

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

КОВАЛЕНКО НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 618.173-092-036-08:618.14-002

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК
З ЕНДОМЕТРІОЗОМ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук’янової НАМН України” (м. Київ)

Науковий керівник – доктор медичних наук
Захаренко Наталія Феофанівна,
ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук’янової НАМН України”(м. Київ),
старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
Вдовиченко Юрій Петрович,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології.

доктор медичних наук, професор
Гнатко Олена Петрівна,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2.

Захист дисертації відбудеться “ 12 ” лютого 2019 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 у ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України” (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

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

Автореферат розісланий “ 10 ” січня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Нині економічно розвинуті країни стоять перед серйозною соціальною та медичною проблемою – інверсією вікової піраміди (Т.Ф. Татарчук, 2012; С.М. Яковец, 2013).

На сьогодні, за даними ВООЗ, 10 % усієї популяції Землі складають жінки клімактеричного віку. Кожного року кількість осіб, старших 50-ти років, зростає на 25 млн і до 2030 р. їхня чисельність прогнозується більше 1,2 млрд (Т.Ф. Татарчук, 2012; М.А.Lumsden, 2016). З огляду на те, що середня тривалість життя жінки в Україні складає біля 72 років, а середній вік менопаузи становить 48 років, 40 % свого життя сучасна українська жінка перебуває в періоді клімактерію, що часто ускладнюється розвитком клімактеричного синдрому (КС) (В.П. Войтенко, 2012; Т.Ф. Татарчук, 2007).

Для пацієнок з ендометріозом, питома вага якого серед жінок перименопаузального віку складає близько 50 %, проблема КС є особливо актуальною (L.C. Gemmell, 2017; U. Inceboz, 2015; V.N. Eisenberg, 2018). Менопауза в таких пацієнок настає раніше, ніж у популяції, нерідко в 36-38 років, що пов'язано зі зниженням оваріального резерву внаслідок частих оперативних втручань на репродуктивних органах, а процеси дезадаптації нейроциркулярної регуляції спостерігаються ще в репродуктивному періоді (І.Б. Вовк, 2010; Н.Ф. Захаренко, 2012; L.C. Gemmell, 2017; I. Streuli, 2017).

На сьогодні роботи, спрямовані на дослідження клімактеричних проявів у жінок з ендометріозом, поодинокі та мають неоднозначні судження. Саме серед цієї категорії хворих не існує виважених рекомендацій щодо вибору препаратів для лікування клімактеричних розладів.

Це зумовлює доцільність глибокого вивчення механізмів розвитку КС в жінок на тлі ендометріозу з метою запобігання їх виникнення та адекватної корекції.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт, що проводилися у відділенні ендокринної гінекології ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМНУ”, й є фрагментом комплексних НДР “Удосконалити сучасні методи діагностики, лікування та реабілітації жінок репродуктивного віку, хворих на генітальний ендометріоз” (№ держреєстрації 01.08.U000309); “Вивчити стан ендометрія у жінок репродуктивного віку залежно від соматичної та гінекологічної патології” (№ держреєстрації 01.17.U004539).

Мета дослідження. Підвищення ефективності лікування клімактеричного синдрому у жінок з ендометріозом шляхом розробки диференційованих заходів для його корекції, профілактики раннього розвитку та покращення якості життя даного контингенту жінок.

Завдання дослідження:

1. За результатами ретроспективного клініко-статистичного аналізу визначити частоту й особливості клінічного перебігу клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом.

2. Проаналізувати результати анкетування та встановити чинники ризику розвитку КС в пацієнок з ендометріозом.

3. Встановити особливості функціонального стану центральної та вегетативної нервової системи в осіб з проявами клімактеричного синдрому на тлі ендометріозу.

4. Дослідити гормональний профіль жінок з ендометріозом і проявами клімактеричного синдрому шляхом вивчення рівнів гонадотропінів (фолікулостимулюючого гормона (ФСГ), лютеїнізуючого гормона (ЛГ)) статевих гормонів, гормонів стресреалізуючої системи (пролактину, кортизолу) та маркерів проліферації (СА-125).

5. Розробити та впровадити персоналізовану систему прогнозування ризику розвитку клімактеричного синдрому в пацієнок з ендометріозом шляхом створення математичної моделі прогнозування.

6. Розробити та патогенетично обґрунтувати алгоритм диференційованого підходу до методів профілактики та тактики лікування клімактеричного синдрому в пацієнок з ендометріозом, оцінити його ефективність.

Об'єкт дослідження: клімактеричний синдром у жінок з ендометріозом.

Предмет дослідження: клінічні прояви, гормональний гомеостаз, стан вегетативної та центральної нервової системи.

Методи дослідження: клінічні, анкетні, ендокринологічні, інструментальні, математично-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі представлена концепція розвитку КС в жінок з ендометріозом.

Доведено, що КС є психоемоційним і вегетативним кризом, який у поєднанні з ендометріозом сильніше впливає на стан фізичного та психічного здоров'я жінки, знижуючи її соціальну активність, ніж розвиток самостійного захворювання.

Встановлено, що за умов наявності ендометріозу КС розвивається раніше, відмічається тяжчий його перебіг на тлі центральної дисгормонемії.

Визначено фактори ризику розвитку КС в жінок з ендометріозом, серед яких важливе місце займають психічне й інтелектуальне перевантаження, хронічні стресові ситуації, несприятливі умови проживання, шкідливі фактори виробництва, наявність шкідливих звичок, тип акцентуації особистості, екстрагенітальні захворювання (патологія щитоподібної залози та захворювання ШКТ), хірургічне лікування ендометріозу яєчників у анамнезі. Розроблена математична модель прогнозування ризику розвитку КС в жінок з ендометріозом.

Доведено, що ендометріоз у репродуктивному віці сприяє запуском механізмів перенапруги та виснаження адаптаційного потенціалу, що остаточно реалізуються під дією стресорних змін в організмі, що прогресують з настанням клімаксу та викликають зрив адаптації.

Виявлено, що в жінок з ендометріозом відмічаються значні прояви психологічної дезадаптації, що створюють плацдарм для розвитку маніфестних форм КС.

З урахуванням клінічного перебігу й особливостей гуморально-метаболического гомеостазу в пацієток з ендометріозом розроблена схема медикаментозної корекції клімактеричних зрушень, що включає вітамінно-мінеральний комплекс, препарати нейростабілізуючої спрямованості та, за необхідності, менопаузальну гормональну терапію. Доведені безпечність і ефективність такого поєднання.

Практичне значення отриманих результатів. На основі виявленої ролі передчасного виснаження фолікулярного резерву та гіперкортизолемії у виникненні КС на тлі ендометріозу обґрунтована доцільність обстеження вмісту даних гормонів у пацієток з ендометріозом для своєчасної корекції порушень і профілактики їх розвитку.

Встановлено фактори ризику розвитку КС в жінок, хворих на ендометріоз, що дає можливість виділити групи ризику, створити математичну модель прогнозування та запобігти розвитку даної патології.

Своєчасне виявлення та корекція можливого високого рівня особистісного перенапруження, виснаження регуляторних механізмів дозволяють запобігти зриву адаптації та розвитку патологічного клімаксу.

Розроблений персоніфікований підхід до лікування КС у хворих на ендометріоз з урахуванням ступеня вираженості клімактеричних зрушень, що значно підвищує ефективність і безпечність терапії.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи були впроваджені в клінічну практику відділень гінекології Київської міської клінічної лікарні № 9, пологового будинку № 1 м. Києва, міського пологового будинку № 2 м. Вінниця, Калуської центральної районної лікарні, жіночих консультацій Обухівської центральної районної лікарні та філії № 3 КНП “Консультативно-діагностичний центр” Шевченківського району м. Києва.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою особисто опрацьовано основні теоретичні та практичні положення роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук, здійснено огляд і аналіз літератури за темою дисертації, проведено аналіз первинного матеріалу, розроблено анкету, виконано клініко-параклінічне дослідження хворих із застосуванням анкетування. Автором особисто проведено гінекологічне обстеження, заплановано клініко-лабораторні та функціональні обстеження, проаналізовано особливості психопатологічних, вегето-судинних розладів, змін гормонального гомеостазу за умов розвитку КС на тлі ендометріозу. Дисертанткою проаналізовано, узагальнено та викладено отримані результати, написано розділи дисертації та, за участі наукового керівника, сформульовано висновки, обґрунтовано практичні рекомендації та забезпечено їх впровадження в лікарську практику.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення роботи доповідалися й обговорювалися на: засіданнях асоціації акушерів-гінекологів (м. Київ), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Безпечне материнство: на шляху реформ та інновацій” (м. Київ, 2012 р.), 5 ювілейній науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні лікувальні підходи у веденні хворих з ендометріозом” (м. Одеса, 2018 р.), пленумі акушерів-гінекологів та науково-

практичній конференції з міжнародною участю “Репродуктивне здоров’я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети”(м. Київ, 2018 р.). Матеріали дисертації були викладені в лекційному циклі “Школа ендокринної гінекології”, на курсах підготовки слухачів на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ, 2014-2017 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковані 14 наукових праць (12 у фахових наукометричних журналах, з них – 1 зарубіжна публікація).

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 217 сторінках. Робота складається зі вступу, огляду літературних джерел, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 31 рисунком, 46 таблицями, що займають 6 окремих сторінок. Список використаної літератури містить 253 роботи, які займають 24 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Відповідно до поставлених завдань на початку дослідження для виявлення частоти КС в пацієнок з ендометріозом було проведене ретроспективне обстеження (з 2004 р.) 1055 історій хвороб жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку від 39 до 55 років, з них 520 осіб з ендометріозом (основна група) та 535 – без нього (група порівняння). Групи були порівняні за віком (середній вік в основній групі складав $(43,2 \pm 0,46)$ років, в групі порівняння – $(47,47 \pm 0,44)$).

На наступному етапі були обстежені 323 жінки у віці від 39 до 55 років, з них 170 пацієнок з ендометріозом, 153 – без даної патології. Надалі хворих було розподілено на групи залежно від наявності чи відсутності проявів КС: I групу склали 106 пацієнок з ендометріозом і проявами КС, II – 64 жінки з ендометріозом без симптомів КС, III – 83 жінки без ендометріозу з проявами КС, IV – 70 жінок без ендометріозу та симптомів КС.

Діагноз ендометріозу встановлювали на основі ультразвукового дослідження, при лапароскопії та гістологічному дослідженні в разі видалення уражених тканин.

Сонографічне дослідження органів малого тазу проводилося за допомогою апаратів Siemens Acuson x-150 і NemioXG (Toshiba, Японія) із застосуванням вагінального датчика (зі змінною частотою – 3,5-7,5 мГц) і, за необхідності, абдомінального (з частотою 3,5 мГц). Лапароскопічне обстеження здійснювали з використанням лапароскопа фірми “Джонсон і Джонсон” з відеосистемою фірми “Philips”.

Із застосуванням спеціально розробленої анкети здійснювали ретельний збір анамнезу, за результатами комп’ютерної обробки оцінювали особливості клінічного перебігу КС на тлі ендометріозу. Для вивчення клінічних особливостей перебігу КС проводили обчислення менопаузального індексу Купермана (МПІ) в модифікації Е.В. Уварової та В.П. Сметник (2001), сумарного менопаузального індексу (СМІ) з

використанням менопаузальної рейтингової шкали (MRS), запропонованої Н.Р.Г. Schneider (2000).

Для поглибленого аналізу психологічного статусу використовували дослідження самооцінки за методикою Дембо-Рубінштейн у модифікації Т.М. Габріял (1972). Рівень тривожності визначали за шкалою Спілбергерга адаптованої Ю.А. Ханіним (1978). Для встановлення типу акцентуації особистості використовувалася класифікація акцентуацій характерів, запропоновану А.Е. Личко (1983). Аналіз впливу симптомів КС на тлі ендометріозу на життєдіяльність пацієнток проводили за методом оцінки якості життя за шкалою “SF-36 Health Status Survey” (1993).

Для визначення стану вегетативної нервової системи здійснювали експрес-аналіз варіабельності ритму серця за допомогою апарата “Кардіо-спектр” (АОЗТ “Солвейг”). Об’єктивізацію динаміки больових відчуттів виконували з використанням “Мак-Гілловського больового опитувальника” (McGill Pain Questionnaire – MPQ) (Кузьменко В.В. і співавт., 1986).

Об’єм менструальних крововтрат оцінювали за допомогою методу візуальної оцінки, що був запропонований Янсенем (2001).

Вивчення ендокринного гомеостазу в жінок обстежуваних груп проводили в лабораторії ендокринології ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України” та в лабораторіях “ДІЛА” м. Києва. Визначення вмісту гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ та ПРЛ) здійснювали імуноферментним методом з використанням реактивів фірми Syntron bio research IND; статевих гормонів (Е, П) та показника стресреалізуючої системи (кортизолу) – радіоімунним методом; СА-125 – імуноферментним методом із застосуванням відповідних тест-систем виробництва США (“Beckman-Coulter”) і фірми Equipar (Італія). Жінки всіх досліджуваних груп були розподілені на підгрупи залежно від віку та фази клімактеричного періоду. Пацієнтки I групи були розділені на Ia (28 жінок пізнього репродуктивного віку), Ib (52 особи віку пременопаузи) та Iv (26 жінок у постменопаузі) підгрупи. Пацієнтки II групи були розподілені на підгрупи наступним чином: IIa склали 29 жінок пізнього репродуктивного віку, IIб – 34 особи пременопаузального віку. Пацієнтки III групи були розділені на IIIa (31 особа віку пременопаузи) та IIIб (52 жінки в постменопаузі) підгрупи. IV група була розподілена на IVa (23 особи пізнього репродуктивного віку), IVб (38 жінок віку пременопаузи) та IVв (9 осіб у постменопаузі) підгрупи.

Ефективність лікувальних методик оцінювали з застосуванням методу різниць. Для об’єктивізації результатів клінічних спостережень при порівняльній оцінці ефективності використання запропонованих лікувальних комплексів без та з застосуванням МГТ був застосований метод бальної оцінки клінічних симптомокомплексів з обчисленням інтегрального показника патології (ІПП) (В.П. Осіпов, О.М. Лук’янова, Ю.Г. Антипкін, 2002). Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням критерію χ^2 та розрахунку співвідношення шансів OR з довірчими інтервалами за допомогою програм SPSS17.0, STATISTICA 10.0 та ORCalculator. В якості математичної моделі застосовували метод

покрокового дискримінантного аналізу. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. На підставі вивчених клініко-анамнестичних даних було встановлено, що КС у жінок з ендометріозом спостерігався в 68,7 % випадків, без нього – в 48,0 %. Різниця була вірогідною ($p < 0,05$).

Віковий аналіз жінок досліджуваних груп показав, що в осіб з ендометріозом прояви КС починалися раніше ($(43,47 \pm 2,05)$ років), ніж у жінок загальної популяції ($(49,51 \pm 1,3)$ років).

Досліджуючи гінекологічний анамнез було виявлено, що жінки з ендометріозом вказували на ранній початок менархе (9-11 років), що було вірогідно вищим за аналогічний показник у групах порівняння. У пацієток I та II груп він складав 54,72 % та 48,44 % відповідно ($p < 0,05$).

Вивчаючи акушерський анамнез у жінок досліджуваних груп відмітили, що питома вага тих, які не народжували, серед пацієток з ендометріозом значно вища та становить 29,25 % в I та 28,13 % в II групах, проти показників в III (8,43 %) та IV (4,28 %) групі відповідно ($p < 0,05$).

Кількість трьох або більше штучних абортів у жінок з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу була значно більшою (43,4 %), тоді як у II групі показник склав 37,5 %, а в групах без ендометріозу питома вага таких пацієток дорівнювала 21,69 % та 1,43 % відповідно. Кількість мимовільних абортів також була вірогідно вищою в осіб з КС на тлі ендометріозу (33,02 %).

Оцінка гінекологічної патології та перенесених гінекологічних операцій в анамнезі виявила, що в 22,8 % жінок з ендометріозом спостерігалось вірогідне підвищення частоти порушень менструального циклу, зокрема аномальних маткових кровотеч і дисменореї. Водночас загальною для груп з проявами КС та ендометріозом була наявність ПМС, що склала понад 30 % проти 10,0 % у IV групі здорових жінок.

Частка виявлення запальних захворювань геніталій була вірогідно вищою в пацієток перших двох груп з ендометріозом порівняно з жінками III та IV груп і дорівнювала 44,34 % та 39,06 % відповідно ($p < 0,05$).

При оцінці перенесених оперативних втручань було встановлено, що майже кожна друга пацієтка (49,06 %) з проявами КС на тлі ендометріозу перенесла операції з приводу ендометріодних кіст яєчників.

Проаналізувавши структуру соматичної патології виявили, що пацієтки з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу найчастіше вказували на захворювання ШКТ (34,9 %), алергічні захворювання (31,13 %), супутню дисгормональну патологію молочних і щитоподібної залоз (54,72 % та 33,0 % відповідно).

Аналіз соціальних, екологічних та медико-біологічних чинників показав, що серед пацієток з проявами клімактеричного синдрому на тлі ендометріозу була суттєво вищою (70,75 %), частка пацієток, зайнятих розумовою працею та питома вага жінок з вищою освітою (87,74 %), що значно перевищувала відповідні показники в II (62,5 %), III (61,45 %) та IV (50,0 %) групах спостереження ($p < 0,05$).

Аналіз стресових ситуацій в анамнезі виявив у жінок з КС найвищий показник рівня довготривалих стресових ситуацій, який відмічали 61,32 % жінок, у порівнянні з жінками II (42,19 %), III (44,58 %) та IV груп (32,86 %), в яких жінки частіше вказували на наявність короткочасних стресових ситуацій ($p < 0,05$).

Вплив шкідливих чинників виробництва (пестициди, хімічні речовини, інсектициди) відмічали 58,49 % жінок в I групі, 56,25 % жінок – в II групі, 51,81 % – в III групі проти 11,43 % жінок – в IV групі ($p < 0,05$).

Поглиблений аналіз за групами найбільш характерних скарг, притаманних хворим на ендометріоз, показав, що такі прояви, як больовий синдром та гіперполіменорея, мають тенденцію до згасання з початком КС (табл. 1). Водночас аналіз Мак-Гілловського опитувальника болю продемонстрував, що з настанням клімаксу в пацієток з ендометріозом на перше місце виходять психоемоційні розлади. Серед пацієток з ендометріозом і КС питома частка тих, які відмічали біль атипової локалізації (вуха, пупок, потилиця, за грудинний біль, тощо), була вірогідно вищою (29,25 %) порівняно з хворими II групи (20,31 %). Серед жінок I групи також спостерігали вірогідно вищу питому вагу диспареунії (42,45 % проти 35,94 % у II групі).

Таблиця 1

Особливості клінічних проявів ендометріозу в обстежених групах жінок

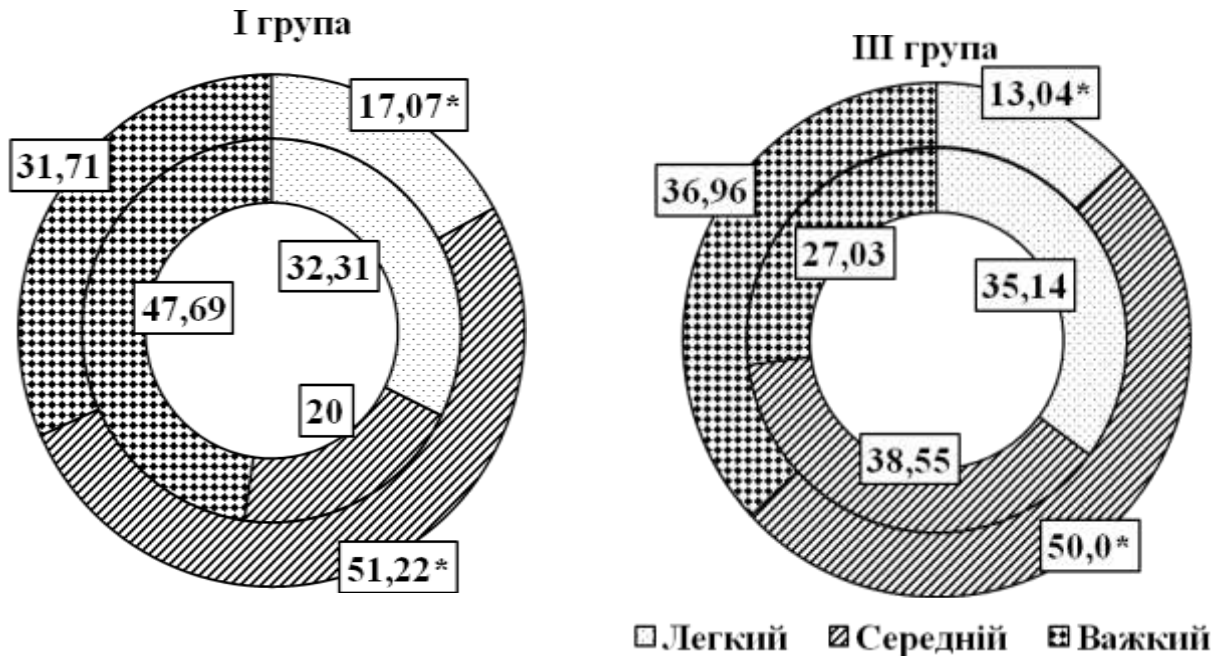
Прояви ендометріозу	Група жінок			
	I (n=106)		II (n=64)	
	абс.	%	абс.	%
Гіперполіменорея	57	53,77	44	68,75*
Перед- і постменструальні кровомазання	51	48,11	46	71,88*
Больовий синдром	63	59,43	48	75,0*
Мастодинія та масталгія	31	29,25	23	35,94
ПМС	32	30,19	36	56,25*
Дизуричні розлади	29	27,36	9	14,06*
Хронічна втома	87	82,08	31	48,44*
Диспареунія	45	42,45	24	37,5
Закрепи	62	58,49	37	57,81
Головний біль	71	66,98	25	39,06*
Гіпоглікемічні стани	60	56,6	33	51,5
Депресія	65	61,32	24	37,5*
Почуття тривожності	63	59,43	31	48,44

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

Гіперполіменорея, характерна для пацієток з ендометріозом, з дебютом клімактеричних розладів, також зменшувалася на тлі зростання проявів дизуричних розладів, хронічної втоми та депресії.

Проведений аналіз ступеня вираженості КС залежно від локалізації вогнищ ендометріозу не виявив вірогідної різниці між величинами СМІ в осіб з різними формами ендометріозу.

Аналіз питомої ваги різних ступенів вираженості КС з урахуванням показника СМІ за шкалою MRS у групах жінок з КС показав, що в пременопаузі найвищий показник питомої ваги пацієнок з тяжким ступенем прояву КС спостерігався в I групі. В постменопаузі в групах жінок з КС на тлі ендометріозу та без нього відмічалось збільшення тяжкості клімактеричних розладів, що насамперед характеризувалося істотним зменшенням питомої ваги осіб з легким перебігом КС в обох групах (рис. 1).



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

Рис. 1. Питома вага різних ступенів вираженості клімактеричного синдрому за показниками сумарного менопаузального індексу (внутрішнє кільце – період пременопаузи, зовнішнє – період постменопаузи до 1 року)

В клінічній картині КС у пацієнок з ендометріозом за частотою та ступенем важкості досить вираженими були як психоемоційні (МПІ відносно психоемоційних зрушень в пременопаузі складав $(11,75 \pm 0,86)$ проти $(8,2 \pm 0,41)$ у жінок III групи ($p < 0,05$)), так і вегетосудинні зрушення (МПІ відносно вегетосудинних зрушень в пременопаузі складав $(24,6 \pm 0,59)$ проти $(12,6 \pm 0,94)$ у жінок III групи ($p < 0,05$)). При цьому таку тенденцію ми спостерігали як у пре-, так і у постменопаузі. МПІ відносно психоемоційних зрушень в постменопаузі у жінок I групи складав $(17,3 \pm 0,47)$ проти $(13,8 \pm 0,77)$ в III групі ($p < 0,05$); МПІ відносно вегетосудинних зрушень в постменопаузі складав $(27,4 \pm 3,7)$ проти $(18,6 \pm 2,9)$ в III групі ($p < 0,05$).

За даними аналізу ВСР відмічалось виснаження вегетативної регуляції у пацієнок з клімаксом та ендометріозом, що характеризувалося вираженим зниженням загальної потужності спектра ВСР (ТР), відносною симпатикотонією ($LF/HF > 1$) і вираженим превалюванням у структурі спектра гуморально-метаболических каналів (VLF) (табл. 2).

**Спектральні показники вегетативного тону
в обстежених групах жінок, M±m**

Показник	Група жінок			
	I (n=106)	II (n=64)	III (n=83)	IV (n=23)
TP, мс ²	1016,41±34,0 ^{а,в,в}	1898,3±75,4 ^{а,б}	1485,48±22,2 ^а	3049,8±22,5
LF, мс ²	262,23±16,88 ^а	584,6±44,17 ^{а,б}	389,78±50,6 ^а	829,32±29,12
VLF, мс ²	640,23±24,58 ^{а,б,в}	924,4±29,1 ^а	914,16±22,6 ^а	795,78±33,91
HF, мс ²	113,93±11,17 ^{а,б,в}	389,2±19,05 ^{а,б}	181,52±25,2 ^а	1423,88±22,5
VLF, %	62,99±2,32 ^{а,в}	48,7±2,05 ^а	61,54±1,7 ^а	26,1,8±2,66
LF/HF	2,3±0,2 ^{а,в}	1,50±0,1 ^{а,б}	2,15±0,2 ^а	0,58±0,1
LFn, %	25,8±1,2	30,8±3,81	26,24±0,9	27,2±2,66
HFn, %	11,21±1,16 ^{а,в}	20,5±2,03 ^{а,б}	12,22±0,98 ^а	46,7±2,1

Примітки:

- ^а – різниця вірогідна відносно показника в IV групі (p<0,05);
- ^б – різниця вірогідна відносно показника в III групі (p<0,05);
- ^в – різниця вірогідна відносно показника в II групі (p<0,05).

Було встановлено, що КС на тлі ендометріозу частіше виникав у жінок з акцентуацією особистості за сенситивним типом (65,09 %), на відміну від осіб з КС без ендометріозу, яким була притаманна акцентуація особистості за істероїдним типом (33,73 %), та здорових жінок, серед яких переважали гармонічні особистості (58,57 %).

Проаналізувавши отримані дані, найвищі рівні особистісної і реактивної тривожності виявили в пацієток з КС на тлі ендометріозу ((77,42±2,1) бала і (63,62±3,24) бала відповідно).

Після аналізу рівня суб'єктивної самооцінки за методикою Дембо-Рубінштейн привернуло увагу, що в осіб з КС на тлі ендометріозу середні показники відносно задоволення життям (23,51±2,4), настрою (13,54±1,85), оптимізму щодо майбутнього (7,48±2,93), впевненості в собі (23,14±3,6) були найнижчими. Водночас у них відзначено високий показник тривоги (59,73±3,02), який був дещо більшим порівняно з аналогічним в II (45,06±2,11) і III групі (40,5±2,71) та значно переважав відповідні показники у IV (16,24±1,85) групі пацієток (p<0,05). При аналізі шкали здоров'я ми відмітили, що пацієтки з високою самооцінкою пред'являли менше скарг, незважаючи на наявність об'єктивно виражених фонових захворювань.

Вищевказане також підтверджують результати оцінки якості життя за шкалою SF-36 (табл. 3).

Проаналізувавши результати досліджень гормонального гомеостазу, відмічено більш виражене підвищення рівнів гонадотропних гормонів (ФСГ і ЛГ) та кортизолу на тлі зниження концентрацій статевих стероїдних гормонів і стану відносної гіперестрогенії порівняно з пацієтками з КС без ендометріозу. У жінок з ендометріозом і клімактеричними розладами в пізньому репродуктивному віці рівні

ФСГ та ЛГ становили більше 20 МО/л, тоді як у групі контролю вони дорівнювали (11,1±4,9) МО/л і (10,5±3,4) МО/л відповідно ($p>0,05$). У пременопаузальному періоді секреція ФСГ та ЛГ прогресивно зростала в усіх групах, проте була найвищою в групі осіб з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу та складала (34,1±9,01) МО/л і (26,4±6,63) МО/л відповідно. Рівень естрадіолу в пацієнок з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу (Ia група) складав (0,33±0,03) нмоль/л, тоді як його значення в групі контролю становило (0,43±0,04) нмоль/л ($p<0,05$). Водночас рівень прогестерону в Ia групі дорівнював (6,8±1,63) нмоль/л при (33,6±4,9) нмоль/л у IVa групі контролю ($p<0,05$).

У пре- та постменопаузі була виявлена тенденція до зниження концентрації пролактину в усіх досліджуваних групах. Водночас його концентрація в I групі ((20,92±6,83) нг/мл) майже в 2 рази перевищувала відповідний показник у III групі жінок ((11,23±3,42) нг/мл; $p<0,05$), але не виходила за межі референтних лабораторних нормативів. При аналізі залежності ступеня вираженості КС від концентрації пролактину кореляційних залежностей виявлено не було.

Таблиця 3

**Середні показники шкали “якості життя” SF-36
в обстежених жінок, M±m**

Субсфери шкал	Група жінок			
	I (n=106)	II (n=64)	III (n=83)	IV (n=70)
PF – фізична активність	47,62±4,81 ^{a,b}	73,2±6,01	58,82±8,1 ^a	92,22±9,09
RP – рольова активність, обумовлена фізичним станом	51,73±7,01 ^a	64,81±5,73 ^a	53,24±5,01 ^a	89,51±6,98
BP – фізичний біль	72,4±6,33 ^{a,b}	40,93±5,41 ^{a,b}	80,71±7,08	95,04±9,75
GH – загальне сприйняття здоров'я	31,42±4,98 ^{a,b}	57,57±6,01 ^a	43,69±6,01 ^a	85,71±7,53
VT – життєздатність	39,68±6,01 ^{a,b}	52,5±5,88 ^a	43,4±5,87 ^a	95,13±10,1
SF – соціальна активність	33,93±5,09 ^{a,b}	73,64±9,67 ^b	42,81±8,0 ^a	85,7±8,92
RE – рольова активність, обумовлена емоційним станом	34,75±4,11 ^{a,b,b}	73,72±8,84 ^b	50,64±6,23 ^a	83,21±7,99
MH – психічне здоров'я	34,24±5,09 ^{a,b,b}	53,92±7,1 ^a	48,82±6,01 ^a	87,33±8,23
Усього	345,77±29,4 ^{a,b,b}	490,29±34,65 ^{a,b}	422,13±28,31 ^a	713,85±19,53

Примітки:

- ^a – різниця вірогідна відносно показника в IV групі ($p<0,05$);
- ^b – різниця вірогідна відносно показника в III групі ($p<0,05$);
- ^b – різниця вірогідна відносно показника в II групі ($p<0,05$).

Концентрація стрес-асоційованого гормону кортизолу в пацієнок Ia групи була найвищою та становила (605,0±32,17) нмоль/л порівняно з даними групи IIa

((474,6±50,4) нмоль/л), де її середні рівні також були достовірно вищими, ніж результати групи контролю IVa ((285,4±29,42) нмоль/л; $p<0,05$), що свідчило про наявність психоемоційного дистресу у жінок з ендометріозом. У пременопаузі була відмічена тенденція до підвищення рівнів зазначеного показника в усіх досліджуваних групах. Водночас у пацієток з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу та без нього рівні кортизолу були значно вищими, ніж відповідні показники в групах без менопаузальних розладів. У Iб групі рівень середньої концентрації кортизолу склав (728,19±43,17) нмоль/л, в IIIa – (708±51,99) нмоль/л проти (590,85±52,48) нмоль/л в IIб та (420±32,42) нмоль/л в IVб групах ($p<0,05$). При оцінці ступеня вираженості клінічних проявів КС та показників рівня кортизолу в жінок Iб і IIIa груп була виявлена позитивна кореляційна залежність ($r=0,7$) індексу Купермана від концентрації рівня кортизолу.

Виходячи з встановлених особливостей клінічного перебігу КС у пацієток з ендометріозом і проявів ендометріозу в перименопаузі, було розроблено та апробовано алгоритм диференційованого лікування КС залежно від ступеня його вираженості.

Для жінок з проявами КС легкого та середнього ступеня тяжкості з ендометріозом в анамнезі було розроблено схему лікування без використання МГТ. Пацієнтки з легким і середнім ступенем вираженості вегето-судинних і психопатологічних проявів КС на тлі ендометріозу були розподілені на дві підгрупи: Iа складала 30 осіб, які отримували препарати антистресорної спрямованості для терапії клімактеричних розладів (фенібут, мебікар); до Iб входили 30 жінок, які одержували комплекс негормональної терапії (фенібут, мебікар, вітамінно-мінеральний комплекс і глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію).

В результаті спостереження протягом 3 місяців в обох підгрупах була підтверджена сприятлива дія на організм розробленого комплексу лікування. При оцінці динаміки проявів КС легкого та середнього ступеня тяжкості за даними ПП вищий темп зворотного розвитку клінічної симптоматики спостерігався в Iб підгрупі. Через 1 міс. лікування коефіцієнт ефективності K_1 склав 2,38. Загалом комбіноване застосування препаратів антистресорної та детоксикаційної спрямованості разом з вітамінно-мінеральним комплексом виявилось в 1,36 разів ($K=1,36$) ефективнішим, ніж використання тільки антистресорних препаратів. Через 3 міс. від початку застосування комбінованої терапії відсутність клімактеричних розладів у Iб підгрупі відмічали на 16,67 % пацієток більше, ніж у групі контролю.

Пацієткам з тяжкими проявами КС й ендометріозом у перименопаузі була запропонована МГТ, що поєднувала трансдермальне застосування естрадіолу та введення внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом. За методом рандомізації жінок розподілили на 2 підгрупи: 2а склали 30 осіб, які отримували тільки МГТ, 2б – 30 пацієток, яким були призначені ноофен і мебікар на тлі застосування МГТ.

Призначення МГТ поряд із застосуванням препаратів антистресорної спрямованості вже у перші два місяці прийому дозволяє майже в два рази перевищити ефективність застосування тільки препаратів менопаузальної гормональної терапії ($K_1=2,68$; $K_2=1,62$). Загальна ефективність комбінованої схеми лікування виявилася в 1,41 рази вищою порівняно з застосуванням тільки МГТ.

Протягом всього періоду спостереження не було виявлено жодного випадку клінічних проявів, які б свідчили про рецидив ендометріозу.

Також була доведена діагностична цінність СА-125, який є маркером проліферативної активності при ендометріозі та може бути індикатором загострення хвороби в разі необхідності застосування МГТ для лікування тяжких форм КС у жінок з ендометріозом.

Оцінка якості життя до та після лікування виявила значне покращення, яке відобразалося в підвищенні її чисельних еквівалентів, що клінічно проявлялось у зниженні фізичних обмежень життєдіяльності, емоційних проблем та підвищенні фізичної активності, психічного здоров'я, життєздатності, соціальної активності та загального сприйняття здоров'я.

Протягом всього періоду спостереження не було виявлено жодного випадку клінічних проявів, які б свідчили про рецидив ендометріозу.

Для прогнозування ризику розвитку КС при ендометріозі за спеціально розробленою анкетною були обстежені 128 осіб віком від 39 до 55 років, з них 72 з ендометріозом і КС, 56 – лише з проявами ендометріозу.

У результаті обробки даних шляхом покрокового дискримінантного аналізу були визначені 9 головних факторів, що найбільше впливали на ризик розвитку КС в жінок з ендометріозом: наявність психоемоційного й інтелектуального перевантажень, довготривалих стресових ситуацій в анамнезі, сенситивного типу акцентуації особистості, шкідливих чинників виробництва та шкідливих звичок, зокрема тютюнопаління, проявів ПМС, перенесені гінекологічні операції в анамнезі, зокрема з приводу ендометріюїдних кіст яєчників, а також значна соматична обтяженість анамнезу з переважанням патології ШКТ та супутньої дисгормональної патології молочних і щитоподібної залоз. З урахуванням індексації розраховували величини дискримінантних функцій:

$$f_1 = -9,5 + 3,3X_1 + 2,9X_2 + 2,4X_3 - 0,9X_4 + 2,5X_5 + 4,7X_6 - 3,5X_7 + 1,9X_8 + 3,9X_9;$$

$$f_2 = -17,3 + 2,3X_1 + 1,7X_2 + 3,1X_3 - 7,6X_4 + 1,8X_5 + 0,3X_6 - 2,4X_7 + 1,7X_8 + 2,4X_9.$$

Для визначення ступеня ризику виникнення даного ускладнення обчислювали величину F1 за наступною формулою:

$$F1 = \frac{1}{e^{K1} + e^{K2}},$$

де f_1 – дискримінантна функція, що визначає вірогідність виникнення КС на тлі ендометріозу;

f_2 – цю ймовірність відхиляє.

Тому при $f_1 > f_2$ прогнозували можливість виникнення даної патології, $f_2 > f_1$ – вважали її малою ймовірною.

Чутливість розробленої моделі щодо прогнозування для групи високого ризику виникнення важкого ступеня КС в жінок з ендометріозом становила 90,48 %, середнього – 74,29 %, а загальна точність системи склала 88,31 %.

ВИСНОВКИ

1. За результатами ретроспективного клініко-статистичного дослідження встановлено, що в 68,7 % жінок з ендометріозом перебіг менопаузи ускладнюється виникненням проявів клімактеричного синдрому. Це пояснюється широким застосуванням хірургічних методів лікування в пацієток з ендометріозом, що обумовлюють подальшу часткову втрату фолікулярного резерву.

2. Доведено, що в жінок з ендометріозом прояви клімактеричного синдрому починаються раніше, ніж в осіб загальної популяції, середній вік менопаузи становить $(43,47 \pm 2,05)$ років, тоді як у групі порівняння він складає $(49,51 \pm 1,3)$ років ($p < 0,05$), що підтверджує концепцію раннього розвитку менопаузальних розладів у пременопаузі на тлі ендометріозу.

3. Виявлено, що за умов наявності ендометріозу відмічається більш тяжкий перебіг клімактеричного синдрому в пременопаузі, про що свідчать показники сумарного менопаузального індексу, який враховує найбільш поширені прояви клімактеричного синдрому. У пременопаузі сумарний менопаузальний індекс у жінок з клімактеричним синдромом на тлі ендометріозу становив $(25,15 \pm 2,13)$ балів проти $(19,5 \pm 1,47)$ балів у пацієток з клімактеричним синдромом без проявів ендометріозу, водночас цей показник різко збільшувався в період постменопаузи та складав $(37,64 \pm 1,43)$ балів ($p < 0,05$).

4. Аналіз соціальних і медико-біологічних чинників показав, що найбільш значущими факторами ризику розвитку клімактеричного синдрому на тлі ендометріозу є наявність психоемоційного й інтелектуального перевантаження, довготривалих стресових ситуацій, сенситивного типу акцентуації особистості, шкідливих чинників виробництва та шкідливих звичок (зокрема тютюнопаління), проявів передменструального синдрому, перенесені гінекологічні операції в анамнезі (зокрема з приводу ендометріїдних кіст яєчників), а також значна соматична обтяженість анамнезу з переважанням патології шлунково-кишкового тракту та супутньої дисгормональної патології молочних і щитоподібної залоз, що може бути використано для прогнозування ризику розвитку патології та впровадження розробленого алгоритму в клінічну практику.

5. Доведено, що ендометріоз у репродуктивному віці сприяє запуску механізмів перенапруги та виснаження адаптаційного потенціалу, які остаточно реалізуються під дією стресорних змін в організмі, що прогресують з настанням клімаксу та викликають зрив адаптації. За даними аналізу варіабельності серцевого ритму це характеризується вираженим зниженням загальної потужності спектра варіабельності серцевого ритму (TP), відносною симпатикотонією ($LF/HF > 1$) та вираженим превалюванням у структурі спектра гуморально-метаболических каналів (VLF). Вегетативне забезпечення діяльності знижується практично до рівня симпатичної ареактивності, а новий тип регуляції неспроможний швидко забезпечити гомеостаз. Дані зміни виступають патогенетичним підґрунтям для розвитку реакції дезадаптації та доповнюють дані про механізми розвитку клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом і прояви вегетативної дисфункції в даного контингенту пацієток.

6. Гормональними характеристиками клімактеричного синдрому за наявності ендометріозу є підвищення рівнів гонадотропних гормонів (ФСГ на 54,04 % та ЛГ на 48,53 %) на тлі зниження концентрацій статевих стероїдних гормонів (естрадіол на 23,26 % та прогестерону на 79,8 %) вже у пізньому репродуктивному віці, що підтверджує раннє виснаження оваріального резерву у хворих на ендометріоз. При цьому, відмічені вірогідно вищі рівні кортизолу в пацієток з клімактеричними розладами, як на тлі ендометріозу ((728,19±43,17) нмоль/л), так і без нього ((708±51,99) нмоль/л), порівняно з відповідними показниками в групі без менопаузальних розладів з ендометріозом ((590,85±52,48) нмоль/л) та у групі контролю ((420±32,42) нмоль/л), свідчать про те, що пременопауза та клімакс, навіть фізіологічні, для організму жінки є стресорними факторами, які викликають значне напруження адаптаційних механізмів і запуск стрес-реалізуючої системи.

7. За наявності симптомів клімактеричного синдрому легкого та середнього ступенів тяжкості на тлі ендометріозу була доведена доцільність одночасного застосування препаратів антистресорної та детоксикаційної спрямованості разом з вітамінно-мінеральним комплексом. У перший місяць після лікування було відмічено підвищення ефективності розробленого комплексу терапії в 2,38 рази порівняно з прийомом препаратів тільки антистресорної спрямованості. Через три місяці від початку одночасного застосування препаратів антистресорної та детоксикаційної спрямованості разом з вітамінно-мінеральним комплексом відсутність клімактеричних розладів відмічали на 16,67 % пацієток більше, ніж у групі контролю.

8. Призначення жінкам з тяжкими проявами клімактеричного синдрому на тлі ендометріозу гормональної менопаузальної терапії у вигляді комбінації трансдермального естрогену та внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом поряд із застосуванням препаратів антистресорної спрямованості вже у перші два місяці прийому дозволяє майже в два рази перевищити ефективність застосування тільки препаратів менопаузальної гормональної терапії (K1=2,68; K2=1,62), що свідчить про більш швидкий темп усунення симптомів клімактеричного синдрому при використанні розробленого лікувального комплексу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтки з ендометріозом складають групу ризику з розвитку ранніх проявів клімактеричного синдрому (на 5-6 років раніше, ніж жінки загальної популяції), підлягають диспансерному спостереженню в сімейного лікаря та потребують консультації психоневролога для виявлення та корекції можливого високого рівня особистісної тривожності.

2. Хворим на ендометріоз рекомендується досліджувати вміст гормона стресреалізуючої системи (кортизолу) в сироватці крові з метою своєчасної корекції його підвищення, зважаючи на високий ризик виникнення клімактеричного синдрому та можливість розвитку вегето – судинних і психоемоційних порушень.

3. Розроблені алгоритм і математична модель прогнозування виникнення клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом можуть широко застосовуватися в клінічній практиці лікарів-гінекологів і сімейних лікарів з метою виділення та формування серед пацієнток з ендометріозом груп високого ризику розвитку клімактеричного синдрому.

4. За наявності симптомів клімактеричного синдрому легкого та середнього ступенів вираженості рекомендується поєднання препаратів антистресорної (діюча речовина – фенібут та мебікар) та детоксикаційної (глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію) спрямованості з вітамінно-мінеральним комплексом, що дозволяє досить швидко усунути прояви клімактеричного синдрому в жінок з вищезгаданою патологією, покращити та стабілізувати їхній психологічний профіль, відновити працездатність, підвищити адаптацію й якість життя.

5. Пацієнткам з важкими проявами клімактеричного синдрому на тлі ендометріозу доцільно рекомендувати менопаузальну гормональну терапію у вигляді комбінації трансдермального естрогену та внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом з препаратами антистресорної спрямованості (діюча речовина - фенібут і мебікар), що дозволяє швидко зменшити ступінь вираженості проявів клімактеричного синдрому за відносно короткий термін часу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Коваленко НВ. Особливості клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. Клініко-соціальна характеристика. Репродукт. ендокринологія. 2018;(3):56-60. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*

2. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Татарчук ТФ. Особливості лікування клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. Репродукт. ендокринологія. 2016;(3):60-4. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*

3. Захаренко НФ, Татарчук ТФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Прогнозування виникнення клімактеричного синдрому важкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи. Здоров'я жінки. 2018;(4):78-82. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*

4. Захаренко НФ, Татарчук ТФ, Коваленко НВ. Роль оксидативного стресу в генезі ендометріозу. Репродуктив. ендокринологія. 2014;(4):13-6. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*

5. Захаренко НФ, Ковбасий ВП, Коваленко НВ. Характеристика психологічних типів личности при доброкачественных гиперпролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины. Здоров'я жінки. 2010;(2):133-6. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*

6. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Манояк ІП. Порушення системи детоксикації в генезі ендометріозу. Можливі шляхи корекції. Одес. мед. журн.

2018;(2):55-9. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*

7. Горовенко НГ, Татарчук ТФ, Вовк ІБ, Захаренко НФ, Подольська СВ, Коваленко НВ. Клініко-генетична характеристика жінок з різними формами ендометріозу. В: Акт. проблеми акушерства і гінекології, клін. імунології та мед. генетики: зб. наук. пр. Київ; Луганськ; 2010;(19). с. 52-60. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, підготовка до друку)*

8. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ковбасий ВП. Роль препаратів кальція і вітаміна D в профілактике постменопаузального розвитку остеопороза у пацієнток с ендометриозом. Репродукт. ендокринологія. 2015;(2):70-6. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, підготовка до друку)*

9. Захаренко НФ, Коваленко НВ. Негормональна корекція проявів клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом. Здоров'я України. 2016;(20):50-2. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*

10. Татарчук ТФ, Захаренко НФ, Маноляк ИП, Коваленко НВ, Ковбасий ВП. Особенности проявления климактерического синдрома у женщин с эндометриозом и возможные пути его коррекции. Наук. журн. МОЗ України. 2014;(2):71-8. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*

11. Занько ОВ, Болгова ЛВ, Коваленко НВ, Татарчук ТФ, Яроцька НВ. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі розвитку клінічних проявів клімактеричного синдрому в жінок у пременопаузі. Репродукт. ендокринологія. 2017;(5):58-64. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, підготовка до друку)*

12. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Можливі шляхи корекції тяжких форм клімактеричного синдрому у жінок на тлі ендометріозу. Здоров'я жінки. 2018;(6):96-101. *(Особистий внесок здобувача: літературний огляд, відбір тематичних пацієнтів, аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка до друку)*

13. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Маноляк ИП. Клинические особенности течения эндометриоза у женщин в перименопаузе. Georgian Medical News. 2018;(10):26-29. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих результатів, їх статистична обробка, підготовка до друку)*

14. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Особливості гормонального гомеостазу в пацієнток із клімаксом на тлі ендометріозу. Репродукт. ендокринологія. 2018;(4):34-8. *(Особистий внесок здобувача: відбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, підготовка до друку)*

АНОТАЦІЯ

Коваленко Н.В. Особливості клініки, діагностики та лікування клімактеричного синдрому у жінок з ендометріозом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 “Акушерство та гінекологія”. – ДУ “Інститут педіатрії,

акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України”, Київ, 2019.

Роботу присвячено питанню підвищення ефективності лікування клімактеричного синдрому у жінок з ендометріозом шляхом розробки диференційованих заходів для його корекції, профілактики раннього розвитку, та покращення якості життя даного контингенту жінок.

Для виявлення частоти КС у пацієнок з ендометріозом було проведене ретроспективне обстеження (з 2004 року) 1055 історій хвороб жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку у віці від 39 до 55 років, з них 520 пацієнок з ендометріозом (основна група) та 535 – без ендометріозу (група порівняння).

В подальшому обстежено 323 жінки у віці від 39 до 55 років, з них 170 пацієнок з ендометріозом та 153 жінки – без даної патології. Пацієнок було розподілено на групи в залежності від наявності або відсутності проявів клімактеричного синдрому (КС): I групу склали 106 пацієнок з ендометріозом та проявами КС, II групу – 64 жінки з ендометріозом без симптомів КС, III групу – 83 пацієнтки без ендометріозу з проявами КС, IV групу – 70 жінок без ендометріозу та симптомів КС.

В роботі проведений клініко-статистичний аналіз даних пацієнок та вивчено структуру, особливості клінічного перебігу клімактеричного синдрому у жінок з ендометріозом, особливості клінічного перебігу ендометріозу у жінок в перименопаузі, характеристику гормонального гомеостазу. Визначено фактори ризику розвитку КС у жінок з ендометріозом та розроблено математичну модель його прогнозування.

На підставі виявлених особливостей розроблено та обґрунтовано принципи диференційованого підходу до лікування жінок з різними ступенями важкості клімактеричного синдрому у жінок з ендометріозом. Так, за наявності симптомів КС легкого та середнього ступеня важкості на тлі ендометріозу доведена доцільність одночасного застосування препаратів антистресорної та детоксикаційної спрямованості разом з вітамінно-мінеральним комплексом, що дозволило підвищити ефективність терапії в 2,38 рази порівняно з прийомом препаратів тільки антистресорної спрямованості. Жінкам з важкими проявами клімактеричного синдрому на тлі ендометріозу призначення МГТ у вигляді комбінації трансдермального естрогену та внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом поряд із застосуванням препаратів антистресорної спрямованості дозволило майже в два рази перевищити ефективність прийому тільки препаратів гормональної терапії, що свідчить про більш швидкий темп усунення симптомів клімактеричного синдрому при використанні розробленого лікувального комплексу.

Ключові слова: ендометріоз, клімактеричний синдром, клінічний перебіг, сумарний менопаузальний індекс, якість життя жінок, прогнозування, гормональний гомеостаз.

АННОТАЦИЯ

Коваленко Н.В. Особенности клиники, диагностики и лечения климактерического синдрома у женщин с эндометриозом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 “Акушерство и гинекология”. – ГУ “Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины”, Киев, 2019.

Работа посвящена вопросу повышения эффективности лечения климактерического синдрома у женщин с эндометриозом путем разработки дифференцированных мер для его коррекции, профилактики раннего развития, и улучшение качества жизни данного контингента женщин.

Для выявления частоты климактерического синдрома у пациенток с эндометриозом было проведено ретроспективное обследование (с 2004 года) 1055 историй болезни женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста от 39 до 55 лет, из них 520 пациенток с эндометриозом (основная группа) и 535 – без эндометриоза (группа сравнения).

В дальнейшем обследовано 323 женщины в возрасте от 39 до 55 лет, из них 170 пациенток с эндометриозом и 153 женщины – без данной патологии. Пациентки были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия проявлений КС: I группу составили 106 пациенток с эндометриозом и проявлениями КС, II группу – 64 женщины с эндометриозом без симптомов КС, III группу – 83 пациентки без эндометриоза с проявлениями КС, IV группу – 70 женщин без эндометриоза и симптомов КС.

В работе проведен клиничко-статистический анализ данных пациенток и изучена структура, особенности клинического течения КС у женщин с эндометриозом, особенности клинического течения эндометриоза у женщин в перименопаузе, характеристика гормонального гомеостаза. Определены факторы риска развития климактерического синдрома у женщин с эндометриозом и разработана математическая модель его прогнозирования. На основании выявленных особенностей разработаны и обоснованы принципы дифференцированного подхода к лечению женщин с различными степенями тяжести КС у женщин с эндометриозом.

Так, при наличии симптомов КС легкой и средней степени тяжести на фоне эндометриоза доказана целесообразность одновременного применения препаратов антистрессорной и детоксикационной направленности вместе с витаминно-минеральным комплексом, что позволяет повысить эффективность терапии в 2,38 раза по сравнению с приемом препаратов только антистрессорной направленности. Женщинам с тяжелыми проявлениями климактерического синдрома на фоне эндометриоза назначения МГТ в виде комбинации трансдермального эстрогена и внутриматочной системы с левоноргестрелом наряду с применением препаратов антистрессорной направленности позволило почти в два раза превысить эффективность приема только препаратов гормональной терапии, что свидетельствует о более быстром темпе устранения симптомов

климактерического синдрома при использовании разработанного лечебного комплекса.

Ключевые слова: эндометриоз, климактерический синдром, клиническое течение, суммарный менопаузальный индекс, качество жизни, прогнозирование, гормональный гомеостаз, лечение.

SUMMARY

Kovalenko N.V. Peculiarities of clinics, diagnostics and treatment of Climacteric syndrome of women with endometriosis. – Manuscript.

Dissertation for a scientific degree of the candidate of medical sciences, specialty 14.01.01 “Obstetrics and gynaecology”. – SI “O.M. Lukyanova Institute of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology of the NAMS of Ukraine”, Kyiv, 2019.

The work aims to increase the effectiveness of treatment of Climacteric syndrome of women with endometriosis by developing differentiated measures for its correction, prevention of early development, and improving the quality of life of this contingent of women.

To identify the frequency of climacteric syndrome patients with endometriosis, a prospective survey (from 2004) of 1055 late-reproductive and premenopausal women aged 39 to 55 years was conducted, including 520 patients with endometriosis (main group) and 535 – without endometriosis (comparison group). At the next stage of the study, 323 women aged 39 to 55 years were examined, of which 170 patients with endometriosis and 153 women – without this pathology. Subsequently, the patients were divided into groups depending on the presence or absence of Climacteric syndrome (CS): I group consisted of 106 patients with endometriosis and CS, IInd group – 64 women with endometriosis without symptoms of CS, III^d group – 83 patients without endometriosis with appearance of CS, IVth group – 70 women without endometriosis and symptoms of CS.

In this work a clinical and statistical analysis of patients' data was performed, the structure, peculiarities of clinical appearance of CS of women with endometriosis and the peculiarities of the clinical course of endometriosis of women with perimenopause, as well as the characteristics of hormone homeostasis were studied.

The risk factors for the development of severe forms of CS in women with endometriosis were determined and a mathematical model for its prediction was developed.

Based on the revealed features, the principles of a differentiated approach to the treatment of women with different degrees of severity of climacteric syndrome of women with endometriosis have been developed and substantiated. Thus, in the presence of symptoms of CS of light and medium severity in the context of endometriosis, the expediency of simultaneous use of antistress and detoxification drugs together with the vitamin and mineral complex, which increases the effectiveness of therapy in 2,38 times compared with the administration of drugs only anti-strains orientation proved. Women with severe manifestations of CS on the background of endometriosis, the prescription of MGT in the form of a combination of transdermal estrogen and intrauterine system with levonorgestrel along with the use of antistress drugs, allows almost twice the effectiveness of taking hormone therapy, which indicates a faster rate of elimination of CS symptoms when using developed medical complex.

Key words: endometriosis, climacteric syndrome, clinical flow, total menopausal index, quality of life of women, prognosis, hormonal homeostasis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	– артеріальний тиск
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ІПП	– інтегральний показник патології
Е	– естрадіол
КС	– клімактеричний синдром
К	– коефіцієнт ефективності
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
МГТ	– менопаузальна гормональна терапія
МІІ	– менопаузальний індекс Купермана
МРТ	– магніторезонансна томографія
П	– прогестерон
ПМС	– передменструальний синдром
ПРЛ	– пролактин
СМІ	– сумарний індекс менопаузи
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт