі показники гормонального гомеостазу та адаптаційної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період менопаузи, щоб встановити провідні патогенетичні напрямки впливу профілактичних та лікувальних заходів. Визначали рівень гормонів фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеотропного (ЛГ), естродіолу (Е), прогестерону (ПГ), пролактину (ПРЛ), тестостерону (ТС), кортизолу (КР), інсуліну.

Середній вік у жінок 1-лікувально-профілактичної (1 Л-П) дослідженої групи ($n=36$) складав ($51,1 \pm 0,3$) рік і статистично не відрізнявся від показників у групах порівняння (табл. 8.1) та контрольній групі жінок ($n=35$) відповідно ($52,3 \pm 0,2$) рока ($p > 0,05$). Досліджені групи жінок статистично не відрізнялись від контрольної і за акушерським анамнезом: кількістю пологів, кількістю абортів, віком початку менструальної функції та статевого життя. вірогідність різниці була при $p > 0,05$ (табл. 8.1).

Досліджені групи жінок не відрізнялися між собою і за інтенсивністю ГППРС. Так, розміри матки за даними УЗД у 1Л-П групі становили: довжина – ($63,6 \pm 2,1$) мм, ширина – ($48,4 \pm 1,2$) мм, передньо-задній – ($50,0 \pm 1,5$) мм і статистично не відрізнялися від розмірів матки у жінок 1-Л групи відповідно: ($66,3 \pm 3,0$) мм; ($57,8 \pm 2,6$) мм; ($54,2 \pm 2,4$) мм та у жінок 2-Л групи відповідно: ($56,3 \pm 3,0$) мм; ($47,8 \pm 2,6$) мм; ($44,2 \pm 2,4$) мм ($p > 0,05$). При УЗД молочних залозей не спострігалось ознак гіперпроліферативних процесі та кистозних змін залозей. ($p > 0,05$) [45].

Характеристика досліджених груп за наявністю найбільш суттєвих факторів ризику розвитку порушень в менопаузі наведена на рис. 8.1.

Жінкам, які звернулись по допомогу з приводу кровотеч із полових шляхів у пременопаузі призначили профілактику НВПІМ і в них розвинулась менопауза ($n=36$). У цих жінок були наступні фактори ризику розвитку НВПІМ: операцій на придатках матки – у 1 жінки (2,8%), хронічні запальні захворювання придатків матки – у 17 жінок (47,2%), гіперменструальний синдром – у 36 жінок (100%), захворювання печінки і жовчовивідних шляхів – у 12 жінок (33,3%), запальні захворювання шлунку і кишечника – у 8 жінок (22,2%), гіпертонічна хвороба – у 16 жінок (44,4%), екстрагенітальні осередки інфекції – у 14 жінок (38,9%).

Таблиця 8.1

Акушерський анамнез у жінок з міомою матки (ММ) та клімактеричним синдромом(КС) без менструального циклу (МЦ) після профілактики КС (ПКС)в пременопаузі, у жінок з ММ та приподною менопаузою (ПМ) з КС, у жінокии з гіперплазією ендометрія (ГЕ)та КС в менопаузі (М±m).

Показники	Групи дослідження						
	Жінки з КС та ММ без МЦ після ПКС n=36	Жінки з ММ та ПМ з КС n=31	Жінки з ММ без КС n=40	Жінки з ГЕ та КС n=25	Жінки з ГЕ без КС n=27	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=34	Жінки без КС, ММ та ГЕ n=35
Вік жінок	(51,1±0,3) Δ	(54,1±0,5)	(56,8±0,4)	(53,5±0,1)	(55,3±0,4)	(50,1±0,3)	(52,3±0,2)
Кількість пологів	(1,7±0,1) Δ	(1,7±0,3)	(1,8±0,3)	(1,6±0,4)	(1,9±0,5)	(1,6±0,4)	(1,8±0,5)
Кількість абортів	(2,6±0,4) Δ	(2,9±0,5)	(2,5±0,3)	(2,7±0,2)	(2,4±0,1)	(2,9±0,1)	(2,4±0,3)
Вік початку менструації	(13,1±0,2) Δ	(13,3±0,2)	(13,4±0,5)	(13,6±0,3)	(13,2±0,5)	(13,3±0,2)	(13,5±0,2)
Вік початку статевого життя	(20,3±1,2) Δ	(21,1±0,4)	(21,3±0,4)	(20,7±0,2)	(20,5±0,3)	(20,6±0,2)	(20,8±0,3)
Приміта: Δ – – вірогідність різниці показників у жінок з ММ та КС без МЦ після профілактики КС у порівнянні з жінками з ММ та ПМ з КС, з жінками з ММ без КС, з жінками з ГЕ з КС та без КС, з жінками з КС без ММ та ГЕ, з жінками без КС, ММ, ГЕ, на рівні значущості $p>0,05$							

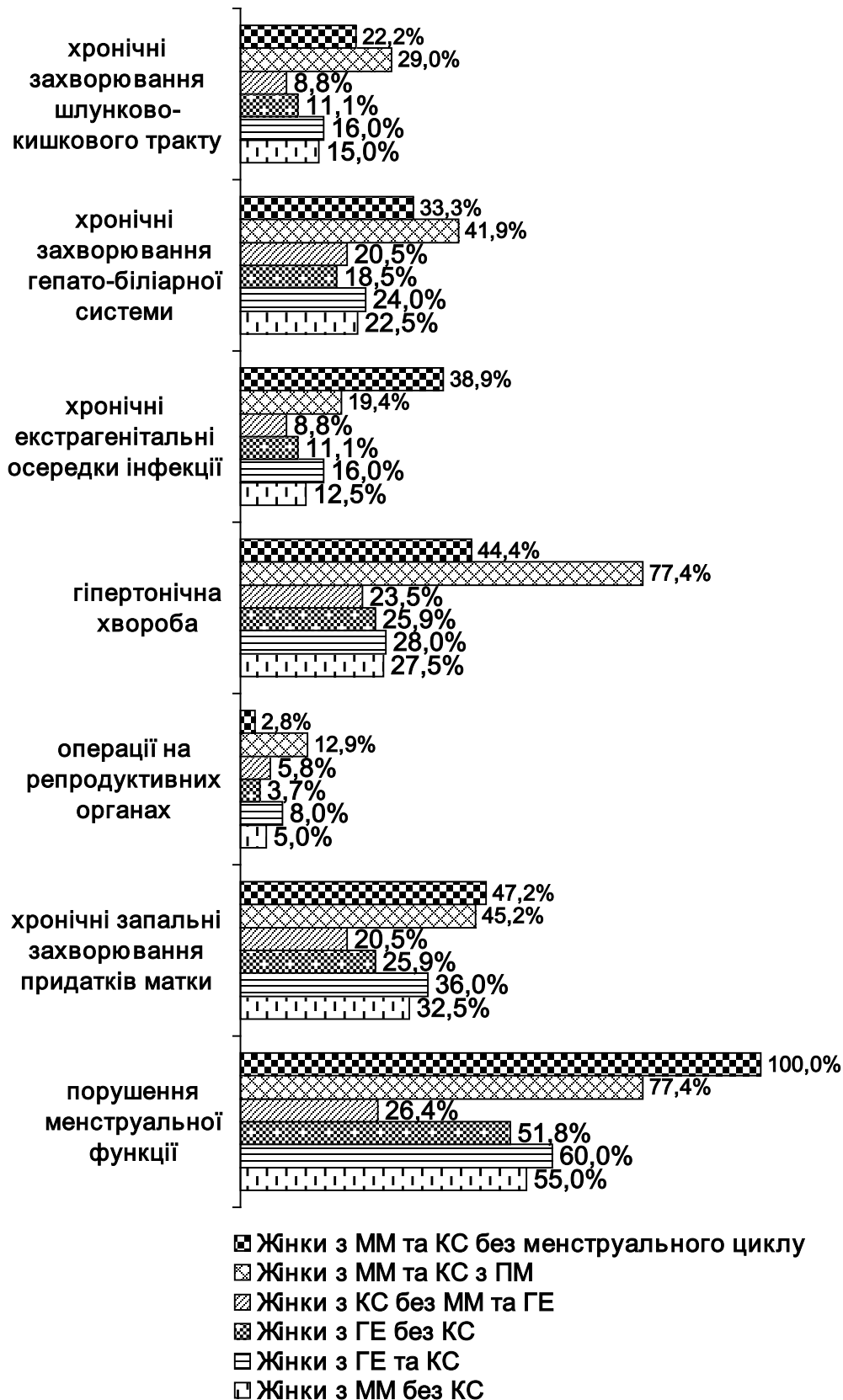


Рис. 8.1. Характеристика досліджених груп жінок з міомою матки (ММ), клімактеричним синдромом (КС), гіперплазією ендометрію (ГЕ) та природною менопаузою (ПМ) за наявності суттєвих факторів ризику розвитку КС.

У жінок, з природною менопаузою ($n=31$): операції на придатках матки були у 4 жінки (12,9%), хронічні запальні захворювання придатків матки – у 14 жінок (45,2%), наявність гіперменструального синдрому – у 24 жінок (77,4%), захворювання печінки і жовчовивідних шляхів – у 13 жінок (41,9%), запальні захворювання шлунку і кишечника – у 9 жінок (29%), гіпертонічна хвороба – у 16 жінок (77,4%), наявність екстрагенітальних осередків інфекції – у 6 жінок (19,4%).

Хронічні захворювання шлунку: у групі з ММ без КС були у 6 (15%) жінок, у групі з ГЕ з КС – у 4 (16%) жінок, у групі з ГЕ без КС – у 3 (11,1%) жінок, у групі з КС без ММ та ГЕ – у 3 (8,8%) жінок. Хронічні захворювання гепато біліарної системи у жінок з ММ без КС були у 9 (22,5%) жінок, у групі з ГЕ та КС – у 6 (24%) жінок, у групі з ГЕ без КС – у 5 (18,5%) жінок, у групі з КС без ММ та ГЕ – у 7 (20,5%) жінок. Хронічні екстрагенітальні осередки інфекції у групі з ММ без КС були у 5 (12,5%) жінок, у групі з ГЕ та КС – у 4 (16%) жінок, у групі з ГЕ без КС – у 3 (11,1%) жінок, у групі з КС без ММ та ГЕ – у 3 (8,8%) жінок. Гіпертонічна хвороба: була у групі з ММ без КС у 11 (27,5%) жінок, у групі з ГЕ та КС – у 7 (28%) жінок, у групі з ГЕ без КС – у 7 (25,9%) жінок, у групі з КС без ММ та ГЕ – у 8 (23,5%) жінок. Операції на репродуктивних органах виконувались у групі з ММ без КС у 2 (5%) жінок, у групі з ГЕ та КС – у 2 (8%) жінок, у групі з ГЕ без КС – у 1 (3,7%) жінок, у групі з КС без ММ та ГЕ – у 2 (5,8%) жінок. Хронічні запальні захворювання придатків матки були у групі з ММ без КС у 13 (32,5%) жінок, у групі з ГЕ та КС – у 9 (36%) жінок, у групі з ГЕ без КС – у 7 (25,9%) жінок, у групі з КС без ММ та ГЕ – у 7 (20,5%) жінок. Порушення менструальної функції. були у групі з ММ без КС у 22 (55%) жінок, у групі з ГЕ та КС – у 15 (60%) жінок, у групі з ГЕ без КС – у 14 (51,8%) жінок, у групі з КС без ММ та ГЕ – у 9 (26,4%) жінок. Частота найбільш суттєвих факторів ризику у групах порівняння вірогідно менше ніж у основних групах ($p<0,05$).

За результатом прогнозування порушень в менопаузі у жінок 1Л-П групи ($n=36$) після профілактики НВПІМ у 10 жінок передбачається важкий перебіг НВПІМ (27,8%), у 16 жінок – середній ступінь НВПІМ (44,4%) і у 10 жінок – легкий ступінь (27,8%), а у жінок 1Л групи ($n=31$) без профілактики у 6 жінок

передбачається важкий перебіг НВПМ (19,4%), у 19(61,3%) жінок – середній ступінь НВПМ і у 6(19,4%) жінок – легкий ступінь. У жінок 3-Л групи з ГЕ та КС (n=25) важкий перебіг КС передбачається у 4 (16%) жінок, середній ступінь КС прогнозується у 13 (52%) жінок та легкий КС у 8(32%) жінок. Серед жінок 5-Л групи з КС без ММ та ГЕ (n=34) важкий перебіг КС передбачається у 7 (20,5%) жінок, середній ступінь КС прогнозується у 18 (52,9%) жінок та легкий КС – у 9(26,5%) жінок.

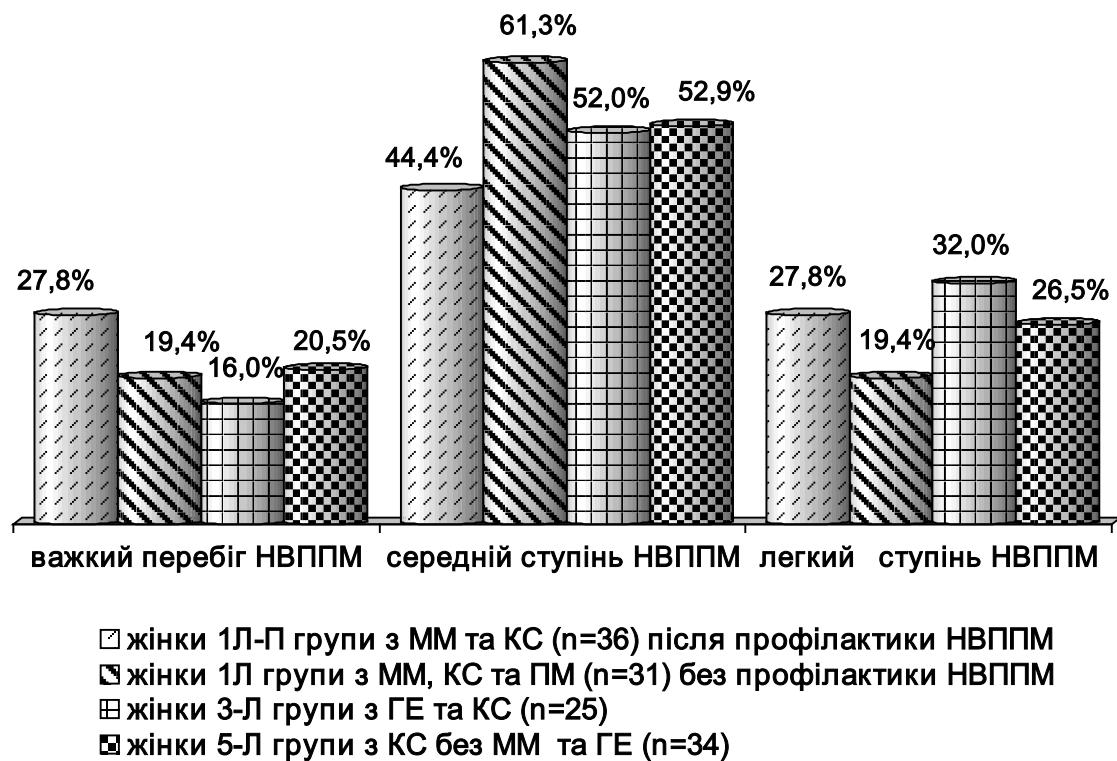


Рис. 8.2. Результати прогнозування порушень в менопаузі у жінок з міомою матки (ММ), гіперплазією ендометрію (ГЕ) та природною менопаузою (ПМ) при наявності нейровегетативних та психоемоційних порушень (НВПМ) тобто клімактеричного синдрому (КС) у жінок досліджених груп.

Отже, серед жінок з ГППРС 1 Л-П групи (n=36), у кожної третьої жінки (27,8%) прогнозується важкий перебіг порушень в менопаузі, що вірогідно більше ніж у жінок з природною менопаузою 1-Л групи (n=31) – 19,4%, але частота прогнозування середнього ступеня важкості перебігу НВПМ (44,4%) – вірогідно

менше ніж у жінок 1Л групи, (61,3%) ($p<0,05$).

Отже, у жінок з ГППРС, у яких НВПММ розвинулись ще у період пременопаузи ризик розвитку важкого ступіня перебігу порушень в менопаузі статистично вірогідно у 1,4 рази більше ніж серед жінок зі своєчасною природною менопаузою та у 1,7 рази більше ніж у жінок з ГЕ та КС, та у 1,3 рази більше, ніж у жінок з КС без ММ та ГЕ. ($p<0,05$) (рис. 8.2). Це доводить доцільність проведення профілактики НВПММ ще у період пременопаузи.

Результати дослідження гормонального гомеостазу у жінок з ГППРС в період менопаузи наведені у таблиці 8.2. При аналізі одержаних результатів звертає на себе увагу те, що не спостерігається статистично значущої різниці показників рівня досліджених гормонів адаптаційної системи (інсулін, кортизол, пролактин) у жінок з ГППРС (міома матки та гіперплазія ендометрія) в менопаузі у порівнянні з жінками тієї ж вікової категорії без ГППРС (жінки з КС без ММ та ГЕ та жінки без КС ,ММ та ГЕ контрольної групи), як у групі з попередньою ЗГП (1 Л-П група), так і у жінок з природною менопаузою (1 Л група) ($p>0,05$). Але у порівнянні зі здоровими жінками в пременопаузі (табл. 6.2) ці показники вірогідно підвищені: рівень кортизола у жінок після профілактичного лікування(1 Л-П група) підвищен у 1,6 рази, у жінок з природною менопаузою (1-Л група) - у 1,7 рази, у жінок з ММ без КС (2-Л група) – у 1,8 раза, у жінок з ГЕ та КС (3-Л група) – у 1,8 раза, у жінок з ГЕ без КС у 1,7 раза, у жінок з КС без ММ та ГЕ – у 1,9 раза. Рівень пролактину у жінок 1Л-П та 2 Л груп підвищен у 2,4 рази, у жінок 1-Л групи та 5-Л групи – у 2,2 рази. у жінок 3-Л групи та 4-Л групи– у 2,1 рази ($p<0,05$). Це свідчить про однакову напруженість роботи адаптаційних систем у жінок в менопаузі незалежно від наявності чи відсутності ГППРС, порівняно зі здоровими жінками в пременопаузі [45].

Тому, для попередження виснаження адаптаційних систем, необхідно жінкам з ГППРС в менопаузі при лікуванні НВПММ препарати для відновлення функціональних можливостей адаптаційної системи, щоб відновити її здатність пристосуватися до існуючого в період менопаузи дефіциту статевих гормонів.

Таблиця 8.2

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

Показники	Групи дослідження						
	Жінки з КС та ММ без МЦ n=36	Жінки з КС, ММ та ПМ n=31	Жінки з ММ без КС n=40	Жінки з ГЕ та КС n=25	Жінки з ГЕ без КС n=27	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=34	Жінки без КС, ММ 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) [○]	(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 (Е2), нмоль/л	(0,19±0,02)Δ☼	(0,14±0,01) [○]	(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)Δ	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)
Примітки: Δ - різниця показників у жінок з ММ та КС без МЦ та жінок без КС, ММ та ГЕ в пременопаузі при p<0,05. ☼-- різниця показників у жінок з ММ та КС без МЦ та жінок з ММ, КС та ПМ в менопаузі при p<0,05. ○- різниця показників у жінок з ММ, КС та ПМ та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. *- різниця показників у жінок з ММ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ♦ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ♥ - вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. □ – різниця показників у жінок з КС без ММ, ГЕ та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05.							

Хоча ми спостерігали, що у жінок з ММ та КС з природною менопаузою відбувається підвищення рівня естрадіолу на 22% у порівнянні зі здоровими жінками, у жінок з ГЕ та КС концентрація естрадіолу підвищується на 27% а у жінок з КС без ММ та ГЕ на 16%., ($p < 0,05$). Це співпадає з літературними даними, але чутливість до нього гонадотропних рецепторів в гіпоталамусі, знижена, бо спостерігається одночасне підвищення рівня ФСГ на 30% у жінок з ММ та КС, на 19% у жінок з ГЕ та КС, на 17% у жінок з КС без ММ та ГЕ порівняно з жінками без КС, ММ та ГЕ ($p < 0,05$), що пояснює наявність НВПМ у жінок цієї категорії [179].

У жінок з ГППРС більша гонадотропна стимуляція рецепторного апарата яєчників викликає підвищену продукцію естрогенів, і, як наслідок, не відбувається зниження активності гіперполіферативних процесів в репродуктивній системі у цих жінок. Вони звертаються до гінекологічного відділення у зв'язку з розвитком кровотеч з приводу гіперпластичних утворень в ендометрії (залозисто-кистозна гіперплазія ендометрія або залозисто-фіброзний поліп ендометрія). Це необхідно враховувати при обранні методу лікування НВПМ у жінок з ГППРС: препарати, що застосовуються, не повинні викликати активацію проліферативних процесів як в ендометрії, так і в міометрії. Тому, наш вибір комбінованого рослинного засобу, що містить екстракт кореневища циміцифуги з естрогеноподібною дією цілком патогенетично обгрунтований [249]. У жінок з ММ без КС рівень естрадіолу підвищений на 32%, а у жінок з ГЕ без КС на 39%, у порівнянні з показником у жінок без КС, ММ та ГЕ контрольної групи ($p < 0,05$), і рівень ФСГ у них статистично не відрізняється від рівня у здорових жінок в менопаузі. Не спостерігається статистично значущої зміни рівня продукції інших статевих гормонів (прогестерона, тестостерона) та ЛГ у жінок з ГППРС в період природної менопаузи порівняно зі здоровими жінками ($p > 0,05$). Що стосується жінок, у яких менопауза розвинулась після проведення профілактики ($n=36$), то у них рівень статевих гормонів був підвищеним порівняно зі здоровими жінками контрольної групи: естрагенів у 1,9 рази, прогестерона у 1,4 рази, тестостерона на 19%, хоча рівень гонадотропних гормонів, зокрема ФСГ, був знижений в 2,2 рази ($p < 0,05$), а зниження рівнів ЛГ та кортизолу, хоча і не має статистичної значущості, все одно,

свідчить про те, що застосування профілактики зменшує навантаження на гіпоталамо-гіпофізарну систему під час пристосування жінок з ГППРС до гормонального дисбалансу в період менопаузи, який зумовлює розвиток НВППМ. Отже, застосування ЗГП у жінок з ГППРС покращує перебіг початку менопаузи, і без сумнівно в подальшому буде сприяти підвищенню ефективності лікування порушень в період менопаузи [45].

Резюме.

Отже, серед жінок з ГППРС 1 Л-П групи ($n=36$), у яких порушення гормонального гомеостазу виникли ще у період пременопаузи, коли вони звернулись по допомогу до гінекологічного відділення, у кожної третьої жінки (27,8%) прогнозується важкий перебіг порушень в менопаузі, і майже у половини жінок (44,4%) прогнозується середній ступень важкості перебігу НВППМ, що доводить доцільність проведення у них профілактичних заходів ще у період пременопаузи, щоб зменшити у них прояви НВППМ.

Що стосується жінок з ГППРС з природньою менопаузою 1-Л групи ($n=31$), важкий ступінь перебігу порушень в менопаузі передбачається лише у 19,4% жінок, що, вірогідно, менше ніж у жінок 1Л-П групи, проте середній ступінь важкості НВППМ прогнозується у 61,3% жінок, що, вірогідно, більше, ніж у жінок 1Л-П групи ($p<0,05$).

Отже, у жінок з ГППРС, у яких НВППМ розвинулись ще у період пременопаузи ризик розвитку важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі у 1,4 рази більше, ніж серед жінок зі своєчасною природною менопаузою.

Треба зробити висновок, що в менопаузі не спостерігається статистично значущої різниці показників рівня досліджених гормонів адаптаційної системи (інсулін, кортизол, пролактин) у жінок з ГППРС (міома матки та гіперплазія ендометрія) в менопаузі у порівнянні зі здоровими жінками тієї ж вікової категорії без ГППРС ($p>0,05$), але у порівнянні зі здоровими жінками в пременопаузі, ці показники, вірогідно, підвищені ($p<0,05$). Вочевидь, це свідчить про однакову напруженість роботи цих систем у жінок в менопаузі незалежно від наявності чи відсутності ГППРС, що потребує, для попередження виснаження можливостей

адаптаційних систем, необхідність призначення при лікуванні НВППМ препаратів для відновлення функціональних можливостей адаптаційної системи пристосуватися до існуючого в менопаузі дефіциту статевих гормонів

У жінок з ГППРС, яким в перименопаузі призначали замісну гормональну профілактику, яку ми запропонували (n=36), у відповідь на підвищення рівня естрогенів, за механізмом негативного зворотнього зв'язку знижується рівень ФСГ і, як наслідок, зменшуються симптоми НВППМ, про що свідчать показники МІК на початку менопаузи і одночасно не відбувається стимулююча дія гонадотропінів на фолікулярний апарат яєчників і тому не збільшується продукція естрогенів і не збільшується посилення активності ГППРС.

Застосування ЗГП зменшує навантаження на гіпоталамо-гіпофізарну систему під час пристосування жінок з ГППРС до гормонального дисбалансу в період менопаузи, який зумовлює розвиток НВППМ. Отже, застосування ЗГП у жінок з ГППРС покращує перебіг початку менопаузи, і, без сумнівно, в подальшому буде сприяти підвищенню ефективності лікування порушень в період менопаузи.

У жінок з природною менопаузою при підвищенні рівня естрогенів одночасно підвищується рівень ФСГ, що пояснюється зниженням чутливості до естрогенів рецепторів у гіпоталамусі. тоб то не спостерігається негативного зворотнього зв'язку, що зумовлює розвиток симптомів НВППМ і стимулює підвищення продукції естрогенів і як наслідок підвищення активності ГППРС, отже, замикається патологічне коло прогресування у жінок з ГППРС в період менопаузи симптомів НВППМ.

8.2. Характеристика показників імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період менопаузи

При дослідженні стану гуморальної ланки імунітету у жінок з ГППРС в період менопаузи ми одержали показники, які наведені у таблиці 8.3.

Таблиця 8.3

Стан гуморального імунітету у жінок з міомою матки (ММ) без менструального циклу (МЦ) після профілактики в пременопаузі, у жінок з природною менопаузою (ПМ) та ММ, гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) в період менопаузи(М±m)

Показники	Групи дослідження						
	Жінки з КС та ММ без МЦ n=36	Жінки з ММ, КС та ПМ n=31	Жінки з ММ без КС n=40	Жінки з ГЕ та КС n=25	Жінки з ГЕ без КС n=27	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=34	Жінки без КС, ММ 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±0,04)	(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)
Примітки: Δ - різниця показників у жінок з ММ та КС без МЦ та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. o - різниця показників у жінок з ММ,КС та ПМ та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. *- різниця показників у жінок з ММ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ♦ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ♥ - вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок, без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. □ – різниця показників у жінок з КС без ММ та ГЕ та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05							

У жінок 1-лікувально-профілактичної (1 Л-П) дослідженої групи (n=36), у порівнянні зі здоровими жінками в менопаузі визначається зниження рівня IgA на 35%, IgM на 25% ($p<0,05$), при тому, що рівень IgG статистично не відрізняється від рівня у здорових жінок. У жінок, яким попередньо не проводилась у пременопаузі замісна гормонотерапія 1- лікувальної (1-Л) групи (n=31), відбувається статистично значуще зниження рівня всіх імуноглобулінів: IgA на 41%, IgM на 31%, IgG на 15% ($p<0,05$) [366]. У жінок груп порівняння також спостерігається вірогідне зниження рівня: IgA та IgM у жінок з ММ без КС (n=40), на 36% та 30% відповідно, у жінок з ГЕ та КС (n=25), на 30% та 25% відповідно, у жінок з ГЕ без КС (n=27), на 26% та 21%, у жінок з КС без ММ та ГЕ (n=34), на 25% та 19% у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$). Отже, у жінок з ГППРС в менопаузі, як з наявністю КС, так і без КС, та у жінок з КС без наявності ГППРС спостерігається пригнічення гуморальної ланки імунітету порівнянно зі здоровими жінками. Це пояснюється тим, що у період пременопаузи у жінок з ГППРС наявність поряд з гіперпроліферативними процесами в ендометрії і міометрії морфологічних ознак хронічного запального процесу, який постійно підтримує діяльність гуморальної ланки імунітету у напрузі (см. п.6.3), а це врешті-решт призводить до виснаження компенсаторних можливостей гуморальної ланки імунітету і розвитку імунодефіцитного стану, незважаючи на проведення нами відновлення імунітету у складі комплексного методу профілактики НВПМ (см. розд. 7). Треба зауважити, що у жінок, яким проводилась комплексна профілактика НВПМ (n=36), пригнічення гуморальної ланки імунітету виражено у меншому ступені, ніж у жінок без профілактики, так у них показник IgG залишається на нормальному рівні. Це доводить те, що застосування запропонованого нами комплексного методу профілактики НВПМ у жінок з ГППРС цілком патогенетично обґрунтовано. Пригнічення гуморальної ланки імунітету зумовлюється ще і тим, що зниженим виявляється і рівень інтерлейкіну 2 (ІЛ-2) – цитокіну, який грає винятково важливу роль у реалізації механізмів імунної відповіді і забезпечує Т-залежну секрецію IgA, IgM, IgG. У жінок з ММ та КС після профілактики НВПМ (n=36) рівень ІЛ-2 знижений на 19%, а у жінок з

ММ та КС без профілактики (n=31) - на 24% у жінок з ММ без КС (n=40) - на 20,5%, у жінок з ГЕ з КС (n=25) - на 23%, у жінок з ГЕ без КС (n=27) - на 19,5%, у жінок з КС без ММ та ГЕ (n=34) - на 21,7% у порівнянні зі здоровими жінками у період менопаузи. ($p<0,05$) (табл. 8.4) [366]. Показники продукції ендogenous цитокінів у жінок з ГППРС в період менопаузи наведені в таблиці 8.3. Ендogenous ІЛ-2 є основним медіатором індукції гамма-інтерферона. Крім участі у диференціації та проліферації Т-лімфоцитів, ІЛ-2 бере участь у реалізації протипухлинного захисту ІЛ-2 вивчений, як фізіологічний інгібітор апоптозу. Апоптоз – це збалансоване відмирання клітин, що виступає, як фізіологічна альтернатива проліферації клітин, він елімінує їх, забезпечуючи рівновагу між цими різноспрямованими процесами. Порушення цієї рівноваги може призводити до посилення процесів проліферації і у такий спосіб сприяти бластоматозу. Фізіологічні індуктори апоптозу – це інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та фактор некрозу пухлини (ФНП). І той факт, що після профілактики у жінок з ГППРС в менопаузі рівень ІЛ-1 підвищений у 2,95 рази, а у жінок без профілактики – лише в 1,8 рази, свідчить про активацію у жінок після профілактики протипухлинного захисту. У жінок груп порівняння ІЛ-1 підвищений у жінок з ММ без КС на 29%, у жінок з ГЕ та КС – на 37%. у жінок з ГЕ без КС – на 19%. у жінок з КС без ММ та ГЕ – на 22% у порівнянні з жінками без КС, ММ та ГЕ контрольної групи ($p<0,05$). Що стосується результатів дослідження ФНП, то у жінок після профілактики він залишається підвищеним у 1,4 рази порівняно зі здоровими жінками в менопаузі, що можна розглядати, як захисну реакцію організму на розвиток пухлини, щоб викликати регресію пухлини. Спостерігається підвищення рівня ФНП у жінок з ММ без ГЕ на 20% та у жінок з КС без ММ та ГЕ. на 21% у порівнянні з жінками без КС, ММ та ГЕ контрольної групи ($p<0,05$). Це свідчить про навантаження на систему протипухлинного захисту як при наявності міоми матки без КС так і при розвитку КС навіть без ММ чи ГЕ. Але знижений рівень ІЛ-2 свідчить про виснаження інгібуючої дії цього цитокіна на процеси апоптоза, що може розглядатися, як збільшення ризику розвитку неконтрольованої загибелі клітин.

Таблиця 8.4

**Стан рівню цитокінів у жінок з міомою матки (ММ) без менструального циклу (МЦ) після профілактики в
пременопаузі, у жінок з природною менопаузою (ПМ) та міомою, гіперплазією ендометрія (ГЕ) та
клімактеричним синдромом (КС) в період менопаузи(M±m)**

Показники	Групи дослідження						
	Жінки з КС та ММ без МЦ n=36	Жінки з ММ та ПМ n=31	Жінки з ММ без КС n=40	Жінки з ГЕ та КС n=25	Жінки з ГЕ без КС n=27	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=34	Жінки без КС, ММ та ГЕ n=35
Інтерлейкін-1пг/мл	(19,2±0,9)Δ☼	(11,5±0,9) ^О	(9,1±0,3*)	(8,9±0,4) ♦	(8,1±02) ♥	(8.3±0,2) □	(6,5±0,5)
Інтерлейкін-2пг/мл	(9,2±0,2)Δ	(8,6±0,2) ^О	(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)
Примітки: Δ - різниця показників у жінок з ММ, КС без МЦ та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ○- різниця показників у жінок з ММ, КС та ПМ та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. *- різниця показників у жінок з ММ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ♦ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ♥ - вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. □— різниця показників у жінок з КС без ММ та ГЕ та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05 ☼-- різниця показників у жінок з ММ та КС без МЦ та жінок з ММ, КС та ПМ в менопаузі при p<0,05.							

Крім того, це викличе зменшення кількості антиген-специфічних цитотоксичних клітин, які викликають регресію пухлини за рахунок того, що Т-лімфоцити розпізнають нові антигени у пухлинних клітинах матки. Тому, на наш погляд, зниження у жінок групи без профілактики НВПМ (n=31) рівня ІЛ-2 на 24%, у порівнянні зі здоровими жінками в менопаузі разом з тим, що рівень ФНП не відрізняється від показників у здорових жінок, треба розглядати, як виснаження протипухлинного захисту у цієї групи жінок в період менопаузи [366]. Це, без сумніву, збільшить ризик розвитку активації гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи у жінок в менопаузі і може сприяти розвитку НВПМ [229, 230, 302].

Отже, у жінок з ГППРС в менопаузі спостерігається пригнічення гуморальної ланки імунітету, а також тенденція до виснаження протипухлинного захисту порівняно зі здоровими жінками, Тому ми вважаємо, що патогенетично обгрунтованною є необхідність введення до комплексного методу лікування НВПМ у жінок з ГППРС препаратів для відновлення імунітету і покращення протипухлинного захисту.

Резюме.

У жінок 1-лікувально-профілактичної (1 Л-П) дослідженої групи (n=36), у порівнянні зі здоровими жінками в менопаузі визначається зниження рівня ІgА на 35%, ІgМ на 25% ($p<0,05$), при тому, що рівень ІgG статистично не відрізняється від рівня у здорових жінок. У жінок, яким попередньо не проводилась у пременопаузі профілактика 1 лікувальної (1-Л) групи (n=31), відбувається статистично значуще зниження рівня всіх імуноглобулінів: ІgА на 41%, ІgМ на 31%, ІgG на 15% ($p<0,05$). Отже, у жінок з ГППРС в менопаузі спостерігається пригнічення гуморальної ланки імунітету порівняно зі здоровими жінками. У жінок з ГППРС після профілактики НВПМ (n=36) рівень ІЛ-2 знижений на 19%, а у жінок без профілактики на 24%, у жінок з ММ без КС (n=40) – на 20,5%, у жінок з ГЕ з КС (n=25) – на 23%, у жінок з ГЕ без КС (n=27) – на 19,5%, у жінок з КС без ММ та ГЕ (n=34) – на 21,7% у порівнянні зі здоровими жінками у період менопаузи ($p<0,05$). Рівень ІЛ-1 підвищений у жінок після профілактики в 2,95

рази, а у жінок без профілактики в 1,8 рази, а це свідчить про активацію у них протипухлинного захисту. У жінок груп порівняння ІЛ-1 підвищений у жінок з ММ без КС на 29%, у жінок з ГЕ та КС на 37%, у жінок з ГЕ без КС на 19%, у жінок з КС без ММ та ГЕ на 22% у порівнянні з жінками без КС, ММ та ГЕ контрольної групи ($p < 0,05$). Що стосується результатів дослідження ФНП то у жінок після профілактики він залишається підвищеним в 1,4 рази порівняно зі здоровими жінками в менопаузі, що можна розглядати, як захисну реакцію організму на розвиток пухлини, щоб викликати регресію пухлини. Спостерігається підвищення рівня ФНП у жінок з ММ без ГЕ на 20% та у жінок з КС без ММ та ГЕ. на 21% у порівнянні з жінками без КС, ММ та ГЕ контрольної групи ($p < 0,05$).

Отже, у жінок з ГППРС в менопаузі спостерігається пригнічення гуморальної ланки імунітету і виснаження факторів протипухлинного захисту порівняно зі здоровими жінками. Тому, ми вважаємо, що патогенетично обгрунтованною є необхідність введення до комплексного методу лікування НВПМ у жінок з ГППРС препаратів для відновлення імунітету і покращення протипухлинного захисту.

Перелік використаних джерел:

1. Чурілов АВ, Бутіна ЛІ. Урогенітальні порушення у жінок в менопаузі. Донецьк: Донбас; 2013. 140 с. (збір, аналіз матеріалу, написання монографії).
2. 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).
3. Бутіна Л.І. Лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Репродуктивна ендокринологія. 2017; 5(37): 70-4.
4. Tatarchuk TF, 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).
5. Бутіна ЛІ. Ефективність профілактики та лікування порушень в менопаузі у

жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 3 (41): 61-5.

6. 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*).
7. 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*).
8. 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*).
9. Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Петров ЮА, Дабіжа ЛП, Мусяц СО, Ольшевська ОВ. Лікування клімактеричного синдрому у жінок з артеріальною гіпертензією. Актуальні проблеми акушерства і гінекології клінічної імунології та медичної генетики: Збірник наукових праць. 2004; 11: 115-9. (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
10. Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Солоп МІ, Петрухіна ОГ, Мусяц СО. Лікування артеріальної гіпертензії у жінок з клімактеричним синдромом. Медицина залізничного транспорту України. 2004; 1 (9): 58-61. (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).

РОЗДІЛ 9

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ В МЕНОПАУЗІ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

9.1. Клінічні характеристики ефективності лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи

Лікування нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ) проводили у 193 жінок віком від 48 до 60 років, 159 жінок були з наявністю ознак ГППРС (лейоміоми матки та гіперплазії ендометрію) за даними УЗД матки та результатів патогістологічного дослідження вишкребу слизової оболонки порожнини матки. До цих жінок увійшли 36 жінок, у яких менопауза розвинулась після застосування комплексної профілактики НВПМ і в них були симптоми клімактеричного синдрому (КС), вони склали 1 лікувально-профілактичну групу (1Л-П група), 31 жінка з природною менопаузою, що звернулися по допомогу до гінекологічного відділення з приводу ускладнень ГППРС і у яких були симптоми клімактеричного синдрому (КС) і вони склали 1 лікувальну групу (1Л група), 40 жінок з симптомами лейоміоми матки (ЛМ) без симптомів КС склали 2 лікувальну групу (2-Л група), 25 жінок з гіперплазією ендометрія (ГЕ) та симптомами КС склали 3-лікувальну групу (3-Л група), 27 жінок з ГЕ без КС склали 4-лікувальну групу (4-Л група), 34 жінки з симптомами КС без ознак ЛМ та ГЕ склали 5-лікувальну групу (5-Л група). У групах жінок де спостерігались симптоми НВПМ, які складають КС, інтенсивність його проявів оцінювали за допомогою Модифікованого індексу Купермана (МІК), на підставі дослідження якого встановлювали ступінь важкості проявів КС [53 192]. Контрольну групу склали 35 жінок тієї ж вікової категорії без наявності симптомів КС та ознак ЛМ та ГЕ.. Жінкам з ГППРС призначали лікування НВПМ за розробленими та запропонованими нами методами [29, 30, 37, 45, 124,

126, 127].

Для лікування порушень в менопаузі у жінок з ГПРС ми обрали комбінований рослинний засіб, що містить циміцифугу. Враховуючи зміни у адаптаційній та імунній системі, додали препарат, що має унікальний комплекс вітамінів та мінеральних речовин, виготовлений з мікроводорослі *Spirulina platensis*, пектин, що має сорбційні властивості та анксиолітичний засіб з діючою речовиною мебікар [45].

Цей комплекс засобів застосовували у таких групах жінок: 1 Л-П групі жінок з ЛМ та КС після профілактики КС (n=36), 1-Л групі жінок з ЛМ та КС з природною менопаузою (n=31), 3-Л групі жінок з ГЕ та КС (n=25).

У жінок 2-Л групи з ЛМ без КС (n=40), у жінок 4-Л групи з ГЕ без КС (n=27) застосовували лише унікальний комплекс вітамінів та мінеральних речовин, виготовлений з мікроводорослі *Spirulina platensis*, пектин, що має сорбційні властивості та анксиолітичний засіб з діючою речовиною мебікар.

У жінок 5-Л групи з КС без ЛМ та ГЕ (n=25) застосовували лише комбінований рослинний засіб, що містить циміцифугу за традиційним методом.

Застосування комбінованого рослинного засобу, до складу якого входить циміцифуга, одночасно із загальнозміцнюючим лікарським засобом, що має імуномодуючі та адаптогенні властивості та пектином, який виводить з організму шкідливі речовини, забезпечує переваги методу лікування порушень в менопаузі, які полягають в тому, що вперше застосовуються лікарські засоби, які зменшують негативний вплив на організм жінки шкідливих факторів виробництва та несприятливих умов навколишнього середовища, які сприяють ранньому початку клімаксу та більш важкому перебігу клімактеричного синдрому [243, 244, 246]. А це має велике значення у сучасних умовах життя, коли жінки підпадають під вплив цих факторів незалежно від умов праці і, враховуючи це, потребують відповідної лікувальної допомоги.

Порошок мікроводорослі *Spirulina platensis* –використовується, як джерело вітамінів та мінеральних речовин, і має загальнозміцнюючу, імуностимулюючу та адаптогенну дію. Цей засіб з успіхом застосовували для профілактики

передчасного старіння та лікування вікових патологій, але механізм його дії вивчений недостатньо, можливо, завдяки унікальному комплексу амінокислот, вітамінів та мікроелементів, які він містить, при застосуванні цього засобу нормалізується обмін речовин, у організмі очищується кишечник, що сприяє відновленню функції імунокомпетентних утворень в ньому, і це зумовлює підвищення імунологічної реактивності та адаптаційних можливостей організму [205].

Цей ефект у методі лікування, що пропонується, доповнюється детоксикаційною дією на організм пектину. Пектини – органічні сполуки, здатні утворювати у присутності органічних кислот та цукру желе (гель). Пектини володіють активними комплексоутворюючими властивостями по відношенню до радіоактивних (кобальт, стронцій, цезій, цирконій, рутеній, ітрій) та важких (свинець, кадмій, ртуть) металів – до 60-90%, пестицидів, нітратів – до 52-69%. Вони утворюють солі пектинової та пектової кислоти, при цьому утворені нерозчинні солі не всмоктуються через слизову оболонку, а виводяться двома шляхами: з калом (через шлунково-кишковий тракт) та з сечею (внаслідок здатності високомолекулярної фракції пектину проникати в кров). Встановлено, що застосування пектинів не завдає шкоди засвоєнню таких важливих речовин, як кальцій, цинк, залізо та вітаміни. Завдяки можливості нормалізувати процеси вільнорадикального окислення пектини використовуються як антиоксиданти, а також мають сорбційні властивості. Пектини належать до біологічних стимуляторів, що активізують захисні системи організму, його неспецифічну реактивність, клітинні та гуморальні механізми відповідні за антимікробний та антитоксичний захист [104]. Антиоксидантні властивості засобу важливі з огляду на те, що при розвитку доброякісних гіперпластичних захворювань матки через порушення ендокринної регуляції може порушуватися і адекватне функціонування антиоксидантної системи (АОС). Оскільки при гіперпластичних процесах посилюється вільнорадикальне окислення, то антирадикальна активність теж повинна підвищуватися, але цього не відбувається і рівновага зміщується у бік дії прооксидантів, що призводить до ще більшої дискоординації АОС [212, 213].

Анксиолітичний засіб з діючою речовиною мебікар, якому притаманний увесь спектр психотропних впливів, характерних для традиційних транквілізаторів, водночас позбавлений основних побічних реакцій, властивих їм. Широта його терапевтичного ефекту обумовлена вегетостабілізуючою дією у поєднанні з помірною транквілізуючою та ноотропною дією, що дозволяє досягти адаптогенної активності, антистресового й стреспротекторного ефекту. Застосування цього препарату забезпечує збільшення мозкового кровотоку, антигіпоксичні ефекти, поліпшення розумової і фізичної працездатності без зниження швидкості реакції [226].

Отже, саме з комплексною взаємодоповнюючою дією запропонованих засобів на організм жінки ми пов'язуємо позитивний результат, який ми одержали у жінок з ГППРС в менопаузі при застосуванні запропонованого методу лікування порушень в менопаузі [29, 30]. Пектин поглинає та виводить усі зайві шкідливі речовини, які утворюються у процесі травлення і таким чином очищується кишечник і весь організм, це сприяє нормалізації обміну речовин, відновлюється функція імунокомпетентних клітин кишечника і підвищується неспецифічна резистентність організму, нормалізації якої сприяє і унікальний мінерало-вітамінний комплекс, що відновлює адаптаційні можливості організму жінки, це посилюється вегетостабілізуючою, антистресовою та стреспотекторною дією мебікару і нормалізує нейровегетативні функції, порушення яких і спричиняє розвиток клімактеричного синдрому [45].

Ефективність лікування НВПІМ оцінювали клінічно (визначали МІК), досліджували показники гормонального гомеостазу (визначали рівень гормонів фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеотропного (ЛГ), естродіолу (Е), прогестерону (ПГ), пролактину (ПРЛ), тестостерону (ТС), кортизолу (КР), інсуліну), до та після лікування. Вплив запропонованого методу лікування на стан ГППРС (міоми матки та гіперплазії ендометрія) оцінювали за результатами ультразвукового дослідження (УЗД) матки та придатків до та після застосування лікування. Визначали розміри матки (довжину, ширину, передньо-задній) та серединного МЕХО, зміни у яєчниках.

Середній вік у жінок 1-лікувально-профілактичної (1 Л-П) дослідженої групи ($n=36$) складав ($51,1\pm0,3$) рік і статистично не відрізнявся від показників у групах порівняння (табл 8.1) та контрольній групі жінок ($n=35$) відповідно ($52,3\pm0,2$) рока ($p>0,05$). Досліджені групи жінок статистично не відрізнялись від контрольної і за акушерським анамнезом: кількістю пологів), кількістю абортів, віком початку менструальної функції та статевого життя. вірогідність різниці була при $p>0,05$ (табл. 8.1).

Досліджені 1 Л-П, 1-Л та 2-Л групи жінок не відрізнялися між собою і за інтенсивністю ГППРС. Так розміри матки за даними УЗД у 1Л-П групі становили: довжина – ($63,6\pm2,1$) мм, ширина – ($48,4\pm1,2$) мм, передньо-задній – ($50,0\pm1,5$) мм і статистично не відрізнялися від розмірів матки у жінок 1-Л групи відповідно: ($66,3\pm3,0$) мм; ($57,8\pm2,6$) мм; ($54,2\pm2,4$) мм та у жінок 2-Л групи відповідно: ($56,3\pm3,0$) мм; ($47,8\pm2,6$) мм; ($44,2\pm2,4$) мм ($p>0,05$). При УЗД молочних залозей не спострігалось ознак гіперпроліферативних процесів та кистозних змін залозей.

При дослідженні інтенсивності симптомів КС у жінок з лейоміомою матки (ЛМ) після профілактики ($n=36$) встановлено, що до лікування модифікований індекс Купермана (МІК) [53, 193]. становить ($22,8\pm1,5$) балів і статистично не відрізняється від МІК у жінок без профілактики, тобто з ЛМ та КС з природною менопаузою, який до лікування складає – ($25,4\pm1,6$) бали, від МІК у жінок з гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) – ($23,5\pm1,3$) бали та від МІК у жінок з КС без ЛМ та ГЕ, який становив ($24,4\pm1,4$) ($p>0,05$) В результаті інтенсивність симптомів у досліджених жінок, яку відображає середнє значення МІК, відповідає середньому ступеню важкості КС, але його величина наближена до легкого ступеня більше ніж до важкого [52]. Після лікування інтенсивність симптомів НВПМ вірогідно знижується і МІК у жінок після застосування лікувально-профілактичного комплексу ($n=36$) становить ($9,2\pm1,2$) бала, тобто у 2,5 рази менше, ніж до лікування, у жінок з природною менопаузою – ($11,6\pm1,4$) балів, що у 2,1 рази менше, ніж до лікування, у жінок з ГЕ та КС ($11,8\pm1,4$) балів, що в 2 рази менше, ніж до лікування, у жінок з КС без ЛМ та ГЕ ($12,8\pm1,4$) балів, що в 1,9 рази менше, ніж до лікування.

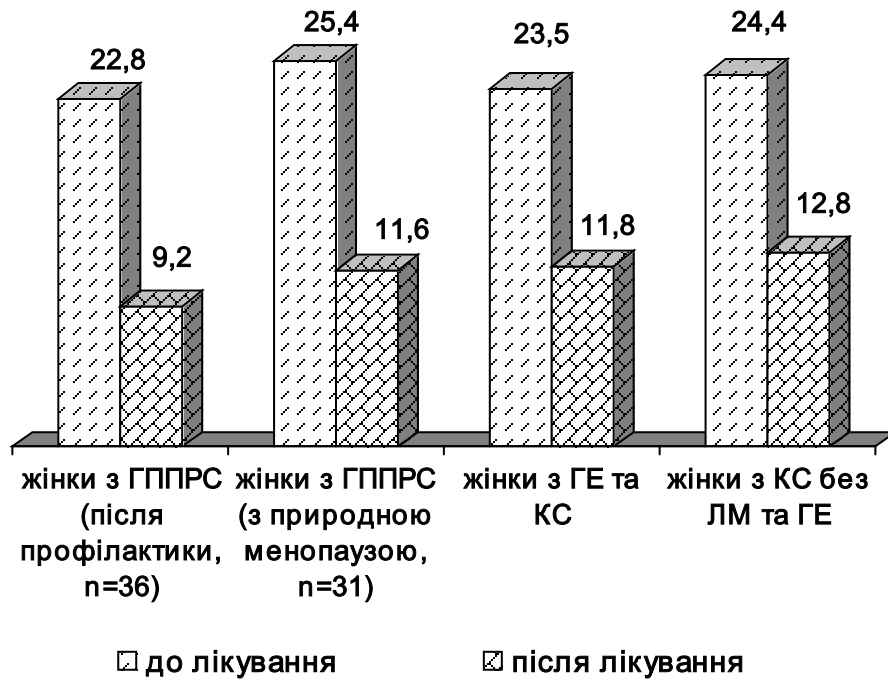


Рис. 9.1. Динаміка показників модифікованого індекса Купермана (МІК) до і після лікування клімактеричного синдрому (КС) у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (ГППРС): лейоміомою матки (ЛМ) та гіперплазією ендометрія (ГЕ) .

Таким чином, інтенсивність НВПМ у жінок з ГППРС після профілактики (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 запропонованному нами методу без проведення попередньої профілактики та у 1,39 рази менше, ніж у жінок з КС без ЛМ та ГЕ після традиційного лікування.

При дослідженні після лікування розміри матки за даними УЗД у 1Л-П групі становили: довжина – $(60,6 \pm 2,1)$ мм, ширина – $(45,4 \pm 1,2)$ мм, передньо-задній – $(49,0 \pm 1,5)$ мм і статистично не відрізнялися від розмірів матки у жінок 1-Л групи відповідно: $(63,3 \pm 3,0)$ мм; $(53,8 \pm 2,6)$ мм; $(50,2 \pm 2,4)$ мм ($p > 0,05$). При УЗД молочних залозей не спострігалось ознак гіперпроліферативних процесів та кистозних змін залозей. Встановлено, що після застосування запропонованого комплексу лікування НВПМ у жінок з ГППРС в період менопаузи за даними УЗД не

спостерігається збільшення розмірів матки, що свідчить про відсутність активації у них гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи і доводить доцільність застосування цього комплексу для лікування НВПМ у жінок з ГППРС [45].

Резюме.

Після лікування інтенсивність симптомів НВПМ, вірогідно, знижується і МІК у жінок після застосування лікувально-профілактичного комплексу ($n=36$) становить $(9,2 \pm 1,2)$ бала, 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 НВПМ 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.

Встановлено, що після застосування запропонованого комплексу лікування НВПМ у жінок з ГППРС в період менопаузи за даними УЗД не спостерігається збільшення розмірів матки, що свідчить про відсутність активації у них гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи і доводить доцільність застосування цього комплексу для лікування НВПМ у жінок з ГППРС.

9.2. Гормональні показники ефективності лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи

Застосування ЗГП у жінок з ГППРС покращує перебіг початку менопаузи, і в подальшому сприяє підвищенню ефективності лікування порушень в період

менопаузи.

Про це свідчать результати гормональних досліджень, які ми одержали після застосування запропонованого нами комплексу лікувально-профілактичних заходів (табл. 9.1) [45]. Хоча у жінок з ГППРС та менопаузою після застосування профілактики ($n=36$) навіть під впливом лікування спостерігається зниження рівня естрагенів у 3,2 рази, що на 40% менше, ніж у здорових жінок, рівень ФСГ у них підвищується лише в 1,4 рази, і залишається менше, ніж у здорових жінок на 35% ($p<0,05$). У групах порівняння рівень естрадіолу після лікування також вірогідно змінюється у порівнянні з жінками контрольної групи жінок без КС, ЛМ та ГЕ: у жінок з ЛМ без КС ($n=40$) рівень естрадіолу підвищен на 45%, у жінок з ГЕ без КС ($n=27$) – підвищен на 33%, у жінок з ГЕ та КС ($n=25$) концентрація естрадіолу знижена на 20%, а у жінок з КС без ЛМ та ГЕ ($n=34$) – знижена на 30%. ($p<0,05$) при тому, що рівень ФСГ та ЛГ статистично не відрізняється від рівня у жінок контрольної групи ($p>0,05$). Ми вважаємо, що це зумовлено естрогеноподібною дією циміцифуги, що входить до складу комбінованого рослинного лікарського засобу, вона зв'язується з естрогеновими рецепторами в гіпоталамусі і за механізмом зворотного зв'язку зменшується рівень продукції гонадотропін релізінгового гормону, і рівень продукції ФСГ знижується. Позитивним є відновлення пристосувальних можливостей організму, про що свідчать показники рівня гормонів інсуліна, кортизола та пролактину у жінок всіх досліджених груп, які вірогідно не відрізняються від показників у жінок контрольної групи без КС, ЛМ та ГЕ.. ($p>0,05$)

Позитивний ефект від застосування запропонованого лікувального комплексу спостерігається і у жінок з КС та ЛМ без попередньої профілактики у жінок з природною менопаузою ($n=31$). При зниженні у них у порівнянні з показниками до лікування рівня естрогенів на 29%, рівень ФСГ також знижується на 36%, але він залишається підвищеним на 29 % у порівнянні з показниками у групі жінок після застосування профілактики ($n=36$) ($p<0,05$), і не відрізняється від показників у здорових жінок. ($p>0,05$) [45].

Таблиця 9.1

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

Показники	Групи дослідження						
	Жінки з КС та ММ без МЦ n=36	Жінки з ММ, КС та ПМ n=31	Жінки з ММ без КС n=40	Жінки з ГЕ та КС n=25	Жінки з ГЕ без КС n=27	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=34	Жінки без КС, ММ та ГЕ n=35
Інсулін, мкМЕ/мл	(13,2±1,4)	(14,6±1,2)	(15,3±1,3)	(14,1±1,5)	(12,3±1,2)	(14,8±1,3)	(13,1±1,3)
Кортизол, нмоль/л	(478,2±33)	(500,4±19,7)	(496,3±23,5)	(480,3±21,3)	(470,3±24,3)	(485,7±25,5)	(467,4±28,3)
Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), МЕ/л	(41,6±0,7)Δ☼	(57,7±1,0)	(60,3±2,1)	(53,4±3,1)	(69,7±2,3)	(68,3±3,4)	(63,6±3,9)
Лютеїнізуючий гормон (ЛГ), МЕ/л	(33,9±1,7)	(39,2±2,)	(35,3±2,5)	(31,3±1,8)	(38,3±1,3)	(36,3±1,2)	(34,2±1,8)
Естрадіол (Е2), нмоль/л	(0,06±0,0)Δ☼	(0,1±0,01)	(0,18±0,02)*	(0,08±0,03)♦	(0,15±0,02)♥	(0,07±0,04) □	(0,1±0,01)
Прогестерон, нмоль/л	(2,3±0,3)	(2,8±0,3)	(2,58±0,2)	(2,4±30,3)	(2,62±0,5)	(2,73±0,3)	(2,6±0,3)
Тестостерон, нмоль/л	2,5±0,3	2,1±0,2	(2,73±0,2)	(2,91±0,2)	(2,42±0,5)	(2,61±0,3)	(2,2±0,2)
Пролактин, нг/мл	19,1±1,1	17,6±1,3	(18,3±1,5)	(16,3±1,5)	(15,8±1,2)	(17,1±1,2)	16,5±1,2
Примітки: Δ - різниця показників у жінок з ММ та КС без МЦ та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. *- різниця показників у жінок з ММ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ♦ - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ♥ - вірогідність різниці показників у жінок з ГЕ без КС та жінок, з ГЕ з КС в менопаузі при p<0,05. □ – різниця показників у жінок з КС без ММ, ГЕ та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05 ☼ - різниця показників у жінок з ММ та КС без МЦ та жінок з ММ, КС та ПМ в менопаузі при p<0,05.							

Резюме.

Хоча у жінок з ГППРС, у яких менопауза розвинулась після застосування профілактики (n=36) навіть під впливом лікування спостерігається зниження рівня естрогенів у 3,2 рази, що на 40% менше, ніж у здорових жінок, рівень ФСГ у них підвищується лише у 1,4 рази, і залишається менше, ніж у здорових жінок на 35% ($p<0,05$). У групах порівняння рівень естрадіолу після лікування також вірогідно змінюється у порівнянні з жінками контрольної групи жінок без КС, ЛМ та ГЕ: у жінок з ЛМ без КС (n=40) концентрація естрадіолу підвищена на 45%, у жінок з ГЕ без КС (n=27) – підвищена на 33%, у жінок з ГЕ та КС (n=25) концентрація естрадіолу знижена на 20%, а у жінок з КС без ЛМ та ГЕ (n=34) – знижена на 30%. ($p<0,05$) при тому, що рівень ФСГ та ЛГ статистично не відрізняється від рівня у жінок контрольної групи ($p>0,05$). Позитивний ефект від застосування запропонованого лікувального комплексу спостерігається навіть без попередньої профілактики у жінок з природною менопаузою (n=31). Так навіть при зниженні у них рівня естрогенів на 29%, рівень ФСГ також знижується на 36%, але він залишається підвищеним на 29% у порівнянні з показниками у групі жінок після застосування профілактики (n=36) ($p<0,05$) і не відрізняється від показників у здорових жінок ($p>0,05$).

Позитивним є відновлення пристосувальних можливостей організму, про що свідчать показники рівня гормонів інсуліна, кортизола та пролактина у жінок всіх досліджених груп, які вірогідно не відрізняються від показників у жінок контрольної групи без КС, ЛМ та ГЕ ($p>0,05$).

9.3. Стан імунної та адаптаційної систем після лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи

Стан гуморального імунітету у жінок з ГППРС в менопаузі після лікування відображають показники, які наведені у таблиці 9.2.

У жінок, яким застосовували профілактику НВПІМ 1-Л-П групи (n=36),

після лікування спостерігається статистично значуще підвищення рівня IgA на 29%, IgM на 25%, у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$). Їх концентрація, так само, як і рівень IgG після лікування, статистично не відрізняється від цих показників у здорових жінок в період менопаузи ($p > 0,05$).

У жінок, яким профілактику НВПМ не проводили 1-Л групи ($n=31$) після лікування так само спостерігається статистично значуще 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 після лікування статистично не відрізняється від цих показників у здорових жінок в період менопаузи ($p > 0,05$) [366].

У групах порівняння після лікування спостерігається статистично значуще підвищення рівня IgA, та IgM . у порівнянні з показниками до лікування: у жінок з ЛМ без КС ($n=40$) рівень IgA підвищився на 35% та IgM – на 23%, у жінок з ГЕ та КС ($n=25$) – на 21% та 25% відповідно ($p < 0,05$), таким чином, що їх рівень так само, як і рівень IgG після лікування статистично не відрізняється від цих показників у здорових жінок в період менопаузи ($p > 0,05$). У групі жінок з ГЕ без КС ($n=27$) та у групі жінок з КС без ЛМ та ГЕ досліджені показники гуморального імунітету статистично не відрізнялись від показників у жінок контрольної групи жінок без КС, ЛМ та ГЕ .($p > 0,05$).

Під впливом застосування комплексного методу лікування НВПМ у жінок з ГППРС, що був нами розроблен, спостерігається відновлення активності гуморального імунітету таким чином, що його показники не відрізняються від показників гуморального імунітету у здорових жінок в менопаузі.

Показники продукції цитокінів у жінок з ГППРС в менопаузі після застосування розробленого нами лікувального комплексу наведені у таблиці 9.3.

У жінок 1Л-П групи ($n=36$), яким застосовували профілактику НВПМ після лікування рівень ІЛ-1 знизився у 1,3 рази у порівнянні з показником до лікування, але він залишався підвищеним у 2,2 рази у порівнянні з показником у здорових жінок, і у 1,4 рази був більше, ніж у жінок з природною менопаузою. ($n=31$) ($p < 0,05$).

Таблиця 9.2

Стан гуморального імунітету у жінок з міомою матки (ММ) без менструального циклу (МЦ) після профілактики порушень МЦ в пременопаузі, у жінок з ММ та природною менопаузою (ПМ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) в період менопаузи після лікування КС(М±m)

Показники	Групи дослідження						
	Жінки з КС та ММ без МЦ n=36	Жінки з ММ та ПМ n=31	Жінки з ММ без КС n=40	Жінки з ГЕ та КС n=25	Жінки з ГЕ без КС n=27	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=34	Жінки без КС, ММ та ГЕ n=35
Ig A (г/л)	(3,3±0,03)	(3,1±0,04)	(3,5±0,02)	(3,4±0,03)	(3,1±0,03)	(3,2±0,04)	(3,6±0,05) *
Ig G (г/л)	(10,7±0,5)	(10,2±0,2)	(9,3±0,3)	(9,5±0,5)	(9,2±0,3)	(10,2±0,3)	(10,9±0,4) *
Ig M (г/л)	(1,2±0,02)	(1,1±0,02)	(1,2±0,02)	(1,3±0,03)	(1,1±0,03)	(1,4±0,02)	(1,3±0,02) *
Примітка: * різниця показників у жінок без КС, ММ та ГЕ та у жінок з ММ, ГЕ, КС у всіх групах при $p>0,05$							

Таблиця 9.3

Стан рівню цитокінів у жінок з міомою матки (ММ) без менструального циклу (МЦ) після профілактики порушень МЦ в пременопаузі, у жінок з ММ та природною менопаузою (ПМ), гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) в період менопаузи після лікування КС(М±m)

Показники	Групи дослідження						
	Жінки з КС та ММ без МЦ n=36	Жінки з ММ, КС та ПМ n=31	Жінки з ММ без КС n=40	Жінки з ГЕ та КС n=25	Жінки з ГЕ без КС n=27	Жінки з КС без ММ та ГЕ n=34	Жінки без КС, ММ та ГЕ n=35
Інтерлейкін-1(пг/мл)	(14,7±1,8) Δ	(10,6±0,9) ○	(7,3±0,8)	(8,1±0,3) *	(7,5±0,3)	7,4±0,5)	(6,5±0,5)
Інтерлейкін-2(пг/мл)	10,8±0,4	(9,8±0,2) [○]	(10,2±0,5)	(9,9±0,3)	(10,3±0,4)	(11,1±0,2)	(11,3±0,3)
Фактор некрозу пухлини (пг/мл)	(22,9±1,5) Δ	(24,6±1,6) ○	(23,8±1,7) □	(27,3±1,5)	(29,3±1,5)	(30,3±1,3)	(28,7±1,2)
Примітка: Δ - різниця показників у жінок з ММ та КС без МЦ та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. ○- різниця показників у жінок з ММ, КС та ПМ та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. □- різниця показників у жінок з ММ без КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05. * - різниця показників у жінок з ГЕ та КС та жінок без КС, ММ та ГЕ в менопаузі при p<0,05.							

Це зумовлено тим, що осередки гіперпроліферації у досліджених жінок залишаються, і активність факторів протипухлинного захисту знаходиться у напруженому стані, як у порівнянні зі здоровими жінками, тому, що у них немає осередків гіперпроліферації, які підтримують активність ІЛ-1, так і у порівнянні з жінками, у яких менопауза наступила природним шляхом і їм в пременопаузі не проводили відновлення активності імунної системи тому у них рівень ІЛ-1 нижче, ніж у жінок після профілактики НВПМ (n=36), але він всеж таки більше, ніж у здорових жінок у 1,6 рази ($p<0,05$), а це свідчить про напруженість протипухлинного захисту і у жінок з природною менопаузою, але менше, ніж до лікування, отже, розроблений метод лікування НВПМ сприяє зниженню напруження протипухлинної імунологічної відповіді і зменшуються прояви НВПМ у жінок з ГППРС після лікування. У жінок груп порівняння рівень ІЛ-1 також знижується і статистично не відрізняється від показника контрольної групи, тільки у жінок з ГЕ та КС він залишається на 20% більше, ніж у жінок без КС, ЛМ та ГЕ ($p<0,05$), це свідчить що у жінок з наявністю ГППРС (лейоміомою матки та гіперплазією ендометрія) разом з КС відновити цей показник протипухлинного захисту складніше ніж у жінок тільки з ГППРС чи тільки з КС. А ось рівень ФНП у жінок 1 Л-П групи знизився у 1,8 рази у порівнянні з показниками до лікування ($p<0,05$), таким чином, що він навіть став на 21% нижче, ніж у здорових жінок в менопаузі ($p<0,05$), це пояснюється тим, що нам вдалось стабілізувати збільшення розмірів пухлини, а зниження рівня ФНП свідчить про зниження напруження протипухлинного захисту у відповідь на зменшення активності проліферативних процесів в репродуктивній системі [43, 45]. Але, можливо, це свідчить про виснаження активності протипухлинного захисту у жінок з ММ та КС. Рівень ФНП у жінок всіх груп порівняння став нижче і вірогідно не відрізнявся від показника у здорових жінок контрольної групи ($p>0,05$). Але той факт, що інтенсивність симптомів НВПМ після лікування зменшилась, на наш погляд, свідчить про позитивний характер змін імунологічних показників.

Рівень ІЛ-2 у жінок всіх групи підвищився, у порівнянні з рівнем до лікування таким чином, що він статистично не відрізнявся від показників у здорових жінок ($p>0,05$), отже відновилась виснажена активність інгібітора апоптоза, що свідчить

про зменшення активності апоптоза і напруги на систему протипухлинного захисту. Це зумовлено зниженням активності в осередках гіперпроліферації в репродуктивній системі про що свідчить стабілізація розмірів матки у жінок з міомою матки. Рівень ІЛ-1 у жінок ІЛ групи залишається в 1,6 рази ($p < 0,05$) більше, ніж у здорових жінок, а показник рівня ФНП навіть після лікування вірогідно не відрізнявся від показника у здорових жінок контрольної групи ($p > 0,05$).

Резюме.

У жінок, яким застосовували профілактику НВПІМ ІЛ-ІІ групи ($n=36$), після лікування спостерігається статистично значуще підвищення рівня ІgА на 29%, ІgМ на 25%. у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$). їх концентрація так само, як і рівень ІgG після лікування статистично не відрізняється від цих показників у здорових жінок в період менопаузи ($p > 0,05$).

У жінок, яким профілактику НВПІМ не проводили -ІЛ групи ($n=31$) після лікування так само спостерігається статистично значуще підвищення рівня ІgА на 25%, ІgМ на 19%. у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$) і їх рівень так само, як і рівень ІgG після лікування статистично не відрізняється від цих показників у здорових жінок в період менопаузи ($p > 0,05$).

У групах порівняння після лікування спостерігається статистично значуще підвищення рівня ІgА, та ІgМ . у порівнянні з показниками до лікування: у жінок з ЛМ без КС ($n=40$) рівень ІgА підвищився на 35% та ІgМ – на 23%, у жінок з ГЕ та КС ($n=25$) – на 21% та 25% відповідно ($p < 0,05$), таким чином, що їх рівень так само, як і рівень ІgG після лікування статистично не відрізняється від цих показників у здорових жінок в період менопаузи ($p > 0,05$). У групі жінок з ГЕ без КС ($n=27$) та у групі жінок з КС без ЛМ та ГЕ досліджені показники гуморального імунітету статистично не відрізнялись від показників у жінок контрольної групи жінок без КС, ЛМ та ГЕ ($p > 0,05$).

У жінок ІЛ-ІІ групи ($n=36$), яким застосовували профілактику НВПІМ після лікування рівень ІЛ-1 знизився в 1,3 рази у порівнянні з показником до лікування, але він залишався підвищеним в 2,2 рази у порівнянні з показником у здорових жінок, і у 1,4 рази був більше, ніж у жінок з природною менопаузою ($n=31$)

($p < 0,05$). Це зумовлено тим, що осередки гіперпроліферації у досліджених жінок залишаються і активність факторів протипухлинного захисту знаходиться у напруженому стані у порівнянні зі здоровими жінками. А ось рівень ФНП знизився в 1,8 рази у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$), таким чином, що він навіть на 21% нижче, ніж у здорових жінок в менопаузі ($p < 0,05$).

Рівень ІЛ-2 у жінок всіх досліджених груп підвищився у порівнянні з рівнем до лікування і статистично не відрізнявся від показників у здорових жінок. ($p > 0,05$). Рівень ІЛ-1 у жінок з ЛМ та КС без профілактики залишається в 1,6 рази ($p < 0,05$) більше, ніж у здорових жінок, а показник рівня ФНП після лікування статистично не відрізнявся у порівнянні з показником у здорових жінок ($p > 0,05$) що свідчить про відновлення цього показника протипухлинного захисту. У жінок груп порівняння після лікування не спостерігається вірогідної різниці показників рівня ІЛ-1 та ФНП у порівнянні з показниками у жінок контрольної групи ($p > 0,05$).

Перелік використаних джерел:

1. 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*).
2. Бутіна Л.І. Лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Репродуктивна ендокринологія. 2017; 5(37): 70-4.
3. Tatarchuk TF, 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*).
4. Бутіна ЛІ. Ефективність профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 3 (41): 61-5.

РОЗДІЛ 10

ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ В МЕНОПАУЗІ У ЖІНОК ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

За даними МОЗ України міома матки займає одне з перших місць у структурі гінекологічних захворювань, а саме найбільш поширених (10-27%) пухлин жіночої репродуктивної системи. Міома матки в даний час зустрічається у жінок у віці 30-40 років, нерідко виявляють міому матки в 20-30 річному віці і молодше. Цю пухлину виявляють у 15-20% жінок після 30 років і майже у 40% після 40 років. 80% показань до хірургічних гінекологічних втручань з'являються внаслідок наявності міоми матки і її ускладнень [58].

За результатами нашого дослідження серед жінок, яких ми відібрали для дослідження особливостей перебігу міоми матки в період пременопаузи (n=81) 21 жінці (25,9%) було запропоновано оперативне лікування, 19 жінок (23,5%) були прооперовані і увійшли до групи жінок, у яких надалі досліджували особливості прогнозування, профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок після оперативного лікування гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи вони склали 2 лікувально-профілактичну групу (2Л-П) групу, 2 пацієнтки (2,5%) від лікування утримались і були виключені із дослідження [34, 60, 122, 128].

Необхідно зауважити, що за даними патогістологічного дослідження вишкребу порожнини матки у 16 прооперованих жінок (84,2%) міома матки супроводжувалась гіперпроліферативними процесами в ендометрії: у 13 жінок (68,4%) визначили залозисто-фіброзний поліп ендометрія, у 4-х із цих жінок (21,1%) залозисто-фіброзний поліп був з епідермізацією, у 3 жінок (15,8%) залозисто-фіброзний поліп поєднувався із залозисто-кистозною гіперплазією ендометрія, у 3 жінок (15,8%) була лише залозисто-кистозна гіперплазія ендометрія, лише у 3 жінок (15,8%) був ендометрій в фазі секреції.

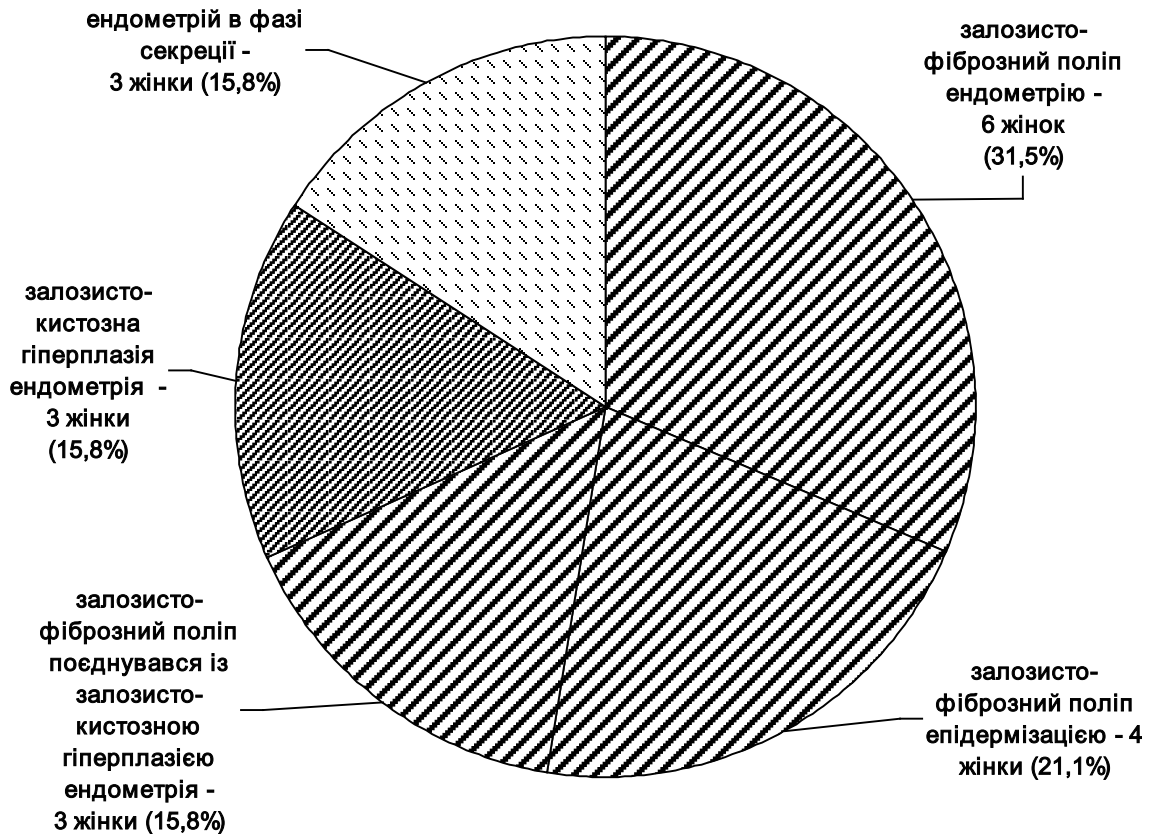


Рис. 10.1. Структура морфологічних змін ендометрія у жінок з оперативним лікуванням гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи (за даними патогістологічного дослідження вишкребу порожнини матки) (n=19)

Показання для операції у досліджених жінок були наступні:

- 1) великі розміри міоми матки у 10 жінок (52,6%);
- 2) міома матки з кровотечами, що ускладнилася вторинною анемією у 2 жінок (10,5%);
- 3) міома матки у поєднанні з кістою яєчника у 7 жінок (36,8%);
- 4) міома матки у поєднанні з рецидивуючою гіперплазією ендометрія у 4 жінок (21,1%).

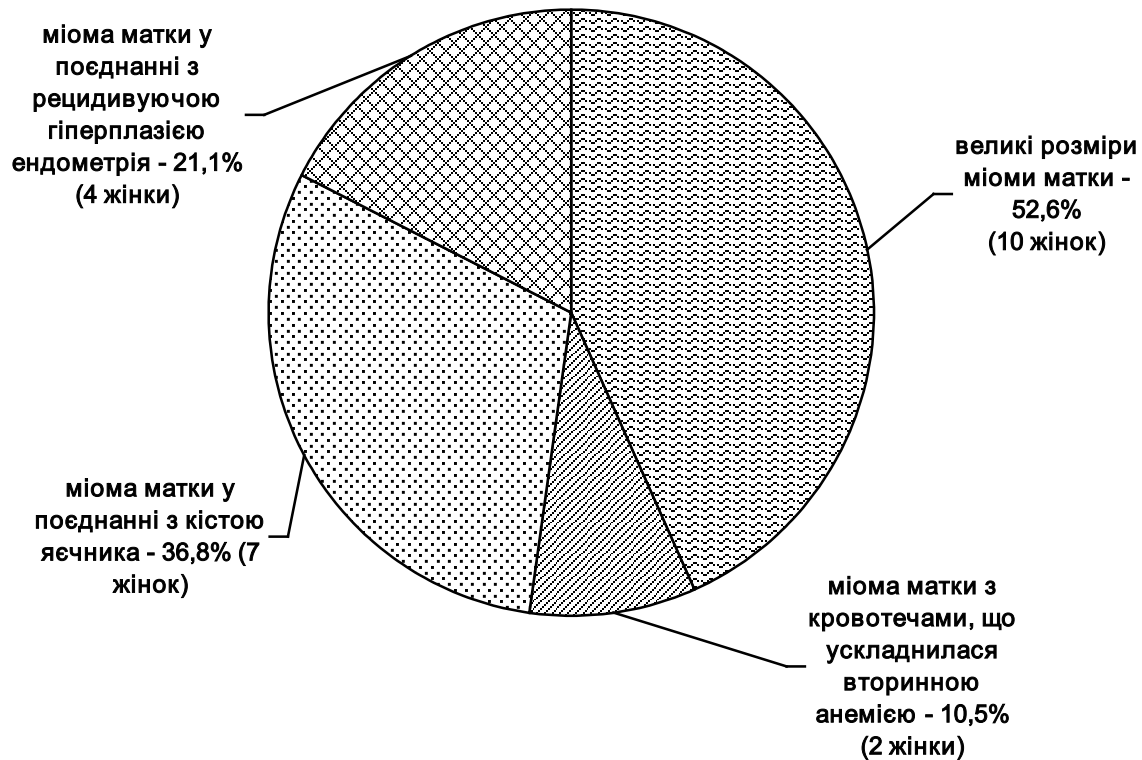


Рис. 10.2. Структура показань до оперативного лікування гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи у досліджених жінок (n=19).

Отже, найчастіше провідними показанням для оперативного лікування ГППРС у пременопаузі є великі розміри матки 52,6% і поєднання міоми матки з кістою яєчника 36,8%.

Ми розглянули структуру об'ємів оперативного втручання, обсяг яких визначали у зв'язку з наявністю супутньої до міоми матки патології і отримали такі результати. При наявності патології шийки матки у 5 жінок (26,3%) виконали просту екстирпацію матки через пихву, придатки вилучили у 4 із цих жінок (21,1%), тому, що спостерігалися кистозні зміни яєчників чи запальні зміни маткових труб, залишили придатки у 1 жінки (5,3%) У 14 жінок (73,7%) виконали надпівхову ампутацію матки, у 5 жінок (26,3%) з обома придатками, у 9 жінок (47,4%) з одними придатками, тому що один незмінений яєчник залишили з метою профілактики важкого ступеня перебігу порушень при штучній менопаузі. Отже, у 73,7% жінок залишилась шийка матки тобто орган мішень для розвитку

гіперпроліферативних процесів в репродуктивній системі. Тому для зниження ризику розвитку рецидивів гіперпроліферативних процесів ми пропонуємо застосовувати вагінальну гістеректомію і проводити профілактику ускладнень [32, 33, 34, 129, 133].

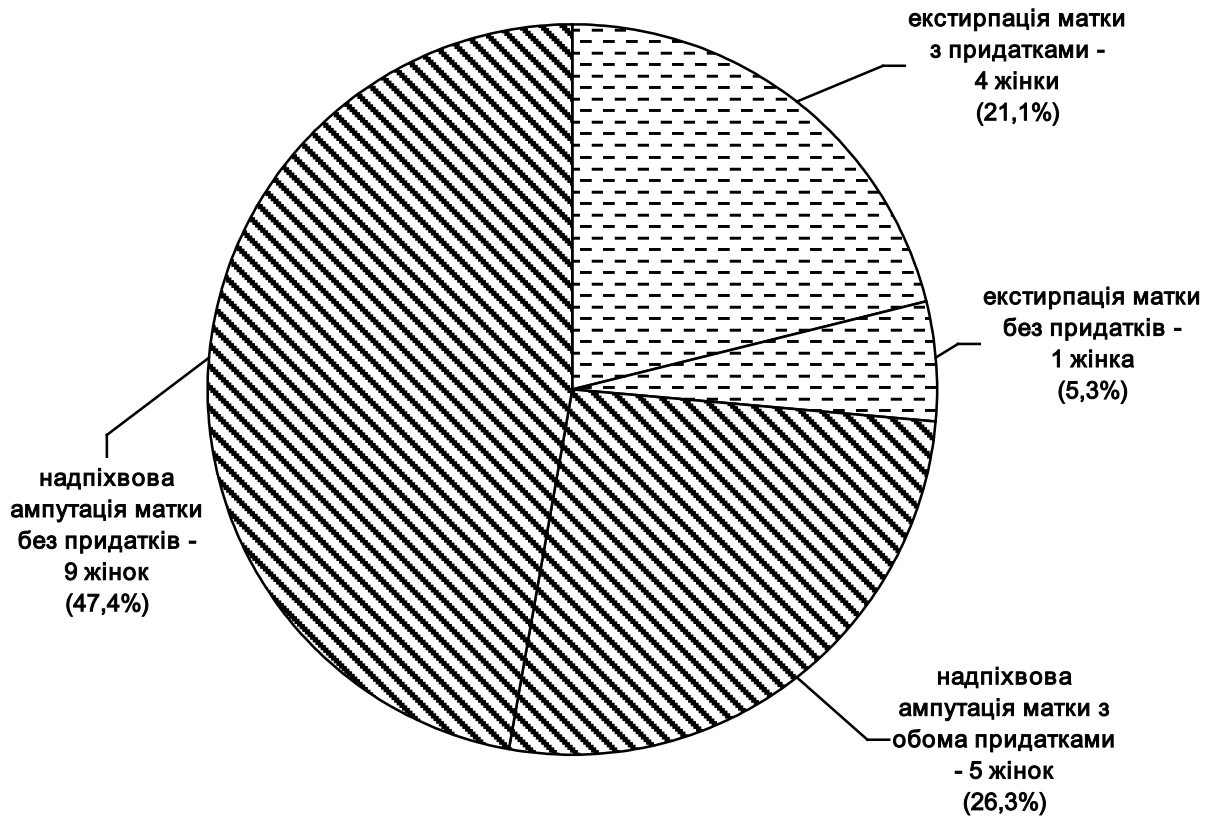


Рис. 10.3. Структура об'ємів оперативного втручання гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи у досліджених жінок (n=19).

У 2 жінок (10,5%) через рік після надпівхової ампутації матки (НПМ) з лівими придатками розвинувся залозисто-кистозний поліп цервікального каналу і вони звернулися по допомогу з приводу контактних кровомазань, їм виконали поліпектомію з наступним вишкребом слизової оболонки цервікального каналу. За результатами патогістологічного дослідження видаленого матеріалу у обох жінок був залозисто-кистозний поліп цервікального каналу, у однієї жінки він поєднувався з хронічним цервіцитом. Цей результат ще раз доводить думку, що залозистий поліп – це результат хронічного запального процесу, тому у нашій групі жінок де залозистий поліп ендометрія спостерігався у 84,2% жінок, цілком

патогенетично обґрунтованим буде призначення імуномодуючої терапії з метою профілактики та лікування порушень в менопаузі, тому, що виснаження імунної системи, яке, за результатами наших досліджень (розд.6), існує у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, збільшує ступень важкості перебігу нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі [302].

Одержані результати свідчать про те, що при виконанні НАМ при міомі матки, коли залишається яєчник, існує ризик розвитку ГППРС у жінок навіть при штучній менопаузі, коли залишається орган – мішень для впливу стероїдних гормонів. Тому необхідно зауважити, що доцільним виявляється застосування у жінок в пременопаузі більш радикальних методів хірургічного лікування, особливо якщо виявляються кистозні зміни в одному яєчнику, бо коли ми залишаємо інший, який без макроскопічних змін, ми не усуваємо етіологічних дисгормональних причин що викликали кистозні зміни у видаленому яєчнику і тому не виключаємо ризик розвитку кистозних змін у вигляді персистенції фолікула або жовтого тіла у яєчнику, який залишився, і таким чином залишається ризик гіперестрогенії і ГППРС навіть у менопаузі. Ці результати збігаються з літературними даними [179, 180], тому жінкам з міомою матки навіть після видалення матки призначати гормональні естраген-гестагенні препарати з метою лікування порушень в менопаузі потрібно дуже обережно, а краще уникати цього особливо , якщо виконувалась надпівхвова ампутація матки.

Що стосується результатів патогістологічного дослідження (ПГД) післяопераційного матеріалу в міометрії найчастіше визначалися фіброміома з гіалінозом у 13 жінок (68,4%), у 3 жінок (15,7%) міома поєднувалась з ендометріозом, у 3 жінок (15,7%) визначалась фіброміома. (рис. 10.4)Гіаліноз строми свідчить про хронічні запальні процеси у ділянці міоматозних вузлів.

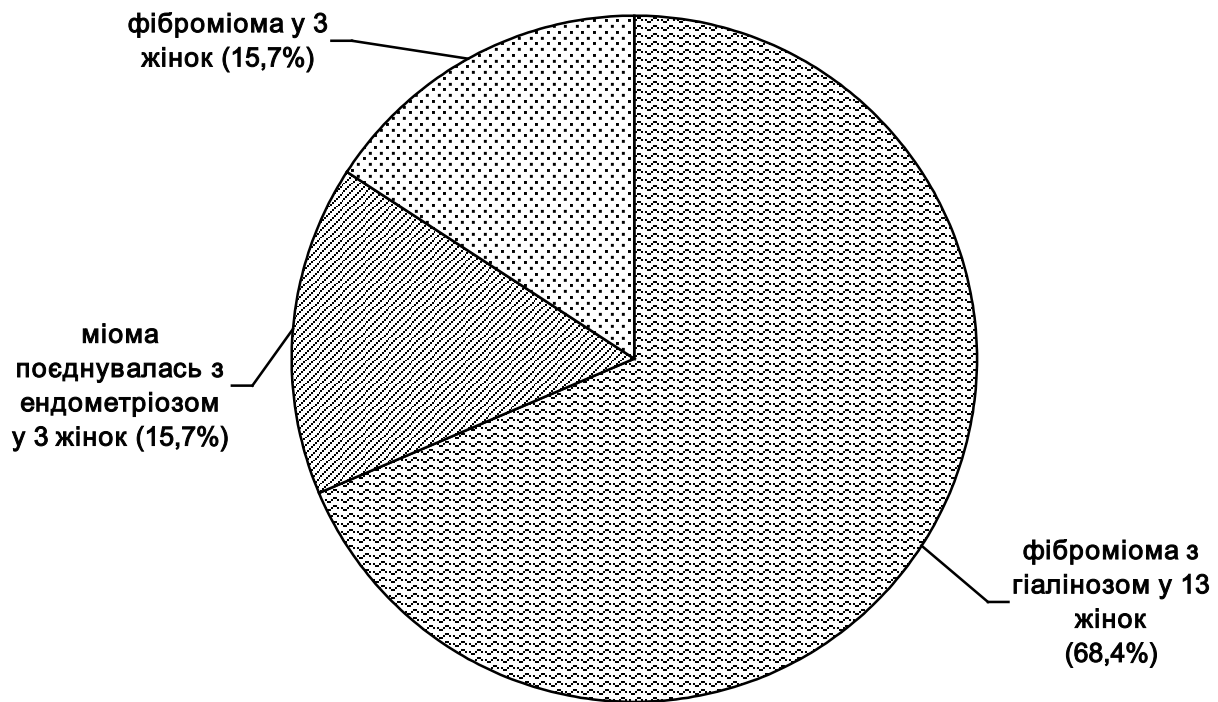


Рис. 10.4. Структура морфологічних змін міометрія за даними патогістологічного дослідження післяопераційного матеріал у досліджених жінок (n=19).

При патогістологічному дослідженні ендометрія у видаленій матці у 19 жінок, в ендометрії у 9 жінок (47,4%) спостерігався перехідний ендометрій, у 1 жінки (5,3%), крім того, був хронічний ендометрит, у 3 (15,7%) жінок ендометрій був у фазі секреції, у 3 жінок (15,7%) визначався атрофічний ендометрій, у 1 жінки (5,3%) атрофічний ендометрій, мав кистозні зміни, у 4 жінок (21,1%) була залозисто-кистозна гіперплазія. (рис. 10.5)

Отже, одержані нами результати про наявність при ГППРС структурних морфологічних ознак супутнього хронічного запального процесу в ендометрії, міометрії та придатках, що супроводжуються склеротичними процесами співпадають з літературними даними [179]. Очевидною є необхідність обов'язкового призначення у складі комплексної профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС препаратів з протизапальною та

імуномодулюючою дією, особливо після оперативного метода лікування ГППРС, тому, що сама по собі будь-яка операція потребує відновлення імунної системи у післяопераційному періоді, навіть коли його перебіг без ускладнень.

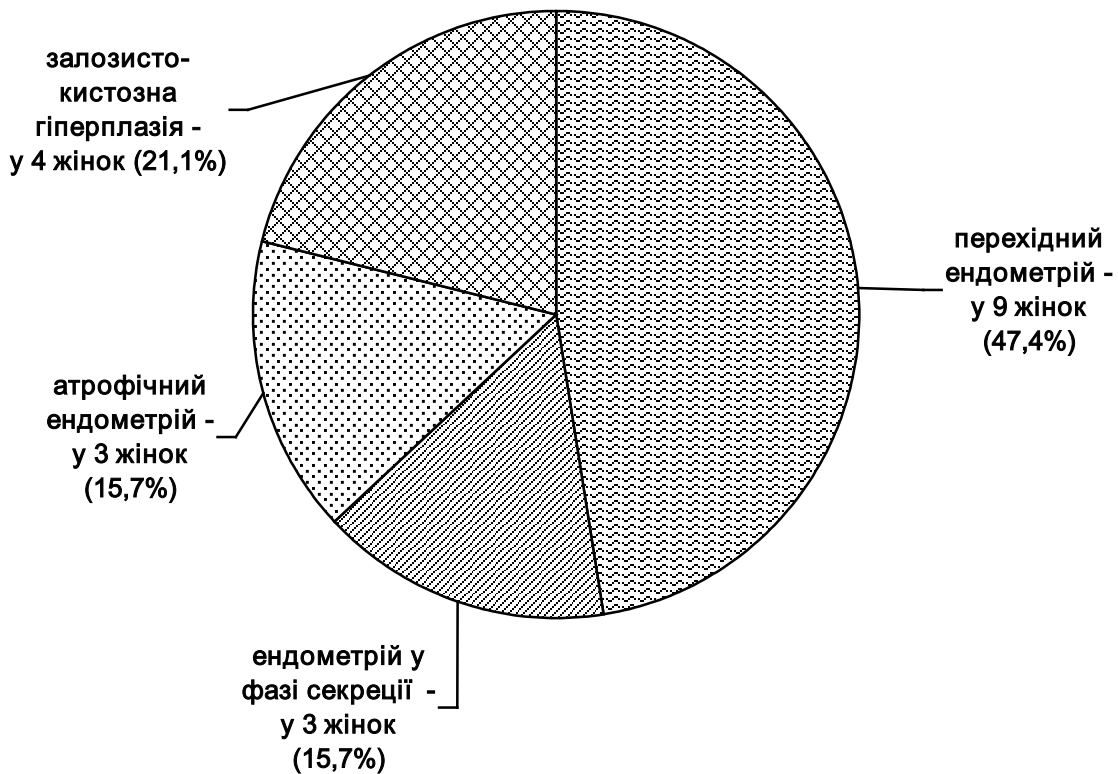


Рис. 10.5. Структура морфологічних змін ендометрія за даними патогістологічного дослідження післяопераційного матеріалу у досліджених жінок (n=19).

Наявність майже у всіх випадках оперативного лікування ГППРС у жінок в пременопауз морфологічних ознак фолікулярних кіст у яєчниках, які є морфологічним субстратом, який доводить дисгормональні зміни, що формуються внаслідок порушення процесу фолікулогенезу у період пременопаузи, що збігається з літературними даними [255] і супроводжується розвитком стану гіперестрогенії, яка при впливі тривалий час на ендометрій викликає розвиток в ньому гіперпроліферативних процесів, що потребує обов'язково корекції, навіть після видалення матки, особливо якщо залишаються

язчники (один чи два), надалі ці дисгормональні процеси викликають розвиток нейровегетативних та психоемоційних порушень (НВПМ) в період штучної менопаузи [140, 198, 255].

Ми для проведення відновлення показників імунної системи і профілактики та лікування НВПМ після оперативного лікування ГППРС у групі досліджених жінок використовували імуномодулятор, який містить акридоноцтову кислоту та N-метилглюкамін і призначали його по схемі по 1 мл внутрішньом'язово та свічки до складу яких входить інтерферон рекомбінований альфа 2 β , які вводили до піхви. один раз на день на ніч. Цей імуномодулятор являється індуктором інтерферону, він чинить антиканцерогенну і антиметастатичну дію. Інтерферон рекомбінований альфа 2 β має місцеву та системну протівірусну, протимікробну та імуномодулюючу дію. Під його впливом посилюється активність природних кілерів Т-хелперів, фагоцитів, а також інтенсивність дефіренціювання β -лімфоцитів. Активація лейкоцитів, котрі знаходяться у всіх слоях слизової оболонки, забезпечує їх активну участь в ліквідації первинних осередків і забезпечує відновлення продукції секреторного імуноглобуліна А.

Таурін, який входить до складу свічок, має регенеруючі, репаративні, мембрано- та гепатопротекторні, антиоксидантні, протизапальні властивості. Анестезін третя складова свічок є місцевим анестетиком, перешкоджає виникненню імпульсів болю у кінцівках чутливих нервів та їх проведенню по нервовим волокнам.

Всі ці властивості свічок вкрай важливі, якщо враховувати той факт, що у пременопаузі у жінок з ГППРС спостерігаються супутні хронічні запальні процеси, які виснажують та знижують імунітет, збільшують онкоризик та імовірність розвитку активації проліферативних процесів.

Профілактику НВПМ проводили через 1 місяць після операції, коли жінка приходила на контрольний огляд та через півроку після закінчення першого курсу. Імуномодулятор призначали по 1 мл внутрішньом'язово один раз на день по схемі у 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 17, 21, день лікування, а далі для закріплення ефекту вводили 1 раз ввечері до піхви 1 свічку, яка містить 500000 МО

інтерферону рекомбінованого альфа 2 β протягом 12 днів. Курс імунотерапії проводили 2 рази на рік через 6 місяців.

Враховуючи той факт, що існують данні про зниження активності імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, а також, беручи до уваги висновки, що зміни імунологічної реактивності збільшують важкість перебігу клімактеричного синдрому (КС), ми вважали необхідним до комплексного лікування порушень в менопаузі у жінок після оперативного лікування ГППРС додати препарати для корекції стану імунітету [229, 230, 302].

Основною метою лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС було забезпечити підвищення адаптаційних можливостей організму жінки пристосуватися до нових умов існування у стані гормонального дефіциту під час клімактеричного періоду, сприяти активації імунологічної резистентності та знешкодженню і виведенню з організму речовин, які утворюються внаслідок негативного впливу шкідливих факторів виробництва та несприятливих умов навколишнього середовища та порушують гормональний гомеостаз організму жінок, пригнічують імунологічну реактивність і таким чином, збільшують важкість перебігу НВПІМ у жінок після перативного лікування ГППРС.

Для лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС після операції ми обрали комбінований рослинний засіб, який містить циміцифугу. Враховуючи зміни у адаптаційній та імунній системі, додали препарат, що має унікальний комплекс вітамінів та мінеральних речовин, виготовлений з мікроводорості *Spirulina platensis*, пектин, що має сорбційні властивості та анксіолітичний засіб з діючою речовиною мебікар [29, 30].

Через 1 місяць після операції комбінований рослинний засіб, який містить циміцифугу, призначали по 10 крапель 3 рази на день за півгодини до прийому їжі упродовж одного року, одночасно призначали курсами два рази на рік препарат виготовлений з мікроводорості *Spirulina platensis*, по 1 пігулці 3 рази на день упродовж 1 місяця, пектин, що має сорбційні властивості по 1 столовій ложці 3 рази на день, упродовж 1 місяця та анксіолітичний засіб з діючою

речовиною мебікар по схемі 1 пігулці 3 рази на день упродовж 10 днів, 1 пігуці 2 рази на день упродовж 10 днів, 1 пігулці 1 раз на день на ніч упродовж 1 місяця.

Відомий препарат рослинного походження, що містить циміцифугу, з успіхом використовується для корекції порушень при штучній менопаузі після видалення матки з приводу міоми матки [49, 151]. Напрямком його дії є вісь гіпоталамус – гіпофіз – яєчники, а саме, рецептори естрагенів, у тому числі і естрогенові рецептори гіпоталамічних нейронів, це призводить до зменшення виделення релізінг фактора лютеотропного гормону з наступним зниженням його секреції передньою долею гіпофіза. Таким чином, ліквідуються нейровегетативні порушення, обумовлені гормональним дисбалансом, який характерний для періоду менопаузи [52]. Ці лікарські засоби позитивно впливають на емоційну, когнітивну функцію, не викликають проліферацію ендометрія, не впливають на біохімічні показники крові [49, 238, 239, 247].

Застосування комбінованого гомеопатичного засобу одночасно із загальнозміцнюючим лікарським засобом, що має імуномодулюючі та адаптогенні властивості та пектином, який виводить з організму шкідливі речовини, забезпечує переваги методу лікування порушень в менопаузі, які полягають в тому, що вперше застосовуються лікарські засоби, які зменшують негативний вплив на організм жінки шкідливих факторів виробництва та несприятливих умов навколишнього середовища, які сприяють ранньому початку клімаксу та більш важкому перебігу клімактеричного синдрому [246]. А це має велике значення у сучасних умовах життя, коли жінки підпадають під вплив цих факторів незалежно від умов праці і, враховуючи це, потребують відповідної лікувальної допомоги.

Порошок мікроводорості *Spirulina platensis* —, використовується, як джерело вітамінів та мінеральних речовин має загально-зміцнюючу, імуностимулюючу та адаптогенну дію. Цей засіб з успіхом застосовували для профілактики передчасного старіння та лікування вікових патологій, але механізм його дії вивчений недостатньо, можливо, завдяки унікальному комплексу амінокислот, вітамінів та мікроелементів, які він містить, при застосуванні цього засобу

нормалізується обмін речовин, у організмі очищується кишечник, що сприяє відновленню функції імунокомпетентних утворень в ньому, і це зумовлює підвищення імунологічної реактивності та адаптаційних можливостей організму [205].

Цей ефект у методі лікування, що пропонується, доповнюється детоксикаційною дією на організм пектину. Пектини – органічні сполуки, здатні утворювати у присутності органічних кислот та цукру желе (гель). Пектини володіють активними комплексоутворюючими властивостями по відношенню до радіоактивних (кобальт, стронцій, цезій, цирконій, рутеній, ітрій) та важких (свинець, кадмій, ртуть) металів – до 60-90%, пестицидів, нітратів – до 52-69%. Вони утворюють солі пектинової та пектової кислоти, при цьому утворені нерозчинні солі не всмоктуються через слизову оболонку, а виводяться двома шляхами: з калом (через шлунково-кишковий тракт) та з сечею (внаслідок здатності високомолекулярної фракції пектину проникати в кров). Встановлено, що застосування пектинів не завдає шкоди засвоєнню таких важливих речовин, як кальцій, цинк, залізо та вітаміни. Завдяки можливості нормалізувати процеси вільнорадикального окислення пектини використовуються як антиоксиданти, а також мають сорбційні властивості. Пектини належать до біологічних стимуляторів, що активізують захисні системи організму, його неспецифічну реактивність, клітинні та гуморальні механізми відповідні за антимікробний та антитоксичний захист [104]. Антиоксидантні властивості засобу важливі з огляду на те, що при розвитку доброякісних гіперпластичних захворювань матки через порушення ендокринної регуляції може порушуватися і адекватне функціонування антиоксидантної системи (АОС). Оскільки при гіперпластичних процесах посилюється вільнорадикальне окислення, то антирадикальна активність теж повинна підвищуватися, але цього не відбувається, і рівновага зміщується у бік дії прооксидантів, що призводить до ще більшої дискоординації АОС [212].

Анксиолітичний засіб з діючою речовиною мебікар, якому притаманний увесь спектр психотропних впливів, характерних для традиційних транквілізаторів, водночас позбавлений основних побічних реакцій, властивих їм.

Широта його терапевтичного ефекту обумовлена вегетостабілізуючою дією у поєднанні з помірною транквілізуючою та ноотропною дією, що дозволяє досягти адаптогенної активності, антистресового й стреспротекторного ефекту. Застосування цього препарату забезпечує збільшення мозкового кровотоку, антигіпоксичні ефекти, поліпшення розумової і фізичної працездатності без зниження швидкості реакції [167, 226].

Отже, саме з комплексною взаємодоповнюючою дією запропонованих засобів на організм жінки ми пов'язуємо позитивний результат, який ми сподіваємось одержати у жінок з ГППРС в менопаузі при застосуванні запропонованого методу лікування порушень в менопаузі. Пектин поглинає та виводить усі зайві шкідливі речовини, які утворюються у процесі травлення і таким чином очищується кишечник і весь організм, це сприяє нормалізації обміну речовин, відновлюється функція імунокомпетентних клітин кишечника і підвищується неспецифічна резистентність організму, нормалізації якої сприяє і унікальний мінерало-вітамінний комплекс, що відновлює адаптаційні можливості організму жінки, це посилюється вегетостабілізуючою, антострессовою та стреспотекторною дією мекікару і нормалізує нейровегетативні функції, порушення яких і спричиняє розвиток клімактеричного синдрому [53]. Отже, ми досягли позитивного ефекту при застосуванні способу лікування, що пропонується за рахунок детоксикаційної та загальнозміцнюючої дії на організм жінки, шляхом відновлення її внутрішніх адаптаційних можливостей, які дозволяють їй пристосуватися до нових умов існування у стані гормонального дефіциту. Проводили оцінку результатів прогнозування НВПМ за допомогою розробленої математичної моделі до та після оперативного лікування ГППРС.

Ефективність профілактики та лікування НВПМ у жінок після оперативного лікування ГППРС ми оцінювали при клінічному дослідженні важкості перебігу НВПМ за допомогою модифікованого індексу Купермана (МІК0 відразу через 1 місяць після операції та через 1 рік після застосування розробленого і застосованого нами лікувально-профілактичного комплексу.

Середній вік групи досліджених жінок після оперативного лікування

ГППРС в перименопаузі (n=19) був ($49,3 \pm 1,6$) роки і статистично вірогідно не відрізнявся від віку жінок з консервативним лікуванням ГППРС (n=60) (див. підрозділ 7.1). Вік початку менструації становив ($13,7 \pm 0,2$) років, кількість пологів була ($1,4 \pm 0,2$), кількість абортів – ($1,4 \pm 0,4$), і ці показники також статистично вірогідно не відрізнялись від показників у жінок з консервативним лікуванням міоми матки. Тривалість захворювання міомою становила ($6,3 \pm 0,5$) роки. При дослідженні розмірів міоматозної матки встановлено, що середній розмір довжини матки становив ($110,1 \pm 1,8$) мм, що в 1,5 рази більше, ніж у жінок з консервативним веденням ($70,7 \pm 1,7$) мм, ширина матки була ($80,8 \pm 1,3$) мм, а передньо-задній розмір був ($80,5 \pm 1,5$) мм, що також у 1,5 рази більше, ніж відповідні розміри у жінок з консервативним веденням міоми матки ($p < 0,05$) (n=60) (($54,6 \pm 1,3$) та ($58,1 \pm 1,5$))мм (див. підрозділ 7.1).

Таблиця 10.1

Ехографічні показники стану матки у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи(ГППРС) в перименопаузі в залежності від методу лікування ($M \pm m$)

Показники	Групи дослідження		Р
	Група з консервативним лікуванням ГППРС, n=60	Група з оперативним лікуванням ГППРС n=19	
Довжина (мм)	$70,7 \pm 1,7$	$110,1 \pm 1,8$	$p < 0,05$
Ширина (мм)	$(54,6 \pm 1,3)^*$	$80,8 \pm 1,3$	$p < 0,02$
Передньо-задній (мм)	$(58,1 \pm 1,5)^*$	$80,5 \pm 1,5$	$p < 0,03$
Примітка: Р – рівень значущості при порівнянні показників за допомогою критерію Ст'юдента.			

Ми дослідили частоту зустрічаємості найбільш суттєвих факторів ризику

розвитку порушень в менопаузі відповідно до розробленої нами моделі прогнозування цих порушень.

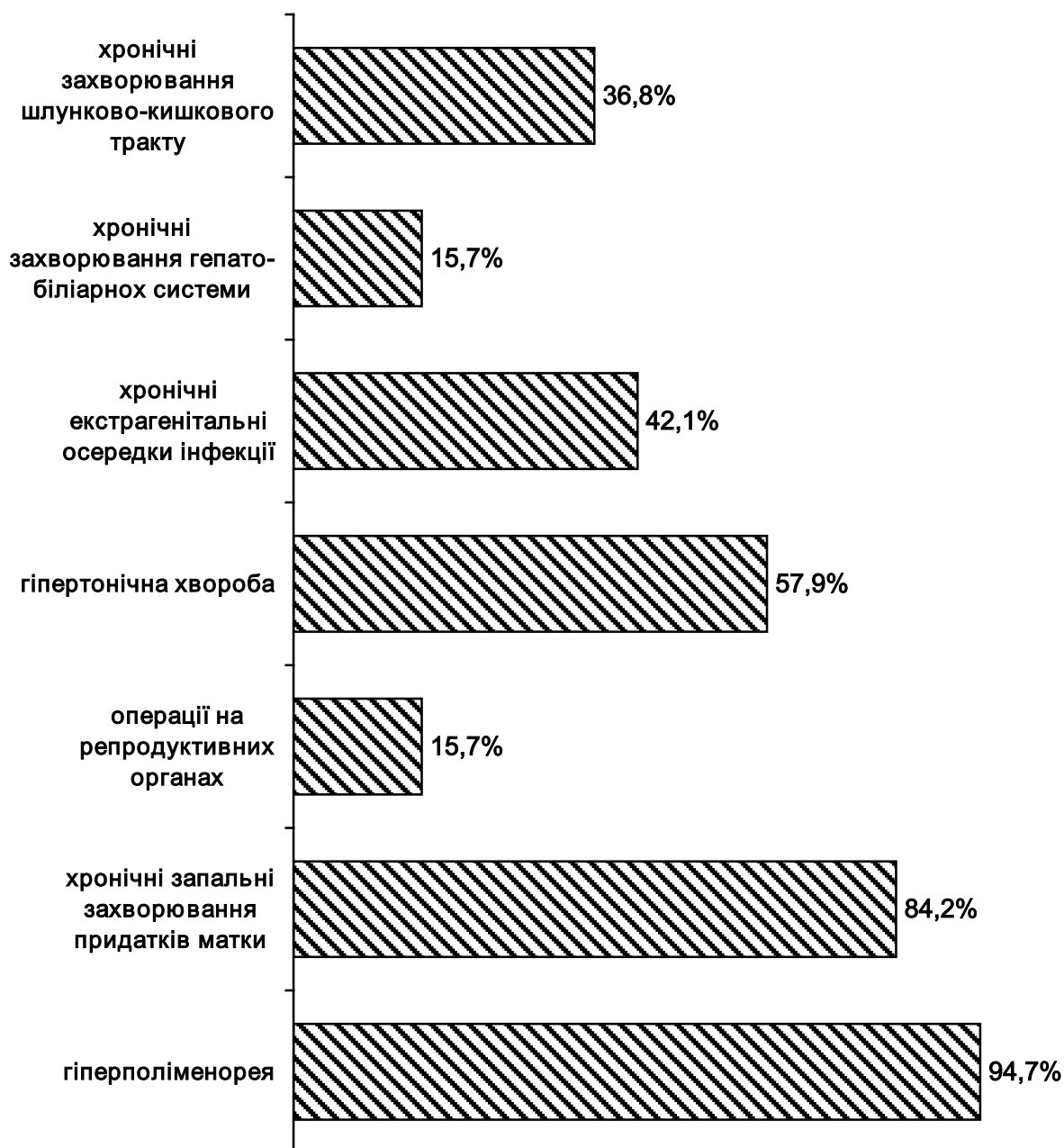


Рис. 10.6. Частота факторів ризику розвитку порушень в менопаузі у жінок дослідженої групи з оперативним лікуванням ГППРС (n=19).

У 94,7% – 18 жінок з ГППРС в пременопаузі зустрічалися порушення менструальної функції у вигляді гіперполіменореї. У 84,2% жінок спостерігалися хронічні запальні захворювання придатків матки, що вірогідно більше, ніж у жінок з консервативним лікуванням ГППРС. Операції на репродуктивних органах

зустрічалися у 3 (15,7%) жінок. Гіпертонічною хворобою страждали 11 (57,9%) жінок, тобто більше половини жінок. У кожної другої-третьої жінки спостерігалися хронічні екстрагенітальні осередки інфекції, а саме вони були у 8 (42,1%) жінок. Хронічні захворювання гепато-біліарної системи (хронічний холецистит, хронічний гепатит, хронічний панкреатит) зустрічалися у 3 (15,7%) жінок, а хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, коліт, виразкова хвороба шлунку чи 12-перстної кишки) – у 7 (36,8%) жінок, тобто у кожної третьої жінки. Отже, у жінок дослідженої групи з показаннями до оперативного лікування ГППРС спостерігається значно високий ризик розвитку важкого ступеня нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ).

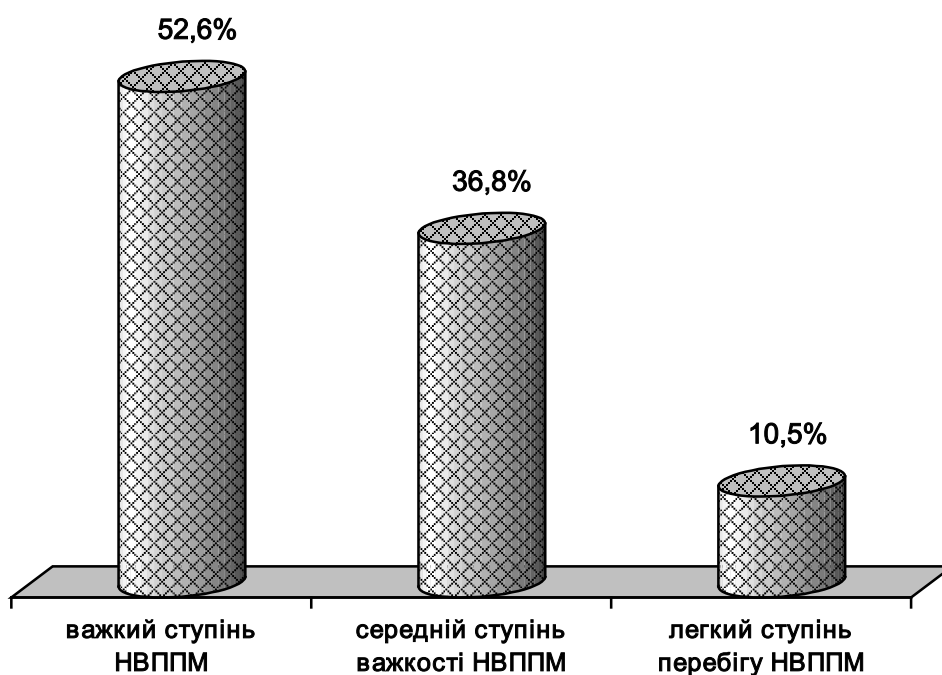


Рис. 10.7. Результати прогнозуванні тяжкості перебігу порушень в менопаузі у жінок дослідженої групи з оперативним лікуванням ГППРС (n=19).

При дослідженні, до оперативного лікування ГППРС за допомогою розробленої нами математичної моделі прогнозування, індивідуального ступеню ризику розвитку НВПМ для кожної жінки, ми встановили, що важкий ступінь

порушень в менопаузі має розвинути у 10 жінок (52,6%), середній ступінь важкості НВППМ має розвинути у 7 жінок (36,8%), легкий ступінь перебігу НВППМ передбачається у 10,5% жінок (2 жінок).

Отже, навіть без оперативного лікування ГППРС прогнозується важкий ступінь перебігу НВППМ у половини жінок А оперативне лікування ГППРС, яке зазвичай характеризується видаленням матки та яєчників збільшує ризик розвитку важкого ступеню перебігу НВППМ [49, 221, 341]. Частота важкого ступеню НВППМ після операції за прогнозом становитиме 89,5%, що в 1,7 рази більше, ніж за прогнозом до операції, частота середнього ступеня НВППМ буде 5,3%, і легкого ступеня також 5,3% (рис. 10.8).

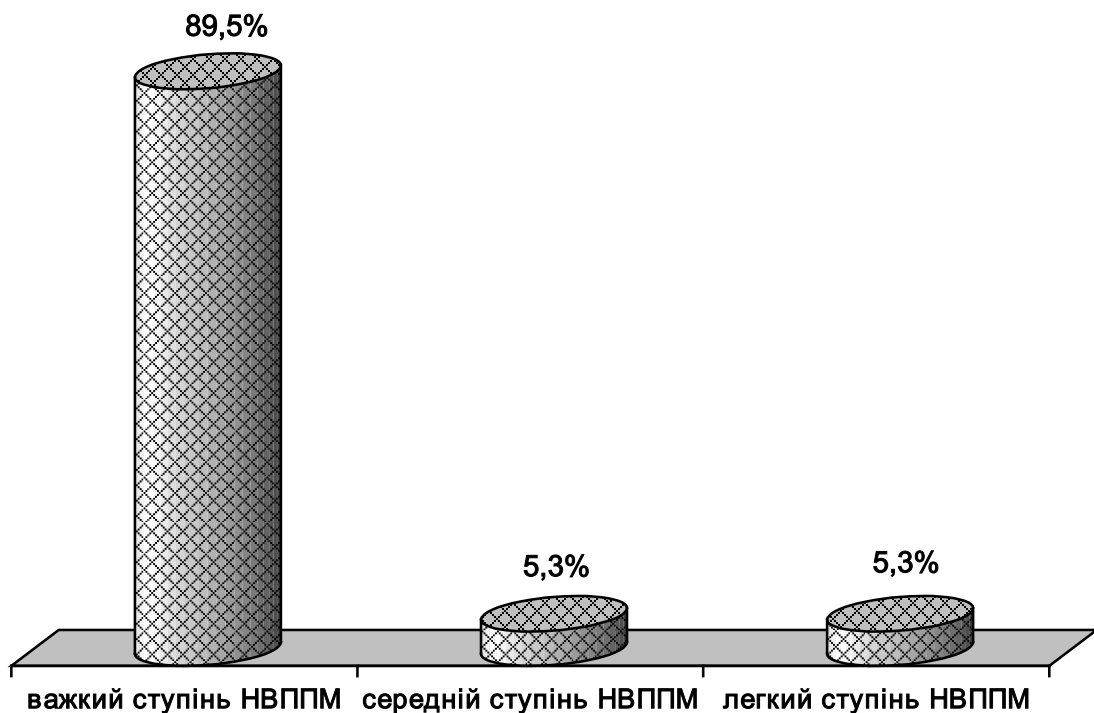


Рис. 10.8. Результати визначення тяжкості перебігу порушень в менопаузі у жінок дослідженої групи з оперативним лікуванням ГППРС (n=19).

Саме такі результати ми отримали при дослідженні тяжкості перебігу НВППМ у жінок дослідженої групи через 1 місяць після оперативного лікування ГППРС (рис.10.8). Отже, результати прогнозування за допомогою математичної

модель, яку ми розробили на 100% збігаються з результатами дослідження перебігу штучної менопаузи, з використанням МІК. Розмір МІК при цьому у жінок дослідженої групи складав $(39,9 \pm 2,3)$ балів, що відповідає тяжкому ступенню перебігу НВПІМ. Коли ми досліджували МІК через 1 рік після застосування розробленого лікувально профілактичного комплексу розмір МІК складав $(28,2 \pm 2,5)$ балів, що відповідає середньому ступеню тяжкості перебігу НВПІМ, що в 1,4 рази менше, ніж до лікування ($p < 0,05$). При дослідженні встановлено, що після лікування частота тяжкого ступеня перебігу НВПІМ зменшилась в 4,2 рази і становила 21,1% (4 жінки), отже, тяжкий ступінь спостерігався у кожної п'ятої жінки, значну питому вагу, більше половини, становили жінки із середнім ступенем перебігу НВПІМ, їх було 11 жінок (57,9%), у 4 жінок (21,1%) був легкий перебіг НВПІМ.

Резюме.

Застосування розробленого та впровадженого методу прогнозування дозволяє передбачити імовірність розвитку НВПІМ у жінок після оперативного лікування ГППРС зі 100% збігом діагнозу важкості перебігу НВПІМ а метод профілактики та лікування НВПІМ знижує частоту розвитку тяжкого ступеню перебігу НВПІМ у 4,2 рази ($p < 0,05$) і кількісне значення МІК, що відображає інтенсивність симптомів НВПІМ знижується після лікування у 1,4 рази ($p < 0,05$) і становить $(28,2 \pm 2,5)$ балів, що відповідає середньому ступеню тяжкості перебігу НВПІМ.

Перелік використаних джерел:

1. Золотухин НС, Бутина ЛИ, Петров ЮА, Дабижа ЛП, Мустяц 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).
2. 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*).

3. Галалу СІ, Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Петров ЮА, Кумуржі ВТ, Мустяц 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*).
4. 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*).
5. 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*).
6. Золотухин НС, Бутина ЛИ, Солоп НИ, Петров ЮА, Мустяц 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*).
7. Бутина ЛИ, Золотухин НС. Профилактика воспалительных осложнений при оперативном лечении выпадения матки у женщин в менопаузе. Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. 2004; 8 (1): 10-13. (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
8. Бутина ЛИ. Опыт применения мази "Вундехил" у женщин с полным выпадением матки в менопаузе. Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. 2004; 8 (2): 1-4.
9. Бутина ЛИ, Золотухин НС, Мелехина ЛМ, Петров ЮА, Солоп НИ. Показатели гомеостаза после восстановительной операции при коррекции пролапса гениталий у женщин климактерического периода. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2006; 6 (4): 593-5. (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).

РОЗДІЛ 11

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

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 теперішній час 10% жіночої популяції складають жінки постменопаузального віку [207]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я кожна друга-третя жінка після менопаузи житиме майже 30 років/. 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. У 42% жінок після менопаузи виникають клімактеричні порушення [255].

Частота клімактеричного синдрому (КС) у більшості визначається особливостями досліджуваної популяції жінок і, за даними різних авторів, коливається у межах від 40 до 80% [259]. У середньому частота КС складає 26-48%, частота розладів психоемоційної сфери – 78,4% [265]. Різні за ступенем важкості прояви клімактеричного синдрому зустрічаються у 40-60% жінок старіше 40 років. Перші ознаки частіше виникають у віці 45-49 років [52].

Отже існують данні, що умови праці впливають на перебіг менопаузи, але не існує чітких критеріїв прогнозування розвитку розладів у період менопаузи в залежності від умов праці, не знайдено чітких рекомендацій, як проводити корекцію цих порушень з урахуванням умов праці, супутньої генітальної та соматичної патології.

Ми вважаємо, що розв'язати цю проблему можливо, якщо дослідити особливості перебігу менопаузи у жінок різних професійних категорій і на підставі проведення багатофакторного ретроспективного клініко-статистичного аналізу, виділити найбільш вагомні чинники розвитку порушень у період менопаузи, що дозволить розробити патогенетично обґрунтовану систему їх прогнозування, профілактики та лікування.

Зазвичай ми призначаємо лікування цих порушень після їх виникнення і використовуємо замісну гормональну терапію естрагенними препаратами. Але

жінкам з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, до яких відносяться міома матки та гіперплазія ендометрія, призначення естрогенних препаратів протипоказано, бо може спричинити активацію проліферативних процесів.

В пери- та постменопаузі частіше розвиваються проліферативні процеси в ендометрії, які супроводжуються гормональним дисбалансом як на рівні регулюючих систем периферійних залозей, так і на рівні рецепторів стероїдних гормонів в тканині ендометрія. Ступінь та характер гормональних співвідношень залежить від типу патологічних процесів в ендометрії, но не пов'язані з віком жінки та тривалістю постменопаузи. Якщо у здорових жінок в період постменопаузи відбувається зниження рівня сумарних естрогенів, то при всіх видах патології ендометрія має місце гіперестрагенія з перевагою фракції естріола, зниження рівня прогестерона і підвищення вміста кортизолу. В період постменопаузи має місце підвищення рівня гонадотропних гормонів, при тому що їх секреція тим інтенсивніше, чим триваліше постменопауза. Припускається, що фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) та лютеотропний гормон (ЛГ) циркулюють у цьому віці в дисоційованому вигляді, тому не дають біологічного ефекту. Незважаючи на значну кількість досліджень, які присвячені питанням діагностики та лікування міоми матки, майже відсутні праці, в яких би вивчалися клінічні прояви та тактика ведення хворих з міомою матки в постменопаузальному періоді. Більшість питань залишається дискусійними та невирішеними. Існує думка про обов'язкову регресію міоми матки в постменопаузі. Однак клінічні спостереження свідчать про те, що у 5-8% жінок в період постменопаузи міома матки не тільки не регресує, а, навпаки, має тенденцію до збільшення. За даними інших авторів, число випадків інтенсивного росту міоми матки зростає у період пременопаузи до 43,6%, а в постменопаузі складає 8,4% [179].

Клінічна частота лейоміоми матки складає від 20 до 50%, а за даними морфологічних досліджень матки (видалених за різних причин) – 75-80% [259]. У структурі гінекологічних захворювань гіперпластичні процеси ендометрію зустрічаються з частотою 15-50%, переважно у пацієнток пізнього

репродуктивного і перименопаузального періоду [180]. Частота виявлення гіперплазії ендометрія у хворих у пременопаузальному періоді зростає до 60-70% [213]. З настанням пери- і постменопаузи гіперпластичні процеси ендометрія приблизно в 50% випадків прогресують у злоякісну патологію [261].

Тому досі залишається невирішеним питання лікування порушень у менопаузі у жінок з осередками гіперпроліферації в ендометрії та міометрії.

Отже, 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 групи ризику з розвитку нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПІМ), розроблення та застосування у цих пацієнток методу профілактики розвитку НВПІМ ще задовго до періоду 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.

Очевидно підґрунття для розвитку порушень у період менопаузи формується у перехідний до неї період за 3-4 роки до менопаузи..

У цей період відбувається перебудова організму жінки пов'язана зі змінами у гіпоталамо-гіпофізарній системі (ГГС), яка характеризується зниженням гормональної функції яєчників, внаслідок чого рівень естрагенів у сироватці крові жінок клімактеричного періоду (КП) знижується, а рівень гонадотропинів за механізмом зворотного зв'язку навпаки збільшується. Незважаючи на зростання їх рівня, у зв'язку зі зниженням чутливості рецепторів яєчників, кількість ановуляторних циклів збільшується [232, 255].

У яєчниках порушується синтез прогестерона (не утворюється жовте тіло), що приводить до прогестеронової недостатності. Внаслідок цього на фоні персистенції фолікула виникає відносна гіперестрогенія, яка і приводить до гіперпроліферативних процесів у репродуктивній системі (ГПРС) клінічними проявами яких є міома матки та гіперплазія ендометрія [255].

Отже розвиток зазначених патологічних станів можливо розглядати, як початковий прояв наступного дефіциту оваріальних гормонів.

Жінки з ГППРС становлять основну групу ризику розвитку дисгормональних порушень, які передують формуванню нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ).

Але саме у цих пацієнток провести лікування НВПМ виявляється найскладнішим, тому що призначення загальноприйнятої замісної гормональної терапії (ЗГТ) естроген-гестагенними препаратами у період менопаузи можуть призвести до активації ГППРС і збільшення ризику розвитку онкологічних захворювань.

Патогенетично обґрунтованим у жінок з ГППРС є призначення у пременопаузі ЗГТ естраген-гестагенними препаратами у циклічному режимі, що проводить корекцію дисгормональних процесів за рахунок попередження розвитку атрезії чи персистенції фолікула і таким чином ліквідує відносну гіперестрогенію і підґрунтя для ГППРС.

Введення при ЗГТ оваріальних гормонів ліквідує їх дефіцит в організмі жінки і за механізмом зворотного зв'язку знижується рівень гонадотропних гормонів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і проводиться профілактика нейрон-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі, бо доведено, що саме збільшення цих гормонів призводить до їх розвитку [232]. Не рекомендується застосовувати у менопаузі замісну гормонотерапію у жінок із ГППРС тому що це може спричинити активацію росту пухлини, бо вона є естрагензалежною [255].

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 нейро-вегетативних та психоемоційних порушень та ускладнень, які виникають після хірургічної корекції ГППРС у жінок в період менопаузи.

Отже проведений аналіз свідчить про те, що необхідно розробити сучасну

патогентично обґрунтовану систему прогнозування, профілактики та лікування НВППМ у жінок з ГППРС, яка би допомогала 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 естрогеного 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 гормонального гомеостазу, адаптаційної та імунної системи, це дозволить знайти провідні ланки патогенезу розвитку НВППМ і на їх підставі розробити патогентично обґрунтовану систему профілактики та лікування порушень у період менопаузи у жінок з ГППРС. Ми зможемо 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, застосовувати своєчасну профілактичну, а у разі потреби і ефективне їх лікування, це знизить частоту розвитку та важкість перебігу порушень у жінок в період менопаузи і покращить у них якість життя.

Виходячи з викладеного метою дослідження було знизити частоту розвитку та важкість перебігу порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи шляхом дослідження у них гормонального гомеостазу, стану адаптаційної та імунної систем, розробки і впровадження чіткої послідовної системи їх прогнозування, своєчасної профілактики та ефективного лікування в залежності від індивідуальних факторів ризику з розвитку цих порушень.

Для досягнення поставленої мети була висунута робоча гіпотеза:

— особливостями розвитку порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи є процес формування передумов для них ще у період за кілька років до менопаузи тобто у

пременопаузі;

– прогнозування високого ступеню ризику розвитку важких порушень в менопаузі на підставі визначення ступеню значущості впливу чинників їх виникнення дозволить проводити відбір жінок групи ризику і проводити у них профілактику порушень в менопаузі ще до моменту їх клінічної маніфестації, а саме у період пременопаузи;

– розробка та впровадження науково-обґрунтованого комплексу профілактично-лікувальних заходів спрямованих на ліквідацію дисгормональних процесів та уникнення активації вогнищ проліферації і призначення його жінкам з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період пременопаузи при наявності високого ступеню ризику розвитку важких порушень в менопаузі

Для досягнення поставленої мети і підтвердження висунутої гіпотези необхідно було вирішити наступні 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.

В роботі використовували клінічні, інструментальні, морфологічні, імуноферментні, статистично-математичні методи дослідження

Дисертаційне дослідження проводилось у чотири етапи.

На першому етапі проведено ретроспективний аналіз медичної документації для визначення частоти гіперпроліферативних процесів у жінок в залежності від віку. На підставі анкетування жінок різних професійних категорій у період постменопаузи встановлені найбільш суттєві чинники ризику розвитку порушень в менопаузі і досліджено їх вплив на показники гормонального гомеостазу і важкість перебігу порушень в менопаузі.

Для того, щоб визначити клінічні особливості перебігу гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи у перименопаузі ми проаналізували 231 історію хвороби жінок у віці від 40 до 74 років, що зверталися по допомогу з приводу порушень менструального циклу, яким виконували діагностичний вишкріб слизової оболонки порожнини матки.

Половина жінок, які звернулись до гінекологічного відділення з приводу кровотечі внаслідок дисгормональних порушень, а саме 46,3%, були у віці старіше 40 років, тобто знаходились у періоді пременопаузи [134].

Найчастіше ПМЦ виникали у віці пременопаузи, як до 45 років, (у 20,6% жінок) так і старше у віці до 50 років (у 22,4% жінок) при поєднанні з міомою матки, причому частота патології вірогідно не відрізняється у різних вікових категоріях ($p > 0,05$). Після 50 років частота ПМЦ у поєднанні з міомою матки була 9,3% жінок, тобто в 2 рази менше ніж у інших вікових категоріях [134].

Половина жінок (45,8%) звернулась по допомогу з приводу гіперпластичних процесів ендометрія., у 14% жінок спостерігались запальні зміни в ендометрії, у 9,3% жінок були гіпопластичні зміни ендометрія [134].

Найбільшу питому вагу у всіх вікових категоріях жінок у період пре- і постменопаузи складають жінки з наявністю залозисто-кистозної гіперплазії ендометрія, яка є наслідком хронічної гіперестрогенії (тобто гіпогестагенемії), що співпадає з літературними даними [252]. Тому для корекції цих стентів необхідно ліквідувати гіперестрогенію і відновити дефіцит гестогенів. Поліпоз ендометрія, який також часто зустрічається у жінок в пре- і постменопаузі і за літературними даними трактується, як результат продуктивного хронічного ендометриту, потребує протизапального лікування та відновлення імунітету [252].

Для дослідження морфологічних особливостей перебігу гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи у менопаузі провели аналіз результатів патогістологічного дослідження післяопераційного матеріалу 111 жінок у віці від 40 до 74 років, яким виконувалась вагінальна гістеректомія у зв'язку з пролапсом геніталій при поєднанні з міомою матки при наявності клінічних проявів чи без них.

Встановлено, що у 36 % жінок спостерігалась міома матки, причому у 25,2% жінок були клінічні прояви міоми матки, (збільшення розміру матки при бімануальному дослідженні, чи наявність міоматозних вузлів за даними УЗД), а у 10,8% жінок спостерігались лише патогістологічні ознаки міоми матки [130].

Отже навіть у глибокій менопаузі при значному дефіциті естрогенів,

проявами якого є випадіння матки спостерігаються гістологічні ознаки гіперпроліферативних процесів в репродуктивній системі майже у однієї третини жінок. Це свідчить про актуальність проблеми розроблення і впровадження чіткої системи прогнозування, профілактики та лікування НВПІМ у жінок з ГППРС, якаб дозволила уникнути ризику активації проліферативних процесів репродуктивної системи.

Для дослідження особливостей перебігу менопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (ГППРС) було проанкетовано 315 жінок віком від 40 до 70 років, які склалися з трьох груп жінок в залежності від характеру праці: 110 жінок (І група) склали робітниця метизного заводу, 100 робітниць залізниці склали ІІ групу і 105 робітниць сільськогосподарського регіону склали ІІІ групу [277].

У всіх групах були жінки з наявністю впливу шкідливих факторів виробництва (ШФВ): шуму, пилу, низьких і високих температур, тривалого перебування на висоті або у вимушеному положенні, підйому і переміщення важких речей, роботи на механічному обладнанні, порушення режиму сну [199]. З метою визначення ступеня і характеру впливу умов праці на гормональний гомеостаз, стан адаптації, виникнення і перебіг порушень в менопаузі у жінок з різними умовами праці проведено дослідження гормонального гомеостазу у 65 робітниць метизного заводу у віці від 40 до 56 років. Контрольну групу склали 30 жінок інших професійних категорій [276].

В результаті проведеного аналізу впливу окремих факторів ризику на перебіг менопаузи, ми визначили 19 найбільш значущих факторів, вплив яких на розвиток порушень в менопаузі, на наш погляд, необхідно дослідити у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи [38]:

- 1) Операції на придатках.
- 2) Хронічні запальні захворювання придатків.
- 3) Гіпоменструальний синдром.
- 4) Гіперменструальний синдром.
- 5) Відсутність пологів.

- 6) Патологічні пологи.
- 7) Захворювання печінки та жовчовивідних шляхів.
- 8) Запальні захворювання шлунку та кишечника.
- 9) Гіпертонічна хвороба.
- 10) Захворювання щитоподібної залози.
- 11) Пізній початок менструації.
- 12) Наявність хронічних екстрагенітальних осередків інфекції.
- 13) Кількість абортів більше 3.
- 14) Праця пов'язана з впливом шкідливих факторів виробництва.
- 15) Праця, що супроводжується значним емоційним навантаженням.
- 16) Наявність впливу несприятливих екологічних умов.
- 17) Праця пов'язана з порушенням режиму сну.
- 18) Міома матки.
- 19) Наявність гіперплазії ендометрія.

Ми дослідили частоту визначених факторів ризику розвитку порушень в менопаузі у 124 жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи і визначили вплив встановлених найбільш суттєвих факторів ризику розвитку порушень в менопаузі [42].

У більше ніж 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 кожної третьої жінки спостерігались хронічні захворювання системи травлення, У кожної другої жінки відмічається вплив ШФВ, а у кожної четвертої жінки був вплив психоемоційного навантаження, а праця кожної п'ятої жінки були пов'язані з порушенням режиму сну [42].

У жінок з ГППРС спостерігалась наступні особливості перебігу НВПМ: у половини жінок був легкий ступінь НВПМ, у кожної третьої жінки був середній ступінь, у кожної п'ятої жінки був важкий ступінь перебігу порушень в менопаузі.

Виходячи з викладеного необхідно розробити і впровадити комплекс лікувально-профілактичних заходів для корекції симптомів НВПМ у жінок

ГППРС, який має включати засоби, що зменшують запальні процеси у хронічних осередках інфекції генітального та екстрагенітального розташування, покращували б стан системи травлення та серцево-судинної системи.

Головною ланкою цих заходів має бути використання препаратів, що підвищують адаптаційні можливості організму жінок пристосуватися до дефіциту естрогенів та дисгормональних станів під час менопаузи та одночасно допомагали б усунути негативний вплив шкідливих факторів виробництва на гормональний гомеостаз жінки та дозволили б покращити їх якість життя.

Отримані результати доводять необхідність провести дослідження впливу визначених факторів ризику на перебіг менопаузи у жінок з ГППРС, показники гормонального гомеостазу, стану адаптаційної та імунної системи

Це дозволить передбачити ризик розвитку високого ступеня важкості перебігу НВППМ у жінок з ГППРС і провести своєчасну етіопатогенетичну профілактику та лікування у них симптомів НВППМ при одночасній корекції ГППРС. Це стало завданням проведення досліджень для розроблення системи прогнозування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС, які проходились на другому етапі.

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

Для виявлення чинників, пов'язаних з важкістю перебігу нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі, тобто клімактеричного синдрому (КС) і оцінки ступеня їх впливу на перебіг менопаузи, був використаний метод побудови і аналізу багатфакторних математичних моделей [186].

Як факторні ознаки при проведенні аналізу розглядалися найбільш значущі 19 ознак: наявність в анамнезі операцій на придатках матки, наявність хронічних запальних захворювань придатків матки, наявність гіпоменструального або гіперменструального синдромів, відсутність пологів, патологічний перебіг

пологів, захворювання печінки і жовчовивідних шляхів, запальні захворювання шлунку і кишковика, гіпертонічна хвороба, захворювання щитоподібної залози, пізній початок менструації, наявність екстрагенітальних осередків інфекції, наявність великої кількості абортів, праця пов'язана з впливом шкідливих чинників виробництва, праця, що супроводжується значним емоційним навантаженням, наявність впливу несприятливих екологічних умов, праця пов'язана з порушеннями режиму сну, наявність міоми матки, наявність гіперплазії ендометрія.

При побудові моделі використовувалися результати дослідження перелічених показників у 124 пацієнток віком від 45 до 79 років, з наявністю ознак гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи: міоми матки та гіперплазії ендометрія за даними ультразвукового дослідження матки та придатків чи на підставі патогістологічного дослідження вишкребу порожнини матки. Ступінь важкості перебігу порушень в менопаузі визначали за даними модифікованого індексу Купермана (МІК) [53].

Виявлені чинники, які найбільшою мірою пов'язані з ризиком розвитку середнього або важкого ступеня важкості перебігу КС, при проведенні відбору 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), при наявності яких зазвичай прогнозується середній або важкий ступінь перебігу порушень [44].

Після навчання моделі, побудованої на 5-ти виділених факторних ознаках була проведена 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 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).

Із аналізу коефіцієнтів логістичної моделі регресії слідує, 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, ОШ = 5,7 (95% ДІ 2,1 – 15,7) і наявність міоми матки ($p<0,001$), ВШ = 5,7 (95% ДІ 2,2 – 15,1) [44].

Для визначення чинників, найбільшою мірою пов'язаних з ризиком важкого протікання 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 жовчевивідних шляхів (X4), наявність захворювань шлунку і кишковика. (X5) [47].

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 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).

Із аналізу коефіцієнтів логістичної моделі регресії слідує, 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 [47].

Таким чином був встановлен прогноз оцінки ступеня важкості перебігу НВПМ у кожної із 81 жінки віком від 44 до 53 років з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в перименопаузі у яких досліджували ефективність проведення запропонованного нами метода профілактики НВПМ.

Встановили, що в період перименопаузи у 20 жінок (24,7%) у кожній четвертій пацієнтки з ГПРС в перименопаузі прогнозується розвиток легкого ступеня важкості перебігу НВПМ, у 37 жінок (45,7%), майже у половини жінок прогнозується середній ступень важкості перебігу порушень в менопаузі, у 24 жінок (29,6%), тобто у кожній третій жінки прогнозується важкий ступень перебігу НВПМ.

Було проведено прогнозування НВПМ у 31 жінки віком від 48 до 60 років з наявністю ГПРС в період менопаузи у яких досліджували ефективність запропонованого нами методу лікування НВПМ у жінок в менопаузі.

Встановили, що в період менопаузи у 6 жінок (19,4%) отже у кожній п'ятій пацієнтки з ГПРС в менопаузі прогнозується розвиток легкого ступеня важкості перебігу НВПМ, у 19 жінок (60,3%), більше ніж у половини жінок прогнозується середній ступень важкості перебігу порушень в менопаузі, у 6

жінок (19,4%), тобто у кожної п'ятої жінки прогнозується важкий ступень перебігу НВППМ. Серед жінок, з ПМЦ, що виникали ще в пременопаузі частота прогнозування важкого ступеня перебігу НВППМ на 10% більше.

На третьому етапі серед жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у віці пременопаузи, за результатами прогнозування порушень в менопаузі відібрані 184 жінки групи ризику з розвитку НВППМ та на підставі дослідження у них особливостей гормонального гомеостазу, стану адаптаційної та імунної системи був розроблен та впроваджен комплекс заходів для профілактики та лікування НВППМ у жінок з ГППРС.

Встановлено, що при дослідженні клініко-морфологічних особливостей перебігу пременопаузи у 81 жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи (міомою матки, гіперплазією ендометрія) віком від 44 до 53 років, які звернулися по допомогу у гінекологічне відділення з приводу порушень менструального циклу (ПМЦ) у вигляді гіперполіменореї або були направлені для поліпектомії з приводу поліпа цервікального каналу у 78 жінок (96,3%) спостерігалась міома матки, яка ускладнилася дисфункціональними матковими кровотечами у 3 жінок були лише порушення МЦ. (3,7%) У 28 жінок (34,6%) спостерігалися ПМЦ у вигляді затримок упродовж 3-6 місяців з наступною кровотечею, у інших зберігався регулярний МЦ але були затримки менструацій на 1,5-2 тижні.

За результатами дослідження 21 жінці (25,9%) було запропоновано оперативне лікування. 2 пацієнтки (2,5%) від лікування утримались і були виключені із дослідження. 19 жінок (23,5%) були прооперовані

Показання для операції у досліджених жінок були наступні: великі розміри міоми матки у 10 жінок (12,3%); міома матки з кровотечами що ускладнилася вторинною анемією у 2 жінок (2,5%); міома матки у поєднанні з кістою яєчника у 7 жінок (8,6%); міома матки у поєднанні з рецидивуючою гіперплазією ендометрія у 4 жінок (4,9%).

Отже найчастіше провідними показанням для оперативного лікування ГППРС у пременопаузі є великі розміри матки 12,3% і поєднання міоми матки з

кістою яєчника 8,6%. Але необхідно зауважити, що за даними патогістологічного дослідження (ПГД) вишкребу порожнини матки у всіх 19 прооперованих жінок (23,5%) міома матки супроводжувалась гіперпроліферативними процесами в ендометрії, у 13 жінок (68,4%) визначили залозисто-фіброзний поліп ендометрія, у 4 жінок (21,1%) був залозисто-фіброзний поліп з епідермізацією, у 6 жінок (31,5%) спостерігалась залозисто-кистозна гіперплазія ендометрія, при тому що у 3 жінок (15,7%) залозисто-кистозна гіперплазія ендометрія, поєднувалась із залозисто-фіброзним поліпом ендометрія, лише у 3 жінок (15,7%) був ендометрій в фазі секреції. У 2 жінок (10,5%) через рік після надпівкової ампутації матки (НПМ) з лівими придатками розвинувся залозисто-кистозний поліп цервікального каналу і вони звернулися по допомогу з приводу контактних кровомазань, їм виконали поліпектомію з наступним вишкребом слизової оболонки цервікального каналу. Це доводить, що при лікуванні ГППРС у пременопаузі необхідно застосовувати радикальні методи оперативних втручань а саме гістеректомію.

Що стосується результатів ПГД післяопераційного матеріалу в міометрії найчастіше визначалися фіброміома з гіалінозом у 13 жінок (68,4%), у 3 жінок (15,7%) міома поєднувалась з ендометріозом, у 2 жінок (10,5%) визначалась фіброміома, у 1 жінки (5,2%) спостерігався ендометріоз. Гіаліноз строми свідчить про хронічні запальні процеси у ділянці міоматозних вузлів.

Серед прооперованих 19 жінок (23,5%), в ендометрії у 9 жінок (47,4%) спостерігався перехідний ендометрій, у 1 жінки (5,2%), крім того, був хронічний ендометрит, у 3 (15,7%) жінок ендометрій був у фазі секреції, у 3 жінок (15,7%) визначався атрофічний ендометрій, у 1 жінки (5,2%) атрофічний ендометрій, мав кистозні зміни, у 4 жінок (21,1%) була залозисто-кистозна гіперплазія. Хронічні запальні процеси спостерігалися і у маткових трубах у вигляді хронічного сальпінгиту, повнокровія, склерозу. У яєчниках спостерігалися фолікулярні кісти чи кісти жовтого тіла, цистаденома, аденофіброма.

Отже, одержані нами результати про наявність при ГППРС структурних морфологічних ознак супутнього хронічного запального процесу в ендометрії, міометрії та придатках свідчать про необхідність дослідження у жінок з ГППРО в

пременопаузі стану імунної системи для того, щоб визначити патогенетично обґрунтовані провідні напрямки профілактики та лікування НВПІМ у жінок з ГППРС. Очевидною є необхідність обов'язкового призначення у складі комплексної профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС препаратів з протизапальною та імуномодуючою дією.

Наявність майже у всіх випадках оперативного лікування ГППРС у жінок в пременопауз морфологічних ознак фолікулярних кіст у яєчниках, які є морфологічним субстратом, який доводить дисгормональні зміни, що формуються внаслідок порушення процесу фолікулогенезу у період пременопаузи, що співпадає з літературними даними [255]) і супроводжується розвитком стану гіперестрогенії, яка при впливі тривалий час на ендометрій викликає розвиток в ньому гіперпроліферативних процесів

Також морфологічні ознаки розвитку порушення фолікулогенезу, що викликають гіперпроліферативні процеси в ендометрії ми визначили при проведенні аналізу результатів ПГД вищкребу слизової оболонки з порожнини матки у 60 жінок з ГППРС та наявністю НВПІМ у періоді пременопаузи, яким оперативне лікування не було показано.

Найчастіше у 27 жінок (45%) спостерігався залозисто-фіброзний поліп ендометрія, у 6 жінок (10%) він поєднувався із залозисто-кистозною гіперплазією. За літературними даними поліп ендометрія свідчить про хронічні запальні процеси в ендометрії [255]. Залозиста гіперплазія ендометрія спостерігалась у 9 жінок (15,6%), а залозисто-кистозна гіперплазія у 6 жінок (10%), що доводить розвиток дисгормональних змін в організмі жінок з ГППРС, які свідчать про порушення у них процесу фолікулогенезу у вигляді персистенції або атрезії фолікула [252, 255].

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 відображалося 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 пацієнток 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 кожної четвертої 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 пацієнток 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.

Для визначення напрямків лікувально-профілактичних заходів для корекції НВПМ у жінок з ГППРС та оцінки їх ефективності провели дослідження гормонального гомеостазу, імунної та адаптаційної системи у 184 жінок віком від 44 до 53 років які звертались по допомогу у гінекологічне відділення з приводу гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи.

У них проводили дослідження особливостей перебігу пременопаузи у жінок з ГППРС та оцінку ефективності розробленої нами профілактики нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ). 60 жінок з міомою матки (ММ) та клімактеричним синдромом (КС) склали основну профілактичну групу віком від 40 до 53 років з наявністю ознак ГППРС за даними УЗД матки та результатами гістологічного дослідження вишкребу порожнини матки у яких при нерегулярному менструальному циклі одночасно спостерігались (НВПМ), які складають, так званий клімактеричний синдром (КС), інтенсивність проявів якого оцінювали за допомогою Модифікованого індексу Купермана (МІК) [53] на підставі дослідження якого встановлювали ступінь важкості проявів КС у жінок дослідженої групи. Результати дослідження важкості перебігу НВПМ у жінок з ГППРС порівнювали з результатами прогнозування важкості перебігу НВПМ, яку визначали для кожної жінки профілактичної

групи за допомогою математичної моделі прогнозування, яку ми розробили на підставі дослідження впливу найбільш суттєвих факторів ризику розвитку НВППМ.

Групи порівняння склали:

37 жінок віком від 45 до 50 років з ознаками міоми матки (ММ) без наявності симптомів клімактеричного синдрому (КС);

37 жінок віком від 40 до 50 років з ознаками гіперплазії ендометрія (ГЕ) за даними патогістологічного дослідження вишкребу порожнини матки з порушеннями менструального циклу (МЦ) та симптомами нейровегетативних та психоемоційних порушень так званого клімактеричного синдрому (КС);

25 жінок віком від 40 до 50 років з ознаками гіперплазії ендометрія та без симптомів клімактеричного синдрому;

25 жінок віком від 40 до 50 років з наявністю симптомів клімактеричного синдрому без ознак міоми матки та гіперплазії ендометрія ;

Контрольну групу для дослідження особливостей перебігу перменопаузи у жінок з ГППРС склали 50 жінок тієї ж вікової категорії без наявності НВППМ та ГППРС.

Звертає увагу підвищення показників рівня усіх досліджених гормонів у жінок з ГППРС (міома матки та гіперплазія ендометрія) в перменопаузі та у жінок з клімактеричним синдромом (КС) без ГППРС у порівнянні з жінками тієї ж вікової категорії без КС та ГППРС ($p < 0,05$). Рівень інсуліну у основній групі ($n=60$) підвищений на 31%, а у жінок з ММ без КС ($n=37$) на 28%, у жінок з ГЕ з КС ($n=37$) на 20%, у жінок з КС без ММ та ГЕ ($n=25$) на 17% ($p < 0,05$). Рівень кортизолу у жінок з ММ та КС підвищений на 39%, а жінок з ММ без КС на 20% ($p < 0,05$). Це свідчить про напруженість роботи вагоінсулярної та адрено-кортикоїдної адаптаційних систем у цієї категорії жінок в період перменопаузи. Очевидно це може привести до виснаження цих адаптаційних систем ще до моменту розвитку менопаузи і знизити компенсаторно-приспосувальні можливості організму жінок з ГППРС пристосовуватися до наступного дефіциту статевих гормонів (естрогенів, гестагенів, андрогенів) [43, 48].

Встановлено, що у жінок з ГППРС ще у пременопаузі відбувається підвищення базового рівня гонадотропних гормонів. У жінок з ММ та КС основної групи ($n=60$) підвищени ФСГ в 1,97 рази, порівняно з жінками без ГППРС, у жінок з ГЕ та КС на 41%, у жінок з КС без ММ та ГЕ на 34% у порівнянні з жінками без ММ, ГЕ та КС, Рівень ЛГ у жінок з ММ та КС підвищений у 3,08 рази, у жінок з ГЕ та КС у 2,4 рази, у жінок з КС без ГЕ та ММ у 2,1 рази порівняно з жінками без ММ, ГЕ та КС ($p<0,05$). 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 [43, 48].

За механізмом прямого зв'язку це зумовлює підвищення рівня продукції і статевих гормонів у жінок з ГППРС в період пременопаузи порівняно зі здоровими жінками: естрадіолу в 1,88 рази, прогестерону в 1,86 рази, тестостерону в 1,25 рази ($p<0,05$) [43]. Рівень естрадіолу у жінок з ММ та КС підвищений на 47%, у жінок з ГЕ та КС підвищений на 35%, у жінок з ГЕ без КС на 22%. Рівень, прогестерону підвищений у жінок ММ та КС на 47%, у жінок з ГЕ та КС на 38%, у жінок з КС без ММ та ГЕ на 27% порівняно з жінками без КС, ММ. та ГЕ.(контрольна група) ($p<0,05$). Гіперпродукція статевих гормонів пояснюється наявністю пресистенції фолікулів чи жовтого тіла, які властиві пременопаузі, що може бути зумовлено підвищеним рівнем пролактину у жінок з ММ та КС в 1,88 рази, у жінок з ММ без КС на 35%, у жінок з ГЕ та КС на 29% порівняно зі здоровими жінками без КС, ММ та ГЕ ($p<0,05$). Пролактин блокує в яєчниках рецептори гонадотропних гормонів, робить їх не чутливими до ЛГ, спричиняє ановуляцію і неконтрольовану гормонами гіпофіза гіперестрагенію [43, 48].

Таким чином замикається патологічне коло, яке при наявності високого рівня статевих гормонів, зокрема естрогенів, які підтримують гіперпроліферативні процеси в ендометрії та міометрії при зниженні до них чутливості рецепторів у гіпоталамо-гіпофізарній системі сприяє високим рівням продукції гонадотропних гормонів, що підвищує продукцію естрогенів і

зумовлює розвиток нейро-вегетативних та психоемоційних порушень ще у період пременопаузи, це навантажує адаптаційні системи організму, про що свідчить збільшений рівень кортизолу та інсуліну, і зумовлює їх виснаження, ще до розвитку менопаузи. Ці дисгормональні процеси потребують корекції ще до моменту їх розвитку, що доводить необхідність гормональної профілактики НВППМ у період пременопаузи тому що саме в цей час формуються патогенетичні кола гормональних розладів, які виступають передумовами подальших нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі.

У жінок дослідженої групи із наявністю ГППРС в період пременопаузи у порівнянні з показниками у здорових жінок спостерігається підвищення рівня Ig A у жінок з ММ та КС на 38%, у жінок з ГЕ та КС на 22% ($p < 0,05$), у жінок лише з ММ, ГЕ без КС і у жінок з КС без ММ та КС не спостерігалась вірогідна різниця показника порівнянно з жінками без ММ, ГЕ та КС. Рівень Ig G підвищений на 21% лише у жінок з ММ та КС. Рівень Ig M знижений у жінок з ММ та КС на 37%, у жінок з ММ без КС на 34%, у жінок з ГЕ та КС на 28%, у жінок з ГЕ без КС на 22% ($p < 0,05$). Це пов'язано з тим, що наявність поряд з гіперпластичними процесами ендометрія морфологічних ознак хронічного запалення в ендометрії постійно підтримує діяльність гуморальної ланки імунітету у напрузі, що в решті решт призведе до виснаження її компенсаторних можливостей і розвитку імунодефіцитного стану, який ускладнить перебіг захворювання і викличе розвиток порушень в період менопауз, тому, що за літературними даними зміни в імунній системі викликають збільшення важкості НВППМ [302]. Тому на нашу думку жінкам з ГППРС в період перименопаузи необхідно проводити імунокорегуючу терапію як для лікування основного захворювання так і для профілактики порушень в менопаузі [46].

У жінок з ГППРС в період пременопаузи порівняно із здоровими жінками спостерігається підвищення рівня ІЛ-1 у жінок з ММ та КС у 2,6 рази, у жінок з ММ без КС у 2 рази, у жінок з ГЕ та КС у 1,8 рази, у жінок з ГЕ без КС у 1,4 рази, у жінок з КС без ММ, ГЕ у 1,4 рази ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-2 підвищений у жінок з ММ та КС у 2,6 рази, у жінок з ММ без КС у 1,9 рази, у жінок з ГЕ та КС у 2

рази. у жінок з ГЕ без КС у 1,5 рази, у жінок з КС без ММ. та ГЕ.у 1,5 рази. Рівень ФНП підвищений у жінок з ММ та КС на 47%, у жінок з ММ без КС на 32%, у жінок з ГЕ та КС на 28%, у жінок з ГЕ без КС на 24%, у жінок з КС без ММ, та ГЕ на 22%. порівнянно з жінками без КС, ММ та ГЕ ($p < 0,05$). ІЛ-1 завдяки своїй здатності до стимуляції експресії генів рилізінг-факторів може впливати на центральні біологічні механізми гомеостазу організму шляхом підвищення рівня кортикотропін-рилізінг-фактора, який збільшує продукцію адренекотикотропного гормону та гонадотропних гормонів ФСГ та ЛГ, що викликає розвиток симптомів нейро-вегетативних та психоемоційних порушень ще у період пременопаузи [46].

Підвищені концентрації ІЛ-2 та ФНП можуть спричинити протипухлинний ефект. У цьому аспекті важливу роль відіграє здатність цитокінів впливати на клітинний апоптоз. З одного боку, це фізіологічна реакція, заснована на різноманітності механізмів цитокінів, і спроба запустити програму апоптозу, а з іншого – ця реакція не тільки не бажана, але й небезпечна, тому що порушується баланс між контролем і безконтрольністю, користю і шкідливістю імунних відповідей. Надлишок цитокінів це вирішальний фактор у підтримці і посиленні патологічних процесів: хронічного запалення, проліферації.

Отже у жінок з ГППРС в період пременопаузи формуються передумови для розвитку порушень в менопаузі у вигляді змін в імунореактивності і процесах імунорегуляції організму, які, без сумніву, потребують корекції.

Це дало підстави нам розробити патогенетично обґрунтований метод профілактики порушень в менопаузі з використанням гормональної та імуномодуючої терапії і дослідити його ефективність.

Отже, потрібно починати проведення лікувально-профілактичних заходів вже у віці 40-45 років, у жінок групи ризику з виникнення дисгормональних станів призначати препарати, які будуть моделювати менструальний цикл, і таким чином ліквідувати дисгормональні порушення, які виникають у них внаслідок порушення процесу овуляції. Необхідні препарати, які будуть створювати єдиний гормональний фон упродовж всього менструального циклу, що допоможе уникнути різких перепадів рівня гормонів. Перспективними у цьому сенсі, на наш

погляд, є оральні контрацептиви, які пригнічують дозрівання фолікулу та овуляцію, а тому здатні ліквідувати умови для розвитку дисгормональних станів, які виникають при порушенні процесу овуляції. Ми пропонуємо проводити гормональну профілактику оральними контрацептивними препаратами, яка до того ж дозволить ще уникнути небажаної вагітності у цей складний перехідний період життя жінки. Але необхідно обрати препарат, який би оптимально відповідав би певним вимогам: мав найменший негативний вплив на гормональний гомеостаз жінок у перехідному до менопаузи період і не викликав би активації проліферативних процесів.

Саме таким є новий естраген-гестагенний контрацептивний препарат, який містить натуральний естроген естродіола валерат, який за хімічною структурою ідентичний до природного естродіолу, що синтезується в організмі жінки, тому при його метаболізмі у печінці утворюється природний естродіол. Зазвичай його використовують для замісної гормональної терапії у постменопаузі. У якості гестагена контрацептив містить дієногест, який має супресивну дію на ендометрій. Цей препарат має унікальний 4 фазний режим дозування рівня гормонів природного естрагену та прогестерону протягом циклу і максимально забезпечує відповідний природний рівень гормонів в організмі жінки за фазами менструального циклу і рекомендується застосовувати його для контрацепції жінкам після 40 років. Враховуючи той факт що існують данні про зниження активності імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи [229, 230], а також беручі до уваги, висновки, що зміни імунологічної реактивності збільшують важкість КС [302] ми вважали необхідним до комплексної профілактики порушень в менопаузі у цієї категорії жінок додати препарати для корекції стану імунітету. Для цього ми обрали імуномодулятор, до складу якого входить акридоноцтова кислота та N-метилглюкамін. Його призначали по схемі у пігулках внутрішньо та свічки, які містять інтерферон рекомбінований альфа 2 β , вводили до піхви. Імуномодулятор являється індуктором інтерферону, він чинить антиканцерогенну і антиметастатичну дію. Інтерферон рекомбінований альфа 2 β має місцеву та системну протівірусну,

протимікробну та імуномодулюючу дію. Під його впливом посилюється активність природних кілерів Т-хелперів, фагоцитів, а також інтенсивність дефіренціювання β -лімфоцитів. Активація лейкоцитів, котрі знаходяться у всіх слоях слизової оболонки, забезпечує їх активну участь в ліквідації первинних осередків і забезпечує відновлення продукції секреторного імуноглобуліна А.

Таурін, який входить до складу свічок, має регенеруючі, репаративні, мембрано- та гепатопротекторні, антиоксидантні, протизапальні властивості. Анестезін, третій компонент свічок, є місцевим анастетиком, що перешкоджає виникненню імпульсів болю у кінцівках чутливих нервів та їх проведенню по нервовим волокнам.

Всі ці властивості свічок вкрай важливі, якщо враховувати той факт, що у пременопаузі у жінок з ГППРС спостерігаються супутні хронічні запальні процеси, які виснажують та знижують імунітет, збільшують онкоризик та імовірність розвитку активації проліферативних процесів.

Профілактику НВПМ проводили шляхом призначення зазначеного вище контрацептивного препарату з 1-го дня менструального циклу по 1 пігулці, 1 раз на день 28 днів поспіль ввечері протягом 1 року додатково одночасно на початку лікування призначали запропонований імуномодулятор по 2 пігулки один раз на день по схемі у 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 17, 21, день лікування, а далі для закріплення ефекту вводили 1 раз ввечері до піхви 1 свічку, що містить 250000 МО інтерферона рекомбінованого альфа 2 β , протягом 12 днів. Імунокорекцію проводили 2 рази на рік через 6 місяців.

Ефективність профілактики НВПМ оцінювали клінічно (визначали МІК), досліджували показники гормонального фону (визначали рівень гормонів фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), естродіолу (Е), прогестерону (ПГ), пролактину (ПРЛ), тестостерону (ТС), кортизолу (КР), інсуліну), оцінювали стан імунної та адаптаційної систем визначали рівень імуноглобулінів (IgA, IgG, IgM), інтерлейкінів 1 та 2, фактору некрозу пухлини до та після профілактики. Вплив запропонованого методу профілактики на стан ГППРС (міоми матки та гіперплазії ендометрія) оцінювали за результатами

ультразвукового дослідження (УЗД) матки та придатків до та після застосування профілактики. Визначали розміри матки (довжину, ширину, передньо-задній) та серединного МЕХО, зміни у яєчниках.

Профілактику нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ) проводили у 60 жінок (основна профілактична група) віком від 40 до 53 років з наявністю ознак ГППРС за даними УЗД матки та результатами гістологічного дослідження вишкребу порожнини матки у яких при нерегулярному менструальному циклі одночасно спостерігались (НВПМ), які складають, так званий клімактеричний синдром (КС) [43].

Середній вік у жінок основної дослідженої групи складав ($48,4 \pm 0,3$) і статистично не відрізнявся від показників у жінок груп порівняння і контрольної групи здорових жінок без наявності ГППРС та НВПМ ($p > 0,05$). Досліджена група жінок статистично не відрізнялась від груп порівняння і контрольної групи і за акушерським анамнезом. Кількістю пологів, абортів початком менструальної функції ($p > 0,05$) [43, 48].

У 93,3% жінок з ГППРС в пременопаузі зустрічалися порушення менструальної функції у вигляді гіперполіменореї. У 50% жінок спостерігалися хронічні запальні захворювання придатків матки. Операції на репродуктивних органах зустрічалися у 3 (5%) жінок. Гіпертонічною хворобою страждали 22 жінки (36,6%), тобто кожна третя жінка. У кожної третьої жінки спостерігалися хронічні екстрагенітальні осередки інфекції, а саме вони були у 19 жінок (31,7%). Хронічні захворювання гепатобіліарної системи (хронічний холецистит, хронічний гепатит, хронічний панкреатит) зустрічалися у 17 жінок (28%), а хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, коліт, виразкова хвороба шлунку чи 12-перстної кишки) – у 15 жінок (25%), тобто у кожної четвертої жінки. Отже у жінок дослідженої основної групи значно високий ризик розвитку нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі (НВПМ). При дослідженні, за допомогою розробленої нами математичної моделі прогнозування, індивідуального ступеню ризику розвитку НВПМ для кожної жінки, ми встановили, що важкий ступень порушень в менопаузі має

розвинулись у 23,3% жінок (14 жінок), середній ступень важкості клімактеричного синдрому (КС) має розвинути у 46,7% жінок (28 пацієнток), легкий ступень перебігу НВППМ передбачається у 30,0% жінок (18 жінок).

Отже за результатами дослідження у жінок з ГППРС важкий перебіг менопаузи прогнозується у кожної п'ятої жінки, розвиток симптомів КС середнього ступеня важкості майже у половини жінок, легкий перебіг НВППМ передбачається у кожної третьої жінки. Таким чином, проведення профілактичних заходів у цієї групи жінок клінічно обґрунтовано. Отже вже у період пременопаузи формуються передумови для розвитку порушень в менопаузі і саме в цей період патогенетично і клінічно обґрунтовано було починати проведення їх профілактики.

За результатами прогнозування серед 36 жінок, у яких після профілактики розвинулась менопауза. у 9 з цих жінок (15%) мав розвинути легкий перебіг порушень в менопаузі, у 16 жінок (26,7%) – середній ступень порушень в менопаузі, у 11 жінок (18,3%) передбачався важкий клімактеричний синдром. Після застосування розробленого методу профілактики при дослідженні НВППМ встановлено, що у 2 жінок (3,3%) спостерігався важкий перебіг порушень в менопаузі, у 17 жінок (28,3%) досліджувався середній ступінь перебігу КС, у 17 жінок (28,3%) був легкий КС. При дослідженні інтенсивності симптомів НВППМ у жінок встановлено, що модифікований індекс Купермана (МІК) становить $22,8 \pm 1,5$.

Отже за результатами дослідження ще у період пременопаузи у жінок з ГППРС важкий перебіг менопаузи прогнозується у кожної п'ятої жінки, розвиток симптомів КС середнього ступеня важкості майже у половини жінок, легкий перебіг НВППМ передбачається у кожної третьої жінки. Таким чином, вже у період пременопаузи формуються передумови для розвитку порушень в менопаузі і саме в цей період проведення профілактичних заходів у цієї групи жінок клінічно і патогенетично обґрунтовано.

Це довели і результати дослідження після застосування розробленого нами комплексу профілактичних заходів, тому, що частота важкого ступеня перебігу

порушень в менопаузі у порівнянні з передбаченим знизилась в 6 разів. В результаті інтенсивність симптомів у досліджених жінок, яку відображає середнє значення МІК, відповідає середньому ступеню важкості, але його величина наближена до легкого ступеня більше ніж до важкого. частота легкого ступеня перебігу порушень в менопаузі у порівнянні з передбаченим збільшилась в 2 рази.

Після застосування запропонованої профілактики нам вдало-ся провести профілактику розвитку НВППМ у 24 (40%) жінок, тому, що у них відновився регулярний менструальний цикл і повністю зникли нейро-вегетативні та психоемоційні симптоми. Це пов'язано зі змінами гормонального гомеостазу, які відбуваються при застосуванні запропонованих профілактичних заходів.

Встановлено зниження у жінок з регулярним менструальним циклом після застосування профілактики вмісту інсуліну порівняно з вихідним до профілактики (табл. 6.2.) на 22% ($p < 0,05$) свідчить про зниження функціонального напруження ваго-інсулярної адаптаційної системи для пристосування до гормонального дисбалансу, який існує у жінок з ГППРС в пременопаузі (розд. 6) [43, 48].

Знижується навантаження і на адренокортикотропну адаптаційну систему, про що свідчить тенденція до зниження концентрації кортизолу порівняно з показниками у жінок з ГППРС до профілактики, хоча порівняно із здоровими жінками він залишається підвищеним на у 1,5 рази ($p < 0,05$), що пов'язано з наявністю ГППРС, існування яких підтримує напруження пристосувальних процесів. Рівень ФСГ після профілактики знижується у 2,5 рази порівняно з попередніми результатами у жінок з ГППРС, і навіть показники його на 29% менше ніж у здорових жінок в пременопаузі ($p < 0,05$), це доводить що профілактика ліквідує існуючий у жінок в пременопаузі дефіцит естрагенів і за механізмом зворотного зв'язку рівень ФСГ знижується [43, 48].

Це довели і результати, які ми отримали після застосування розробленого нами профілактично-лікувального комплексу, упродовж терміну застосування якого у 36 жінок (60%) розвинулась менопауза. На черговий прийом препарату клайра менструальноподібних виділень не відбулось. Ці жінки сформували

основну лікувальну групу у якій досліджували ефективність використання розробленого методу лікування НВППМ у жінок з ГППРС після застосування профілактичних заходів.

Встановлено, що. цей стан супроводжується незначним підвищенням інсуліну на 30% ($p < 0,05$), а рівень кортизолу не змінюється, на наш погляд, це свідчить про виснаження вагоінсулярної адаптаційної системи та характеризується збільшенням навантаження та адренкортикотропну систему у зв'язку з припиненням менструацій.

Це пов'язано з тим що рівень естрогенів знизився у 2,5 рази у порівнянні з показниками у період до профілактики в пременопаузі і проліферативні процеси в ендометрії відповідні для нормальних циклічних змін не розвинулись, тому що навіть у порівнянні зі здоровими жінками кількість естрогенів знизилась на 34 % ($p < 0,05$). Отже це свідчить про поступове зниження чутливості ендометрія до впливу естрогенів під впливом гормонопрофілактики. А це зумовлює підключення механізмів для збільшення кількості естрогенів, а саме за зворотнім зв'язком збільшується гонадотропна стимуляція продукції естрогенів у яєчниках: збільшився рівень гонадотропних гормонів: ФСГ у 4 рази, а ЛГ у 5,1 рази. ($p < 0,05$). Але у відповідь на стимулюючу дію продукція прогестерона не збільшилась, бо рівень його зменшився у 1,7 рази, у порівнянні з показниками до профілактики ($p < 0,05$), хоча він не відрізняється від показників у здорових жінок в пременопаузі, але секреторні зміни в ендометрії достатні для розвитку менструації у жінок з ГППРС не відбуваються, тому що низький рівень естрогенів не викликає необхідні попередні проліферативні процеси в ендометрії, внаслідок цього розвивається менопауза [43].

Це в той час, як рівень гонадотропних гормонів у жінок з ГППРС порівняно із здоровими жінками в пременопаузі збільшився: ФСГ у 7,9 рази, а ЛГ у 15,9 рази ($p < 0,05$). У жінок з ГППРС у яких після профілактики припинилася менструація підвищився рівень пролактину в 1,3 раза і залишився в 2,8 раза більше ніж у здорових жінок ($p < 0,05$), можливо це теж один з механізмів зниження чутливості яєчників до стимулюючої дії гонадотропних гормонів, бо пролактин має

спорідненість до рецепторів ФСГ та ЛГ, він зв'язується з ними але не активує їх а блокує, тобто заважає гонадотропінам виконувати свою активуючу роль [53]. Таким чином збільшення продукції гонадотропних гормонів не сприяє збільшенню їх стимулюючої дії на яєчники. На нашу думку, провідним фактором, що зумовлює відсутність менструації у цієї групи жінок з ГППРС після проведення гормональної профілактики є фізіологічні вікові зміни чутливості рецепторного апарату ендометрія та яєчників. Тому навіть у відповідь на введення статевих гормонів циклічні зміни в ендометрії достатні для розвитку менструації не відбуваються. Підвищення рівня продукції ФСГ у 10 разів, у порівнянні з жінками з менструацією ($p < 0,05$) при зниженні чутливості до гонадотропних гормонів рецепторів яєчників не приводить до повноцінного фолікулогенезу, і як наслідок формуються ановуляторні цикли, що супроводжується недостатністю лютеїнової фази, тому навіть на підвищення продукції ЛГ у 11,7 разів ($p < 0,05$) у порівнянні з жінками з менструальним циклом ($n = 24$) рівень прогестерону не змінюється [43].

Таким чином у жінок з ГППРС високий рівень статевих гормонів, зокрема естрагенів, які підтримують гіперпроліферативні процеси в ендометрії та міометрії сприяє високим рівням продукції гонадотропних гормонів, що зумовлює розвиток нейро-вегетативних та психоемоційних порушень ще у період пременопаузи, це навантажує адаптаційні системи організму, про що свідчить збільшений рівень кортизолу та інсуліну, і зумовлює їх виснаження, ще до розвитку менопаузи. Ці дисгормональні процеси потребують корекції ще до моменту їх розвитку, що доводить необхідність гормональної профілактики НВПМ у період пременопаузи, тому що саме в цей час формуються патогенетичні кола гормональних розладів, які виступають передумовами подальших порушень в менопаузі. Застосування запропонованої профілактики дозволяє ліквідувати симптоми НВПМ за рахунок зниження рівня продукції гонадотропнів у жінок з наявністю менструальної функції, а при розвитку менопаузи, формування симптомів НВПМ спостерігається у легкій формі навіть при підвищенні рівня гонадотропних гормонів, можливо, тому, що відбувається

це поступово і організм жінки встигає пристосуватися, про що свідчить підвищений рівень адаптаційних і стресових гормонів: кортизола та пролактину.

У групі жінок з лейоміомою матки (ЛМ) без клімактеричного синдрому (КС) ($n=37$) не спостерігається вірогідної різниці рівня гормонів адаптаційної системи (інсуліну та кортизолу), рівня гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ), стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), від показників у жінок без КС, ЛМ та ГЕ контрольної групи. Лише рівень пролактину залишається вірогідно підвищеним у порівнянні з контрольною групою жінок на 29% ($p<0,05$). Це свідчить про наявність стану ендогенного стресу у жінок з міомою матки навіть без симптомів клімактеричного синдрому, хоча застосування профілактики у них урогенітальних розладів зменшує навантаження на адаптаційні системи, і рівень гормонів інсуліну та кортизолу наблизився до показників у здорових жінок в перименопаузі і вірогідно не відрізняється від них.

У жінок з гіперплазією ендометрія (ГЕ) та клімактеричним синдромом (КС) ($n=37$) також не спостерігається вірогідної різниці рівня гормонів адаптаційної системи (інсуліну та кортизолу), рівня стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), від показників у жінок без КС, ЛМ та ГЕ контрольної групи. Статистично вірогідно знизився рівень гонадотропних гормонів у порівнянні з показниками до профілактики: ФСГ на 31%, а ЛГ на 36% ($p<0,05$), таким чином, що їх рівень статистично вірогідно не відрізняється від показників у жінок контрольної групи.. Рівень пролактину залишається вірогідно підвищеним у порівнянні з контрольною групою жінок на 38% ($p<0,05$). Це свідчить про наявність стану ендогенного стресу у жінок з гіперплазією ендометрію з симптомами клімактеричного синдрому, навіть після застосування профілактики, так само, як і у жінок з ЛМ та КС, та у жінок з ЛМ без КС, за рахунок наявності симптомів КС.

У жінок з ГЕ без КС та у жінок з КС без ЛМ та ГЕ показники концентрації гормонів адаптаційної системи (інсуліну та кортизолу), рівень стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), концентрація пролактину статистично вірогідно не відрізняється від показників у жінок без ЛМ, ГЕ та КС

контрольної групи. Але рівень гонадотропних гормонів вірогідно знизився у порівнянні з показниками до профілактики: рівень ФСГ знизився у жінок з ГЕ без КС на 19% , у жінок з КС без ЛМ та ГЕ – на 45%, а рівень ЛГ у жінок з ГЕ без КС знизився на 33%, у жінок з КС без ЛМ та ГЕ – на 30% ($p < 0,05$). Таким чином рівень гонадотропних гормонів статистично вірогідно не відрізнявся від показників у жінок без КС, ЛМ та ГЕ контрольної групи.

Це пояснюється тим, що ми застосували унікальний естраген-гестагенний контрацептивний препарат, який містить натуральний естроген естродіола валерат, який за хімічною структурою ідентичний до природного естродіолу, що синтезується в організмі жінки, тому при його метаболізмі у печінці утворюється природний естродіол. Зазвичай його використовують для замісної гормональної терапії у постменопаузі. У якості гестагена контрацептив містить дієногест, який має супресивну дію на ендометрій. Цей препарат має унікальний 4 фазний режим дозування рівня гормонів природного естрагену та прогестерону протягом циклу і максимально забезпечує відповідний природний рівень гормонів в організмі жінки за фазами менструального циклу.

Встановлено, що після застосування комплексу профілактики НВПМ у жінок з ГППРС в період пременопаузи за даними УЗД не спостерігається збільшення розмірів матки, а навпаки просліджується тенденція до зменшення всіх розмірів матки (длини, ширини, передньо-заднього) на 14-15% [43].

Встановлено що у жінок з регулярним менструальним циклом відбувається статистично не значуще зниження концентрації Ig A на 8,4% та Ig M на 13% ($p > 0,05$), але концентрація Ig G вірогідно знижується на 24% ($p < 0,05$), порівняно з показниками у жінок з ГППРС в пременопаузі до застосуванні профілактичного комплексу, які наведені у таблиці 6.3, і статистично не відрізняється від показників у здорових жінок ($p > 0,05$). В той час як концентрація Ig A залишається статистично значуще збільшеною у порівнянні із здоровими жінками на 32%, а Ig M знижується на 55% відповідно ($p < 0,05$) [46].

У жінок без менструацій наприкінці профілактичного курсу вірогідно знизився рівень Ig A на 34% та Ig G на 37% ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками

до профілактики, ці показники гуморального імунітету статистично вірогідно не відрізнялися від показників у здорових жінок, а концентрація Ig M після профілактики вірогідно не змінилась і була нижче ніж у здорових жінок на 38% ($p < 0,05$) [46].

Показники гуморального імунітету після профілактики по підгрупах між собою та у порівнянні з показниками у групах порівняння статистично не відрізнялися.

Встановлено, що у жінок з регулярним менструальним циклом ($n=24$) рівень ІЛ-1 знизився у 2,4 рази ($p < 0,05$), він статистично не відрізнявся від показника у здорових жінок ($p > 0,05$). Рівень ІЛ-2 знизився на 43%, але він перевищував показник у здорових жінок на 34% ($p < 0,05$). Показник фактору некрозу пухлини (ФНП) знизився на 28%, але був підвищений у порівнянні з показником у здорових жінок на 37% ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що застосування запропонованого профілактичного комплексу знижує у жінок з ГППРС напруження імунологічних реакцій, і зменшує ризик виснаження їх компенсаторних можливостей, але фактори протипухлинного захисту залишаються підвищеними у порівнянні зі здоровими жінками, тому, що осередки гіперпроліферації у жінок залишаються і підтримують активність імунних реакцій [46].

Вочевидь ці ефекти пояснюються дією препаратів, які ми обрали для проведення профілактики НВППМ. Імуномодулятор являється індуктором інтерферону, він чинить антиканцерогенну і антиметастатичну дію. Інтерферон рекомбінований альфа 2 β має місцеву та системну протівірусну, протимікробну та імуномодулюючу дію. Під його впливом посилюється активність природних кілерів Т-хелперів, фагоцитів, а також інтенсивність диференціювання β -лімфоцитів. Активація лейкоцитів, котрі знаходяться у всіх слоях слизової оболонки, забезпечує їх активну участь в ліквідації первинних осередків і забезпечує відновлення продукції секреторного імуноглобуліна А.

Таурін, який входить до складу препарату, має регенеруючі, репаративні, мембрано- та гепатопротекторні, антиоксидантні, протизапальні властивості.

Анестезін є місцевим анастетіком, перешкоджає виникненню імпульсів болю у кінцівках чутливих нервів та їх проведенню по нервовим волокнам.

В групі жінок з відсутністю менструації знижується лише рівень ІЛ-2 на 15% ($p>0,05$), але в порівнянні із здоровими жінками він залишається підвищеним у 2,2 рази. Рівень ІЛ-1 збільшується на 37%, і перевищує показники у здорових жінок в 4,1 рази, рівень ФНП збільшується у 1,6 рази і перевищує показники у здорових жінок у 2,9 рази ($p<0,05$) [46].

При порівнянні показників у жінок з відсутністю менструації ($n=36$) з результатами, які ми одержали у жінок з регулярним менструальним циклом ($n=24$) спостерігається підвищення рівня всіх імуномодуляторів: ІЛ-1 у 3,75 рази, ІЛ-2 на 32%, ФНП у 2,2 рази ($p<0,05$).

У групах порівняння ІЛ-1 залишається підвищеним лише у жінок з міомою матки (ММ) без клімактеричного синдрому (КС) у 1,9 рази ($p<0,05$) у порівнянні з жінками без КС, ЛМ та ГЕ контрольної групи, а у жінок з ГЕ та КС, у жінок з ГЕ без КС та у жінок з КС без ГЕ та ЛМ статистично значуще не відрізняється від пакизника контрольної групи

Рівень ІЛ-2 залишається підвищеним у порівнянні з показником у жінок без КС, ЛМ та ГЕ контрольної групи на 46% у жінок з ЛМ без КС, на 32% у жінок з ГЕ з КС, на 23% у жінок з ГЕ без КС ($p<0,05$). Це свідчить про те, що наявність у жінок з осередками гіперпроліферації у міометрії та ендометрії супутнього запального процесу підтримує підвищений рівень цього цитокіну.

ФНП залишається підвищеним у порівнянні з показником у жінок без КС, ЛМ та ГЕ контрольної групи у жінок з ЛМ. без КС. на 29%, у жінок з ГЕ та КС на 22% ($p<0,05$).

В організмі підвищуються показники імунітету, які свідчать про активацію системи протипухлинного захисту, але гіерпродукція цитокінів збільшує важкість перебігу нейро-вегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі [302]. Хоча у жінок з ГППРС це має на наш погляд позитивне значення тому, що може розглядатися, як захисна реакція, але для попередження виснаження імунної системи необхідно призначати в складі комплексного лікування порушень в

менопаузі у жінок з ГППРС лікарських заобів для відновлення імунітету, зменшення гіперпроліферативних процесів і запальної реакції у осередках гіперпроліферації. А з метою підвищення стійкості до” гормонального стресу” препаратів адаптогенів.

На підсумковому четвертому етапі дослідження була проведена оцінка ефективності розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів на підставі зіставлення клінічних даних, показників гормонального гомеостазу, стану імунної та адаптоційної систем репрезентативних груп.

Лікування НВПМ у жінок з ГППРС проводили у 193 жінок віком від 50 до 60 років розподілених на наступні групи:

1-лікувально- профілактичну групу склали 36 жінок, у яких розвинулась стійка менопауза після проведення у них профілактики НВПМ надалі у них проводили оцінку ефективності лікування НВПМ у жінок з ГППРС у порівнянні з жінками з природною менопаузою, яким не проводили попередньо профілактику НВПМ цю 1-лікувальну (1-Л) групу жінок з природною менопаузою склали 31 жінка з ГППРС віком від 50 до 60 років, які звернулася по допомогу з наявністю менопази тривалістю більше 1 року. У них досліджували особливості гормонального гомеостазу, стану адаптоційної та імунної системи в період менопаузи у жінок з ГППРС, і далі їм відразу призначали лікування порушень в менопаузі за розробленим нами методом. Результати лікування у них НВПМ порівнювали з результатами лікування НВПМ за розробленим нами методом у жінок, у яких розвинулась менопауза. під час проведення профілактики НВПМ ще у період пременопаузи. та з іншими групами порівняння, які склали:

2-лікувальну (2-Л) групу склали 40 жінок віком від 50 до 60 років з наявністю лейоміоми матки та без симптомів клімактеричного синдрому;

3-лікувальну (3-Л) групу склали 25 жінок віком від 50 до 60 з ознаками гіперплазії ендометрія та симптомами клімактеричного синдрому;

4-лікувальну (4-Л) групу склали 27 жінок віком від 50 до 60 з ознаками гіперплазії ендометрія та без симптомів клімактеричного синдрому.

5-лікувальну (5-Л) групу склали 34 жінки віком від 50 до 60 з симптомами

клімактеричного синдром без ознак міоми матки та гіперплазії ендометрія

Контрольну групу для дослідження ефективності лікування НВППМу жінок з ГППРС склали 35 жінок віком від 50 до 60 років без наявності НВППМ та ГППРС.

Підвищити ефективність профілактики та лікувальня порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, на наш погляд, можливо тільки, якщо впливати на механізми їх патогенезу на рівні клітинного обміну речовин.

Тому одним із завдань дослідження було вивчити деякі показники гормонального гомеостазу та адаптаційної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи в період менопаузи, щоб встановити провідні патогенетичні напрямки впливу профілактичних та лікувальних заходів. Визначали рівень гормонів фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеотропного (ЛГ), естродіолу (Е), прогестерону (ПГ), пролактину (ПРЛ), тестостерону (ТС), кортизолу (КР), інсуліну.

Середній вік у жінок 1-лікувально-профілактичної (1 Л-П) дослідженої групи ($n=36$) складав $51,1 \pm 0,3$ рік і статистично не відрізнявся від 1 лікувальної групи ($n=31$), де вік жінок був $54,1 \pm 0,5$ рока, від груп порівняння відповідно: у жінок 2-Л групи ($n=40$) вік був $56,8 \pm 0,4$ років, у жінок 3-Л групи ($n=25$) вік був $53,5 \pm 0,1$ роки, у жінок 4-Л групи ($n=27$) вік був $55,3 \pm 0,4$ років, у жінок 5-Л групи ($n=27$) вік був $50,1 \pm 0,3$ років та контрольної групи жінок ($n=35$) - $52,3 \pm 0,2$ рока ($p > 0,05$). Досліджені групи жінок статистично не відрізнялись між собою та від контрольної групи і за акушерським анамнезом [45].

Досліджені групи жінок з ММ не відрізнялися між собою і за розмірами матки. Так розміри матки за даними УЗД у 1Л-П групі становили: довжина – $63,6 \pm 2,1$ мм, ширина – $48,4 \pm 1,2$ мм, передньо-задній – $50,0 \pm 1,5$ мм і статистично не відрізнялися від розмірів матки у жінок 1-Л групи відповідно: $66,3 \pm 3,0$ мм; $57,8 \pm 2,6$ мм; $54,2 \pm 2,4$ мм та у жінок 2-Л групи відповідно: $(56,3 \pm 3,0)$ мм; $(47,8 \pm 2,6)$ мм; $(44,2 \pm 2,4)$ мм ($p > 0,05$). При УЗД молочних залозей не спострігалось ознак гіперпроліферативних процесі та кистозних змін залозей ($p > 0,05$).

У жінок які звернулись по допомогу з приводу кровотеч із полових шляхів у пременопаузі, їм призначили профілактика НВПІМ і в них розвинулась менопауза (n=36) спостерігались зазначені фактори ризику, що збільшують імовірність розвитку важкого ступеня НВПІМ наступним чином: операцій на придатках матки – у 1 жінки (2,8%), хронічні запальні захворювання придатків матки – у 17 жінок (47,2%), наявність гіперменструального синдрому у 36 жінок (100%), захворювання печінки і жовчовивідних шляхів у 12 жінок (33,3%), запальні захворювання шлунку і кишковика у 8 жінок (22,2%), гіпертонічна хвороба у 16 жінок (44,4%), наявність екстрагенітальних осередків інфекції у 14 жінок (38,9%).

У жінок, що звернулись по допомогу у період менопаузі (n=31): операцій на придатках матки – у 4 жінки (12,9%), хронічні запальні захворювання придатків матки – у 14 жінок (45,2%), наявність гіперменструального синдрому у 24 жінок (77,4%), захворювання печінки і жовчовивідних шляхів у 13 жінок (41,9%), запальні захворювання шлунку і кишковика у 9 жінок (29%), гіпертонічна хвороба у 16 жінок (77,4%), наявність екстрагенітальних осередків інфекції у 6 жінок (19,4%).

У групах порівняння хронічні захворювання шлунку: серед жінок з ЛМ без КС зустрічались у 6 (15%) пацієнток, у жінок з ГЕ з КС – у 4 (16%) пацієнток, у жінок з ГЕ без КС – у 3 (11,1%) пацієнток, у жінок з КС без ЛМ та ГЕ – у 3 (8,8%) пацієнток.

Хронічні захворювання гепато біліарної системи у жінок з ЛМ без КС зустрічались у 9 (22,5%) пацієнток, у жінок з ГЕ та КС – у 6 (24%) пацієнток, у жінок з ГЕ без КС – у 5 (18,5%) пацієнток, у жінок з КС без ЛМ та ГЕ – у 7 (20,5%) пацієнток.

Хронічні екстрагенітальні осередки інфекції були у жінок з ЛМ без КС у 5 (12,5%) пацієнток, у жінок з ГЕ та КС – у 4 (16%) пацієнток, у жінок з ГЕ без КС – у 3 (11,1%) пацієнток, у жінок з КС без ЛМ та ГЕ – у 3 (8,8%) пацієнток.

Гіпертонічна хвороба: спостерігалась серед жінок з ЛМ без КС у 11 (27,5%) пацієнток, у жінок з ГЕ та КС – у 7 (28%) пацієнток, у жінок з ГЕ без КС – у 7 (25,9%) пацієнток, у жінок з КС без ЛМ та ГЕ була у 8 (23,5%) жінок.

Операції на репродуктивних органах виконувались у жінок з ЛМ без КС у 2 (5%) жінок, у жінок з ГЕ та КС – у 2 (8%) пацієнток, у жінок з ГЕ без КС – у 1 (3,7%) пацієнток, у жінок з КС без ЛМ та ГЕ – у 2 (5,8%) пацієнток.

Хронічні запальні захворювання придатків матки зустрічались у жінок з ЛМ без КС у 13 (32,5%) жінок, у жінок з ГЕ та КС – у 9 (36%) пацієнток, у жінок з ГЕ без КС – у 7 (25,9%) пацієнток, серед жінок з КС без ЛМ та ГЕ – у 7 (20,5%) пацієнток.

Порушення менструальної функції. спостерігались у жінок з ЛМ без КС у 22 (55%) пацієнток, у жінок з ГЕ та КС – у 15 (60%) пацієнток, у жінок з ГЕ без КС – у 14 (51,8%) пацієнток, у жінок з КС без ЛМ та ГЕ – у 9 (26,4%) пацієнток.

Найчастіше у жінок всіх груп зустрічається гіперменструальний синдром в 1Л-П групі у всіх жінок, в 1 Л групі у двох третин у групах порівняння у половини, а серед жінок з КС без ЛМ та ГЕ у кожної четвертої жінки. Гіпертонічна хвороба зустрічалась майже у двох третин жінок 1Л групи і половини жінок 1Л-П групи, та у кожної третьої або четвертої жінки у групах порівняння. У половини жінок у 1Л-П та 1Л групах та у кожної третьої – четвертої жінки груп порівняння спостерігались хронічні запальні захворювання придатків матки. У кожної третьої жінки в обох основних групах та кожної четвертої – п'ятої жінки груп порівняння зустрічались хронічні захворювання жовчовивідних шляхів, захворювання шлунково кишкових шляхів в 1Л-П групі були у кожної п'ятої жінки, а в 1Л групі у кожної третьої жінки, хронічні екстрагенітальні осередки інфекції навпаки в 1 Л-П групі у кожної четвертої жінки, а в 1Л групі у кожної п'ятої жінки, у групах порівняння частота цих захворювань була у 2 рази менше, частота операцій на придатках у 1Л групі у 4 рази більше, ніж в 1Л-П групі. Ці фактори ризику збільшують ризик розвитку важкого і середнього ступеня перебігу порушень в менопаузі.

За результатом прогнозування порушень в менопаузі у жінок 1Л-П групи (n=36) після профілактики НВПІМ важкий перебіг НВПІМ передбачається у 10 жінок (27,8%), середній ступінь НВПІМ - у 16 жінок (44,4%) і у 10 жінок – легкий ступінь НВПІМ (27,8%), а у жінок 1Л групи (n=31) без профілактики важкий

перебіг НВППМ передбачається у 6 жінок (19,4%), у 19 жінок – середній ступінь НВППМ (61,3%) і у 6 жінок – легкий ступінь (19,4%). У жінок 3-Л групи з ГЕ та КС (n=25) важкий перебіг КС передбачається у 4 (16%) жінок, середній ступінь КС прогнозується у 13 (52%) жінок та легкий КС у 8(32%) жінок. Серед жінок 5-Л групи з КС без ЛМ та ГЕ (n=34) важкий перебіг КС передбачається у 7 (20,5%) жінок, середній ступінь КС прогнозується у 18 (52,9%) жінок та легкий КС у 9 (26,5%).

Отже серед жінок з ГППРС 1 Л-П групи (n=36), у яких порушення гормонального гомеостазу виникли ще у період пременопаузи, коли вони звернулись по допомогу до гінекологічного відділення у кожної третьої жінки (27,8%) прогнозується важкий перебіг порушень в менопаузі, і майже у половини жінок (44,4%) прогнозується середній ступень важкості перебігу НВППМ, що доводить доцільність проведення у них профілактичних заходів ще у період пременопаузи, щоб зменшити у них прояви НВППМ.

Що стосується жінок з ГППРС з природньою менопаузою 1-Л групи (n=31) важкий ступень перебігу передбачається лише у 19,4% жінок, що вірогідно менше ніж у жінок 1Л-П групи (27,8%), проте середній ступень важкості НВППМ прогнозується у 61,3% жінок, що вірогідно більше ніж у жінок 1Л-П групи – 44,4% ($p<0,05$).

Отже у жінок з ГППРС, у яких НВППМ розвинулись ще у період пременопаузи ризик розвитку важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі у 1,4 рази більше ніж серед жінок з своєчасною природною менопаузою ($p<0,05$).

Після дослідження показників гормонального гомеостазу, треба зробити висновок, що в менопаузі не спостерігається статистично значущої різниці показників рівня досліджених гормонів адаптаційної системи (інсулін, кортизол, пролактин) у жінок з ГППРС (міома матки та гіперплазія ендометрія) в менопаузі у порівнянні зі здоровими жінками тієї ж вікової категорії без ГППРС ($p>0,05$), але у порівнянні зі здоровими жінками в пременопаузі, ці показники вірогідно підвищені. у жінок після профілактичного лікування(1 Л-П група) рівень кортизола підвищен у 1,6 рази, а рівень пролактину у 2,4 рази, а у жінок з природною менопаузою (1 Л група) рівень кортизолу підвищен у 1,7 рази, а пролактину – у 2,2 рази ($p<0,05$).

Вочевидь, це свідчить про однакову напруженість роботи цих систем у жінок в менопаузі незалежно від наявності чи відсутності ГППРС, що потребує, для попередження виснаження можливостей адаптаційних систем, необхідність призначення при лікуванні НВПМ препаратів для відновлення функціональних можливостей адаптаційної системи пристосуватися до існуючого в менопаузі дефіциту статевих гормонів [45].

Хоча ми спостерігали, що у жінок з ЛМ та КС з природною менопаузою відбувається підвищення рівня естрадіолу на 22% порівняно зі здоровими жінками, у жінок з ГЕ та КС концентрація естрадіолу підвищується на 27%, а у жінок з КС без ЛМ та ГЕ на 16% ($p < 0,05$). Це співпадає з літературними даними, але чутливість до нього гонадотропних рецепторів в гіпоталамусі, знижена, бо спостерігається одночасне підвищення рівня ФСГ на 30% у жінок з ЛМ та КС, на 19% у жінок з ГЕ та КС, на 17% у жінок з КС без ЛМ та ГЕ порівняно з жінками без КС, ЛМ та ГЕ ($p < 0,05$), що пояснює наявність НВПМ у жінок цієї категорії

У жінок з ГППРС більша гонадотропна стимуляція рецепторного апарата яєчників викликає підвищену продукцію естрагенів, і як наслідок не відбувається зниження активності гіперполіферативних процесів в репродуктивній системі у цих жінок. Вони звертаються до гінекологічного відділення у зв'язку з розвитком кровотеч з приводу гіперпластичних утворень в ендометрії (залозисто-кистозна гіперплазія ендометрія або залозисто-фіброзний поліп ендометрія). Це необхідно враховувати при обранні методу лікування НВПМ у жінок з ГППРС: препарати, що застосовуються, не повинні викликати активацію проліферативних процесів як в ендометрії, так і в міометрії. Тому, наш вибір комбінованого рослинного засобу, що містить екстракт кореневища циміцифуги з естрогеноподібною дією цілком патогенетично обгрунтований [249]. У жінок з ЛМ без КС рівень естрадіолу підвищений на 32% , а у жінок з ГЕ без КС на 39%, у порівнянні з показником у жінок без КС, ЛМ та ГЕ контрольної групи ($p < 0,05$), і рівень ФСГ у них статистично не відрізняється від рівня у здорових жінок в менопаузі. Не спостерігається статистично значущої зміни рівня продукції інших статевих гормонів (прогестерона, тестостерона) та ЛГ у жінок з ГППРС в період природної

менопаузи порівняно зі здоровими жінками ($p > 0,05$). Що стосується жінок, у яких менопауза розвинулась після проведення профілактики КС ($n=36$), то у них рівень статевих гормонів був підвищеним порівняно зі здоровими жінками контрольної групи: естрагенів у 1,9 рази, прогестерона у 1,4 рази, тестостерона на 19%, хоча рівень гонадотропних гормонів, зокрема ФСГ, був знижений у 2,2 рази ($p < 0,05$), а зниження рівнів ЛГ та кортизолу, хоча і не має статистичної значущості, все одно, свідчить про те, що застосування профілактики зменшує навантаження на гіпоталамо-гіпофізарну систему під час пристосування жінок з ГППРС до гормонального дисбалансу в період менопаузи, який зумовлює розвиток НВППМ. Отже, застосування профілактики у жінок з ГППРС покращує перебіг початку менопаузи, і, без сумніву, в подальшому буде сприяти підвищенню ефективності лікування порушень в період менопаузи [45].

У жінок з ГППРС з природною менопаузою відбувається підвищення рівня естрадіолу у 1,4 раза порівняно зі здоровими жінками, що співпадає з літературними даними [179], але спостерігається одночасне підвищення рівня ФСГ у 1,4 рази, порівняно зі здоровими жінками без ГППРС ($p < 0,05$), що пояснюється зниженням чутливості до естрогенів рецепторів у гіпоталамусі, тоб то не спостерігається негативного зворотнього зв'язку, що зумовлює розвиток симптомів НВППМ і стимулює підвищення продукції естрагенів і як наслідок підвищення активності ГППРС, отже замикається патологічне коло прогресування у жінок з ГППРС симптомів НВППМ [45].

У жінок 1-лікувально-профілактичної (1 Л-П) дослідженої групи ($n=36$), у порівнянні зі здоровими жінками в менопаузі визначається зниження рівня IgA на 35%, IgM на 25% ($p < 0,05$), при тому, що рівень IgG статистично не відрізняється від рівня у здорових жінок. У жінок, яким попередньо не проводилась у пременопаузі горморпрофілактика 1- лікувальної (1-Л) групи ($n=31$), відбувається статистично значуще зниження рівня всіх імуноглобулінів: IgA на 41%, IgM на 31%, IgG на 15% ($p < 0,05$) [366]. У жінок груп порівняння також спостерігається вірогідне зниження рівня: IgA та IgM у жінок з ЛМ без КС ($n=40$), на 36% та 30% відповідно, у жінок з ГЕ та КС ($n=25$), на 30% та 25% відповідно, у жінок з ГЕ без

КС (n=27), на 26% та 21%, у жінок з КС без ЛМ та ГЕ (n=34), на 25% та 19% у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$). Отже, у жінок з ГППРС в менопаузі, як з наявністю КС так і без КС, та у жінок з КС без наявності ГППРС спостерігається пригнічення гуморальної ланки імунітету порівняно зі здоровими жінками. Це пояснюється тим, що у період пременопаузи у жінок з ГППРС наявність поряд з гіперпроліферативними процесами в ендометрії і міометрії морфологічних ознак хронічного запального процесу, який постійно підтримує діяльність гуморальної ланки імунітету у напрузі (см. п. 6.3), а це, врешті-решт, призводить до виснаження компенсаторних можливостей гуморальної ланки імунітету і розвитку імунодефіцитного стану, незважаючи на проведення нами відновлення імунітету у складі комплексного методу профілактики НВПІМ.

Треба зауважити, що у жінок, яким проводилась комплексна профілактика НВПІМ (n=36), пригнічення гуморальної ланки імунітету виражено у меншому ступені, ніж у жінок без профілактики, так у них показник IgG залишається на нормальному рівні. Це доводить те, що застосування запропонованного нами комплексного методу профілактики НВПІМ у жінок з ГППРС цілком патогенетично обгрунтовано. Пригнічення гуморальної ланки імунітету вочевидь зумовлюється ще і тим, що зниженням виявляється і рівень інтерлейкіну 2 (ІЛ-2) – цитокіну, який грає винятково важливу роль у реалізації механізмів імунної відповіді і забезпечує Т-залежну секрецію IgA, IgM, IgG. У жінок з ЛМ та КС після профілактики НВПІМ (n=36) рівень ІЛ-2 знижений на 19%, а у жінок з ЛМ та КС без профілактики (n=31) – на 24% у жінок з ЛМ без КС (n=40) – на 20,5%, у жінок з ГЕ з КС (n=25) – на 23%, у жінок з ГЕ без КС (n=27) – на 19,5%, у жінок з КС без ЛМ та ГЕ (n=34) – на 21,7% у порівнянні зі здоровими жінками у період менопаузи ($p<0,05$) [366]. Показники продукції ендогенних цитокінів у жінок з ГППРС в період менопаузи наведені в таблиці 8.3. Ендогенний ІЛ-2 є основним медіатором індукції гамма-інтерферона. Крім участі у диференціації та проліферації Т-лімфоцитів, ІЛ-2 бере участь у реалізації протипухлинного захисту ІЛ-2 вивчений, як фізіологічний інгібітор апоптозу. Апоптоз – це збалансоване відмирання клітин, що виступає, як фізіологічна альтернатива проліферації

клітин, він елімінує їх, забезпечуючи рівновагу між цими різноспрямованими процесами. Порушення цієї рівноваги може призводити до посилення процесів проліферації і у такий спосіб сприяти бластоматозу. Фізіологічні індуктори апоптозу – це інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та фактор некрозу пухлини (ФНП). І той факт, що після профілактики у жінок з ГППРС в менопаузі рівень ІЛ-1 підвищений у 2,95 рази, а у жінок без профілактики лише у 1,8 рази свідчить про активацію у жінок після профілактики протипухлинного захисту. У жінок груп порівняння ІЛ-1 підвищений у жінок з ЛМ без КС на 29%, у жінок з ГЕ та КС на 37%. у жінок з ГЕ без КС на 19%. у жінок з КС без ЛМ та ГЕ на 22% у порівнянні з жінками без КС, ЛМ та ГЕ контрольної групи ($p < 0,05$). Що стосується результатів дослідження ФНП то у жінок після профілактики він залишається підвищеним у 1,4 рази порівнянно зі здоровими жінками в менопаузі, що можна розглядати, як захисну реакцію організму на розвиток пухлини, щоб викликати регресію пухлини. Спостерігається підвищення рівня ФНП у жінок з ЛМ без ГЕ на 20% та у жінок з КС без ЛМ та ГЕ. на 21% у порівнянні з жінками без КС, ЛМ та ГЕ контрольної групи ($p < 0,05$). Це свідчить про навантаження на систему протипухлинного захисту, як при наявності лейоміоми матки без КС так і при розвитку КС навіть без ЛМ чи ГЕ. Але знижений рівень ІЛ-2 свідчить про виснаження інгібуючої дії цього цитокіна на процеси апоптоза, що може розглядатися, як збільшення ризику розвитку неконтрольованої загибелі клітин. Крім того це викличе зменшення кількості антиген-специфічних цитотоксичних клітин, які викликають регресію пухлини за рахунок того, що Т-лімфоцити розпізнають нові антигени у пухлинних клітинах матки. Тому на наш погляд зниження у жінок групи без профілактики НВПМ ($n=31$) рівня ІЛ-2 на 24%, у порівнянні зі здоровими жінками в менопаузі разом з тим, що рівень ФНП не відрізняється від показників у здорових жінок треба розглядати, як виснаження протипухлинного захисту у цієї групи жінок в період менопаузи [366]. Це без сумніву, збільшить ризик розвитку активації гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи у жінок в менопаузі і може сприяти розвитку НВПМ [229, 230, 302]. Отже у жінок з ГППРС в менопаузі спостерігається пригнічення гуморальної ланки імунітету а також

виснаження протипухлинного захисту порівняно зі здоровими жінками, Тому ми вважаємо, що патогенетично обґрунтованною є необхідність введення до комплексного методу лікуванн НВПМ у жінок з ГППРС препаратів для відновлення імунітету і покращення протипухлинного захисту.

Одержані результати дослідження гормонального гомеостазу, стану імунної та адаптаційної системи, оцінка морфологічних змін в ендометрії та міометрії, які виникають під впливом динаміки гормонального стану у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у період менопаузи дали підстави обрати патогенетично обґрунтовані методи профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок цієї категорії. До теперішнього часу немає стрункої чіткої концепції лікування порушень у менопаузі. Більшість віддають перевагу замісній гормональній терапії (ЗГТ), але наявність протипоказань чи дороговізна гормональних препаратів обмежують її застосування, тому частіше з'являються данні про застосування комплексних гомеопатичних препаратів, особливо у лікуванні психоемоційних розладів [247]. Існують навіть літературні данні про одночасне застосування і препаратів ЗГТ і гомеопатичних засобів, які потенціюють лікувальний ефект один одного.(Шаповаленко) Але досі не існує чітких критеріїв диференційного відбору пацієнтів для різних методів лікування, немає єдиного напрямку послідовності призначення препаратів у різні вікові періоди, режими і тривалість лікування в залежності від супутньої патології, які найчастіше зустрічаються у період менопаузи.

Загально прийняті принципи замісної гормональної терапії з використанням естраген-гестагенних препаратів виявляються небезпечними з огляду на збільшення ризику активації гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи (ГППРС). Тому останнім часом більшість авторів пропонують для лікування порушень в менопаузі у цієї категорії жінок використовувати препарати рослинного походженні з естрагеноподібною дією. Відомими препаратами рослинного походження, які використовуються для корекції порушень у менопаузі є комбіновані рослинні лікарські засоби [247]. Напрямок їх дії є вісь

гіпоталамус – гіпофіз – яєчники, а саме, рецептори естрогенів у тому числі і естрогенові рецептори гіпоталамічних нейронів, це приводить до зменшення виділення релізінг фактора лютеотропного гормона з наступним зниженням його секреції передньою долею гіпофіза. Таким чином, ліквідуються нейровегетативні порушення обумовлені гормональним дисбалансом, який характерний для періоду менопаузи [53]. Ці лікарські засоби позитивно впливають на емоційну, когнітивну функцію, не викликають проліферацію ендометрія, не впливають на біохімічні показники крові [247].

Враховуючи одержані нами результати дослідження і той факт що існують літературні данні про зниження активності імунної системи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи [229, 230], а також беручі до уваги, висновки, що зміни імунологічної реактивності збільшують важкість перебігу клімактеричного синдрому (КС) [302], ми вважали необхідним до комплексного лікування порушень в менопаузі у цієї категорії жінок додати препарати для корекції стану імунітету.

Основною метою лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС було забезпечити підвищення адаптаційних можливостей організму жінки пристосуватися до нових умов існування у стані гормонального дефіциту під час клімактеричного періоду, сприяти активації імунологічної резистентності та знешкодженню і виведенню з організму речовин, які утворюються внаслідок негативного впливу шкідливих факторів виробництва та несприятливих умов навколишнього середовища та порушують гормональний гомеостаз організму жінок, пригнічують імунологічну реактивність і таким чином, збільшують важкість перебігу КС.

Для лікування порушень в менопаузі у жінок з ГППРС ми обрали комбінований рослинний засіб, який містить циміцифугу. Враховуючи зміни у адаптаційній та імунній системі додали препарат, що має унікальний комплекс вітамінів та мінеральних речовин, виготовлений з мікрowodорості *Spirulina platensis*, пектин, що має сорбційні властивості та анксіолітичний засіб з діючою речовиною мебікар [29].

Рослинний препарат призначали за півгодини до прийому їжі упродовж одного року: по 10 крапель 3 рази на день при легкому ступені КС, по 15 крапель 6 разів на добу при середньому ступені КС та по 20 крапель 8 разів на добу при важкому ступені КС. Після зменшення інтенсивності симптомів дози введення поступово знижували. Одночасно призначали курсами два рази на рік препарат мікроводорості *Spirulina platensis* по 1 таблетці 3 рази на день упродовж 1 місяця, яблочний пектин по 1 столовій ложці 3 рази на день, упродовж 1 місяця, анксиолітичний засіб з діючою речовиною мебікар по схемі 1 таблетка 3 рази на день упродовж 10 днів, 1 таблетка 2 рази на день упродовж 10 днів, 1 таблетка 1 раз на день наніч упродовж 1 місяця.

Після лікування інтенсивність симптомів НВППМ вірогідно знижується і МІК у жінок після застосування лікувально-профілактичного комплексу ($n=36$) становить $(9,2 \pm 1,2)$, тобто у 2,5 рази менше ніж до лікування, а у жінок з природною менопаузою ($n=31$) після лікування – $(11,6 \pm 1,4)$, що у 2,1 рази менше ніж до лікування.

Таким чином інтенсивність НВППМ у жінок з ГППРС після профілактики ($n=36$) за кількісним значенням показника МІК була у 1,26 рази менше ніж у жінок з природною менопаузою ($n=31$), після лікування по запропонованому нами методу без проведення попередньої профілактики..

Встановлено, що після застосування запропонованого комплексу лікування НВППМ у жінок з ГППРС в період менопаузи за даними УЗД не спостерігається збільшення розмірів матки, що свідчить про відсутність активації у них гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи і доводить доцільність застосування цього комплексу для лікування НВППМ у жінок з ГППРС.

Хоча у жінок з ГППРС та менопаузою після застосування профілактики ($n=36$) навіть під впливом лікування спостерігається зниження рівня естрагенів у 3,2 рази, що на 40% менше ніж у здорових жінок, рівень ФСГ у них підвищується лише у 1,4 рази, і залишається менше ніж у здорових жінок на 35% ($p < 0,05$) [45].

Позитивний ефект від застосування запропонованого лікувального комплексу спостерігається навіть без попередньої профілактики у жінок з природною

менопаузою ($n=31$). Так навіть при зниженні у них рівня естрагенів на 29%, рівень ФСГ також знижується на 36%, але він залишається підвищеним на 29 % у порівнянні з показниками у групи жінок після застосування профілактики ($n=36$) ($p<0,05$) [45]. Цей позитивний ефект пояснюється дією комплексного гомеопатичного лікарського засобу. Напрямком його дії є вісь гіпоталамус – гіпофіз – яєчники, а саме, рецептори естрагенів у тому числі і естрагенові рецептори гіпоталамічних нейронів, це приводить до зменшення виделення релізінг фактору лютеотропного гормону з наступним зниженням його секреції передньою долею гіпофіза. Таким чином, ліквідуються нейровегетативні порушення обумовлені гормональним дисбалансом, який характерний для періоду менопаузи [53]. Цей лікарський засіб позитивно впливає на емоційну, когнітивну функцію, не викликає проліферацію ендометрія, не впливають на біохімічні показники крові [247].

У жінок, яким застосовували профілактику НВПІМ 1-Л-П грипи ($n=36$), після лікування спостерігається статистично значуще підвищення рівня IgA на 29%, IgM на 25% у порівнянні з показниками до лікування ($p<0,05$). їх концентрація так само як і рівень IgG після лікування статистично не відрізняється від цих показників у здорових жінок в період менопаузи ($p>0,05$).

У жінок, яким профілактику НВПІМ не проводили – 1-Л групи ($n=31$) після лікування так само спостерігається статистично значуще 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 після лікування статистично не відрізняється від цих показників у здорових жінок в період менопаузи ($p>0,05$), отже спостерігається відновлення показників гуморального імунітету [366].

У групах порівняння після лікування спостерігається статистично значуще підвищення рівня IgA, та IgM у порівнянні з показниками до лікування: у жінок з ЛМ без КС ($n=40$) рівень IgA підвищився на 35% та IgM – на 23%, у жінок з ГЕ та КС ($n=25$) на 21% та 25% відповідно ($p<0,05$), таким чином що їх рівень так само як і рівень IgG після лікування статистично не відрізняється від цих показників у здорових жінок в період менопаузи ($p>0,05$). У групі жінок з ГЕ без КС ($n=27$) та у

групі жінок з КС без ЛМ та ГЕ досліджені показники гуморального імунітету статистично не відрізнялись від показників у жінок контрольної групи жінок без КС, ЛМ та ГЕ ($p>0,05$).

Це свідчить про відновлення активності гуморального імунітету під впливом застосування розробленого нами комплексного методу лікування НВПМ у жінок з ГПРС, таким чином, що його показники не відрізняються від показників гуморального імунітету у здорових жінок в менопаузі.

У жінок ІЛ-П групи ($n=36$), яким застосовували профілактику НВПМ після лікування рівень ІЛ-1 знизився у 1,3 рази у порівнянні з показником до лікування, але він залишався підвищеним у 2,2 рази у порівнянні з показником у здорових жінок, і у 1,4 рази був більше ніж у жінок з природною менопаузою. ($n=31$) ($p<0,05$). Це зумовлено тим, що осередки гіперпроліферації у досліджених жінок залишаються і активність факторів протипухлинного захисту знаходиться у напруженому стані у порівнянні зі здоровими жінками. А ось рівень ФНП знизився у 1,8 рази у порівнянні з показниками до лікування ($p<0,05$), таким чином, що він навіть на 21% нижче ніж у здорових жінок в менопаузі ($p<0,05$).

Рівень ІЛ-2 у жінок всіх досліджених груп підвищився у порівнянні з рівнем до лікування і статистично не відрізнявся від показників у здорових жінок ($p>0,05$). Рівень ІЛ-1 у жінок з ЛМ та КС без профілактики залишається у 1,6 рази ($p<0,05$) більше ніж у здорових жінок, а показник рівня ФНП після лікування статистично не відрізнявся у порівнянні з показником у здорових жінок ($p>0,05$) що свідчить про відновлення цього показника протипухлинного захисту. У жінок груп порівняння після лікування не спостерігається вірогідної різниці показників рівня ІЛ-1 та ФНП у порівнянні з показниками у здорових жінок ($p>0,05$).

На користь застосування запропонованого комплексу лікування порушень в менопаузі свідчать результати його позитивного впливу на активність гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи – відсутність ознак збільшення розмірів матки у жінок обох основних досліджених груп.

Застосування комбінованого гомеопатичного засобу одночасно із загальнозміцнюючим лікарським засобом, що має імуномодуючі та

адаптогенні властивості та пектином, який виводить з організму шкідливі речовини, забезпечує переваги методу лікування порушень в менопаузі, які полягають в тому, що вперше застосовуються лікарські засоби, які зменшують негативний вплив на організм жінки шкідливих факторів виробництва та несприятливих умов навколишнього середовища, які сприяють ранньому початку клімаксу та більш важкому перебігу клімактеричного синдрому [243]. А це має велике значення у сучасних умовах життя, коли жінки підпадають під вплив цих факторів незалежно від умов праці і враховуючи це потребують відповідної лікувальної допомоги.

Порошок мікроводорості *Spirulina platensis* – біологічно-активна добавка, яка використовується у лікувально-профілактичному та дієтичному харчуванні, як джерело вітамінів та мінеральних речовин має загально-зміцнюючу, імуностимулюючу та адаптогенну дію. Цей засіб з успіхом застосовували для профілактики передчасного старіння та лікування вікових патологій [204], але механізм його дії вивчений не достатньо, можливо, завдяки унікальному комплексу амінокислот, вітамінів та мікроелементів, які він містить, при застосуванні цього засобу нормалізується обмін речовин, у організмі очищується кишечник, що сприяє відновленню функції імунокомпетентних утворень в ньому і це зумовлює підвищення імунологічної реактивності та адаптаційних можливостей організму.

Цей ефект у методі лікування, що пропонується, доповнюється детоксикаційною дією на організм пектину. Пектини – органічні сполуки, здатні утворювати у присутності органічних кислот та цукру желе (гель). Пектини володіють активними комплексоутворюючими властивостями по відношенню до радіоактивних (кобальт, стронцій, цезій, цирконій, рутеній, ітрій) та важких (свинець, кадмій, ртуть) металів – до 60-90%, пестицидів, нітратів – до 52-69%. Вони утворюють солі пектинової та пектової кислоти, при цьому утворені нерозчинні солі не всмоктуються через слизову оболонку, а виводяться двома шляхами: з калом (через шлунково-кишковий тракт) та з сечею (внаслідок здатності високомолекулярної фракції пектину проникати в кров). Встановлено,

що застосування пектинів не завдає шкоди засвоєнню таких важливих речовин, як кальцій, цинк, залізо та вітаміни. Завдяки можливості нормалізувати процеси вільнорадикального окислення пектини використовуються як антиоксиданти, а також мають сорбційні властивості. Пектини належать до біологічних стимуляторів, що активізують захисні системи організму, його неспецифічну реактивність, клітинні та гуморальні механізми відповідні за антимікробний та антитоксичний захист [104]. Антиоксидантні властивості засобу важливі з огляду на те, що при розвитку доброякісних гіперпластичних захворювань матки із-за порушення ендокринної регуляції може порушуватися і адекватне функціонування антиоксидантної системи (АОС). Оскільки при гіперпластичних процесах посилюється вільнорадикальне окислення, то антирадикальна активність теж повинна підвищуватися, але цього не відбувається і рівновага зміщується у бік дії прооксидантів, що приводить до ще більшої дискоординації АОС [212].

Анксиолітичний засіб з діючою речовиною мебікар, якому притаманний увесь спектр психотропних впливів, характерних для традиційних транквілізаторів, водночас позбавлений основних побічних реакцій, властивих їм. Широта його терапевтичного ефекту обумовлена вегетостабілізуючою дією у поєднанні з помірною транквілізуючою та ноотропною дією, що дозволяє досягти адаптогенної активності, антистресового й стреспротекторного ефекту. Застосування цього препарату забезпечує збільшення мозкового кровотоку, антигіпоксичні ефекти, поліпшення розумової і фізичної працездатності без зниження швидкості реакції [226].

Отже саме з комплексною взаємодоповнюючою дією запропонованих засобів [29] на організм жінки ми пов'язуємо позитивний результат, який ми одержали у жінок з ГППРС в менопаузі при застосуванні запропонованого методу лікування порушень в менопаузі. Пектин поглинає та виводить усі зайві шкідливі речовини, які утворюються у процесі травлення і таким чином очищується кишковок і весь організм, це сприяє нормалізації обміну речовин, відновлюється функція імунокомпетентних клітин кишкового і підвищується неспецифічна резистентність організму, нормалізації якої сприяє і унікальний мінерало-

вітамінний комплекс, що відновлює адаптаційні можливості організму жінки, це посилюється вегетостабілізуючою, антостресовою та стреспотекторною дією мексикару і нормалізує нейровегетативні функції, порушення яких і спричиняє розвиток клімактеричного синдрому [53]. Отже, як сподівались, ми досягли позитивного ефекту при застосуванні способу лікування, що пропонується, за рахунок детоксикаційної та загальнозміцнюючої дії на організм жінки, шляхом відновлення її внутрішніх адаптаційних можливостей, які дозволяють їй пристосуватися до нових умов існування у стані гормонального дефіциту.

Запропоновано новий підхід до лікувально-профілактичних заходів, спрямований на попередження розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи, що передбачає проведення індивідуалізованого прогнозування з формуванням груп ризику, призначення гормональної профілактики та лікувального комплексу в періменопаузальному періоді і дозволяє відновити адаптаційні механізми гомеостазу, функціональні можливості гуморальної ланки імунітету та протипухлинного захисту, нормалізувати гормональний гомеостаз. Застосування зазначених підходів показало свою високу ефективність, оскільки дало змогу зменшити інтенсивність вираженості симптомів нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи у 2,5 рази та знизити частоту розвитку середнього та важкого ступеня перебігу клімактеричного синдрому у 6 разів.

ВИСНОВКИ

1. Частота зустрічаємості клімактеричного синдрому у жінок різних професійних категорій, які звертаються по допомогу до жіночих консультацій з наявністю порушень в менопаузі складає 57,1-61,8%, а частота міоми матки – 55-70% а серед жінок, які звернулись по допомогу до гінекологічного відділення з приводу кровотечі у період після 40 років частота міоми матки складала 52,3%, агіперплазії ендометрія 45,8%. Це доводить патогенетично обгрунтовану 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% 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), гіперплазію 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 адренкортикотропної 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 20-38%, 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 гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи з природною менопаузою відбувається підвищення рівня естрадіолу в 1,4 раза, 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 НВППМ. Концентрації інсуліну, кортизолу та пролактину у жінок в менопаузі вірогідно підвищені у порівнянні і 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 НВППМ зменшується, частота розвитку середнього та важкого ступеня перебігу порушень в менопаузі в 6 разів менше у порівнянні з результатами прогнозування.

11. Послідовне застосування замісної гормональної профілактики та запропонованого розробленого лікувального комплексу дає змогу знизити інтенсивність симптомів нейровегетативних та психоемоційних порушень в

менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи з урахуванням значення модифікованого індексу Купермана в 2,5 рази відповідно показника до лікування та в 1,26 рази у порівнянні з жінками з природною менопаузою без проведення попередньої профілактики із застосуванням гормональної терапії. Паралельно із цим відзначається зниження концентрації естрогенів в 3,2 рази, а рівень ФСГ підвищується лише в 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 гормональної профілактики, що полягає у зниженні інтенсивності симптомів нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі з урахуванням значення модифікованого індексу Купермана в 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 гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи (ГППРС) а саме міоми матки чи гіперплазії ендометрія за даним УЗД матки, чи на підставі результатів патогістологічного дослідження вишкребу слизової оболонки порожнини матки та зі скаргами на нейро-вегетативні та психоемоційні порушення, або порушення менструального циклу, 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. Для кожної жінки необхідно проводити оцінку індивідуального ступеня ризику з розвитку нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі за допомогою визначення коефіцієнту ризику.

2. У жінок з наявністю гіперпроліферативних процесів репродуктивної системи у віці після 40 років необхідно формувати групу ризику жінок з високою імовірністю розвитку важкого і середнього ступеню нейровегетативних та психоемоційних порушень в менопаузі на підставі наявності у них наступних факторів ризику розвитку цих ускладнень перебігу менопаузи:

- наявність операції на придатках матки;
- наявність хронічних запальних захворювань придатків матки;
- гіперменструальний синдром;
- захворювання печінки та жовчовивідних шляхів;
- захворювання шлунку та кишечника;
- гіпертонічна хвороба;
- наявність 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 естраген-гестагенного препарату, який містить естрадіола валерат у 4-х фазовому режимі та дієногест по контрацептивній схемі: 1-го дня менструального циклу (або відразу після вишкребу слизової оболонки порожнини матки) 1 пігулка 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 по схемі у 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 17, 21, день 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 анксиолітичний засіб з діючою речовиною мебікар (300 мг у пігулці) курсами двічі на рік по схемі в залежності від ступеня важкості перебігу КС:

- при середньому ступені КС 1 пігулка 3 рази на день упродовж 20 днів, 1 пігулка 2 рази на день упродовж 20 днів, 1 пігулка 1 раз на день на ніч упродовж 1 місяця;

- при важкому ступені КС 1 пігулка 3 рази на день упродовж 30 днів, 1 пігулка 2 рази на день упродовж 30 днів, 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 естраген-гестагенного препарату.

Для профілактики сгущення 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 гормональної профілактики НВППМ проводити кожні 3 місяці контрольне УЗД матки та придатків: оцінювати розміри матки та серединного М-ЕХО, стан яєчників.

4. Для лікування НВППМ у жінок в менопаузі призначати препарат рослинного походження, до складу якого входять циміцифуга, за півгодини до прийому їжі упродовж одного року в залежності від ступеню важкості перебігу КС:

- при легкому ступені перебігу КС по 10 крапель 3 рази на день;
- при середньому ступені перебігу КС по 15 крапель 6 разів на день
- при важкому ступені перебігу КС по 20 крапель 8 разів на день

Одночасно призначати курсами два рази на рік препарат, що містить мікрододозу спіруліну по 1 пігулці 3 рази на день упродовж 1 місяця, пектин по 1 столовій ложці 3 рази на день, упродовж 1 місяця,. Анксиолітичний засіб з діючою речовиною мебікар призначати курсами двічі на рік по схемі в залежності від ступеня важкості перебігу КС:

- при легкому ступені КС 1 пігулка 3 рази на день упродовж 10 днів, 1 пігулка 2 рази на день упродовж 10 днів, 1 пігулка 1 раз на день на ніч упродовж 1 місяця;

- при середньому ступені КС 1 пігулка 3 рази на день упродовж 20 днів, 1 пігулка 2 рази на день упродовж 20 днів, 1 пігулка 1 раз на день на ніч упродовж 1 місяця;

- при важкому ступені КС 1 пігулка 3 рази на день упродовж 30 днів, 1 пігулка 2 рази на день упродовж 30 днів, 1 пігулка 1 раз на день на ніч упродовж 1 місяця;

6. Запропонований лікувально-профілактичний комплекс призначати жінкам, віком більше 40 років, які виписуються з гінекологічного відділення де вони знаходились з приводу порушень менструального циклу при наявності міоми матки, якщо за результатами патогістологічного дослідження вишкребу слизової оболонки порожнини матки для цього немає протипоказань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абусуева ЗА, Стрижова НВ, Берестовая НА. Постменопауза и возрастные особенности локализации остеопороза. *Акушерство и гинекология*. 2005; 2: 50-2.
2. Абусуева ЗА, Файзуллин ЛЗ, Стрижова НВ, Сухих ГТ. Генетические факторы сердечно-сосудистых заболеваний у женщин постменопаузального возраста. *Акушерство и гинекология*. 2006;5:32-4.
3. Абрамова СВ, Байшева ОВ, Новикова ЛВ. Исследование клиники и цитокинового профиля у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе. *Международный журнал по иммунореабилитации*. 2010;12(2):140-1.
4. Агабекян ГГ, Вартазарян НД, Капаян СА, Капаян АС. Роль хронического воспаления в патогенезе маточных кровотечений в перименопаузальный период. *Российский вестник акушера гинеколога*. 2005;3:56-9.
5. Адамчук НВ, Лук'янчук ОВ, Процепко ОО, Дубініна ВГ. Алгоритм лікування жінок з опущенням та випадінням передньої стінки піхви та уретри. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ: "Інтермед". 2010; 385-391.
6. Аккер ЛВ, Гальченко АИ, Таранина ТС. Течение постовариоэктомического синдрома в постменопаузальном периоде, особенности метаболических изменений и их коррекция заместительной гормональной терапией. *Акушерство и гинекология*. 2004;5:34-7.
7. Аккер ЛВ, Павлова АА, Гальченко АИ. Клинические и метаболические последствия хирургической и естественной менопаузы и их гормональная коррекция. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007;1:46-51.
8. Алексенко ОГ. Стан молочних залоз у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія в постменопаузі. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ: "Інтермед". 2004:381-4.
9. Аникин В, Изварина О. Особенности артериальной гипертензии у женщин при

- климаксе. М.: Врач: ежемесячный науч.-практ. и публицист. журнал. 2010;1:46-8.
- 10.Аполихина ИА, Балан ВЕ. Заместительная гормонотерапия в лечении недержания мочи у женщин. Акушерство и гинекология. 2004;4:12-4.
 - 11.Астахов ВМ, Бацилєва ОВ. Клімактеричний період клініко-психологічні та соціальні аспекти. Донецьк; 2006. 150с.
 - 12.Астахов ВМ, Бацылева ОВ, Пузь ИВ. Психодиагностика в репродуктивной медицине. Винница: ООО “Нилая ЛТД.”; 2016. 316с.
 - 13.Ахрипкіна ТЛ. Клінічні, гормональні та метаболічні показники в перименопаузі у жінок з синдромом полікістозних яєчників в анамнезі [автореф. дис... канд. мед. наук (14.01.01.)]. Харків: Харківський державний медичний університет; 2005. 20 с.
 - 14.Балан ВЕ, Тихомирова ЕВ. Подготовка к оперативному лечению стрессового недержания мочи. Акушерство и гинекология. 2004;3:52-3.
 - 15.Банахевич РМ, Акімова КБ, Гарагуля ІС, Процепко ОО, Колобова ОВ. Застосування Бусерину в комплексному лікуванні пацієнток з лейоміомою матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2006:24-6.
 - 16.Баркалов ОА, Железная ГО, Чайка КВ. Оптимізація лікування дизуричних розладів у жінок перименопаузального віку з опущенням і випадінням внутрішніх статевих органів. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2004:13-7.
 - 17.Башмакова ИВ, Дерябина ЕГ. Сочетание узлового эутиреоидного зоба и фибромиомы матки у женщин с климактерическим синдромом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2002;5:56-7.
 - 18.Белоцерковцева ЛД, Коваленко ЛВ, Корнеева ЕВ. Состояние липидного обмена у женщин с ранней менопаузой и гипотериозом. М.: Лечащий врач. 2010;3:38-41.
 - 19.Бенедиктов ИИ, Звычайный МА, Тарасюк АБ, Воронцова АВ. Состояние менструальной функции как показатель темпов инволюции женского

- организма в период климактерия. Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1999;1:96-9.
20. Беритова ИА, Стрижова ИВ, Скороглядов ВС. Эффективность фосамакса в терапии постменопаузального остеопороза. Акушерство и гинекология. 2006;3:30-3.
 21. Беседін ВМ, Грабоус ОВ. Акупунктурата фармакотерапія патологічного клімаксу у жінок з артеріальною гіпертонією. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2006;1:104-9.
 22. Беспоясна ВВ, Тумасян КП, Жижикіна ОА, Вороновська ІВ. Діагностична значущість різних методів дослідження при поєднаних гіперпластичних процесах матки. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2001;1:74-6.
 23. Беспоясная ВВ, Ермоленко ТА, Лавриненко АЛ. Клинический опыт применения препарата Дивина при климактерических расстройствах у женщин в перименопаузе. Репродуктивное здоровье женщины. 2002;1(10):53-5.
 24. Бойко ВИ, Сумцов ГА, Сумцов ДГ, Бойко АВ. Комплексная хирургическая коррекция изменений при опущении и выпадении половых органов у женщин. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004:31-5.
 25. Бреусенко ВГ, Демина ЛИ, Голова ЮА, Штырова СВ, Степанов КИ. Значение современных методов диагностики опухолей яичника у женщин в период постменопаузы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003;3:67-72.
 26. Брюхина ЕВ, Усольцева ЕН, Иванова ОВ. Качество жизни женщин в зависимости от проявлений климактерического синдрома. Акушерство и гинекология. 2014;10:52-8.
 27. Бутіна ЛІ. Деякі особливості менструальної функції у робітниць промислового підприємства, які перебувають у клімактеричному періоді. Тези доповідей 37 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених Актуальні проблеми сучасної медицини; Київ; 2002, с. 4.
 28. Бутина ЛИ, Золотухин НС, Галалу СИ, Таратута ЮМ. Акушерско-гинекологический анамнез у работниц промышленного предприятия, которые

- находятся в климактерическом периоде. Сборник статей. Вопросы экспериментальной и клинической медицины; Донецк; 2002, Выпуск 6, Т. 1, с.49-52.
- 29.Бутіна ЛІ, Галалу СІ, Золотухін МС, Петров ЮА, Дабіжа ЛП. Лікування психоемоційних розладів у жінок клімактеричного періоду. Вісник наукових досліджень. 2003;3:90-1.
- 30.Бутіна ЛІ, Золотухін МС, Петров ЮА, Дабіжа ЛП, Іванченко ВВ. Лікування клімактеричного синдрому у робітниць промислового підприємства. Збірник наукових праць. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики; Київ-Луганськ; 2003; 10: 160-5.
- 31.Бутіна ЛІ, Золотухін МС, Галалу СІ, Петров ЮА. Особливості становлення менопаузи у робітниць промислового підприємства. Збірник статей. Питання експериментальної та клінічної медицини; Донецьк; 2003; 7 (1): 143-7.
- 32.Бутина ЛИ, Золотухин НС. Профилактика воспалительных осложнений при оперативном лечении выпадения матки у женщин в менопаузе. Збірник статей. Питання експериментальної та клінічної медицини; Донецьк; 2004; 8 (1): 10-3.
- 33.Бутина ЛИ. Опыт применения мази "Вундехил" у женщин с полным выпадением матки в менопаузе. Збірник статей. Питання експериментальної та клінічної медицини; Донецьк; 2004; 8 (2): 1-4.
- 34.Бутина ЛИ, Золотухин НС, Мелехина ЛМ, Петров ЮА, Солоп НИ. Показатели гомеостаза после восстановительной операции при коррекции пролапса гениталий у женщин климактерического периода. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2006; 6 (4): 593-5.
- 35.Бутина ЛИ, Чурилов АВ, Джеломанова СА, Перетятко АА. Особенности менструального цикла у женщин в пременопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Киев: Інтермед. 2008: 85-8.
- 36.Бутіна ЛІ. Деякі особливості стану адаптаційної системи у жінок в менопаузі. Збірка наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ, Інтермед. 2009: 79-81.

- 37.Бутіна ЛІ, Маханькова ОВ, Солоп МІ, Петрухіна ОГ. Лікування гіперплазії ендометрія у жінок в перименопаузі з гіпертонічною хворобою. Медицина транспорту України. 2009; 4: 45-8.
- 38.Бутіна ЛІ. Прогнозування порушень в менопаузі у жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.: Інтермед. 2010: 442-4.
- 39.Бутіна ЛІ. Профілактика порушень у менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Архів клінічної та експериментальної медицини. 2011; 2(1): 41-3.
- 40.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.
- 41.Бутіна ЛІ, Маханькова ОВ, Маханькова АВ. Профілактика урогенітальних розладів у жінок з опущенням стінок піхви у перименопаузі. Медицина транспорту України. 2012; 1: 68-70.
- 42.Бутіна ЛІ. Клінічні особливості перебігу менопаузи у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Сборник научно-педагогических статей посвященный 80-летию кафедры акушерства и гинекологии №1. Актуальные вопросы организации акушерско-гинекологической помощи в свете реформирования здравоохранения Украины. Донецк; 2013, с. 3-6.
- 43.Бутіна ЛІ. Профілактика порушень в менопаузі у жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2013; 18(4): 50-4.
- 44.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
- 45.Бутіна ЛІ. Лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Репродуктивна ендокринологія. 2017; 5

(37): 70-4.

- 46.Бутіна ЛІ. Динаміка показників імунної системи після профілактики порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Здоров'є жінщини. 2017; 9 (125): 100-4.
- 47.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.
- 48.Бутіна ЛІ. Ефективність профілактики та лікування порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 3 (41): 61-5.
- 49.Венцківський БМ, Коханевич ЄВ, Татарчук ТФ. Клініка, діагностика та лікування постоваріоектомічного синдрому. Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. 2000; 1 (6): 61-70.
- 50.Веропотвелян ПН, Веропотвелян НП, Панасенко АІ. Гормональные показатели и данные эхографию больных с фиброзно-кистозной мастопатией и миомой матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2006: 82-7.
- 51.Винярский ЯМ, Бенюк ВА, Гончаренко ВН. Новые подходы к оперативному лечению пролапса гениталий у женщин. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2010: 445-7.
- 52.Вихляева ЕМ. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной гормональной терапии. Акушерство и гинекология. 1997; 5: 51-6.
- 53.Вихляева ЕМ. Постменопаузальная терапия. М.: МЕДпресс-Информ; 2008. с. 448, илл.
- 54.Войченко НА, Акарачкова ЕС, Мычка ВБ, Успенская ЮБ, Кирилова МЮ, Кузнецова ИТ, та ін. Оценка эффективности фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома. Акушерство и гинекология. 2010; 6: 130-4.
- 55.Волкова ОВ, Елецкий ЮК, редактор. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина; 1971; с.107-211, 232-4.

- 56.Воронин КВ, Ечин АВ, Дзюба ЮН, Бакулин ЮА, Сорока ИА. Опыт фиксации мочевого пузыря при недостаточности мышц урогенитальной диафрагмы. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед. 2004: 86-8.
- 57.Воронін КВ, Потапов ВО, Медведев МВ, Польщіков ПІ, Степанова ДЮ. Молекулярні докази ефективності різних методів гормональної терапії лейоміоми матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2011: 117-120.
- 58.Гайструк НА, Гайструк АН, Шевчук МН. Проблемні питання порівняльного аналізу лікування жінок із міомою матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2010: 462-7.
- 59.Галалу СІ, Бутіна ЛІ, Дабіжа ЛП, Таратута ЮМ. Психоемоційні розлади у робітниць з клімактеричним синдромом, які працюють на промисловому підприємстві та їх корекція. Матеріали конференції Актуальні питання валеології, екології, традиційної та нетрадиційної медицини; Дніпропетровськ; 2003, с. 37-40.
- 60.Галалу СІ, Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Петров ЮА, Кумуржі ВТ, Мусяц СО. Інтенсивна терапія після пластичної гінекологічної операції через піхву у жінок в менопаузі. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2004; 2 (у): 95-7.
- 61.Галалу СИ, Данькина ИА, Джеломанова СА, Агабабов РМ. Оценка местной терапии урогенитальных расстройств у пациенток в климактерическом периоде. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2011: 127-130.
- 62.Галалу СІ, Данькина ІА, Джеломанова СО, Агабабов РМ, Ликов ОО. Досвід застосування препарату “Фемостон” у жінок в постменопаузі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2006: 131-4.
- 63.Гасанова СХ, Зайдиева ЯЗ, Гус АИ. Эффективность низкодозированной непрерывной гормонотерапии у женщин в постменопаузальном возрасте. Акушерство и гинекология. 2007; 4: 59-61.

- 64.Геворкян МА, Манухин ИБ, Фаталиева КЗ, Манухина ЕИ. Современный подход к лечению женщин с патологическим климактерием. Медицинский совет. 2010; 3-4: 21-6.
- 65.Герхард Ингрид, Макаров О, Венцковский Б. Лечение климактерических расстройств при помощи комплексного гомеопатического препарата. Ліки України. 1999; 6: 42-4.
- 66.Гладчук ИЗ, Процепко АА, Захаренко ИЛ. Применение сакроспинальной кольпосуспензии в лечении рецидивных пролапсов гениталий. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004: 105-10.
- 67.Гончаренко ВМ. Інноваційні підходи до оперативного лікування жінок репродуктивного та пременопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія. Здоровье женщины. 2016; 6(112):41-5.
- 68.Гончарова ОА, Татарчук ТФ. Клімактеричні порушення у хворих на цукровий діабет 1-го типу. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2001; 5: 99-103.
- 69.Гопчук ЕН. Коррекция нейровегетативных нарушений при климактерическом синдроме. Здоровье женщины. 2010; 8 (54): 140-2.
- 70.Гопчук ЕН. Негормональная терапия климактерических расстройств. Здоровье женщины. К: АМНУ. 2010; 2: 160-2.
- 71.Гопчук ОМ, Герасимова ТВ, Слінчук НВ. Клімактеричний синдром на тлі патології гепатобіліарної системи – досвід застосування комплексу селективних фітомолекул Лайфемін. Здоровье женщины. К. 2010; 5: 143-6.
- 72.Горобець АН. Профилактика урогенитальных осложнений после вагинальной гистерэктомии. Репродуктивное здоровье женщины. 2005; 2 (22): 84-5.
- 73.Горпинченко П, Ромащенко ОВ, Мельников СМ. Оцінка стану сексуального здоров'я жінок. Педіатрія акушерство та гінекологія. 2005; 1: 89-92.
- 74.Григоренко АН, Гордейчук АБ. Гиперплазия эндометрия: вопросов больше, чем ответов. Репродуктивна ендокринологія. 2017; 3(35): 31-43.
- 75.Гресько МД, Андрієць ОА. Основні фактори ризику виникнення надмірних маткових кровотеч у жінок пременопаузального віку. Збірник наукових праць

- Асоціації акушерів-гінекологів України. К.: “Поліграф плюс”. 2012:121-3.
76. Григоренко АП, Яворська ЛО. Оперативне лікування жінок з випадінням внутрішніх статевих органів. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2004: 113-7.
77. Григоренко АП, Галайко ПО. Післяопераційна профілактика рецидивів випадіння стінок вагіни у жінок з урогенітальним пролапсом в менопаузі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2006: 153-4.
78. Грищенко ВИ, Качайло ИА, Мурызина ИЮ. Влияние андроидного ожирения на пролиферативный потенциал эндометрия в перименопаузальном периоде. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2008: 260-6.
79. Грищенко ВІ, Щербіна ІМ, Мерцалов ОВ. Роль імунокорекції в комплексному лікуванні урогенітальних розладів у жінок в перименопаузі. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2008; 4: 154-6.
80. Грищенко ВИ, Щербина ИН. Оптимизация подходов к коррекции опорно-двигательных нарушений в перименопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2010: 500-4.
81. Грищенко ОВ, Грищенко НГ, Бобрицкая ВВ, Железнякова АЮ. Заместительная терапия в хирургической менопаузе у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.: “Поліграф плюс”. 2012: 132-5.
82. Громова АМ, Афанасьєва ОЄ, Громова ОЛ, Тарановська ОО. Гістероскопія в діагностиці та лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2011: 220-4.
83. Гуменюк ЕГ. Содержание стероидных рецепторов в эндометрии у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями в пременопаузе до и после проведения гормональной терапии. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1999; 1: 100-3.

84. Давыдов СН, Хромов БМ, Шейко ВЗ. Атлас гинекологических операций. М.-Запорожье: Знание; 1998. 296 с.
85. Данчо Д, Канишай Б, Кончвалд Л. Использование климонорма для заместительной гормональной терапии при лечении урогенитальных расстройств. *Акушерство и гинекология*. 2001; 1: 42-3.
86. Дерябина ЕГ. Тиреоидная патология у женщин после естественной и хирургической менопаузы в йододефицитном регионе. *Международный эндокринологический журнал*. 2010; 4 (28): 33-9.
87. Децик ОЗ. Аналіз смертності та потенціально втрачених років життя жінок в пери- та постменопаузі. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2006; 4: 96-8.
88. Децик ОЗ. Інтегральна характеристика стану здоров'я жінок в пери- і постменопаузі. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2006; 5: 101-4.
89. Друпп ЮГ, Чурилов АВ, Подоляка ВЛ, Подоляка ДВ, Туттов СМ. Замісна гормонотерапія у жінок в клімактеричному періоді з міомою матки. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ: "Інтермед". 2009: 231-3.
90. Дубоссарская ЗМ, Гончаренко ВН, Дубоссарская ЮА. Микробиоценоз при урогенитальных расстройствах у женщин в постменопаузе. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ: "Інтермед". 2006:229-233.
91. Дубосарская ЗМ, Дука ЮМ. Характеристика метаболических нарушений у женщин в пери- и постменопаузе. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ: "Інтермед". 2007: 249-252.
92. Дубосарская ЗМ, Дубосарская ЮА. Возможности лечения климактерических расстройств гормональными средствами и фитоэстрагенами. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ: "Інтермед". 2007:253-7.
93. Дубоссарская ЗМ, Ломазова ТЯ, Безверхая ЕВ. Опыт применения препарата бусерелин в лечении больных лейомиомой матки. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ: "Інтермед". 2008: 500-3.
94. Дубосарська ЮО, Кишко ТО. Вплив замісної гормональної терапії на рівень оксиду азоту в постменопаузі. *Вісник наукових досліджень*. 2002; 3: 79-80.

95. Дубосарская ЮА. Антифосфолипидный синдром у больных в перименопаузе с отягощенным акушерским анамнезом. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004: 487-491.
96. Дубосарська ЮО. Патолофізіологія клімактерію і менопаузи у жінок з порушеннями системи репродукції в анамнезі, стратегія замісної гормональної терапії [Автореф. дис. д-ра мед.наук]. Київ; 2006. 36с.
97. Дубосарская ЮА. Особенности гормональной терапии у женщин с мастопатией в перименопаузальном периоде. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2007: 257-260.
98. Дука ЮМ, Ломазова ТЯ. Принципы диагностики метаболических нарушений у женщин в постменопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2006: 242-5.
99. Дука ЮМ. Ожиріння та метаболічний синдром в структурі патологічного перебігу менопаузи. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2008: 472-6.
100. Думановская МР, Чернуха ГЕ, Асатурова АВ, Коган ЕА. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды. Акушерство и Гинекология. 2015; 3: 40-4.
101. Егорова АТ, Киселева ЕЮ, Базина МИ, Жирова НВ. Эффективность альтернативной терапии при климактерическом синдроме. Акушерство и Гинекология. 2015; 12: 137-142.
102. Ельчанинов ДВ, Аккер ЛВ, Смагина ИВ. Психосоматические расстройства и качество жизни у женщин с климактерическим синдромом в период ранней постменопаузы. Сибирское медицинское обозрение. 2010; 61 (1): 47-50.
103. Ермоленко ТА, Лаврененко АЛ, Тумасян КП, Краснова ЖА. Прогнозирование и ранняя диагностика структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин в климактерии. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2008: 585-8.
104. Жабченко ІА, Бондаренко ОМ, Демченко ВФ. Роль пектинопрофілактики

- у зниженні негативного впливу чинників довкілля на організм вагітних та новонароджених. Вісник наукових досліджень. 2002; 2: 84-7.
105. Жалоба ГН, Петрусенко ВП. Коррекция микробиоциноза половых путей после влагалищной гистерэктомии. Репродуктивное здоровье женщины. 2005; 2 (22): 115-6.
 106. Железная АА. Современное представление об эпидемиологии недержания мочи у женщин. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2010: 551-5.
 107. Железная АА. Психоемоциональные и социальные особенности женщин с недержанием мочи. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2011: 337-341.
 108. Железова ДА. Діагностика та лікування гіперпластичних процесів матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2007: 793-7.
 109. Задорожна ОБ, Телющенко ОД, Задорожний ВА. Застосування немедикаментозної терапії у комплексному лікуванні клімактеричного синдрому. Вісник наукових досліджень. 2002; 3: 110-3.
 110. Задорожна ТД, Татарчук ТФ, Захаренко ЛФ, Бондаренко ГТ, Бурлака ОВ, Попова ТО. Морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія у пери- та постменопаузі. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2001; 2: 110-4.
 111. Задорожна ТД, Редько НО, Татарчук ТФ. Гістероскопічні, морфофункціональні та імуногістохімічні особливості ендометрія в жінок із лейоміомою матки після різних видів органозберігаючого хірургічного лікування. Репродуктивная эндокринология. 2015; 6: 42-8.
 112. Зазерская ИЕ, Кузнецова ЛВ. Обоснованность и относительная безопасность применения заместительной гормональной терапии для профилактики поздних постменопаузальных осложнений. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX (2): 46-57.
 113. Зайдиева ЯЗ. Функция эндометрия в перименопаузе, заместительная гормонотерапия. Акушерство и гинекология. 2000; 3: 8-11.

114. Зайдиева ЯЗ, Ушкалова СГ, Варламова ТМ, Волобуева АИ. Заместительная гормональная терапия у женщин с компенсированным гипотиреозом в постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2003; 5: 23-7.
115. Зайдиева ЯЗ. Гормональная терапия в климактерии: рекомендации для клинической практики. *Здоровье женщины*. 2010; 7 (63): 98-101.
116. Занько СН, Лысенко ОВ. Гиперплазия эндометрия: возможности ультразвуковой и морфологической диагностики. *Акушерство и Гинекология*. 2013; 11: 41-7.
117. Запорожан ВН, Процепко АА, Кухарский ВВ, Драчевская ММ, Мазорчук БФ. Профилактика постгистерэктомического пролапса во время трансабдоминальной экстирпации матки. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2004; 1 (17): 122-5.
118. Захарова ЛВ, Гасанова МК. Диагностика и тактика ведения женщин с внутриматочной жидкостью в период постменопаузы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008; 1: 53-6.
119. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Татарчук ТФ. Особливості лікування клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016; 3: 60-6.
120. Золотухін МС, Бутіна ЛІ. Репродуктивне здоров'я жінок клімактеричного періоду, які працюють на промисловому підприємстві. *Вісник наукових досліджень*. 2002; 3: 55-6.
121. Золотухін МС, Бутіна ЛІ. Соматичний стан у робітниць метизного заводу з порушеннями клімактеричного періоду. Тези доповідей. III Міжнародна медична конференція студентів та молодих учених "Медицина – здоров'я XXI сторіччя"; Дніпропетровськ; 2002, с. 165.
122. 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.
123. Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Данькина ІА, Резніченко НА, Джеломанова СО.

Лікування клімактеричних порушень в умовах жіночої консультації. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2003: 132-6.

124. Золотухін МС, Бутіна ЛІ. Сучасні напрямки лікування урогенітальних порушень у жінок з випадінням матки у постменопаузі. Здоров'є жінчини. 2003; 3 (15): 83-6.
125. Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Петров ЮА, Дабіжа ЛП, Мустяц СО, Ольшевська ОВ. Лікування клімактеричного синдрому у жінок з артеріальною гіпертензією. Актуальні проблеми акушерства і гінекології клінічної імунології та медичної генетики: Збірник наукових праць. Київ-Луганськ. 2004; 11: 115-9.
126. Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Солоп МІ, Петрухина ОГ, Мустяц СО. Лікування артеріальної гіпертензії у жінок з клімактеричним синдромом. Медицина залізничного транспорту України. 2004; 1 (9): 58-61.
127. Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Солоп МІ, Плоткіна ЛА, Борисов МВ. Морфологічна діагностика захворювань і патологічних станів у гінекології. Медицина залізничного транспорту України. 2004; 4(12): 94-101.
128. Золотухин НС, Бутина ЛИ, Петров ЮА, Дабижа ЛП, Мустяц 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.
129. 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. Донецьк. 2005; 9(1): 19-22.
130. 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.
131. Золотухин НС, Чурилов АВ, Бутина ЛИ, Ольшевская ЕВ, Данькина ИА.

Особенности течения менопаузы у женщин различных профессиональных категорий. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ. 2005: 546-9.

132. Золотухин НС, Чурилов АВ, Бутина ЛИ, Петров ЮА, Трофимова ТГ. Течение климактерического периода у жительниц сельскохозяйственного региона. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед. 2006: 303-5.
133. Золотухин НС, Бутина ЛИ, Солоп НИ, Петров ЮА, Мустяц СА. Опыт лечения опущения стенок влагалища и выпадения матки у женщин в климактерическом периоде. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2006; 11(2): 124-7.
134. Золотухин НС, Бутина ЛИ, Петров ЮА, Солоп НИ, Шелестова ЛП. Морфологические особенности эндометрия в пери- и постменопаузе у железнодорожниц. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед. 2007: 315-7.
135. Зуб ВО, Шень ЮМ, Матвейко ОМ, Литвиненко ОС. Сучасні методи хірургічного лікування опущення та випадіння матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004; 201-4.
136. Ищенко АИ, Чушков ЮВ, Слободянюк АИ. Оперативное лечение больных с опущением и выпадением матки в сочетании с недержанием мочи при напряжении. Акушерство и гинекология. 2000; 1: 32-6.
137. Іваненко СВ, Сенчук АЯ, Чермак П. Стан системи гемостазу у пацієнток пре- і постменопаузального віку, яким передбачене оперативне лікування з приводу опущення та випадіння внутрішніх статевих органів. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2006: 308-311.
138. Ісар СС. Досвід індивідуального підходу до лікування клімактеричного синдрому. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2008: 240-3.
139. Калугина ЛВ, Татарчук ТФ, Занько ОВ. Генитоуринарный

- менопаузальный синдром - проблема женщин элегантного возраста и не только. Репродуктивная эндокринология. 2016; 2: 68-74.
140. Каменецкая ГЯ. Терапия депрессивных нарушений при хирургической менопаузе. Акушерство и гинекология. 2005; 3: 37-40.
141. Кан ДВ. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. М.: Медицина; 1996. 488 с.
142. Капушева ЛМ, Комарова СВ, Ибрагимова ЗА, Коган ОМ. Выбор метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе. Акушерство и гинекология. 2005; 6: 37-42.
143. Караченцев АН, Кузнецова ИВ. Заместительная эстрогенотерапия в постменопаузе и риск тромботических осложнений. Акушерство и гинекология. 2004; 3: 13-5.
144. Караченцев АН, Кузнецова ИВ, Кобалова ЖД, Моисеев ВС. Заместительная гормонотерапия и гипотензивная терапия в пери- и постменопаузе у больных с артериальной гипертонией. Акушерство и гинекология. 2004; 6: 10-3.
145. Карахалис ЛЮ, Дубинина ЕИ, Папова НС, Биттар НВ, Журавлева ЕА, Туриченко ОВ. Современные подходы к лечению миомы матки. Акушерство и Гинекология. 2015; 11: 95-101.
146. Квашенко ВП, Борисов МВ. Состояние некоторых показателей липидного обмена у женщин с гиперпролиферативными процессами в пременопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2006: 327-330.
147. Квашенко ВП, Борисов МВ. Сонографическая характеристика гиперплазии эндометрия в пременопаузе у женщин с метаболическим синдромом в пременопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2007: 343-6.
148. Климова ИВ, Краснова ИА, Сущевич ЛВ, Бреусенко ВГ. Лечение маточных кровотечений пременопаузального периода препаратом Дюфастон. Вестник Российской ассоциации акушеров гинекологов. 2001; 2: 2-4.

149. Климова ИВ, Бреусенко ВГ, Краснова ИА, Голова ЮА, Шилина ЕА. Инволютивные изменения матки и яичников у здоровых женщин в период постменопаузы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2002; 2: 10-5.
150. Коньков ДГ, Коньков ГД, Таран ОА, Годлевская НА, Шевня ЛИ. Цитокины в патогенезе лейомиомы. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2008: 301-6.
151. Коссей НВ, Татарчук ТФ, Сольський ЯП. Негормональна терапія клімактеричного синдрому у жінок після гістеректомії з приводу міоми матки. Мистецтво лікування. 2003; 2: 53-6.
152. Котик АО, Франчук АЮ. Характеристика стану кісткової тканини у жінок із фіброміомою матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2010: 619-622.
153. Котик АО, Франчук АЮ, Бойчук АВ, Лимар ЛЄ. Проблема змін щільності кісткової тканини при міомі матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2011: 476-480.
154. Коханевич ЕВ, Тимошенко ЛВ. Миома матки. Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. 1999; 5/6: 82-9.
155. Коханевич ЕВ, Берестовой ОА. Новые перспективы в лечении эндометриоза. Здоровье женщины. 2003; 4 (16): 99-105.
156. Краснопольский ВИ, Буянова СН, Иоселиани МН. Диагностика и выбор метода хирургической коррекции недержания мочи при пролапсе гениталий у женщин. Акушерство и гинекология. 2000; 1: 29-32.
157. Краснопольский ВИ, Буянова СН, Петрова ВД, Балашов ВИ. Диагностика типов недержания мочи у женщин при пролапсе гениталий. Вестник российских акушеров-гинекологов. 1999; 3: 53-6.
158. Краснопольский ВИ, Буянова СН, Савельева ИС. Реабилитация больных с опущением и выпадением внутренних половых органов. Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1997; 1: 105-10.
159. Краснопольский ВИ, Попов АА, Горский СЛ, Мананникова ТН, Шагинян ГГ, Мачанските ОВ, Петрова ВД. Возможности и перспективы

- малоинвазивных методов коррекции стрессового недержания мочи. Вестник российских акушеров-гинекологов. 1999; 3: 64-7.
160. Крыжановская ИО, Волкова НИ. Эффективность заместительной гормональной терапии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом. Акушерство и гинекология. 2004; 5: 44-7.
 161. Крыжановская ИО, Кравцова ТЯ, Лебеденко ЕЮ. Гормономодулирующий и иммунокорректирующий эффект гормонозаместительной терапии урогенитальных нарушений у женщин в постменопаузе. Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1999; 1: 59-63.
 162. Крыжановская ИО, Рымашевская НВ, Лебеденко ЕЮ, Меньшикова ЕВ, Голуб СН, Вилов ГА. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациенток в пери-и постменопаузе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2002; 1: 17-8.
 163. Крымская МЛ. Климактерический период. М.: Медицина; 1989. 272 с.
 164. Кудрина ЕА, Курочкина ИВ. Остопороз в постменопаузе. Акушерство и гинекология. 2003; 4: 7-10.
 165. Кузнецова ИВ, Могиревская ОА, Вельхьева РА. Особенности менструального цикла и состояние эндометрия в пременопаузе: клинко-морфологические параллели. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007; 3: 30-3.
 166. Кузнецова ИВ, Успенская ЮБ. Метаболические эффекты прогестинов в составе заместительной гормональной терапии. Проблемы репродукции. 2010; 16(3): 108-16.
 167. Кузнецова ЛВ. Применение адаптола при вторичных иммунодефицитах. Ліки. 2002; 5/6: 111-3.
 168. Кузьмина ИЮ. Современные методы профилактики и лечения остеопороза в климактерическом периоде. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2007: 374-7.
 169. Кулагина НВ. Консервативное лечение гиперпластических процессов органов репродуктивной системы. Акушерство и гинекология. 2010; 4: 82-6.

170. Кулаков ВА, Селезнева НД, Краснопольский ВИ. Оперативная гинекология. М.: Медицина; 1990. 464 с.
171. Кулаков ВИ, Аполихина ИА, Деев АД. Акушерско-гинекологические факторы риска недержания мочи у женщин. Акушерство и гинекология. 2005; 3: 32-6.
172. Кулаков ВИ, Прилепская ВН, Назарова НМ, Тизини Г. Лечение урогенитальных нарушений у женщин в постменопаузе. Акушерство и гинекология. 1997; 2: 10-2.
173. Кулаков ВИ, Сметник ВП. Руководство по климаксу: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2001. 685с.,ил.
174. Купновицький ОП. Перспективи лікування тиболоном у постменопаузальний період. Вісник асоціації акушерів гінекологів України. 1999; 4: 69-75.
175. Куричева НЮ, Кузьмина ИЮ. Выбор метода лечения маточных кровотечений в перименопаузальном периоде. Международный медицинский журнал: ежеквартальный научно-практический журнал. Харьков. 2010; 16(1): 51-4.
176. Кустаров ВН, Черниченко ИИ, Серпов ВЮ, Храмов АВ. Изучение микроэлементного состава волос женщин в репродуктивном и пременопаузальном периодах. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003; 4: 23-5.
177. Лазуренко ВВ, Куричева НЮ, Мурызина ИЮ, Горбатовская ЭВ. Патогенетическая сущность хронического воспаления при маточных кровотечениях в перименопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. К.: “Поліграф плюс”. 2012: 256-8
178. Лапина ИА, Насырова НИ. Оптимизация лечения пациенток с пролиферативными заболеваниями матки. Акушерство и гинекология. 2015; 17 (4): 27-31.
179. Леваков СА, Капустина ИН, Мамедбекова РБ. Морфогенез и пролиферативная активность миомы матки. Российский вестник акушера

- гінеколога. 2001; 4 (6): 25-9.
180. Леваков СА, Гуриєв ТД, Шешукова НА. Гиперпластические процессы эндометрия и неоплазия. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2014; 2:59-62.
 181. Лимар ЛЄ, Маланчук ЛМ, Франчук АЮ, Лимар НА, Стельмах ОЄ. Ефективність фемостону в комплексній терапії пременопаузальних розладів. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2007: 395-7.
 182. Лубяная СС, Овчаренко АВ, Шелыгин МС, Шелыгина ЛА, Руденко ЕФ. Цитокиновый профиль регионального кровотока при лейомиоме матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2007: 408-12.
 183. Лубяная СС, Шелыгин МС, Овчаренко АВ, Крохмаль ИП. Сравнительная оценка эффективности методов консервативной терапии лейомиомы матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2007: 412-6.
 184. Луценко НС, Кириченко ІМ, Ломака ІВ, Шикаєва ФВ. Особливості перекисного окислення ліпідів та показники антиоксидантної системи у жінок з ожирінням та клімактеричним синдромом. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2001; 3: 108-11.
 185. Луценко НС, Ломака ІВ, Кириченко ІН. Климактерический синдром с позиции старения и витрукта. Вісник Асоціації акушерів гінекологів України. 2001; 3(13): 35-8.
 186. Лях ЮЕ, Гурьянов ВГ. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине. Український журнал телемедицини та телематики. 2012; 10(2): 69-76.
 187. Мазарчук БФ, Дністрянська АП, Мартинишин ОБ, Мазур ОЛ, Клокоцький ІВ. Ефективність застосування генферону в комплексному лікуванні фонових процесів шийки матки, поєднаних із запальними захворюваннями геніталій у пацієнток у клімактеричному періоді. Збірник наукових праць Асоціації

- акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2010: 693-4.
188. Макаренко ГІ, Ластовецька ЛД, Колесник ВЛ, Ковалюк ТВ. Клінічна діагностика вульвовагініту у жінок з цукровим діабетом типу 2 (ЦД 2) на фоні клімактеричного синдрому. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2009: 373-4.
 189. Макаров ОВ. Оперативное лечение больных с опущением и выпадением матки и влагалища. Акушерство и гинекология. 2001; 1: 59-60.
 190. Макарчук ОМ, Паньков ОІ. Особливості функціонального стану печінки у жінок перименопаузального віку. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2009: 374-8.
 191. Мансур Д. Клайра: натуральная альтернатива. Здоровье женщины. 2010; 5 (51): 41-5.
 192. Манухин ИБ, Тумилович ЛГ, Геворкян МА. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: Медицинское информационное агенство; 2001. 247с.
 193. Матяш АМ. Корекція клімактеричних порушень у жінок, які мешкають на території з високим рівнем радіонуклідного забруднення [Автореф. дис... канд. мед. наук (14.01.01.)]. Київ: Київ. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Щупика; 2002. 20 с.
 194. Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике. Астахова ВМ, редактор. Донецк: Норд: Пресс; 2010. 199с.
 195. Миревич ЕД. Прогностические критерии риска развития рецидивов после хирургического лечения генитального пролапса. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2007: 453-6.
 196. Миревич ЕД, Миревич ЕЕ., Шериф Вассеф. Использование лапароскопического доступа для дополнительной фиксации купола влагалища в хирургии генитального пролапса. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2008: 193-5.
 197. Миревич ЕД, Шериф Вассеф, Миревич ЕЕ. Коррекция стрессового

- недержания мочи у женщин с выраженными проявлениями пролапса тазовых органов. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2008: 190-3.
198. Місюра АГ, Пирогова ВІ. До питання профілактики менопаузальних постгістеректомічних метаболічних розладів. Здоровье женщины. К. 2010; 5: 156-8.
 199. Наказ МОЗ України № 246 від 21.05.07. "Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій".
 200. Наказ МОЗ України 12.05.1992 № 81. Додаток 12 до наказу Міністерства охорони здоров'я України 12.05.1992 № 81. Положення про порядок дослідження біопсійного та операційного матеріалів (патогістологічні дослідження). 1992: 78-82.
 201. Озолия ЛА, Игнатченко ОЮ, Лапина ИА. Люкрин депо и его клиническое применение в комплексном лечении больных миомой матки. Российский вестник акушера- гинеколога. 2008; 2: 72-5.
 202. Павловська ОМ, Павловська КМ. Деякі аспекти патогенетичного лікування клімактеричного синдрому. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2008: 206-11.
 203. Паньков ОМ. Особливості перебігу перименопаузального періоду та провідні чинники розвитку патології клімактерію у жінок із захворюванням гепатобіліарної системи. Галиц. лікар. вісн. 2010; 17 (1): 53-5.
 204. Будзай ІГ. та ін., винахідники; Лікарський засіб для профілактики передчасного старіння та лікування вікових патологій. Патент України №10769. Бюл. № 4. 2000.
 205. Паяниди ЮГ, Жордания КИ, Балан ВЕ. Менопаузальная гормональная терапия. Новые возможности реабилитации в онкологии. Акушерство и гинекология. 2016; 1: 117-124.
 206. Петри А, Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Пер. с англ. Леонова ВП. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2003. 144 с.
 207. Пирогова ВІ, Місюра АС. Немедикаментозна профілактика і корекція

- менопаузальних розладів. Здоровье женщины. 2008; 1(33): 115-8.
208. Питько ВА, Гузь ИА, Весич ТЛ, Демиденко АД, Ткачев АИ. Эндотелиальная дисфункция как фактор развития фибромиомы матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2009: 445-8.
 209. Плотникова ВН, Луценко НС, Шикаева ФВ, Ефименк НФ, Гераскина ЛР. Состояние нейроэндокринной регуляиии процесса адаптации у больных хроническим сальпингоофаритом. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2006: 544-7.
 210. Подгорнова НА, Гречканев ГО. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 2.
 211. Подгорнова НА, Чандра-Д'Мелло Р, Гречканев ГО. Воздействие общей магнитотерапии на показатели местного иммунитета и биоценозов влагалища у больных с климактерическим синдромом. Медицинский альманах. 2010; 2: 189-191.
 212. Попов ЭН, Арутюнян АВ, Безрукова ЕА. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе гиперпластических заболеваний матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX (3): 92-6.
 213. Попов ЭН, Опарина ТИ, Прокопенко ВИ, Степанов МГ. Клинико-патогенетическое обоснование комбинированного лечения гиперпластических процессов матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX (4): 71-5.
 214. Потапов ВА, Ханина ЕИ. Дифференциальный подход к диагностике и лечению гиперплазии эндометрия у женщин перименопаузального периода. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2008: 200-2.
 215. Потапов ВО, Медведев МВ, Гарагуля ІС. Довготривала терапія симптомної лейоміоми матки комбінацією агоніст ГнРГ та тіболон у жінок

- пременопаузального віку. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2009: 493-7.
216. Потапов ВА, Ханина ЕИ. Роль маркеров СОХ-2 и VEGFв диагностике и прогнозировании течения гиперплазии эндометрия на фоне хронического эндометрита у женщин в пременопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2010: 764-8.
 217. Потапов ВО, Банахевич РМ, Акімова КБ, Мандзяк ТІ, Єчин АВ. Ретроспективний аналіз причин розвитку рецидиву генітального пролапсу. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2011: 707-10.
 218. Регеда СІ, Татарчук ТФ, Сольский ЯП, Кваша ТІ. Замісна гормональна терапія (ЗГТ) як метод профілактики остеопоротичних переломів у жінок у постменопаузальний період. Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. 2000; 3 (8): 67-73.
 219. Резниченко НЮ, Шишкина ОИ, Спирина МА, Белый ИМ. Перспективы применения Бусерина в лечении гиперпластических процессов эндометрия. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2006: 566-668.
 220. Репина МА. Опыт заместительного гормонального лечения женщин в период перименопаузы препаратом климонорм. Акушерство и гинекология. 1998; 4: 55-7.
 221. Рубчеко ТИ, Ларичева ИН, Яковлева НИ, Василенко ЛА, Лукашенко СЮ. Сравнительная клинико-гормональная характеристика состояния здоровья и качества жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой. Вестник российских акушеров-гинекологов. 1999; 3: 57-61.
 222. Рубченко ТИ. Фитоэстрогены и менопауза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2001; 3 (5): 52-3.
 223. Рубченко ТИ, Лукашенко СЮ, Соболевская АА, Власова ИС. Дифференцированный подход к назначению комбинированных эстраген-гестагенных препаратов для профилактики и терапии постменопаузального

- остеопороза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003; 4: 54-5.
224. Рымашевский НВ, Крыжановска ИО, Кравцова ТЯ, Лебеденко ЕЮ, Брагина ЛЕ. Микробиоценоз при урогенитальных расстройствах у женщин в постменопаузе и лечение Овестином. Вестник российских акушеров-гинекологов. 2000; 1: 79-82.
 225. Сагиндыкова РР, Аскольская СИ, Коган ЕА, Чупрынин ВД. Молекулярно-генетические механизмы гиперплазии и интраэпителиальной неоплазии эндометрия у женщин перименопаузального периода. Акушерство и Гинекология. 2014; 7: 22-8.
 226. Свінціцький АС, Лакатош ВП. Застосування Адаптолу в лікуванні передменструального синдрому. Ліки. 2003; 1-2: 121-7.
 227. Сенчук АЯ, Чермак І, Зуб ВО, Доскоч ІО. Органозберігаюча терапія гіперпластичних процесів ендометрію. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2010: 788-792.
 228. Серебрянникова НВ, Богатова ИК, Никитская ТЮ. Эффективность применения препарата Ременс в лечении нарушений менструального цикла. Проблемы репродукции. 1999; 5: 53-5.
 229. Сімрок ВВ. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікувальної тактики при поєднаних доброякісних процесах матки [Автореф. дис... док. мед. наук (14.01.01.)]. Одеса: Одеський держ. мед. ун-т МОЗ України; 2000. 36 с.
 230. Сімрок ВВ, Сімрок ДВ, Хомінська ЗБ. Цитокіновий бум при поєднаних доброякісних процесах матки. Новости медицины и фармации. 2008; 253: 114-7.
 231. Скрипникова ИА. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и генерализованного остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде. Международный эндокринологический журнал. 2010; 4 (28): 78-85.
 232. Сметник ВП, Ткаченко НМ, Глазер ГА, Москаленко НП. Климактерический синдром. М.: Медицина; 1988. 288 с.
 233. Сметник ВП, Болдырева НВ. Реакция костной ткани на заместительную

- гормонотерапию ливиалом у женщин с постменопаузальной остеопенией и остеопорозом. *Акушерство и гинекология*. 1998; 6: 26-8.
234. Сметник ВП, Шестакова ИГ. Клинический опыт использования препарата "Дивигель". *Вестник российских акушеров-гинекологов*. 1999; 1: 77-8.
235. Сметник ВП. Эффективность сагенита при климактерическом синдроме. *Акушерство и гинекология*. 2010; 4: 94-6.
236. Степанківська ГК, Яроцький МЄ, Яроцьк ІВ. Комплексне ультразвукографічне дослідження доброякісних захворювань матки у жінок з патологією щитоподібної залози. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ: "Інтермед". 2006: 639-643.
237. Стрижак АН, Подзолкова НМ, Глазкова ОЛ. Грандаксин как возможная альтернатива заместительной гормональной терапии. *Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 2000; 3: 67-9.
238. Стрижова НВ, Нестерова ОА, Водяник НД. Сравнительная характеристика эффективности лечения климактерического синдрома гормональными и комплексными гомеопатическими препаратами. *Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 2000; 2: 50-4.
239. Стрижова НВ, Калюжная ЛС, Абдукадырова МН. Сочетанное использование заместительной гормонотерапии и климактоплана в лечении климактерического синдрома. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2002; 4: 39-41.
240. Стрижова НВ, Соболева ГМ, Ибрагимов АИ, Рейснер ЕА. Активность матриксных металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови у пациенток с гиперплазией эндометрия в период перименопаузы. *Акушерство и гинекология*. 2010; 1: 65-6.
241. Елисеев ВГ, Субботин МЯ, Афанасьев Ю., редактор. *Гистологическая техника*. М.: Медгиз; 1954. с. 3-164.
242. Сычева ЕГ, Аполихина ИА. Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами. *Акушерство и Гинекология*. 2015; 4: 75-9.

243. Татарчук ТФ. Прогнозування раннього клімаксу у жінок. Педіатрія, акушерство і гінекологія. 1998; 1: 27-8.
244. Татарчук ТФ. Фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика і лікування ранньої менопаузи [Автореф. дис...док. мед. наук (14.01.01)]. Київ: Інститут педіатрії акушерства та гінекології АМН України; 1998. 40 с.
245. Татарчук ТФ. Заместительная гормональная терапия климактерических нарушений. Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. 1999; 4: 83-93.
246. Татарчук ТФ, Жербиль ЯМ, Косей ЯМ, Зданович ЯМ. Особенности становления менопаузы у женщин при гипокинезии. Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. 2000; 2 (7): 20-3.
247. Татарчук ТФ, Косей НВ. Ефективність препарату Ременс у лікуванні ранніх клімактеричних порушень. Журнал практичного лікаря. 2000; 5: 56-9.
248. Татарчук ТФ, Сольский ЯП, Поворознюк ВВ. и соавт. Принципы и методы коррекции гормональных нарушений в пери- и постменопаузе. Методические рекомендации. Киев; 2000. 25 с.
249. Татарчук ТФ, Косей НВ, Ефименко ОА. Негормональная терапия ранних климактерических нарушений. Здоровье женщины. 2001; 4 (8): 23-6.
250. Татарчук ТФ, Неструсова СГ. Вплив замісної гормональної терапії на психопатологічні прояви патологічного клімаксу у жінок. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2001; 3: 102-8.
251. Татарчук ТФ, Дубосарская ЗМ, Каминский ВВ, Квашенко ВП, Пирогова ВИ, Куш ВН. и соавт. Новые возможности терапии климактерических нарушений в постменопаузе (результаты многоцентрового исследования). Здоровье женщины. 2003; 4 (16): 92-8.
252. Татарчук ТФ, Бурлака ЕВ. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия. Здоровье женщины. 2003; 4 (16): 107-114.
253. Татарчук ТФ, Косей НВ, Ісламова ГО. УЗД-скрінінг геніталій, молочних та щитоподібної залоз, як метод ранньої діагностики поєднаних гіперпроліферативних захворювань геніталій, молочних та щитоподібної

- залоз. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004: 680-4.
254. Татарчук ТФ, Митченко ЕИ. Что должен знать врач гинеколог о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в менопаузе. Здоровье женщины. 2005; 3 (23): 100-9.
 255. Татарчук ТФ. Заместительная гормональная терапия. Вопросы и ответы. Международный эндокринологический журнал. 2007; 4(10): 59-65.
 256. Татарчук ТФ, Косей НВ, Сухоребная ЕИ. Эмболизация маточных артерий в комбинированном лечении лейомиомы матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2007: 665-8.
 257. Татарчук ТФ, Ефименко ОА. Оптимизация состояния вагинальной экосистемы у женщин в перименопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2008: 705-9.
 258. Татарчук ТФ, Косей НВ, Єфименко ОН, Сидорик ЛЛ, Протас РВ. Роль аутоімунних механізмів в розвитку лейоміоми матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2009: 613-8.
 259. Татарчук ТФ, Косей НВ, Самосійна ОО, Джупіна ВО. Клінічні особливості перебігу клімактеричного синдрому у жінок із лейоміомою матки в перименопаузі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2010: 809-15.
 260. Татарчук ТФ, Косей НВ, Самосійна ОО, Яройська НВ. Комбіноване лікування ранніх клімактеричних розладів у жінок з лейоміомою матки. Здоровье женщины. 2010; 7 (53): 163-6.
 261. Татарчук ТФ, Педаченко НЮ, Хомінська ЗБ. Метаболічний синдром та гіперпроліферативні процеси ендометрію. Репродуктивная эндокринология. 2014; 2: 61-9
 262. Татарчук ТФ,. Єфіменко ОО, Ісламова ГО. Фітотерапія в лікуванні аномальних маткових кровотеч. Репродуктивная эндокринология. 2014; 5: 48-52.
 263. Татарчук ТФ, Косей НВ,. Васильченко ЛА. Прогнозування виникнення

- дисфункції яєчників у пацієнток з лейоміомою матки великих розмірів після емболізації маткових артерій. *Здоровье женщины*. 2015; 3: 115-8.
264. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ, Тутченко ТН. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? *Репродуктивная эндокринология*. 2015; 5: 7-13.
265. Татарчук ТФ, Єфименко ОО, Занько ОВ. Негормональна терапія клімактеричних розладів. *Репродуктивная эндокринология*. 2016; 4: 75-80.
266. Татарчук ТФ, Косей НВ, Тутченко ТН. Преждевременная недостаточность яичников: синдром или диагноз. Клиническая лекция. *Репродуктивная эндокринология*. 2017; 2: 16-22.
267. Тихомиров АЛ, Казенашев ВВ. Пролонгированный режим низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов в комплексном консервативном лечении больных миомой матки и типичными гиперплазиями эндометрия. *Акушерство и Гинекология*. 2013; 8: 113-6.
268. Ткачик СЯ. Корекція клімактеричних порушень в жінок із гіпофункцією щитовидної залози [Автореф. дис... канд. мед. наук (14.01.01.)]. Львів: Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького; 2003. 16 с.
269. Трубникова ЛИ, Давдян ЛЮ. Изменения психологических особенностей личности больных с климактерическим синдромом при использовании различных терапевтических технологий. *Акушерство и гинекология*. 1998; 5: 63-6.
270. Трусенко ВН, Голова ЮА, Каппушева ЛМ, Шилина ЕА, Климова ИВ. Внутриматочная патология в постменопаузе. Диагностика и лечение. *Акушерство и гинекология*. 2003; 2: 36-40.
271. Хабрат БВ, Лытвак ЕО, Лисенко БМ. Гиперпластические процессы эндометрия в климактерии. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2010; 3: 47-52.
272. Ханіна ОІ. Критерії діагностики гіперпластичних процесів ендометрію у жінок в перименопаузальний період. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ: "Інтермед". 2009: 655-7.
273. Цветкова ТП, Смирнова ЛВ. Альтернативное лечение климактерического

- синдрома. Акушерство и гинекология. 2010; 5: 98-101.
274. Ципкун АГ, Коробкова ОА. Актуальні питання лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок перименопаузального віку. Здоровье женщины. К. 2010; 5: 33-4.
 275. Чайка ВК, Железная АА, Прилуцкий ВВ, Антонова ОЛ, Чайка КВ. Место вагинальной гистерэктомии в современной гинекологии. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004:320-5.
 276. 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.
 277. Чайка ВК, Бутіна ЛІ, Видумчик ГФ, Айкашев СА. Особенности становления менопаузы у женщин с различными условиями работы. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2008; 13(1-2): 73-7.
 278. Чеботникова ТВ, Мельниченко ГА, Андреева ЕН. Этнические аспекты постменопаузы и эффективность заместительной терапии половыми стероидами. Акушерство и гинекология. 2005; 6: 57-61.
 279. Чередніченко ВІ, Гарбар ОІ, Мезіна ВІ, Пікуль МЮ, Пікуль ВЮ. Деякі питання хірургічного лікування пролапсу матки у жінок в менопаузі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004: 333-6.
 280. Чередніченко ВІ, Почечуєв АМ, Касаткін СА, Білоус ОМ, Мезіна ВІ, Пікуль МЮ. Лікування міоми матки шляхом артеріальної емболізації. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004: 336-340.
 281. Чередніченко ВІ, Мезіна ВІ, Пікуль МЮ. Оцінка якості життя жінок після емболізації маткових артерій з міомою матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2006: 714-8.
 282. Черейская НК, Шаповаленко СА, Жакова ИИ. Коррекция метаболических нарушений у женщин перименопаузального периода. Вестник российской

- ассоциации акушеров-гинекологов. 1999; 1: 98-100.
283. Черних ВА, Сімрок ВВ, Черних АА. Хірургічне лікування ендометріозу та міоми матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004: 340-4.
 284. Чернуха ГЕ, Думановская МР, Коган ЕА, Асатурова АВ, Файзуллина НМ. Новые возможности лечения гиперплазии эндометрия натуральным микронизированным прогестероном. Акушерство и Гинекология. 2013;10: 51-8.
 285. Чибисова ИВ, Торба АВ, Еременко МА, Попова НЮ, Дубовиков СА. Инновационные малоинвазивные технологии. Первый опыт лечения пролапса тазового дна у женщин, осложненного стрессовым недержанием мочи с помощью PROLIFT +М. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2011: 925-8.
 286. Чижова ГВ, Цветкова ТП. Клинические аспекты применения препарата анжелик у женщин с тяжелым климактерическим синдромом в постменопаузе. Клиническая геронтология. М. 2010; 16 (1/2): 64-8.
 287. Чуб ВВ. Органосохраняющие операции при фибромиоме матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004: 344-8.
 288. Чумак ЗВ. Показники гормонального гомеостазу у жінок з гіпотиреозом в перименопаузальному періоді. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004: 727-730.
 289. Чурилов АВ, Бутина ЛИ, Деев ЭА, Мелехина ЛМ. Опыт восстановления менструального цикла у женщин в пременопаузе. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2008; 9 (2): 224-5.
 290. Чурілов АВ, Бутіна ЛІ. Прогнозування та профілактика порушень в менопаузі у жінок з гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи. Методичні рекомендації: Донецьк; 2011. 22 с.
 291. Чурілов АВ, Бутіна ЛІ. Урогенітальні порушення у жінок в менопаузі. Донецьк: Донбас, 2013. 140с.
 292. Шаповаленко СА, Подрезнова ЛА, Черейская НИ. Некоторые аспекты

- реабилитации женщин в перименопаузальный период. Вестник ассоциации российских акушеров-гинекологов. 1999; 3: 71-5.
293. Шаповаленко СА. Применение климадинона в коррекции климактерических расстройств. Вестник российских акушеров гинекологов. 1999; 3: 105-7.
294. Шаповаленко СА. Особенности нарушений функции желудочно-кишечной системы у женщин перименопаузального периода. Вестник российских акушеров-гинекологов. 1999; 4: 112-5.
295. Шаповаленко СА. Комплексная терапия психосоматических расстройств в перименопаузальный период. Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2000; 1: 91-3.
296. Шелигіна ОА, Сімрок ВВ, Шелигін ОС, Шелигіна ЛО. Лейоміома матки: та вплив медико-соціальних факторів. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2008: 133-7.
297. Шелигіна ОА, Сімрок ВВ. Значення показників лейкоцитарного каскаду при лейоміомі матки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2010: 883-7.
298. Шень ЮН, Зуб ВА, Матвейко ОМ, Литвиненко ЕЕ. Вагинальные операции в лечении миомы матки и гиперплазии эндометрия. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004: 358-60.
299. Шитова АВ, Назаренко ОА, Ходарчук КВ. Лапароскопическая миомэктомия преимущества и ограничения. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2004: 360-8.
300. Щербина ИН, Липко ОП, Потапова ЛВ. Роль мелантонина в патогенезе развития перименопаузального синдрома. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2007: 764-71.
301. Щербина ИН. К вопросу диагностики и лечения вагинопатий у женщин в перименопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Інтермед". 2008: 88-91.
302. Щербина ИН. Характер иммунных расстройств у женщин в пременопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ:

“Інтермед”. 2009: 722-6.

303. Щербина НА, Липко ОП, Потапова ЛВ, Щербина ИН, Мерцалова ОВ. Патогенетическое обоснование консервативного лечения лейомиомы матки. Здоровье женщины. 2016; 6(112): 121-3.
304. Эседова АЭ. Минеральный обмен и биохимические маркеры костного ремоделирования у женщин в период постменопаузы в регионе зобной эндемии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003; 6: 39-42.
305. Эседова АЭ. Минеральная плотность костной ткани и показатели ее метаболизма у женщин в постменопаузе в йоддефицитном регионе. Акушерство и гинекология. 2005; 1: 25-9.
306. Эседова АЭ. Реакция костной ткани на заместительную гормональную терапию у женщин в постменопаузе при тиреоидной дисфункции, обусловленной дефицитом йода. Акушерство и гинекология. 2006; 2: 51-4.
307. Юренева СВ, Камененецкая ГЯ. Депрессивные расстройства в менопаузе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005; 4 (1): 78-83.
308. Юренева СВ, Ермакова ЕИ, Глазунова АВ. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). Акушерство и Гинекология. 2016; 5: 138-44.
309. Яроцкий НЕ, Скрипник РЛ, Яроцкая ИВ, Тихончук НА. Синдром "сухого глаза" у женщин с климактерическим синдромом. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2010: 909-12.
310. Яроцький МЄ, Яроцька ІВ, Доготар ВБ. Рання діагностика остеопорозу у жінок пери- та постменопаузального віку. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2011: 983-6.
311. Яшина ЕГ, Квашенко ВП, Ласачко СА, Иотенко БА. Изменения гормонального гомеостаза у женщин перименопаузального возраста с клиническими признаками метаболического синдрома на фоне терапии эстрогенами различного происхождения. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: “Інтермед”. 2008: 406-12.

312. Antioxidant status in women with uterine leiomyoma: relation with sex hormones S. Pejić [et al.]. *An Acad Bras Cienc.* 2015; 87(3): 1771-1782.
313. Arjmandi BH. The role of phytoestrogens in the prevention and treatment of osteoporosis in ovarian hormone deficiency. *J Am Coll Nutr.* 2001; Oct; 20(5 Suppl): 398S-402S; discussion 417S-420S.
314. Arnal JF, Scarabin PY, Trémollières F, Laurell H, Gourdy P. Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today? *Curr Opin Lipidol.* 2007; Oct;18(5): 554-60.
315. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause.* 2006; Mar-Apr;13(2): 265-79.
316. Aubard Y, Teissier MP, Grandjean MH, Le Meur Y, Baudet JH. Early menopause. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1997; 26(3): 231-7.
317. Birge SJ. The use of estrogen in older women. *Clin Geriatr Med.* 2003; Aug;19(3): 617-27.
318. Birkhäuser MH. Indications for hormone replacement therapy. *Ther Umsch.* 2000; Oct;57(10): 635-42.
319. Braendle W. Endocrinology of climacteric and postmenopause. *Ther Umsch.* 2002; Apr;59(4): 199-202.
320. Britt KL, Simpson ER, Findlay JK..Effects of phytoestrogens on the ovarian and pituitary phenotypes of estrogen-deficient female aromatase knockout mice. *Menopause.* 2005; Mar;12(2): 174-85.
321. Brooks-Asplund EM, Tupper CE, Daun JM, Kenney WL, Cannon JG. Hormonal modulation of interleukin-6, tumor necrosis factor and associated receptor secretion in postmenopausal women. *Cytokine.* 2002; Aug 21;19(4): 193-200.
322. Cioffi M, Esposito K, Vietri MT, Gazzerò P, D'Auria A, Ardovino I, Puca GA, Molinari AM. Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas.* 2002; Mar 25;41(3): 187-92.
323. Clinical Utility of Endometrial Cell Block Cytology in Postmenopausal Women. N. Nishida [et al.]. *Acta Cytol.* 2017; doi: 10.1159/000479307.

324. Clinicopathological Spectrum of Endometrial Changes in Peri-menopausal and Post-menopausal Abnormal Uterine Bleeding: A 2 Years Study. RP. Damle [et al.]. J. Clin. Diagn. Res. 2013; 7 (12): 2774-6.
325. Davis SR. The use of micronised progesterone for menopausal hormone therapy, a clinical practice audit. SR. Davis, G. Dempster, RJ. Bell. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2016; 56 (3): 323-5.
326. Decidualization of intranodal endometriosis in a postmenopausal woman. YS. Kim [et al.]. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015; 8 (1); 1025-30.
327. Depypere H. The levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection during estrogen replacement therapy: a clinical review. H. Depypere, P. Inki. Climacteric. 2015; 18 (4): 470-482.
328. Diagnostic accuracy of sonohysterography compared to endometrial biopsy in pre-menopausal women with abnormal uterine bleeding. A. Tehranian [et al.]. Med. J. Islam. Repub. Iran. 2015; 29: P. 201.
329. Differential effects of menopausal therapies on the endometrium. S. Mirkin [et al.]. Menopause. 2014; 21 (8): 899-908.
330. Dionne IJ, Kinaman KA, Poehlman ET Sarcopenia and muscle function during menopause and hormone-replacement therapy. J Nutr Health Aging. 2000; 4(3): 156-61.
331. Eden J. The endometrial and breast safety of menopausal hormone therapy containing micronised progesterone: A short review. J. Eden. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2017; 57(1): 12-5.
332. Effect of Isopropanolic Cimicifuga racemosa Extract on Uterine Fibroids in Comparison with Tibolone among Patients of a Recent Randomized, Double Blind, Parallel-Controlled Study in Chinese Women with Menopausal Symptoms. S. Xi [et al.]. Evid Based Complement Alternat Med. 2014. № 717686. doi: 10.1155/2014/717686.
333. Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. J Am Dent Assoc. 2002; Jan;133(1): 73-81.
334. Gambacciani M. Selective estrogen modulators in menopause. M. Gambacciani.

- Minerva Ginecol. 2013; 65(6): 621-630.
335. Gruber DM, Wieser F, Sator M, Huber JC. The significance of progesterone and gestagens in climacteric. *Zentralbl Gynakol*. 1997; 119 Suppl. P. 2:34-7.
 336. Heersche JN, Bellows CG, Ishida Y. The decrease in bone mass associated with aging and menopause. *J Prosthet Dent*. 1998; Jan;79(1): 14-6.
 337. Jokubkiene L. Transvaginal ultrasound examination of the endometrium in postmenopausal women without vaginal bleeding. L. Jokubkiene, P. Sladkevicius, L. Valentin. *Ultrasound. Obstet. Gynecol*. 2016; 48 (3): 390-6.
 338. Kaack MB, Harrison RM, Roberts JA. Effect of age and hormonal state on cytokine synthesis in the monkey. *Cytokine*. 1998; Mar;10(3): 236-9.
 339. Khashaeva TKh, Magataeva MN, Tsadkina GG. Clinico-immuno-hormonal parallels in obese women in the climacteric period. *Akush Ginekol (Mosk)*. 1991; Jul;(7): 59-63.
 340. Kowal J. Hormonal senescence: effects on bone metabolism. *Aging (Milano)*. 1998; Apr;10(2). P. 159.
 341. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Hysterectomy, oophorectomy, and cognitive function in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2002; Jan;50(1): 55-61.
 342. Kuckatz C, Eicher W, Klinga K, Mueck AO. The effects of hormone replacement therapy on ovarian function in premenopausal women after hysterectomy. *Zentralbl Gynakol*. 1999; 121(5): P. 223-7.
 343. Labrie F. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003; Apr;64(2): 95-107.
 344. Lasmar RB. The role of leiomyomas in the genesis of abnormal uterine bleeding (AUB). RB. Lasmar, BP. Lasmar. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 40: 82-8.
 345. de Lignières B, MacGregor EA. Risks and benefits of hormone replacement therapy. *Cephalalgia*. 2000; Apr;20(3): 164-9.
 346. Menezes M, Salvatori R, Oliveira CR, Pereira RM, Souza AH, Nobrega LM, Cruz EA, Menezes M, Alves EO, Aguiar-Oliveira MH. Climacteric in untreated isolated growth hormone deficiency. *Menopause*. 2008; Jul-Aug;15(4 Pt 1): 743-7.

347. Mercurio G, Zoncu S, Cherchi A, Rosano GM. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? *Ital Heart J.* 2001; Oct;2(10): 719-27.
348. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia / P. A. Sanderson [et al.]. *Hum. Reprod. Update.* 2017; 23(2): 232-254.
349. Papadopoulos NG, Georganas K, Skoutellas V, Konstantellos E, Lyritis GP. Correlation of interleukin-6 serum levels with bone density in postmenopausal women. *Clin Rheumatol.* 1997; Mar;16(2): 162-5.
350. Parish SJ. The evolving role of oral hormonal therapies and review of conjugated estrogens/bazedoxifene for the management of menopausal symptoms. SJ. Parish, JA. Gillespie. *Postgrad. Med.* 2017; 129(3): 340-351.
351. Patient considerations in the management of menopausal symptoms: role of conjugated estrogens with bazedoxifene. R. Kagan [et al.]. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 549-562.
352. Perspective on prescribing conjugated estrogens/bazedoxifene for estrogen-deficiency symptoms of menopause: a practical guide. S. Palacios [et al.]. *Maturitas.* 2015; 80(4): 435-440.
353. .Pinkerton JV. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. JV. Pinkerton, S. Thomas. *J. Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 142: 142-154.
354. Rachoń D, Myśliwska J, Suchecka-Rachoń K, Wieckiewicz J, Myśliwski A. Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J Endocrinol.* 2002; Feb;172(2): 387-95.
355. Regidor PA, Schmidt M, Callies R, Kato K, Schindler AE. Estrogen and progesterone receptor content of GnRH analogue pretreated and untreated uterine leiomyomata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995; Nov;63(1): 69-73.
356. Ribot CA, Trémollières FA Effect of estrogens on bone and other systems and hormonal substitute treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 1997; Jul;9(4): 362-9.
357. Risk factors for endometrial hyperplasia concomitant endometrial polyps inpre-

- and post-menopausal women. HO. Topcu [et al.]. Asian. Pac. J. Cancer. Prev. 2014; 15 (13): 5423-5.
358. Roberts H. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia: a Cochrane review summary. H. Roberts, M. Hickey, A. Lethaby. Maturitas. 2014; 77(1): 4-6.
 359. Rosano GM, Vitale C, Silvestri A, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: the end of the tale? Ann N Y Acad Sci. 2003; Nov;997: 35.
 360. Rosano GM, Vitale C, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? Ann N Y Acad Sci. 2006; Dec;1092: 341-8.
 361. Sarrel PM. Hormone replacement therapy in the menopause. Int J Fertil Womens Med. 1997; Mar-Apr;42(2): 78-84.
 362. Schmidt PJ, Murphy JH, Haq N, Danaceau MA, St Clair L. Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. Psychoneuroendocrinology. 2002; Nov;27(8): 907-20.
 363. Shokouhi B. Role of transvaginal ultrasonography in diagnosing endometrial hyperplasia in pre- and post-menopause women. B. Shokouhi. Niger. Med. J. 2015; 56(5): 353-6.
 364. Smetnik VP. Principles of hormone replacement therapy in climacteric. Vestn Ross Akad Med Nauk. 1997; (2): 34-8.
 365. Spritzer PM, Wender MC. Hormone therapy in menopause: when not to use. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; Oct;51(7): 1058-63.
 366. Tatarchuk TF, Butina LI. Prognostication, prevention and treatment of disorders in the menopause in women with hiperproliferative processes of reproductive system. Health of woman. 2017; 10(126): 115-8.
 367. Toth MJ, Sites CK, Matthews DE. Role of ovarian hormones in the regulation of protein metabolism in women: effects of menopausal status and hormone replacement therapy. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006; Sep;291(3):E639-46. Epub 2006 May.
 368. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review /

- DD. Rahn [et al.]. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(6): 1147-56.
369. Van Winter JT, Bernard ME. Oral contraceptive use during the perimenopausal years. *Am Fam Physician.* 1998; Oct 15;58(6): 1373-7, 1381-2.
370. Villareal DT, Morley JE. Trophic factors in aging. Should older people receive hormonal replacement therapy? *Drugs Aging.* 1994; Jun;4(6): 492-509.

Список публікацій за темою дисертації

1. Чурілов 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 ЛИ, Деев ЭА, Мелехина ЛМ. Опыт восстановления менструального цикла у женщин в перименопаузе. 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 перименопаузі, 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. Здоровье женщины. 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.Tatarchuk TF, 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, Данькина 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.Золотухин НС, Бутина ЛИ, Петров ЮА, Дабижа ЛП, Мустяц 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.Золотухин НС, Чурилов АВ, Бутина ЛИ, Ольшевская ЕВ, Данькина ИА. 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.Золотухин НС, Чурилов АВ, Бутина ЛИ, 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.Золотухин НС, Бутина ЛІ, Петров ЮА, Солоп НІ, Шелестова ЛП. 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 впременопаузе. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Киев: 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, Перетятко ГА, Петрухіна ОГ, Мусяц СО, винахідники; Донецький національний медичний університет, патентовласник. Спосіб профілактики порушень менструального циклу у жінок в перименопаузі. Патент Україна № 38129. 2008 груд. 24 (*запропоновано та впроваджено спосіб*).

31.Бутіна ЛІ, Маханькова АВ, винахідники; Донецький національний медичний університет, патентовласник. Спосіб профілактики урогенітальних 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, Мустяц 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, Мустяц 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. Бутина ЛИ, Золотухин НС, Галалу СИ, Таратута ЮМ. Акушерско-гинекологический анамнез у работниц промышленного предприятия, которые находятся в климактерическом периоде. Вопросы экспериментальной и клинической медицины: Сборник статей. 2002; 6 (1): 49-52. (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
42. Золотухін МС, Бутіна ЛІ. Сучасні напрямки лікування урогенітальних порушень у жінок з випадінням матки у постменопаузі. Здоровье женщины. 2003; 3 (15): 83-6. (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
43. Бутіна ЛІ, Золотухін МС, Галалу СІ, Петров ЮА. Особливості становлення менопаузи у робітниць промислового підприємства. Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. 2003; 7 (1): 143-7. (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
44. Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Петров ЮА, Дабіжа ЛП, Мустяц СО, Ольшевська ОВ. Лікування клімактеричного синдрому у жінок з артеріальною гіпертензією. Актуальні проблеми акушерства і гінекології клінічної імунології та медичної генетики: Збірник наукових праць. 2004; 11: 115-9. (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
45. Бутина ЛИ, Золотухин НС. Профилактика воспалительных осложнений при оперативном лечении выпадения матки у женщин в менопаузе. Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. 2004; 8 (1): 10-13. (*збір, аналіз матеріалу, написання статті*).
46. Бутина ЛИ. Опыт применения мази "Вундехил" у женщин с полным выпадением матки в менопаузе. Питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник статей. 2004; 8 (2): 1-4.
47. Золотухін МС, Бутіна ЛІ, Солоп МІ, Петрухина ОГ, Мустяц СО. Лікування

артеріальної гіпертензії у жінок з клімактеричним синдромом. Медицина залізничного транспорту України. 2004; 1 (9): 58-61. *(збір, аналіз матеріалу, написання статті).*

48.Бутина ЛІ, Золотухин НС, Мелехина ЛМ, Петров ЮА, Солоп НІ. Показатели гомеостаза после восстановительной операции при коррекции пролапса гениталий у женщин климактерического периода. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2006; 6 (4): 593-5. *(збір, аналіз матеріалу, написання статті).*

49.Бутіна ЛІ, Маханькова ОВ, Солоп МІ, Петрухіна ОГ. Лікування гіперплазії ендометрія у жінок в перименопаузі з гіпертонічною хворобою. Медицина транспорту України. 2009; 4: 45-8 *(збір, аналіз матеріалу, написання статті).*

50.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.

51.Бутіна ЛІ. Деякі особливості менструальної функції у робітниць промислового підприємства, які перебувають у клімактеричному періоді. Матеріали 57 наук.– практ. конф студентів та молодих вчених. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2002 верес. 17-20; Київ. Київ: Україна; 2002, с. 4.

52.Золотухін МС. Бутіна ЛІ. Соматичний стан у робітниць метизного заводу з порушеннями клімактеричного періоду. Матеріали ІІІ Міжнар. мед. конфер. студентів та молодих учених. Медицина – здоров'я ХХІ сторіччя. 2002 верес. 26-28; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ: Україна; 2002,с. 165. *(збір, аналіз матеріалу, написання статті).*

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).