

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КОВАЛЕНКО НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 618.173-092-036-08:618.14-002

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

14.01.01 – Акушерство та гінекологія

Медичні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії)

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

\_\_\_\_\_ Н.В. Коваленко

Науковий керівник Захаренко Наталія Феофанівна, доктор медичних наук

Київ – 2019

## АНОТАЦІЯ

*Коваленко Н.В.* Особливості клініки, діагностики та лікування клімактеричного синдрому у жінок з ендометріозом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.01 “Акушерство та гінекологія”. – ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України”, Київ, 2019.

Метою дисертаційної роботи було підвищення ефективності лікування клімактеричного синдрому (КС) в жінок з ендометріозом шляхом розробки диференційованих заходів для його корекції, профілактики раннього розвитку та покращення якості життя даного контингенту жінок.

На початку дослідження для виявлення частоти КС в пацієток 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, у групі порівняння –  $(47,47 \pm 0,44)$ ).

При аналізі досліджуваних груп пацієток КС було виявлено в 357 (68,7 %) осіб основної групи та 257 (48,0 %) – порівняння ( $p < 0,05$ ).

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

Аналіз вікової характеристики пацієток досліджуваних груп показав, що в осіб з ендометріозом прояви КС починалися раніше, ніж у жінок загальної популяції. Середній вік пацієток I групи становив  $(43,47 \pm 2,05)$  років, тоді як у третій групі він складав  $(49,51 \pm 1,3)$  років ( $p < 0,05$ ). 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 в 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 % у I, 28,13 % – II проти показників у III (8,43 %) і IV (4,28 %) групах відповідно ( $p < 0,05$ ).

Кількість 3 або більше штучних абортів також була значно більшою в I і II групах спостереження та становила 43,4 % та 37,5 % відповідно.

Оцінка гінекологічної патології та перенесених гінекологічних операцій в анамнезі виявила, що в жінок з ендометріозом спостерігалось вірогідне підвищення частки порушень менструального циклу, зокрема аномальних маткових кровотеч і дисменореї. У пацієток I та II груп цей показник складав 22,8 % і 28,1 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Загальною для груп з проявами КС й ендометріозом була наявність ПМС, що становила понад 30 % проти 10,0 % у IV групі здорових жінок ( $p < 0,05$ ).

Частка виявлення запальних захворювань геніталій була вірогідно вищою в пацієток I та II груп порівняно з жінками III та IV груп і дорівнювала 44,34 % та 42,19 % проти 12,05 % і 7,14 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

Оцінюючи перенесені оперативні втручання, встановили, що майже кожна друга пацієтка (49,06 %) з проявами КС на тлі ендометріозу перенесла операції з приводу ендометріїдних кіст яєчників.

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

Серед пацієток з проявами КС на тлі ендометріозу була суттєво вищою (70,75 %) частка жінок, зайнятих розумовою працею, питома вага осіб з вищою освітою (87,74 %). Аналіз стресових ситуацій в анамнезі виявив у

жінок з КС найвищий показник рівня довготривалих стресових ситуацій, який відмічали 61,32 % осіб.

Вплив шкідливих чинників виробництва відмічали 58,49 % жінок I групи, 56,25 % – II, 51,81 % – III, тоді як у IV групі цей показник склав 11,43 % ( $p < 0,05$ ).

Поглиблений аналіз за групами найбільш характерних скарг, притаманних хворим на ендометріоз, показав, що прояви, як-от больовий синдром і гіперполіменорея, мають тенденцію до згасання з початком КС. Водночас аналіз Мак-Гілловського опитувальника болю продемонстрував, що з настанням клімаксу у хворих на ендометріоз на перше місце виходять психоемоційні розлади.

Гіперполіменорея, що характерна для пацієток з ендометріозом (68,75 %), з дебютом клімактеричних розладів зменшувалася (53,77 %) на тлі зростання проявів дизуричних розладів (27,36 %), хронічної втоми (82,08 %), депресії (61,32 %).

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

Виявлено, що в пременопаузі найвищий показник питомої ваги жінок з важким ступенем вираженості КС спостерігався серед осіб з ендометріозом (47,69 %). У постменопаузі в групах жінок з КС на тлі ендометріозу та без нього відмічалось збільшення важкості клімактеричних розладів, що насамперед характеризувалося істотним зменшенням питомої ваги осіб з легким перебігом КС в обох групах.

У клінічній картині КС в пацієток з ендометріозом за частотою та ступенем важкості досить вираженими були як психоемоційні (МПІ відносно психоемоційних зрушень у 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 становив  $(24,6 \pm 0,59)$  проти  $(12,6 \pm 0,94)$  у жінок III групи ( $p < 0,05$ )). Водночас таку тенденцію спостерігали як у пре-,

так і в постменопаузі. МПІ відносно психоемоційних зрушень у постменопаузі в жінок I групи складав ( $17,3 \pm 0,47$ ) проти ( $13,8 \pm 0,77$ ) у III групі ( $p < 0,05$ ); МПІ відносно вегетосудинних зрушень у постменопаузі становив ( $27,4 \pm 3,7$ ) проти ( $18,6 \pm 2,9$ ) у III групі ( $p < 0,05$ ).

Аналіз варіабельності серцевого ритму (BCP) показав виснаження вегетативної регуляції в пацієток з клімаксом та ендометріозом, що характеризувалося зниженням загальної потужності спектра BCP (TP), збільшенням потужності симпатичних (LF) хвиль, зменшенням потужності парасимпатичних (HF) хвиль, абсолютною симпатикотонією ( $LF/HF > 1$ ) і помірним гуморально-метаболічним впливом (VLF).

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 %), і здорових жінок, серед яких переважали гармонічні особистості (58,57 %).

Найвищі рівні особистісної (( $77,42 \pm 2,1$ ) балів) і реактивної (( $63,62 \pm 3,24$ ) балів) тривожності виявили в пацієток з КС на тлі ендометріозу.

Після аналізу рівня суб'єктивної самооцінки за методикою Дембо-Рубінштейн було встановлено, що в пацієток з КС на тлі ендометріозу середні показники щодо задоволення життям ( $23,51 \pm 2,4$ ), настрою ( $13,54 \pm 1,85$ ), оптимізму відносно майбутнього ( $7,48 \pm 2,93$ ), впевненості в собі ( $23,14 \pm 3,6$ ) були найнижчими. Водночас у них було відзначено високий показник тривоги ( $59,73 \pm 3,02$ ). При аналізі шкали здоров'я відмітили, що пацієтки з високою самооцінкою пред'являли менше скарг, незважаючи на наявність об'єктивно виражених фонових захворювань. Вищевказане підтверджували результати оцінки якості життя за шкалою SF-36.

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 ( $11,1 \pm 4,9$ ) МО/л і ( $10,5 \pm 3,4$ ) МО/л

відповідно ( $p > 0,05$ ). У пременопаузальному періоді прогресивно зростаюча в усіх групах секреція ФСГ та ЛГ була найвищою в групі осіб з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу ( $(34,1 \pm 9,01)$  МО/л і  $(26,4 \pm 6,63)$  МО/л відповідно).

Аналіз секреції пролактину в обстежених групах жінок показав достовірно вищий за рівень контролю показник, який незначно виходив за межу референтних лабораторних нормативів (25 нг/мл) і складав  $(27,1 \pm 5,83)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). У пре- та постменопаузі була виявлена тенденція до зниження його концентрації в усіх досліджуваних групах. При аналізі залежності ступеня вираженості КС від концентрації пролактину кореляційних залежностей виявлено не було.

Концентрація стрес-асоційованого гормону кортизолу в пацієток Іа групи була найвищою та становила  $(605,0 \pm 32,17)$  нмоль/л. 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 Іб групі рівень середньої концентрації кортизолу склав  $(728,19 \pm 43,17)$  нмоль/л, у ІІа –  $(708 \pm 51,99)$  нмоль/л проти  $(590,85 \pm 52,48)$  нмоль/л у ІІб та  $(420 \pm 32,42)$  нмоль/л у ІVб групах ( $p < 0,05$ ).

При оцінці ступеня вираженості клінічних проявів КС та показників рівня кортизолу в жінок Іб і ІІа груп була виявлена позитивна кореляційна залежність ( $r = 0,7$ ) індексу Купермана від концентрації рівня кортизолу.

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

Виходячи з виявлених особливостей клінічного перебігу КС в пацієток з ендометріозом і проявів ендометріозу в перименопаузі, було розроблено й апробовано алгоритм диференційованого лікування КС

залежно від ступеня його вираженості.

Для жінок з проявами КС легкого та середнього ступенів важкості з ендометріозом в анамнезі було розроблено схему лікування без використання МГТ. Пацієнтки з легким і середнім ступенями вираженості вегето-судинних і психопатологічних проявів КС на тлі ендометріозу були розподілені на дві підгрупи: 1а склали 30 осіб, які отримували препарати антистресорної спрямованості для терапії клімактеричних розладів (фенібут, мебікар); до 1б входили 30 жінок, які одержували комплекс негормональної терапії (фенібут, мебікар, вітамінно-мінеральний комплекс і глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію).

За наявності симптомів КС легкого та середнього ступенів важкості на тлі ендометріозу була доведена доцільність одночасного застосування препаратів антистресорної та детоксикаційної спрямованості разом з вітамінно-мінеральним комплексом, що дозволяє підвищити ефективність терапії в 2,38 разів порівняно з прийомом препаратів тільки антистресорної спрямованості.

Пацієнткам 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 пацієнток, яким були призначені фенібут і мебікар на тлі застосування МГТ.

У жінок, які застосовували МГТ в поєднанні з препаратами антистресорної спрямованості, клінічна ефективність суттєво перевищувала аналогічну в групі пацієнток, які отримували виключно МГТ, вже через 2 місяці спостереження ( $K_1=2,68$ ;  $K_2=1,62$ ). Загальна ефективність комбінованої схеми лікування виявилася в 1,41 разів вищою порівняно з застосуванням тільки МГТ.

Оцінка якості життя до та після лікування виявила значне покращення, яке відображалось в підвищенні її чисельних еквівалентів, що клінічно

проявлялося в зниженні фізичних обмежень життєдіяльності, емоційних проблем і підвищенні фізичної активності, психічного здоров'я, життєздатності, соціальної активності та загального сприйняття здоров'я.

Протягом усього періоду спостереження не було виявлено жодного випадку клінічних проявів, які б свідчили про рецидив 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 і шкідливих звичок, зокрема тютюнопаління, проявів ПМС, перенесені гінекологічні операції в анамнезі, зокрема з приводу ендометріодних кіст яєчників, а також значна соматична обтяженість анамнезу з переважанням патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та супутньої дисгормональної патології молочних і щитоподібної залоз.

Розроблені алгоритм і математична модель прогнозування ризику розвитку КС на тлі ендометріозу мають високу інформативність і можуть широко застосовуватися в клінічній практиці.

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.

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

## SUMMARY

*Kovalenko N.V.* Specifics of clinical findings, diagnosing and treating climacteric syndrome in women with endometriosis. – Qualifying scientific work



on the rights of manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (PhD) in specialty 14.01.01 “Obstetrics and Gynecology”. – SI “Academician O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine”, Kyiv, 2019.

The purpose of this thesis was improving efficiency of treating climacteric syndrome in women with endometriosis though developing differentiated measures aimed the syndrome correction, prevention of its early development and at improvement of the life quality among the women of this category.

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). Comparison group were compared in terms of age (the average age in the principal group was  $(43,2 \pm 0,46)$  years, in the comparison group –  $(47,47 \pm 0,44)$  years).

When analyzing the patients study groups, the climacteric syndrome was unveiled in 357 (68,7 %) patients of the principal group and in 257 (48,0 %) patients of the comparison group ( $p < 0,05$ ).

To solve the set tasks, at the subsequent stage of the study, 323 women 39 to 55 years old were examined, of which – 170 patients with endometriosis and 153 women without such pathology. Further on, the patients were allocated to the groups subject to existence or absence of the climacteric syndrome (the CS) manifests: The group I comprised 106 patients with endometriosis and manifests of the KS, the group II comprised 64 women with endometriosis and without symptoms of the KS, the group III comprised 83 patients without endometriosis and with manifests of the KS, the group IV comprised 70 women without endometriosis and without symptoms of the CS.

The analysis of the women age criterion within the study groups showed that women with endometriosis face manifests of the climacteric syndrome earlier than

the women of general population. Thus, the average age of women forming the group I constituted ( $43,47 \pm 2,05$ ) years, while in the third group the average age was ( $49,51 \pm 1,3$ ) years ( $p < 0,05$  in all the events).

Studying the gynecological anamnesis we pointed out that the women with endometriosis reported early start of (9-11 years), being reliably higher than the same in the comparison groups. Thus, in patients of the group I and II, early menarche was recorded in 54,72 % and 48,44 % cases respectively ( $p < 0,05$ ).

Studying the obstetrical history in women of the study groups, we pointed out that the share of those who had given no birth among the patients with endometriosis was much higher and constituted 29,25 % in the Group I and 28,13 % in the Group II.

Evaluation of the gynecological pathology and the withstand gynecological surgeries according to the anamnesis showed that women with endometriosis were subject to reliable increase of the menstrual cycle disorders, including the abnormal uterine bleedings and dismenoria. Thus, in patients of the group I and II, this value constituted 22,8 % and 28,1 % respectively. However, the premenstrual syndrome was the common feature for the group with manifests of the KS and the endometriosis. Thus, the premenstrual syndrome was reported in 39,62 % women of the group I, against 10,0 % in the group IV ( $p < 0,05$ ).

The share of discovered inflammatory diseases of genital organs was reliably higher in the patients of the group I and II as compared to women of the of the control group IV, constituting 44,34 % and 39,06 % respectively.

Evaluating the undertaken surgical interventions, the major share thereof was reported by women with the CS associated with endometriosis (the group I – 49,06 %;  $p < 0,05$ ).

Having analyzed the structure of somatic pathology, it was found that patients with climacteric disorders in the context of endometriosis most often pointed to diseases of the gastrointestinal tract (34,91 %), allergic diseases (31,13 %), concomitant dyshormonal pathology of milk and thyroid glands (54,72 % and 33,0 % respectively).

The analysis of the social, environmental, medical and biological factors showed that the share of the patients doing mental work and the share of women having high education (87,74 %). The analysis of the stress situations according to the anamnesis showed that women with the KS experienced the highest level of long lasting stress situations, reported in 61,32 % of women).

Impact of the harmful production factors (pesticides, chemical substances, insecticides was reported by 58,49 % women of the group I, 56,25 % women of the group II, 51,81 % women of the group III, against 11,43 % in the group IV ( $p < 0,05$ ).

The in-depth analysis by the groups of then most common complaints inherent to people suffering from endometriosis, including the pain syndrome and hyperpolymenorrhea, showed that they tend to extinct at the dawn of the CS. However, the analysis of McGill Pain Questionnaire showed the leading role gained by the psychoemotional disorders once the people suffering from endometriosis experience climax.

According to our data, there is reduction of hyperpolymenorrhea, being inherent to the patients with endometriosis with debut of climacteric disorders. Moreover, the women with early climacteric disorders and the endometriosis reported reduction of the menstruation duration and the cycle extension.

Analyzing the share of the CS different manifestation degree against the values of the aggregate menopausal index under the MRS scale for the groups of women suffering from the CS, we found out that during the premenopause, the highest value of the share of women with heavy degree of the CS manifestation remained among the women of the first group – 47,69 %. In the clinical picture of CS in patients with endometriosis, the frequency and severity of expression were quite pronounced as psycho-emotional (MPI in relation to psycho-emotional changes in premenopausal was  $(11,75 \pm 0,86)$  versus  $(8,2 \pm 0,41)$  in women of the third group ( $p < 0,05$ )) and vegetosulmonary shifts (MPI for vegetative vascular changes was  $(24,6 \pm 0,59)$  versus  $(12,6 \pm 0,94)$  in women of group III ( $p < 0,05$ )). However, this tendency was observed in the pre-, and in postmenopausal (MPI

with regard to psycho-emotional changes in postmenopausal women in Group I was ( $17,3 \pm 0,47$ ) versus ( $13,8 \pm 0,77$ ) in group III ( $p < 0,05$ ), MPI in relation vascular changes in postmenopausal women constituted ( $27,4 \pm 3,7$ ) vs ( $18,6 \pm 2,9$ ) in the third group ( $p < 0,05$ ).

The analysis of cardiac rhythm variability revealed depletion of autonomic regulation in patients with climacteric and endometriosis, characterized by a decrease in the total power of the heart rhythm variability (TP) spectrum, an increase in the power of the sympathetic (LF) waves by decreasing the power of parasympathetic (HF) waves, absolute sympathicotonia ( $LF/HF > 1$ ) and moderate humoral and metabolic action (VLF).

It was found that CS in the context of endometriosis was more common in women with an emphasis on sensitivist type (65,09 %), in contrast to persons with CS without endometriosis, which was characterized by accentuation of personality according to the hysteroid type (33,73 %), and healthy women, among whom the harmonious person prevailed (58,57 %). Having analyzed the obtained data, the highest levels of personality ( $(77,42 \pm 2,1)$  points) and reactive anxiety ( $(63,62 \pm 3,24)$  ball) were found in patients with CS against endometriosis.

Having analyzed the subjective self-rating level using the Dembo-Rubinstein method it was pointed out that the patients with the climacteric syndrome associated with endometriosis the average values of relative satisfaction with the life ( $23,51 \pm 2,4$ ), the mood ( $13,54 \pm 1,85$ ), the optimism for the future ( $7,48 \pm 2,93$ ), self-confidence ( $23,14 \pm 3,6$ ) were the lowest. However, they showed high score of anxiety – ( $59,73 \pm 3,02$ ). When analyzing the health scale we pointed out that the patients with high self-rating level raised fewer complaints, despite availability of the objectively manifest background diseases.

The results of the life quality under SF-36 scale are evidenced with the foregoing.

After analyzing the results of studies of hormonal homeostasis, a more marked increase in the levels of gonadotropic hormones (FSH and LH) and cortisol was observed against the background of reduced concentrations of sex steroid

hormones and the state of relative hyperandrogenicity compared with patients with CS without endometriosis. In women with endometriosis and menopausal disorders in the late reproductive age, FSH and LH levels were more than 20 IU/L, whereas in the control group they were equal to  $(11,1 \pm 4,9)$  IU/L FSH and  $(10,5 \pm 3,4)$  IU/L LH respectively ( $p > 0,05$ ). In the premenopausal period, FSH and LH secretion was progressively increasing in all groups in the group of people with climacteric disorders in the background of endometriosis and was  $(34,1 \pm 9,01)$  IU/L – FSH,  $(26,4 \pm 6,63)$  IU/L – LH.

Analysis of the prolactin hormone secretion in the examined groups of women showed reliably higher level than that in the control group, slightly falling beyond the reference laboratory standard rates (25 ng/ml) and constituted  $(27,1 \pm 5,83)$  ng/ml ( $p < 0,05$ ). During the premenopausal period and the postmenopausal period the trend to reduce the hormone concentration was recorded in all the study groups. When analyzing dependence of the CS manifestation degree on the prolactin hormone concentration, no correlation dependences were detected.

The concentration of the stress-associated cortisol hormone in patients of Group I was the highest and was  $(605,0 \pm 32,17)$  nmol/l. In premenopausal, a tendency to increase the levels of this indicator in all studied groups was noted. At the same time, in patients with climacteric disorders, against and without endometriosis cortisol levels were significantly higher than those in groups without menopausal disorders. Thus, in the Ib group, the mean cortisol concentration level was  $(728,19 \pm 43,17)$  nmol/l, IIIa –  $(708 \pm 51,99)$  nmol/l against  $(590,85 \pm 52,48)$  nmol/l in IIb,  $(420 \pm 32,42)$  nmol/l – IVb ( $p < 0,05$ ).

When evaluating the manifestation degree of the climacteric syndrome's manifests and the cortisone level values in women of the groups Ib and IIIb, we unveiled the positive correlation dependence of the Kuperman index on the concentration of cortisone level.

During the premenopause we recorded increase of the cortisone levels both in the patients with endometriosis and without the same.

The diagnostic value of CA-125 was also proven, the latter being a marker of the proliferative activities along with endometriosis and may be an indicator of the diseases acute condition when using, where necessary, the MGT medicines for treating the grave forms of the climacteric syndrome in women with endometriosis.

In terms of the unveiled specifics of the CS progress in women with endometriosis and specifics of the endometriosis progress during the perimenopause, the author developed and tested the CS differential treatment algorithm, subject to the manifestation degree thereof.

For the women with the CS manifests of the light and medial severity degree, having endometriosis in the anamneses, we have developed the treatment pattern without use of the MGT. The patients with the light and medial manifestation degree of the CS vegetovascular and psychopathological manifests as associated with the endometriosis were subdivided into two subgroups: The first subgroup 1a comprised 30 patients treated with anti-strees medication for climacteric disorders therapy (fenibut, mebikar). The women of subgroup 1b were treated with non-hormonal therapy complex (fenibut, mebikar, the vitamin and mineral complex, and glutamyl-cysteinyl-disodium).

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 use of only anti-strains medication proved.

Women with severe manifestations of CS on the background of endometriosis in pre-menopause, the prescription of MGT in the form of a combination of transdermal estrogen and intrauterine system with levonorgestrel. Using the randomization method, the women were subdivided into 2 subgroups: the subgroup 2a comprised 30 women, who subject to the foregoing benefits were treated with MGT, the subgroup 2b comprised 30 patients, who were treated with fenibut and mebikar on the backgournd of usage of MGT.

In women, treated with the MGT in combination with the anti-stress

medication the clinical effectiveness was significantly higher than in the analogue group of women, treated with MGT only within 1 month of observation ( $K_1=2,68$ ;  $K_2=1,62$ ). The overall efficiency of the combined scheme of treatment turned to be 1,41 times higher in comparison with the usage of the MGT only.

The life quality evaluation before and after treatment unveiled essential improvement expressed in increase of the quantitative equivalents, clinically expressed in reduction of the life activities' physical restrictions, emotional problems and improvement of physical activeness, mental health, life activities, social activities and the general health perception.

During the entire examination period we have detected no cases of the clinical manifests evidencing the endometriosis recurrence.

Following the data processing of the step-by-step discriminative analysis 9 principle factors were defined that the most significant risk factors of developing the CS in women with endometriosis: existence of the psychoemotional and intellectual overload, the long-lasting stress situations, and the sensitive type of the personality accentuation, existence of the harmful production factors and the bad habits, namely tobacco smoking, availability of the premenstrual syndrome manifests, the gynecological diseases withstood according to the anamnesis, namely concerned with ovarian endometrioid cysts, as well as material somatic burden in the anamnesis with prevailing pathology of the gastrointestinal tract, as well as the concomitant dishormonal pathology of the mammary and thyroid glands.

The developed algorithm and the mathematical model of forecasting the severe forms of endometriosis are highly informative and may be applied in the clinical practice.

The thesis presents the concept of the climacteric syndrome development in women with endometriosis.

It was proven that the climacteric syndrome is a psycho-emotional and vegetative attack, when associated with endometriosis along, materially affecting the physical and mental health condition of a woman, reducing her social

activeness, much more than the disease development on its own.

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

### Список публікацій здобувача

1. Коваленко НВ. Особливості клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. Клініко-соціальна характеристика. Репродукт. ендокринологія. 2018;(3):56-60.
2. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Татарчук ТФ. Особливості лікування клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. Репродукт. ендокринологія. 2016;(3):60-4.
3. Захаренко НФ, Татарчук ТФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Прогнозування виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи. Здоровье женщины. 2018;(4):78-82.
4. Захаренко НФ, Татарчук ТФ, Коваленко НВ. Роль оксидативного стресу в генезі ендометріозу. Репродуктив. ендокринологія. 2014;(4):13-6.
5. Захаренко НФ, Ковбасий ВП, Коваленко НВ. Характеристика психологических типов личности при доброкачественных гиперпролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины. Здоровье женщины. 2010;(2):133-6.
6. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Маноляк ІП. Порушення системи детоксикації в генезі ендометріозу. Можливі шляхи корекції. Одес. мед. журн. 2018;(2):55-9.
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, клініч. імунології та мед. генетики: зб. наук. пр. Київ; Луганськ; 2010;(19). с. 52-60.
8. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ковбасий ВП. Роль препаратів



кальція и вітаміна D в профілактике постменопаузального розвитку остеопороза у пацієнок с ендометріозом. Репродукт. ендокринологія. 2015;(2):70-6.

9. Захаренко НФ, Коваленко НВ. Негормональна корекція проявів клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом. Здоров'я України. 2016;(20):50-2.

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.

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.

12. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Можливі шляхи корекції тяжких форм клімактеричного синдрому у жінок на тлі ендометріозу. Здоровье женщины. 2018;(6):96-101.

13. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Маноляк ИП. Клинические особенности течения эндометриоза у женщин в перименопаузе. Georgian Medical News. 2018;(10):26-9.

14. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Особливості гормонального гомеостазу в пацієнок із клімаксом на тлі ендометріозу. Репродукт. ендокринологія. 2018;(4):34-8.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛІКУВАННЯ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	28
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-СОЦІАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК	60
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЕНДОМЕТРІОЗУ В ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗІ	80
РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ	91
5.1. Особливості психопатологічних і вегето-судинних проявів клімактеричного синдрому	91
5.2. Функціональний стан вегетативної нервової системи	109
РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ЖІНОК З КЛІМАКТЕРИЧНИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ ЕНДОМЕТРІОЗУ	122
РОЗДІЛ 7. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ВАЖКИХ ФОРМ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ	133
РОЗДІЛ 8. ЛІКУВАННЯ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ	142
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	174
ВИСНОВКИ	185
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	188
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	190
Додаток А	215



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ  
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

АМо	амплітуда моди
АТ	артеріальний тиск
ВАШ	візуально-аналогова шкала
ВІ	вегетативний індекс
ВМС	внутрішньоматкова система
ВНС	вегетативна нервова система
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПР	вегетативний показник ритму
ВР	варіаційний розмах
ВСД	вегето-судинна дистонія
ВСР	варіабельність серцевого ритму
ВТ	вегетативний тонус
ГАМК	γ-аміномасляна кислота
ГнРГ	гонадотропін-релізінг-гормон
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ІН	індекс напруги
ІПП	інтегральний показник патології
К	коефіцієнт ефективності
КС	клімактеричний синдром
ЛГ	лютеїнізуючий гормон
ЛРК	лімбіко-ретикулярний комплекс
МГТ	менопаузальна гормональна терапія
МПІ	менопаузальний індекс Купермана
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НВ	нейровегетативний
ПЕ	психоемоційний
ПМС	передменструальний синдром

ПРЛ	пролактин
СМІ	сумарний індекс менопаузи
СП	ступінь поліпшення
УЗД	ультразвукове дослідження
ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
ЧСС	частота серцевих скорочень
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
HF	High Frequency
LF	Low Frequency
MRS	Menopause Rating Scale
TP	Total Power
VLF	Very Low Frequency

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Нині економічно розвинуті країни стоять перед серйозною соціальною та медичною проблемою – інверсією вікової піраміди. [120,132]

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. [120,201] 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). [25,121]

Для пацієнок з ендометріозом, питома вага якого серед жінок перименопаузального віку складає близько 50 %, проблема КС є особливо актуальною. [163,174,192] 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. [23,65,174,239]

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”, і 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 пацієток 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 персоніфіковану систему прогнозування ризику розвитку клімактеричного синдрому в пацієток з ендометріозом шляхом створення математичної моделі прогнозування.

6. Розробити та патогенетично обґрунтувати алгоритм диференційованого підходу до методів профілактики та тактики лікування

клімактеричного синдрому в пацієток 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 запускам 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 іновацій” (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, 6 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.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛІКУВАННЯ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Нині економічно розвинуті країни стоять перед серйозною соціальною та медичною проблемою – інверсією вікової піраміди. [120,132] 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. [120,201] Зростання кількості жінок старшої вікової групи, з одного боку, пов'язане зі збільшенням тривалості життя, з іншого – раннім настанням менопаузи. 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 КС – складного симптомокомплексу переважно вегетосудинних і психоемоційних розладів. [25,121]

За даними різних авторів частота КС коливається від 25 до 90 %. [13,20,40,41,74,108,121,141,189,201,235] Можливо, такі коливання пов'язані з популяційними особливостями жіночого населення, різною методологією досліджень і відсутністю чітких критеріїв диференціальної діагностики фізіологічного та патологічного клімактеричного періоду.

Враховуючи те, що перименопаузальний вік зазвичай є віком найбільшої соціальної активності жінки, яка може віддати суспільству накопичений життєвий досвід, особливого медико-соціального значення набувають аспекти, що визначають якість її життя в цей період, адже відомо, що тяжкі прояви клімактеричних розладів у даному віці знижують ступінь працездатності жінки, її професійні й інтелектуальні можливості. [106,120,186,189]

Особливості перебігу клімактеричного періоду суттєво визначаються

резервними функціональними можливостями організму в момент цього фізіологічного періоду життя жінки. [12]

Результатом фізіологічної активності багатьох функціональних регуляторних систем виступають гомеостаз і гомеокінез, тобто динамічна стабільність складу внутрішнього середовища та показників діяльності різних систем організму в спокої та при різних видах фізичної, інтелектуальної й емоціональної діяльності людини. [9] Стан здоров'я або хвороби визначається наступними компонентами: адаптаційними можливостями, сталістю гомеостазу й адаптивністю гомеокінезу. Ці два компоненти взаємопов'язані, оскільки збереження гомеостазу й адекватність гомеокінезу є метою та суттю пристосувальних механізмів. У 2000 р. Р.М. Баєвський запропонував класифікацію функціональних станів організму на підставі уявлень про гомеостаз та адаптацію. Згідно з даною класифікацією, стан фізіологічної норми характеризується задовільною адаптацією та достатніми функціональними можливостями організму за умови мінімального напруження регуляторних систем. Донозологічний стан – це стан, при якому для підтримки рівноваги організму з оточуючим середовищем необхідна мобілізація функціональних ресурсів, що вимагає напруження регуляторних систем (функціональні можливості організму в стані спокою незмінні, здатність адаптуватися до навантажень знижена). Преморбідний стан або стан незадовільної адаптації характеризується зменшенням функціональних можливостей організму з перевагою неспецифічних змін з боку деяких органів та систем (гомеостаз збережений за рахунок включення додаткових компенсаторних механізмів). Зрив адаптації або стан виснаження регуляторних систем супроводжується різким зниженням функціональних можливостей організму в зв'язку з порушенням механізмів компенсації (дисбаланс гомеостазу, спостерігаються специфічні патологічні зміни на органо-системному рівні). [12]

Літературні дані вказують на складний і багатофакторний патогенез КС, виникнення якого, можливо, пов'язане з порушенням адаптаційних

механізмів і метаболічної рівноваги в період вікової перебудови нейроендокринної системи на тлі прогресуючого згасання функції яєчників, його вираженість залежить від преморбідного тла. [7,12,14,20,32]

Для пацієток з ендометріозом проблема КС, що супроводжується розладами в нейровегетативній, психоемоційній та обмінно-ендокринній сфері, є надзвичайно актуальною. [174,192,163] Менопауза в таких жінок може починатися раніше, ніж у загальній популяції, що пов'язане зі зниженням оваріального резерву внаслідок частих оперативних втручань на репродуктивних органах, а процеси дезадаптації нейроциркулярної регуляції можуть спостерігатися ще в репродуктивному віці. [23,65,174,239]

Обґрунтованість підходу до ендометріозу з позицій “хвороб адаптації”, що розвиваються в результаті впливу на організм різноманітних шкідливих чинників, підтверджена низкою авторів. [1,3,39,51,72,91,97,116,149,163] Психотравмуючі фактори, що накладаються на низьку стійкість до стресу, сприяють формуванню невротичної дезадаптації та напруження нейрогуморальних систем регуляції, що викликають розвиток захворювання. [54,98,113,149,198] Саме астения та пов'язані з нею нейрометаболічні порушення переважно формують фундамент подальших функціональних змін у діяльності мозку, що призводить до розвитку клімактеричних розладів. [12,67,121,126] До того ж, у пацієток з ендометріозом часті ановуляторні цикли, персистенція фолікулів і підвищення гонадотропних гормонів на тлі психоемоційних розладів створюють передумови для розвитку КС в період перименопаузи. [23,33,54] Для того, щоб забезпечити адекватну терапію КС у хворих з ендометріозом, необхідно добре розуміти особливості патогенезу та перебігу ендометріозу, що є тяжким преморбідним тлом і створює умови для виникнення ранніх клімактеричних розладів, та конкретні механізми дезадаптаційних процесів у центральній нервовій системі в періоді клімактерію. Дослідження стану адаптації необхідні для правильного розуміння змін, що відбуваються в клімактеричному періоді, особливо за умови розвитку КС на тлі ендометріозу, що, можливо, відкриє нові

перспективи в корекції та терапії клінічних проявів патологічного клімаксу.

Ендометріоз – це генетично, імунологічно обумовлене гормонозалежне захворювання, що характеризується гетеротопічним доброякісним розростанням тканин, подібних до ендометрію за своїми морфологічними та функціональними властивостями, за його межами. [4,5,65,68,121,148,175,199] Дотепер доводиться констатувати факт, що патогенез ендометріозу остаточно не визначений, об'єднує генетичні та багаточисельні негенетичні чинники, що дозволяє визначити це захворювання як мультифакторне. [3,8,15,51,116,182,208] У наукових джерелах описані дослідження, що стосуються епідеміології, генетики, молекулярної біології, гормональних та імунологічних порушень за наявності ендометріозу, що мають багато спільного. [36,84,90,93,118,125,142,143,163,167]

Усього у світі на ендометріоз страждають більше 176 млн жінок, з них у Європі – понад 16 млн. [162,164,191,227,194] У структурі гінекологічних захворювань ця патологія займає третє місце після запальних захворювань геніталій і лейоміоми матки. [47,214,247] Незважаючи на існуючий стереотип асоціації ендометріозу з репродуктивним віком, відсоток даної патології в перименопаузальному періоді діагностується в 50 % випадків. [174,179,192,204]

Доведено, що естрогени мають провідне значення в патогенезі ендометріозу. [1,2,15,20,23,153,231] Відомі три джерела продукції естрогенів у організмі жінок, які страждають на ендометріоз. По-перше, це ендокринна секреція естрадіолу гранульозними клітинами яєчників. [228] До того ж, фізіологічний процес овуляції супроводжується вилиттям фолікулярної рідини з високою концентрацією естрогенів в область малого тазу. [236] По-друге, при ендометріозі підвищується експресія СYP-19 ферменту ароматази, що забезпечує перетворення андростендіону, циркулюючого в кровотоці, на естрон. [147,158,167] А також ферменту  $\beta$ -гіроксиesteroїддегідрогенази II типу, що каталізує продукцію естрадіолу, більш активної форми естрогенів, з естроноу. По-третє, в ендометріюїдних гетеротопіях відбувається локальний

синтез естрогенів. [114,144] Патологічна активація стероїдного каскаду в ендометріюїдних вогнищах здійснюється за участі п'яти білків, що активують 5 ферментних систем (цитохром 450 scc, 3 $\beta$ -гідроксистероїд дегідрогеназа-2, 17-гідроксилаза, 17-20-ліаза и 17 $\beta$ -гідроксистероїд дегідрогеназа типу 1 (17 $\beta$ ГСД-1)). [129,153] Зі свого боку, естрадіол є могутнім індуктором ферменту циклооксигенази-2, що відповідає за синтез простагландину E2 з арахідонової кислоти, що є потужним активатором ароматази. [161,167,242] Вважається, що локальний синтез естрогенів є паракринним механізмом росту й інвазії ендометріюїдних вогнищ незалежно від рівня статевих гормонів. [3,184] Відомий факт, що при ендометріозі спостерігається підвищена експресія рецепторів до естрогенів в органах-мішенях. [119]

Внаслідок цих причин маніфестація ендометріюїдної хвороби переважно припадає на репродуктивний період, проте екстраоваріальна продукція естрогенів (а саме естрону в жировій тканині) може підтримувати перебіг ендометріозу за умови нормального рівня естрогенів у плазмі крові. [153] У постменопаузальному періоді вплив естрогенів виконує провідну роль у патогенезі ендометріозу. [167,239] Низка авторів демонструють значення поліморфізму генів, що детермінують різні ізоформи цитохрому P450, що беруть участь у біотрансформації естрогенів. [222,243,246,251] Під дією CYP3A4 естрон метаболізується в 16-гідроксиестрон, який у 8 разів активніший за естрадіол, у зв'язку з чим виникає стан відносної гіперестрогенії. Комплексна дія вказаних механізмів є причиною збереження ендометріюїдних вогнищ у жінок після згасання функції яєчників.

Публікації, в яких висвітлюються випадки ендометріозу в пацієток у менопаузі, нечисельні. [66,174,180,193,204]

Згідно з літературними даними, ендометріюїдні вогнища можуть бути виявлені в 2-5 % жінок у клімактерії. [66,179,192,209] Причиною цього є несвоєчасність діагностики ендометріозу ще до настання менопаузи, а також вплив екстраоваріальної продукції естрогенів, особливо в осіб з метаболічним синдромом, як наслідок прийому ЗГТ з метою лікування



клімактеричних розладів. [66,155] Висока частота розвитку ендометріозу в економічно розвинених країнах і результати досліджень на експериментальних моделях дають підставу вважати його екогенетичною хворобою. [162,164,191,194,227] Забруднення зовнішнього середовища призводить до потрапляння великої кількості ксенобіотиків, порушення системи детоксикації організму, результатом чого є надлишкове утворення вільних радикалів з вражаючим впливом на клітинному рівні. [37,178,198]

Система детоксикації організму складається з фаз активації ксенобіотиків, нейтралізації та виведення з організму. У фазі активації ксенобіотиків важливу роль відіграє система цитохрому, нейтралізації – епоксидгідроксилази та трансферази. [37,200]

Часто проміжні сполуки біотрансформації мають більш канцерогенні властивості, ніж первинні. [37] Здатність трансформувати ксенобіотики залежить від наявності поліморфних варіантів генів, що є причиною зниження активності або повної відсутності продукту гена, що в багатьох дослідженнях пов'язують з підвищенням рівня цілої низки захворювань, зокрема ендометріозу. Дані вітчизняних авторів, які займалися вивченням співвідношення активності прооксидантних та антиоксидантних процесів у хворих на ендометріоз, вказують на виснаження антиоксидантних систем у таких осіб внаслідок тривалого перебування в стані хронічного стресу, тобто свідчать про наближення до зриву адаптації. [37,59,84]

Відповідно до сучасної теорії адаптації, провідна роль в адаптивній поведінці організму належить вегетативній нервовій системі (ВНС). [9,16,98,152] Проведені в останні 10-15 років дослідження виявили дисбаланс у роботі ВНС в жінок з ендометріозом у 81,7 % випадків, підтвердили його негативний вплив на якість життя та потенціуючу дію на розвиток психоемоційних розладів. [20,98,135,146] За сучасними уявленнями ендометріоз вважається ендометріюїдною хворобою – системним захворюванням організму, при якому розвиваються поліоргани порушення, що ускладнюють лікування захворювання та досягнення довготривалих

позитивних результатів. [15,51,145,171] Складні симптомокомплекси насамперед характеризуються порушенням менструального циклу, патологічним, перманентно виникаючим больовим синдромом і первинним безпліддям, що істотно впливають на фізичний і психоемоційний стан жінок. [1,4,35,47,49,51,104]

Низка авторів виділяють так званий “ендометріюїдний тип особистості”, для якого характерні емоційна лабільність (дратівливість, плаксивість, неврівноваженість, невротичні реакції, істеричні стани), високий рівень фобічних станів (тривожність, безсоння, помисливість), схильність до депресивних розладів (іпохондрія, похмурість, занурення у хворобу). [33,64,68,77] Психоемоційні розлади стають тлом для соціальних проблем (складнощі в родині, втрата друзів, самоізоляція) та сексуальних порушень. [77,134] Міжнародні дослідження також виявили значний негативний вплив захворювання жінки на її чоловіка/партнера. [156,159]

Доктор Нікі Хадсон [156,159] з Центру досліджень репродукції університету Де Монфор у Лестері, Великобританія вказує: “Дані показують, що ендометріоз вражає різні аспекти якості життя чоловіків, включаючи вплив на секс та інтимні стосунки, планування дітей і їхнє проживання, кар’єру та дохід”; “Чоловіки повідомили, що відчують безпорадність, розчарування, турботу та гнів відносно ендометріозу у свого партнера”. Важкі форми ендометріозу руйнують звичний світ жінки: біль і безпліддя занурюють свідомість у безодню психологічних і емоційних проблем. [33,51,77,214]

Виражена астенизація (фізична та психічна) в межах ендометріозу є дуже актуальною з медичного та медико-соціального погляду та досі недостатньо вивченою проблемою. [50,51,65,77,179,198] Згідно з сучасними уявленнями, саме астеничний синдром у жінок з ендометріозом можна розглядати як патологічно змінену реакцію адаптації нервової системи у відповідь на фізичні та психічні перевантаження, екзо- або ендогенні інтоксикації, що, можливо, сприяє запуску механізмів перенапруги та

виснаження адаптаційного потенціалу, які остаточно реалізуються під дією стресорних змін в організмі, що прогресують з настанням клімаксу. [51,77,98]

Українською мовою слово “клімакс” перекладається з грецької як сходи, тобто це поняття відображає період переходу з одного біологічного стану в інший, з одного вікового періоду в наступний. [120,132] Класифікація періодів життя жінки була розроблена в 2001 р. робочою групою з вивчення етапів старіння репродуктивної системи жінок (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW). [238] Були визначені критерії, за допомогою яких можна виділяти етапи функціонування репродуктивної системи жінок, починаючи з підліткового віку до настання менопаузи та далі – постменопаузи. Згідно з ними (STRAW, 2001 г.) життя дорослої жінки розділене на три періоди: репродуктивний, перехідний (перименопауза) та постменопауза. Перименопаузою називають період від початку перших проявів клімактеричних зрушень, незалежно від їх клінічної характеристики й особливостей менструальної функції, до завершення терміну 12 місяців після настання останньої менструації. Згідно з цією класифікацією, постменопауза – це період, що починається після 12 місяців від останньої менструації та триває до старості. Ці три періоди включають сім етапів, водночас точка відліку – умовна стадія 0 – менопауза. У 2011 р. робоча група експертів STRAW (STRAW +10) переглянула ці критерії з урахуванням нових наукових досягнень, була підтверджена правомірність рекомендацій STRAW, більш точно визначені параметри менструального циклу в пізньому репродуктивному, ранньому та пізньому перехідних періодах, внесені зміни в деякі кількісні показники.

Незважаючи на те, що клімактеричний період є абсолютно фізіологічним, тільки 20 % жінок не відчувають проблем у перименопаузальному віці, а більш ніж у 50 % осіб зниження продукції естрогенів викликає різні розлади. [7,11,20] Високий темп життя, екологічне неблагополуччя та масовий вплив стресогенних факторів, з одного боку,

поряд зі зниженням стресостійкості, – з іншого, призводять до підвищення частоти проявів КС. [82,92,97,121,168,220]

Сама “драматична” перебудова жіночого організму починається за 2 роки до менопаузи та в перші 2 роки постменопаузи. [18,41,70,73,75,106] Патогенез психоневрологічних патологічних проявів у рамках КС досить складний і включає нейрометаболічні, нейромедіаторні та судинні порушення, тісно пов’язані між собою в патогенетичному плані. [12,85,121,132] У період ранньої постменопаузи різко знижується концентрація естрадіолу, відповідно, вміст прогестерону не піднімається вище його базального рівня. Секреція фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів у крові зростає в декілька разів, що пов’язують з поступовою втратою функції фолікулярного апарату яєчників, до того вміст ФСГ значно перевищує показник ЛГ. [38,181] Дослідники вважають, що більшу роль в цьому, можливо, відіграє зниження синтезу інгібіну, а не продукції естрадіолу. [41] Низка авторів стверджують, що інгібін і активін мають провідне значення в процесі прискорення виснаження функції яєчників. [121,223] На сьогодні відомі два види інгібіну (А та Б) і три види активіну (А, АБ і Б). Доведений факт, що інгібін чинить негативний зворотний ефект на продукцію ФСГ. Дослідники вважають, що зниження рівня інгібіну Б у фолікуліновій фазі циклу потрібно розцінювати як ранній біохімічний критерій виснаження функції яєчників. [223] Підвищення продукції ФСГ стимулює синтез активіну, який виконує функцію сенситизації рецепторів у клітинах гранульози до ФСГ, що призводить до прискореного росту та розвитку фолікулів, клінічного скорочення проліферативної фази менструального циклу. Отже, відповідно до гіпотези D.M. Robertson, зниження рівня секреції інгібіну яєчниками призводить до підвищення ФСГ, що є причиною виснаження фолікулярного запасу яєчників. За даними деяких авторів, секреція ЛГ не пов’язана з рівнем інгібіну, тому підвищення ЛГ менш виражене та виникає пізніше, ніж ФСГ. [181]

ВНС в умовах ендокринної перебудови та дефіциту статевих стероїдів також зазнає інтенсивного напруження, що обумовлене анатомічною та функціональною близькістю вищих вегетативних центрів, структур психоемоційного реагування та центрів репродуктивної функції. [12,98,99,206] При виснаженні резервних можливостей виникають дизрегуляторні вегетативні порушення надсегментарного церебрального та сегментарного (спірально-периферичного) рівнів, що виступають патогенетичними факторами формування КС. [32,67,69] Нині доведена роль не лише кори головного мозку, а й ретикулярної формації, мигдалевидного комплексу мозку, гіпокампу (так званого лімбіко-ретикулярного комплексу (ЛРК)) в регуляції стресових реакцій. [12,135,198]

ВНС, з одного боку, забезпечує підтримку сталості внутрішнього середовища організму, тобто виконує гомеостатичні функції, з іншого, – пристосування до мінливих умов зовнішнього середовища й енергетичне забезпечення різних форм діяльності. [152] Важливою складовою цієї інтегративної системи виступають ретикулярна формація стовбура головного мозку, гіпоталамус, таламус, мигдалина, гіпокамп, які разом зі з'єднуючою системою створюють низку функціональних систем, найбільш важливою з яких є лімбіко-ретикулярний комплекс (лімбічна система). [154] Естрогенні рецептори виявлені в усіх зонах лімбічної системи. [144,151] Завдяки геномному та позагеномному механізмам естрогени здійснюють нейротрофічну та нейропротекторну дію. [219,222,251] Рецептори до естрогенів переважно розташовані в гіпоталамусі, мигдалеподібному тілі, гіпофізі, рецептори до прогестерону локалізуються в корі головного мозку, гіпоталамусі та гіпокампі. [12,121,170,181] Диференціальний розподіл типів естрогенових рецепторів ( $\alpha$  та  $\beta$ ) в головному мозку, переважно в структурах ЛРК, може забезпечити механізми селективної модуляції фізіологічних реакцій, включених у регуляцію репродуктивної та нерепродуктивної функцій; ЛРК як частина надсегментарного відділу ВНС знаходиться під прямим впливом циркулюючих у крові естрогенних стероїдів. [170,225] Лімбічна система бере

участь у регуляції вегетативних функцій, скерованих на забезпечення найважливіших форм діяльності, наприклад, харчової та сексуальної поведінки, збереження виду, а також механізмів сну, емоцій, пам'яті тощо. [151,160] Гіпоталамус як компонент лімбіко-ретикулярного комплексу здійснює нейроендокринну регуляцію функцій організму, як-от температура тіла, серцево-судинна діяльність, дихальна та репродуктивна системи, залози внутрішньої секреції. На думку групи авторів, менопауза пов'язана зі старінням гіпоталамусу внаслідок підвищення порогу чутливості його нейронів до естрогенів. [12,121,166,170] Деякі дослідники стверджують, що відбуваються вікові зміни в рецепторному апараті, що виявляються зменшенням кількості рецепторів до естрадіолу в органах-мішенях, гіпофізі та гіпоталамусі. [231] З віком знижується кількість рецепторів до гонадотропних гормонів, чим обумовлені понижена чутливість яєчників до власних гіпофізарних стимулів і збільшення частоти ановуляторних циклів. [23,144] Низка авторів висловлюють думку, що вікові зміни гонадотропної функції гіпофізу супроводжуються порушенням транспорту гормонів. [166] Дані багатьох дослідників свідчать, що виснаження яєчників розвивається внаслідок первинного порушення співвідношень і функціональних взаємозв'язків на рівні гіпоталамусу. [12,170] Визначальна роль у гіпоталамічній регуляції тропних функцій гіпофізу належить взаємодії трьох груп біологічно активних речовин: адренергічних сполук, катехолестрогенів, опіоїдних та опіатних пептидів. Нейрони, що продукують ці пептиди, локалізуються в тій самій області гіпоталамуса (аркуатні ядра), де й гонадоліберин-нейрони, та мають функціональний контакт з ними. Катехоламінергічна нейромедіація виступає необхідним компонентом системи стимуляції синтезу та секреції гіпоталамічних факторів (ліберинів). Катехолестрогенам належить особливе значення у функціонуванні гіпоталамуса. Завдяки особливостям своєї структури ці сполуки можуть виступати в якості буферної системи, змінюючи функціональну активність гіпоталамуса, а саме продукцію та секрецію гонадоліберинів. Встановлено,

що в кастрованих самок щурів знижується функція катехоламінових нейронів, підвищується викид норадреналіну, зменшується продукція дофаміну. [170] У зв'язку з цим можна припустити, що зниження секреції естрогенів у період клімактерію призводить до дефіциту катехолестрогенів, що утворюються з них, підвищення “адренергічного” тонуусу гіпоталамуса та збільшення продукції гонадоліберину. Зі свого боку підвищення “адренергічного” тонуусу гіпоталамуса може стати причиною появи вегетативної гіперреактивності в жінок у клімактеричному періоді, навіть при його фізіологічному перебігу. [12,170,181] Е.М. Віхляєва [20] розглядає КС як ускладнення фізіологічного перебігу періоду вікової інволюції репродуктивної системи, що відрізняється від фізіологічного лише ступенем характерних для цього періоду реакцій на дію несприятливих факторів, є індивідуальною реакцією, пов'язаною з особливостями стану організму (соматичного, ендокринного, психічного).

Отже, внаслідок дефіциту естрогенів у постменопаузі, що супроводжується зниженням продукції катехолестрогенів і дофаміну, опіоїдних та опіатних пептидів, створюються умови для підвищення “адренергічного” тонуусу гіпоталамуса та зняття блоку гіпоталамічного індуктора опіатами та опіоїдами, що в результаті проявляється у вигляді гіперпродукції гонадоліберину та гонадотропінів. [12] Низка досліджень продемонстрували, що в процесі старіння нейрохімічні та нейроендокринні медіації, що обумовлюють секрецію гонадотропін-релізінг-гормонів (ГнРГ), стають слабшими та менш синхронізованими. У нейронах, які беруть участь у виробленні ГнРГ, відбуваються зміни біосинтезу, транспорту та вивільнення ГнРГ-декапептиду, що є наслідком морфологічних та ультраструктурних уражень, зв'язаних зі старінням паренхіми головного мозку. [12,181]

Гіпокамп (“серце лімбічної системи”) бере участь у регуляції емоцій, настрою, поведінки, когнітивних функцій. [166,170] Отже, кожна зі структур лімбіко-ретикулярного комплексу забезпечує чисельні функції, необхідні для

реалізації цілеспрямованої адаптивної діяльності. Збалансоване функціонування структур гіпоталамуса та лімбічної системи значно забезпечує стан здоров'я на рівні психічних (сфера емоцій та процеси мислення) та вегетативних (терморегуляція, апетит, артеріальний тиск тощо) процесів. [151,206,234]

З одного боку, менопауза обумовлена комплексною взаємодією оваріальних факторів, з іншого – пригніченням нейроендокринних впливів, викликаних віковими змінами головного мозку, а саме гіпоталамічної області. [12,52,183,219,231] Психосоціальні стимули, якими можуть бути очікування менопаузи, ознаки старіння в поєднанні з генетичними факторами в нових стресових обставинах (зниження рівня статевих гормонів), визначають активність адаптаційних механізмів. [69,78,121,198] Відзначені зміни безпосередньо призводять до погіршення когнітивної функції, порушень у психоемоційній сфері та виникнення вегетативного дисбалансу. [245] Когнітивні порушення передусім виявляються в зниженні пам'яті, розумової працездатності та продуктивності, здатності до планування діяльності, а також швидкості зміни діяльності. [12,202] Особливо стресогенним для жінок є погіршення пам'яті, що нерідко розцінюється ними як початок старечої деменції. [12,52,58,121,224,254] Когнітивні порушення стають не просто одним із симптомів у межах КС, а, відіграючи роль потужного стресогенного чинника, провокують і посилюють існуючий зрив адаптації, тобто стають важливою ланкою патогенезу КС. Розлади психоемоційної сфери в даного контингенту жінок спостерігаються в 78,4 % випадків. [121,119] За даними низки авторів, природне вікове зниження активності холінергічних реакцій на тлі естрогенного дефіциту сприяє розвитку деменції в жінок з вираженим КС. [77,168,219,224]

Отже, клімактеричні розлади, що розвиваються в частини жінок у період інволюції функції яєчників, – це синдром дезінтеграції та дизрегуляції вищих (надсегментарних) вегетативних центрів, що є наслідком неадекватної адаптації до естрогенної недостатності на тлі “старіння” гіпоталамічних



структур. [12,20,168]

Внаслідок різноманітності симптомів класифікація ступеня важкості КС складна. Досі не розроблена уніфікована класифікація, яка б враховувала всі його варіанти. Одна з найбільш поширених класифікацій була запропонована О.М. Вихляєвою, [20] вона ґрунтується на кількості припливів жару. Згідно з нею, при легкій формі спостерігаються до 10 припливів протягом доби, водночас загальний стан і працездатність жінки не порушуються. Синдром середньої важкості характеризується наявністю 10-20 припливів впродовж доби, запамороченням, головним болем, порушенням сну, пам'яті, що значно знижують якість життя жінки та її працездатність. Для важкої форми властиві дуже часті припливи (понад 20 разів на добу) й інші симптоми, що призводять до значного зниження або повної втрати працездатності. Ця класифікація дуже зручна для типового перебігу КС, проте через широкий поліморфізм симптоматики важкість КС не завжди визначається лише кількістю припливів.

Найбільш чітко та зручно ступінь вираженості КС визначається за менопаузальним індексом (МПІ) Купермана в модифікації Уварової та Сметник. [85] Згідно з вказаною методикою, кожний симптом оцінюють за ступенем вираженості від 0 до 3 балів. Потім кількість балів у кожній групі сумують та отримують окремо МПІ щодо вегето-судинних і психопатологічних зрушень. Для нейровегетативних зрушень значення МПІ до 10 балів вказує на відсутність проявів КС, 11-20 – легкий, 21-30 – середній, 31 і більше – важкий ступінь вираженості. При оцінці психоемоційних порушень МПІ, що дорівнює 0, відображає відсутність зрушень, 1-7 балів – легкі, 8-14 – середні, 15 і більше – важкі прояви симптомомокомплексу.

Н.Р. Schneider і співавт. [229] для більш об'єктивної оцінки клімактеричних симптомів запропонували менопаузальну рейтингову шкалу MRS, яка, крім вегето-судинних симптомів, враховує атрофію геніталій, порушення сечовивідної системи, суглобів, м'язів і статевої функції.

Залежно від особливостей клінічних проявів також виділяють 3 основні форми КС: типову (тобто неускладнену), ускладнену й атипову. Типовій формі притаманні суб'єктивні вегето-судинні розлади, як-от “припливи жару” та гіпергідроз. До ускладненої форми відносять випадки синдрому, що розвивається на тлі захворювань серцево-судинної системи, органів травлення (гепатохолецистити, жовчокам'яної хвороби, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки), а також інших екстрагенітальних захворювань (зокрема гіпоталамічного синдрому, цукрового діабету, дисфункції щитовидної залози). Частота ускладнених форм КС складає біля 54 %. [20] При ускладненій формі КС збільшуються частота та важкість вазомоторних симптомів, з'являються скарги на біль і відчуття завмирання в ділянці серця, серцебиття, порушення сну, пам'яті. Крім того, нерідко важкість КС посилюється за рахунок екстрагенітальної патології, проте сам КС ускладнює перебіг останньої: збільшується кількість гіпертонічних кризів (у 51 % хворих), декомпенсується цукровий діабет (у 10 %), частішають приступи жовчокам'яної та сечокам'яної хвороб (31 % і більше).

При атиповому перебігу КС можуть з'являтися симпатoadреналові кризи (59 %), алергічні захворювання, зокрема бронхіальна астма, клімактерична кардіопатія. Клініка може характеризуватися кропивницею, набряком на обличчі, вазомоторним ринітом під впливом різноманітних чинників, непереносністю низки лікарських препаратів, продуктів тощо.

Легкий і менш тривалий перебіг КС зазвичай зустрічається в практично здорових жінок, тоді як у пацієнтів з хронічними соматичними захворюваннями та психосоматичними розладами КС має атиповий і тривалий перебіг. У літературі спостерігається дуже обмежена та неоднозначна інформація про перебіг КС в жінок з ендометріозом.

Найбільш характерним симптомом періоду клімактерію є так звані “припливи”, на них страждають від 50 до 85 % жінок. [172] Приплив – це короткочасний (не більше 5 хв) епізод вазодилатації області обличчя та шиї з рясним потовиділенням. У патогенезі припливу велику роль відіграє зміна

функціонального стану гіпоталамічних структур і вегетативної рівноваги (центри терморегуляції, судинноруховий і центр продукції гонадотропін-рилізінг-гормону, розташовані в безпосередній близькості) внаслідок змін продукції нейротрансмітерів, що беруть участь у процесі терморегуляції.

Деякі автори вважають, що клінічний феномен припливу обумовлений підвищенням активності симпатичної нервової системи, проте його гормональне підґрунтя та психовегетативний патогенез лишаються невідомими. [172] Припливи рідко виникають в осіб, кастрованих у препубертатному віці, або в пацієнтів з первинною недостатністю гонад, але вони спостерігаються після відміни тривалої естрогенотерапії. Отже, вазомоторні симптоми не є наслідком естрогенного дефіциту, а проявом своєрідної “абстиненції” естрогеночутливих нейрональних систем, що тривало знаходилися в умовах високої концентрації статевих гормонів. [85,172]

Останнім часом особливу роль у розвитку припливів відводять раптовому зниженню оптимального збалансованого стану терморегулюючих механізмів, при якому їхня активність мінімальна. [172] Зрушення стану терморегуляції сприймається вищевідзначеними термочутливими елементами як підвищення центральної температури, що, зі свого боку, активує механізми тепловіддачі. На периферії під час продромальної фази припливу підвищується рівень адреналіну в крові, що призводить до прискорення частоти серцебиття на 20 ударів за хв. За півхвилини починається зниження рівня норадреналіну, внаслідок чого відбувається розширення судин шкіри, переважно обличчя та верхньої частини тулуба, підвищення кровообігу в них, що супроводжується почервонінням, збільшенням температури шкіри в цих зонах, підсиленням потовиділення. Показано, що функціонально серотонінові рецептори 1a та 2a відіграють важливу роль у підтримці оптимальної терморегуляції людини. За думкою R.R. Freedman, деяке значення в патогенезі припливів має дефіцитарність серотонінергічної системи мозку, а саме зниження активності серотонінових

рецепторів у гіпоталамусі. Система поліморфного ацетилювання грає велику роль у біотрансформації серотонін- і дофамінергічних сполук, займає важливе місце в пускових механізмах розвитку вищезазначеної симптоматики. [172]

Існує думка, що припливи не мають негативного впливу на здоров'я, а лише знижують якість життя, викликають порушення сну та трудової діяльності. Проте застосування під час припливу комп'ютерної томографії дозволило виявити різке зниження кровообігу в окремих зонах головного мозку, а саме в гіпокампі, який відповідає за механізми пам'яті. [139,224,252]

Наявність припливів у клімактеричному періоді може бути показником стану адаптаційних можливостей організму, особливо терморегуляційної системи. За даними R.R. Freedman, існує “термонеутральна зона”, при досягненні верхньої межі якої включаються механізми тепловіддачі. Нижнім кордоном “термонеутральної зони” є поріг, після якого розвиваються реакції, пов'язані зі збереженням тепла (озноб). Автор висловлює думку, що в жінок з важким перебігом КС “термонеутральна зона” обмежена, саме тому навіть незначне підвищення центральної температури або зміна активності нейротрансмітерних систем призводить до розгортання класичної картини припливу. [172]

Вивченню психовегетативного статусу жінок клімактеричного віку присвячені багато наукових праць, проте більшість з них переважно базуються на суб'єктивних методах дослідження та мають дещо суперечливий характер. [26,67,73,78,100,196,207,218]

Інтегральним об'єктивним показником стану психовегетативної адаптації виступає варіабельність серцевого ритму (ВСР), який знаходиться під впливом нейрорефлекторних і гуморальних механізмів. [95] Незважаючи на зростання інтересу до вивчення ВСР в жінок у клімактеричному періоді, публікації на цю тему нечисельні. У більшості випадків вони присвячені хірургічній менопаузі, а дані про напрямок вегетативних реакцій суперечливі. [48,69,99,160]

Необхідно підкреслити, що більшість досліджень з вивчення стану ВНС як показника адаптації в клімактеричному періоді проводилися в середині минулого століття, лише протягом останніх років через появу сучасних методів дослідження цікавість науковців до цієї проблеми почала зростати, що можна пояснити суперечливістю даних про вегетативний статус під час фізіологічного клімактеричного періоду та спрямованість вегетативних реакцій при КС. [67,69]

В.П. Сметник і співавт. підтвердили відсутність у жінок з КС односпрямованих вегетативних змін, водночас були виявлені 3 типи порушень вегетативного регулювання (гіперсимпатикоадреналовий, гіперсимпатикотонічний і дисфункціональний), які характеризувалися оригінальною клінічною картиною КС.

Проте типових змін вегетативного регулювання в жінок у клімактеричному періоді визначено не було. Необхідно відзначити, що висновки вищевказаних досліджень базувалися лише на даних аналізу частоти серцевих скорочень і дихання, які реєструвалися за допомогою поліфізіографа. [16]

Поява ритмографічних, інтервалографічних, а потім спектрографічних методів дослідження ВСР відкрила нові можливості в оцінці стану вегетативної адаптації. Спектральний аналіз ВСР в жінок після хірургічної менопаузи показав підсилення парасимпатичних впливів, зокрема появу парадоксальної парасимпатичної реакції в пробах на вегетативну реактивність. Н.Е. Зизіною [69] було встановлене домінування парасимпатичного регулювання в осіб з КС у пременопаузі.

Незважаючи на широке застосування методу в інших медичних галузях, робіт з дослідження спектрального аналізу ВСР в жінок з КС на тлі ендометріозу знайти не вдалося.

Загальноприйнятою є думка, що виснаження симпатичного нервового контролю виступає онтобіологічним, характерним для живих організмів, проявом старіння. На тлі одночасно ослаблених симпатичного та

парасимпатичного нервових впливів відбувається перерозподіл вегетативного тонусу з переважанням холінергічних реакцій. У клімактеричному періоді ослаблюються безумовні й умовно-рефлекторні впливи на серцево-судинну та дихальну системи. [16] Проте більшість робіт демонструють перехід регуляції вегетативних функцій з рефлекторного рівня на більш низький (гуморально-метаболический). [67,69] Н.Є. Зизіна [69] констатувала, що на тлі зниження симпатичного та парасимпатичного тонусів підсилення гуморально-метаболических впливів асоційоване з високими показниками маси тіла, артеріального тиску, вмісту в крові атерогенних ліпідів.

Дослідження останніх років, присвячені віковим, гендерним і расовим особливостям вегетативного регулювання, вказують на важливу роль підсилення симпатико-парасимпатичного співвідношення залежно від віку жінки. [98,139] У молодих осіб переважає парасимпатичний тонус, водночас парасимпатико-симпатичне співвідношення значне у фолікулярній фазі менструального циклу, коли рівень естрогенів особливо високий. Саме цим можна пояснити протективний ефект естрогенів на серцево-судинну систему.

Дослідження А. Pines [220], V. Monda [206] підкреслюють позитивний вплив менопаузальної гормональної терапії (МГТ) на симпатико-парасимпатичне відношення та зменшення гуморально-метаболических впливів на функціональний стан жіночого організму. Дискутабельним залишається питання про вплив різних форм МГТ на прояви КС. [17,42,96,120,130,201,212,241] В одних дослідженнях показано, що комбінована терапія естроген-гестагенними препаратами та лікування чистими естрогенами не відрізняються за ефективністю щодо впливу на вегетативну регуляцію. [111,140,165,215] Інші автори демонструють більшу ефективність комбінованої МГТ за рахунок позитивного впливу на вагусну активність. [27,74,244]

Отже, неадекватне вегетативне регулювання, з одного боку, може стати причиною розвитку патологічного клімаксу, з іншого, – маркером важкості

КС. [12,139,196,206,230] Характеристика статусу ВНС стає клінічним критерієм стану механізмів адаптації жінки в клімактеричному періоді, особливо на тлі ендометріозу. Неоднозначність результатів дослідження вегетативного регулювання в жінок у клімактеричному періоді найбільш вірогідно пояснюється відсутністю єдиного, виробленого сучасною вегетологією, методологічного підходу до цієї проблеми.

На сьогодні роботи, спрямовані на дослідження клімактеричних проявів у жінок з ендометріозом, поодинокі та мають неоднозначні судження. [188,249]

Взагалі практичні рекомендації щодо лікування пацієток з ендометріозом у різних країнах досить різноманітні, нині навіть не існує єдиного підходу до їх ведення. [22,55,68,80,101,105,136,138,150,226,240,253] Більшість міжнародних керівництв адаптуються на локальних рівнях, водночас не тільки до розділу лікування, а й до діагностичних протоколів, що говорить про недоскональність існуючих методів менеджменту цієї складної патології в усьому світі. [65,187,197,232]

Проблема корекції клімактеричних проявів у даного контингенту хворих на сьогодні є ще більшою, адже саме серед цієї категорії пацієток не існує виважених рекомендацій ані щодо вибору правильної тактики ведення, ані лікування через невизначеність можливих механізмів розвитку ранніх клімактеричних порушень у жінок з ендометріозом.

Багато вчених висловлюють суттєву підтримку саме негормональному методу корекції клімактеричних розладів на тлі ендометріозу. [108,192,213,239] Проте дотепер “золотим стандартом” у лікуванні КС в загальній популяції жінок вважається патогенетично обґрунтована та високоефективна МГТ. [17,42,96,120,130,201,212,241,244] Проте, враховуючи дані Міжнародного (березень 2013 р.) та Національного консенсусів з ведення ендометріозу, відомо, що при призначенні замісної гормональної терапії існує високий імовірний ризик розвитку рецидивів ендометріозу, причому таке твердження трактувалося як сильна доказова

заява. [46,47,194]

З огляду на вищевказане, велика кількість сучасних фітопрепаратів в арсеналі лікарських засобів можуть представляти для пацієнток з ендометріозом і клімактеричними розладами неабиякий інтерес, проте їх вивчення з позицій доказової медицини тільки починається. [19,28,30,86,109,165,176]

Отже, на сьогодні питання про профілактику та корекцію клімактеричних розладів за умови наявності ендометріозу залишається відкритим для дослідження та дискусії.

Вищевикладені факти зумовлюють доцільність глибокого вивчення механізмів розвитку КС в жінок з ендометріозом з метою профілактики його розвитку та вибору тактики адекватної терапії, яка б ліквідувала патологічні симптоми КС без ризику виникнення рецидивів клінічних проявів ендометріозу.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Головним напрямом дисертаційної роботи було проведення глибокого аналізу клініко-параклінічної характеристики жінок з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу, встановлення особливостей механізмів розвитку цих патологічних станів, розробка алгоритму та математичної моделі прогнозування виникнення важких форм захворювання та критеріїв їх ранньої діагностики, зменшення або повне усунення клімактеричних розладів шляхом розробки методів диференційованої профілактики та лікування з застосуванням патогенетично-обґрунтованих медикаментозних засобів.

Обстеження хворих проводилося в гінекологічних відділеннях клінічних лікарень № 9 і № 16, а також лікарні для вчених НАМН України, в жіночих консультаціях м. Києва.

На початку дослідження з метою виявлення частоти КС в пацієток з ендометріозом ретроспективно було обстежено 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). Для вирішення поставлених завдань на наступному етапі дослідження було обстежено 323 жінки у віці від 39 до 55 років, з них 170 осіб з ендометріозом (Е) та 153 – без даної патології. Надалі пацієток було розподілено на групи залежно від наявності чи відсутності проявів клімактеричного синдрому (КС): I групу склали 106 осіб з Е і проявами КС, II – 64 з Е без симптомів КС, III – 83 без Е з проявами КС, IV – 70 без Е та симптомів КС.

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

Сонографічне дослідження органів малого тазу проводилося за

допомогою апаратів Siemens Acusonx-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). У низці випадків здійснювалося лапароскопічне обстеження з використанням лапароскопа фірми “Джонсон і Джонсон” з відеосистемою фірми “Philips”.

Із застосуванням спеціально розробленої анкети здійснювали ретельний збір анамнезів, за результатами комп’ютерної обробки яких оцінювалися 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 після комп’ютерної обробки даних анкетування з бальною оцінкою окремо психопатологічних, вегето-судинних та обмінно-ендокринних проявів КС. Кожний симптом оцінювався за ступенем вираженості від 0 до 3 балів, після чого визначався ступінь важкості КС. [85]

При оцінці менопаузального індексу за наявності суми балів 11-20 ступінь вираженості вегето-судинних проявів вважали слабким, 21-30 – середнім, 31 і більше – важким. Обмінно-ендокринні та психоемоційні порушення оцінювалися однотипно: індекс 1-7 балів розцінювали як легкий ступінь вираженості, 8-14 – середній, понад 14 – тяжкий.

Крім того, використовували менопаузальну рейтингову шкалу (MRS), запропоновану Н.Р.Г. Schneider [229]. Вона включає в себе 11 пунктів. Ступінь вираженості кожного клінічного прояву оцінюється за 5-бальною шкалою: (0), легка вираженість (1), помірна (2), значна (3) та дуже значна (4). Потім підраховується сумарний індекс менопаузи (СМІ). При значеннях індексу від 11 до 22 балів ступінь вираженості проявів КС вважається слабким, 22-33 – середнім, 33-44 – важким.

Для поглибленого аналізу психологічного статусу використовувалося дослідження самооцінки за методикою Дембо-Рубінштейн у модифікації Т.М. Габріял [26], при якій застосовувалися 4 класичні (здоров’я, інтелект, задоволеність життям, характер) і 4 додаткові (настрій, оптимізм відносно

майбутнього, тривога, впевненість у собі) шкали. Обробка даних проводилася за підрахунком балів, що відповідали порядковому номеру “щаблінки східців”. Оцінка здійснювалася за кожною якістю, також аналізувався зміст самооцінок. У нормі досліджуваній визначає позиційну тенденцію оцінювати себе трохи вище середини (3-4 бали).

Рівень тривожності визначали за допомогою шкали, запропонованої Спілбергером та адаптованої Ю.А. Ханіним [127], що складається з двох підшкал – реактивної й особистісної тривожності. Дві згадані шкали включають по 20 тверджень, які пацієнтка повинна оцінити в балах. Із суми балів щодо тверджень, що характеризують наявність тривоги, віднімали суму балів, отриманих при оцінці тверджень про відсутність тривоги. До отриманої різниці додавалося число 50. За наявності результату в 20-34 бали рівень тривоги визначали як низький, 35-45 – середній, 46 і вище – високий.

Аналіз впливу симптомів КС на тлі ендометріозу на життєдіяльність пацієнток проводили за методом оцінки якості життя за шкалою “SF-36 Health Status Survey”. [71,100] Даний опитувальник відноситься до неспецифічних тестів, широко розповсюджених у США та країнах Європи для оцінки якості життя при різноманітних захворюваннях. Пацієнтка заповнювала 36 пунктів опитувальника, що були згруповані у вісім шкал за розділами: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, загальне здоров’я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров’я. Показники кожної шкали можуть змінюватися від 0 до 100, де 100 – це повне здоров’я. Всі шкали разом зрештою формують два показники – психічне та фізичне благополуччя. Фізичний компонент здоров’я (Physical health – PH) складають перші чотири субшкали, психологічний (Mental Health – MH) – чотири інші.

1. Для обчислення значень загальних показників фізичний (PH) і психологічний (MH) компоненти здоров’я вираховували показник Z за вісьмома шкалами за наступними формулами:

$$\begin{aligned}
 PF-Z &= (PF-84,52404)/22,89490; \\
 RP-Z &= (RP-81,19907)/33,797290; \\
 BP-Z &= (BP-75,49196)/23,558790; \\
 GH-Z &= (GH-72,21316)/20,16964; \\
 VT-Z &= (VT-61,05453)/20,86942; \\
 SF-Z &= (SF-83,59753)/22,37642; \\
 RE-Z &= (RE-81,29467)/33,02717; \\
 MH-Z &= (MH-74,84212)/18,01189.
 \end{aligned}$$

2. Підсумовували значення показника фізичний компонент здоров'я (PH) за формулами:

$$\begin{aligned}
 PH_{sum} &= (PF-Z \times 0,42402) + (RP-Z \times 0,35119) + (BP-Z \times 0,31754) + (SF \times - \\
 &0,00753) + (MH-Z \times -0,22069) + (RE-Z \times -0,19206) + (VT-Z \times -0,02877) + (GH-Z \times - \\
 &0,24954); \\
 PH &= (PH_{sum} \times 10) + 50.
 \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned}
 Mh_{sum} &= (PF-Z \times -0,22999) + (RP-Z \times -0,12329) + (BP-Z \times - \\
 &0,09731) + (SF \times 0,26876) + (MH-Z \times 0,48581) + (RE-Z \times 0,43407) + (VT- \\
 &Z \times 0,23534) + (GH-Z \times -0,01571).
 \end{aligned}$$

Для визначення типу акцентуації особистості використовувалася класифікація акцентуацій характерів, запропонована А.Е. Личко [89].

Для встановлення стану вегетативної нервової системи (ВНС) проводили експрес-аналіз варіабельності ритму серця за допомогою апарата "Кардіо-спектр" (АОЗТ "Солвейг"). Аналіз отриманих кардіоритмограм здійснювався шляхом обчислення статичних і спектральних показників, що

рекомендовані як Міжнародні стандарти Робочою групою Європейського товариства кардіології та Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології. [10,48,79]

Статистичні критерії:

- мода ( $M_o$ ) – найчастіше значення кардіоінтервалу, що характеризує гуморальний канал регуляції та рівень функціонування системи. При домінуванні впливу на серце парасимпатичного відділу значення  $M_o$  зростає, симпатичного – знижується;
- амплітуда моди ( $A_{M_o}$ ) – кількість значень кардіоінтервалів, що відповідають моді, виражена у відсотках до загальної кількості кардіоциклів масиву, що визначає стан активності симпатичного відділу ВНС. При домінуванні впливу на серце симпатичного відділу значення показника зростає, парасимпатичного – знижується;
- варіаційний розмах (ВР) – різниця між максимальним і мінімальним значеннями тривалості інтервалів R-R, що відображає рівень активності парасимпатичного відділу ВНС, обчислюється за формулою  $VPR=1/M_o \times VR$ ;
- індекс напруги (ІН) – інтегральний показник, що найбільш повно інформує про напруженість компенсаторних механізмів організму та відображає рівень функціонування центральної регуляції ритму серця. Часто використовується для характеристики стресу. Виділяють 5 типів або діапазонів ІН: ваготонічний – до 30 од., нормотонічний – 31-120 од., симпатикотонічний – 121-300 од., гіперсимпатикотонічний – 301-600 од., понадмежовий – >600 од. Розраховується за формулою  $IN=A_{M_o}(2 \times VR \times M_o)$ .

Також вираховували вегетативний індекс Кердо (ВІ), що характеризує стан ВНС, зокрема співвідношення збудливості її симпатичного та парасимпатичного відділів. Його нульовий показник трактувався як ейтонія чи вегетативна рівновага. Позитивний коефіцієнт свідчив про переважання симпатичного відділу ЦНС, негативний – парасимпатичного. Вегетативний

індекс Кердо обчислюється за наступною формулою:

$$VI=(1-ДАТ/ЧСС)\times 100,$$

де ДАТ – величина діастолічного тиску;

ЧСС – частота серцевих скорочень за хвилину.

Кількісна оцінка ВСР проводилася методом спектрального аналізу, що здійснювався шляхом кардіоінтервалографії. [48,95,107] При спектральному аналізі виділяли три основні складові спектра: високочастотну компоненту HF (High Frequency) ( $ms^2$ ) – (0,15-0,4 Гц), потужність якої відображає активність парасимпатичної ланки ВНС, низькочастотну компоненту LF (Low Frequency) ( $ms^2$ ) – (0,4-0,04 Гц), що окреслює активність симпатичної ланки ВНС, дуже низькочастотну спектральну складову VLF (Very Low Frequency) ( $ms^2$ ) – (0,04-0,003 Гц), що відображає активацію центральних ерготропних систем регуляції вегетативного тону (ВТ).

Об'єктивізацію динаміки больових відчуттів здійснювали за допомогою одного з найбільш інформативних тестів, що застосовуються для оцінки болю, – “Мак-Гілловського больового опитувальника” (McGill Pain Questionnaire – MPQ). Він був створений R. Melzacki, W.S. Torgerson [205] і адаптований Кузьменко та співавт. [87]. Опитувальник представляє собою анкету, на питання якої відповідає хворий, вона складається з 78 слів-визначників – дескрипторів болю, введених у 20 підгруп за принципом смислового значення, що утворюють три головні шкали (групи): сенсорну (1-13), афективну (14-19), евалюативну (20). Підрахунок зводиться до визначення кількості (суми) вибраних слів, так званого індексу числа вибраних дескрипторів і рангового індексу болю, що є сумою рангів (порядкових номерів) дескрипторів. Задані параметри визначалися за опитувальником загалом і за підгрупами окремо, що дозволило продемонструвати характерні ознаки болю та певні психологічні особливості опитуваних жінок.

Також для оцінки вираженості болю використовувалася візуально-аналогова шкала (ВАШ), запропонована R. Melzack [205]. ВАШ представлена прямою лінією завдовжки 10 см (горизонтальною чи вертикальною), кінці якої відповідають крайнім ступеням інтенсивності болю: “немає болю” на одному кінці, “нестерпний біль” – на іншому. Пацієнтка робить відмітку, що відповідає інтенсивності її болю. Відстань між кінцем “немає болю” та відміткою вимірюють у міліметрах.

За наявності маткових кровотеч визначали їхні середню тривалість та об’єм крововтрати. Слід зазначити, що проведення аналізу менструального календаря у хворих на ендометріоз в перименопаузі часто ускладнене тим, що регулярний цикл зазвичай відсутній, спостерігаються затримки місячних, міжменструальні кровомазання тощо. Тому для об’єктивного визначення кількості крововтрат здійснювався аналіз менструального календаря всіх жінок за 90 днів, при цьому була використана термінологія ВООЗ, згідно з якою вживаються наступні стандартні визначення: епізод кровотеч – це один або більше послідовних днів кровотеч, обмежених не менш як одним днем вільного від кровотеч періоду; вільний від кровотеч інтервал – це один або більше послідовних днів без кровотеч чи кровомазання, обмежених не менш ніж одним днем кровотеч; сегмент кровотеч – це епізод кровотеч і наступний за ним вільний від кровотеч інтервал. [245] Об’єм менструальних крововтрат оцінювали за допомогою методу візуальної оцінки, що був запропонований Янсенем [125]. Жінки заповнювали спеціальну візуальну таблицю з підрахунком кількості використаних прокладок або тампонів у різні дні менструації.

Підраховувалася загальна кількість балів відповідно до ступеня промокання санітарного матеріалу, а саме 1, 5 і 20 балів для прокладок, 1, 5 і 10 – тампонів. Кількість балів 185 і вище є показником менорагій.

Вивчення особливостей ендокринного гомеостазу в жінок досліджуваних груп проводили в лабораторії ендокринології ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН

України” (керівник – д. біол. н., проф. А.Г. Ципкун) і в лабораторіях “ДІЛА” м. Києва. Визначення вмісту гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ та пролактину (ПРЛ)) здійснювали імуноферментним методом з використанням реактивів фірми SyntroNbioResearch IND; статевих гормонів (естрадіолу, прогестерону) та показника стресреалізуючої системи (кортизолу) – радіоімунним методом; СА-125 – імуноферментним методом із застосуванням відповідних тест-систем виробництва США (“Beckman-Coulter”) і фірми Equipar (Італія). Вимір оптичної щільності було проведено на фотометрі MSR-1000 (SyntroN, США, 1995). Для цього пацієнтки всіх досліджуваних груп були розподілені на підгрупи залежно від віку та фази клімактеричного періоду наступним чином: I група – Ia підгрупа (28 жінок пізнього репродуктивного віку), Ib (52 пацієнтки віку пременопаузи), Iv (26 осіб у постменопаузі); II група – IIa підгрупа (29 жінок пізнього репродуктивного віку), IIb (34 пацієнтки пременопаузального віку); III група – IIIa підгрупа (31 жінка віку пременопаузи), IIIb (52 особи в постменопаузі); IV група – IVa підгрупа (23 пацієнтки пізнього репродуктивного віку), IVb (38 жінок віку пременопаузи), IVv (9 осіб у постменопаузі).

З метою прогнозування виникнення КС в жінок з ендометріозом за спеціально розробленою анкетною були обстежені 128 пацієнток віком від 39 до 55 років, які склали дослідну ретроспективну групу. [93] 72 з них мали ендометріоз і КС важкого ступеня, 56 – лише прояви ендометріозу.

В якості математичної моделі використовували метод покрокового дискримінантного аналізу, що дозволив виявити вірогідність різниці між групами порівняння за величиною F статистики Фішера, розробити алгоритм прогнозу та провести математичне моделювання. [43,44] Визначали величини двох дискримінантних функцій ( $f_1$  і  $f_2$ ), перша з яких виявляла вірогідність виникнення ендометріозу важкої форми, друга – заперечувала подібну можливість. Тому при  $f_1 > f_2$  з різним ступенем вірогідності прогнозували можливість виникнення,  $f_2 > f_1$  – відкидали подібну можливість.



Рівень вірогідності (F1) параметра, що прогнозувався, обчислювали за наступною формулою:

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

Величини  $e^{K1}$  та  $e^{K2}$  визначали за допомогою показників функції  $e^{-x}$ , які знаходили за таблицями А.К. Митропольського, де  $K_1$  – різниця між меншою та більшою величинами дискримінантних функцій  $f_1$  і  $f_2$ ,  $K_2=0$ .

За величиною F1 розраховували ступінь ймовірності прогнозу: при  $F1 > 0,8$  її вважали високою,  $F1 = 0,5-0,8$  – середньою,  $F1 < 0,5$  – низькою.

Обробку отриманих даних проводили за допомогою ЕОМ-1060 в Інституті проблем інформатики при Міністерстві економіки України та ПЕОМ ІВМ РС/АТ.

Ефективність лікувальних методик оцінювали з застосуванням методу різниць. [94,102] Для об'єктивізації результатів клінічних спостережень при порівняльній оцінці ефективності використання МГТ в якості монотерапії та запропонованих нами лікувальних комплексів був застосований метод бальної оцінки клінічних симптомокомплексів з обчисленням інтегрального показника патології (ПП). [94,102] Критерієм ефективності терапії були вибрані дані про зворотний розвиток психоемоційних (ПЕ) і нейровегетативних (НВ) проявів КС. Згадані симптомокомплекси оцінювали як 0 балів за їх відсутності, 1 – при легкому ступені їхньої вираженості, 2 – середньому, 3 – тяжкому. Базуючись на бальних оцінках, у кожної пацієнтки обчислювали ПП за наступною формулою:

$$\text{ПП} = \alpha_1 \Sigma \text{ПЕ} + \alpha_2 \Sigma \text{ПВ},$$

де  $\alpha_1, \alpha_2$  – частота зустрічальності симптомокомплексів;

$\Sigma \text{ПЕ}, \Sigma \text{ПВ}$  – сума балів цих проявів.

Частоту зустрічальності кожного симптомокомплексу визначали за

наступною формулою:

$$\alpha = n/N,$$

де  $n$  – кількість пацієток, в яких спостерігався хоча б один з визначених симптомів;

$N$  – загальна кількість жінок у групі.

Для кожної пацієтки суму балів кожного з симптомокомплексів обчислювали як суму окремих наявних симптомів.

Також визначали ступінь поліпшення (СП) клінічної картини захворювання. Його вираховували з різниці двох показників ШП.

На основі цих величин розраховували коефіцієнт ефективності ( $K_1$ ) удосконаленої комплексної терапії порівняно з монотерапією препаратами МГТ протягом 1, 2 і 3 місяців спостереження за наступною формулою:

$$K_1 = \text{СП}_1 / \text{СП}_1^6,$$

де  $\text{СП}_1$  – ступінь покращення клінічної картини захворювання в основній групі з певним терміном лікування;

$\text{СП}_1^6$  – те ж у групі порівняння.

Усереднена величина трьох коефіцієнтів  $K_{(1,2,3)}$  є  $K$  – шуканий інтегральний показник порівняльної ефективності курсу терапії згідно з формулою:

$$K = 1/3(K_1 + K_2 + K_3).$$

Величина коефіцієнта  $K$  вказує на те, як співвідноситься ефективність лікування згідно з розробленими нами методиками з ефективністю МГТ в якості монотерапії.

Статистичний аналіз даних виконували на персональному комп'ютері з

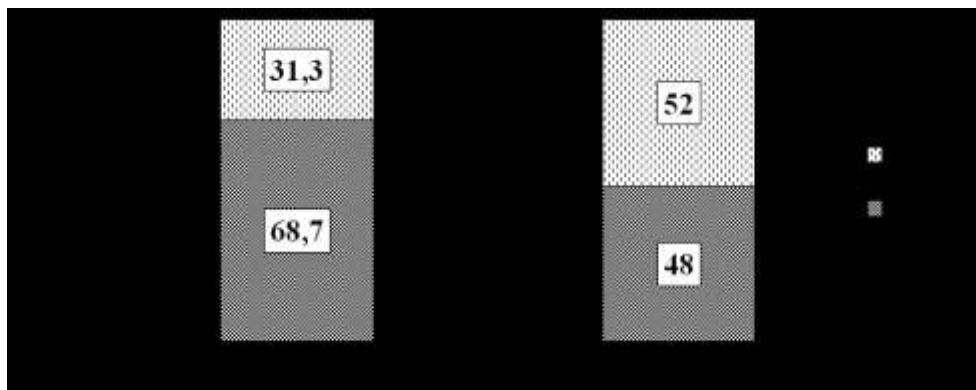
використанням програм SPSS 2000 (SPSS Inc., США) та Microsoft Excel 2000 (Microsoft Inc., США) з урахуванням сучасних вимог до статистичної обробки медичної інформації в наукових, експериментальних і клінічних дослідженнях. [88,103,110] Результати представляли у вигляді середніх значень і стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Для абсолютних чисел – критерію Ст'юдента, для відносних – методу кутового перетворення Фішера. [31] Кореляційну залежність кількісних величин вивчали за допомогою розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Кендела, а кореляцію якісних показників – методом визначення поліхоричного показника зв'язку. [102] Для оцінки вірогідності різниці показників між групами використовували непараметричні та параметричні методи статистичного аналізу. Для оцінки вірогідності змін абсолютних показників, що характеризували ефективність лікування, застосовували параметричні методи оцінки вірогідності результатів. При малих вибірках також використовували непараметричні методи – критерій Вілксона для залежних і незалежних сукупностей. [88] До початку статистичної обробки всі вибірки аналізували на нормальність розподілу. Якщо вибірки даних мали нормальний (гаусовий) розподіл, оцінку різниці проводили за критерієм Ст'юдента. При відмінному від нормального розподілі обчислювали критерій Манна-Уїтні для оцінки різниці між незалежними вибірками (різними групами). Різницю між величинами, що порівнювалися, вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-СОЦІАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК

На початку дослідження з метою виявлення частоти клімактеричного синдрому в пацієток з ендометріозом було проведено проспективне обстеження (з 2004 р.) 1055 жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку від 39 до 55 років: 520 з ендометріозом (основна група), 535 – без нього (група порівняння). Групи були співставними за віком (середній вік в основній групі склав  $(43,2 \pm 0,46)$  років, в групі порівняння –  $(47,47 \pm 0,44)$  роки). За початок періоду перименопаузи приймали появу порушень менструального циклу або вегето-судинних чи психопатологічних зрушень навіть при регулярному менструальному циклі. Закінченням періоду перименопаузи вважали один рік після останньої менструації.

При аналізі досліджуваних груп пацієток було встановлено, що частота проявів КС в жінок з ендометріозом (рис. 3.1) істотно відрізнялася від показника групи порівняння.



Примітка.  $p$  у всіх випадках  $< 0,05$ .

Рис. 3.1. Питома вага клімактеричного синдрому в обстежених групах жінок.

КС було виявлено в 357 (68,7 %) пацієток основної групи, 257 (48,0 %) – порівняння ( $p < 0,05$ ). Спираючись на ці дані, можна зробити висновок, що більш

ніж у половини жінок з ендометріозом у періоді перименопаузи виникає КС. За даними закордонних і вітчизняних вчених на сьогодні частота ендометріозу серед осіб пізнього фертильного та перименопаузального віку становить до 70 %, тому розробка рекомендацій щодо його ефективної та безпечної корекції набуває особливої актуальності. З огляду на це ми вважали за доцільне подальше глибоке вивчення патогенетичних механізмів розвитку КС в жінок з ендометріозом з метою запобігання його виникненню й адекватної терапії.

Для вирішення поставлених завдань на наступному етапі дослідження були обстежені 323 жінки у віці від 39 до 55 років, з них 170 пацієнток з ендометріозом (Е), 153 – без даної патології. Надалі хворих було розподілено на групи залежно від наявності чи відсутності проявів КС: I групу склали 106 пацієнток з Е і проявами КС, II – 64 з Е без симптомів КС, III – 83 без Е з проявами КС, IV – 70 без Е та симптомів КС (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Розподіл жінок обстежених груп за наявністю клімактеричного синдрому й ендометріозу**

Розподіл жінок за наявністю КС	Розподіл жінок за наявністю ендометріозу			
	з ендометріозом (n=170)		без ендометріозу (n=153)	
	абс.	%	абс.	%
З КС	106	62,35	83	54,52
Без КС	64	37,65	70	45,47

Примітка. p у всіх випадках <0,05.

Проаналізувавши показники розподілу пацієнток за наявністю КС й ендометріозу, виявили, що і в цих групах поширеність КС в осіб з ендометріозом була вищою та становила 62,35 % (I група) порівняно з жінками без даної патології, в яких цей показник дорівнював 54,52 % (III група) (p<0,05).

Пацієнтки досліджуваних груп були розподілені за віком, індексом

маси тіла (табл. 3.2) та фазами клімактеричного періоду (табл. 3.3).

Таблиця 3.2

### Вікова й антропометрична характеристика обстежених жінок, бали

Група жінок	n	Вік жінок, роки	Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>
I	106	43,47±2,05	24,21±2,38
II	64	44,13±0,96	27,15±3,14
III	83	49,51±1,3	28,4±3,15
IV	70	48,37±1,9	24,87±3,16

Примітка. p у всіх випадках >0,05.

Таблиця 3.3

### Кількість обстежених пацієнток у різні фази клімактеричного періоду

Фаза клімактеричного періоду	Група жінок							
	I (n=106)		II (n=64)		III (n=83)		IV (n=70)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пізній репродуктивний вік	28	26,41	29	45,31	0		23	32,85
Пременопауза	52	49,05	34	53,12	31	37,34	38	54,28
Постменопауза	26	24,52	1	1,57	52	62,65	9	14,0

Примітка. p у всіх випадках >0,05.

Аналіз вікової характеристики жінок досліджуваних груп виявив, що в осіб з ендометріозом прояви КС починаються раніше, ніж у жінок загальної популяції. Середній вік пацієнток I групи становив (43,47±2,05), тоді як у III групі він складав (49,51±1,3) років (p<0,05 у всіх випадках), що є свідченням активнішого зменшення фолікулярного резерву, можливо, внаслідок проведеного хірургічного лікування ендометріозу.

За індексом маси тіла, середній показник якого відповідно становив (24,21±2,38) у I групі, (27,15±3,14) – II, (28,4±3,15) – III, (24,87±3,16) – IV,

хворі були співставними ( $p$  у всіх випадках  $>0,05$ ).

У результаті оцінки спадкових, соціальних, екологічних і медико-біологічних факторів було виявлено певні чинники ризику виникнення КС в осіб з ендометріозом.

Під час вивчення рівня освіти (табл. 3.4) та характеру праці (табл. 3.5) було визначено, що в I групі пацієнок питома вага жінок з вищою освітою була найбільшою (87,74 %) і значно перевищувала відповідні показники в II (62,5 %), III (61,45 %) і IV (50,0 %) групах ( $p_{1-2,1-3,1-4}<0,05$ ), водночас рівень освіченості в II і III групах був майже однаковим і переважав такий у групі здорових осіб. Відповідно серед пацієнок з проявами КС на тлі ендометріозу частка осіб, зайнятих розумовою працею, була суттєво вищою, що свідчило про важливу роль психоемоційного й інтелектуального перевантаження в розвитку клімактеричних проявів. У I групі вона складала 70,75 %, що істотно перевищувало відповідний показник у групі здорових жінок – IV (32,86 %;  $p<0,05$ ). Слід зазначити, що серед пацієнок з ендометріозом без КС (II група) та з КС без ендометріозу (III група) інтелектуальною працею також займалася більша частина (67,19 % і 47,37 % відповідно) порівняно з особами без проявів клімактеричної симптоматики ( $p<0,05$ ). На відміну від цього, половина здорових жінок IV групи була зайнята фізичною працею.

Таблиця 3.4

#### Розподіл жінок обстежених груп за рівнем освіти

Група жінок	n	Освіта					
		середня		середньо-спеціальна		вища	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	106	3	2,83	10	9,43	93	87,74
II	64	5	7,81	19	29,69 <sup>a</sup>	40	62,5 <sup>a</sup>
III	83	11	13,25 <sup>a</sup>	21	25,3 <sup>a</sup>	51	61,45 <sup>a</sup>
IV	70	35	50,0 <sup>a,б</sup>	22	31,43 <sup>a</sup>	13	18,57 <sup>a,б,в</sup>

Примітки:

1. <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );
2. <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ );
3. <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.5

**Розподіл обстежених жінок за характером праці**

Група жінок	n	Характер праці					
		фізичний		змішаний		розумовий	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	106	9	8,49	22	20,75	75	70,75
II	64	7	10,94	14	21,88	43	67,19
III	83	23	27,71 <sup>а,б</sup>	28	33,74	32	38,55 <sup>а,б</sup>
IV	70	35	50,0 <sup>а,б,в</sup>	12	17,14 <sup>в</sup>	23	32,86 <sup>а,б</sup>

Примітки:

1. <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );
2. <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ );
3. <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ ).

Аналіз стресових ситуацій в анамнезі підтвердив роль негативного впливу психотравмуючих факторів на нервову систему. Найвища питома вага довготривалих стресових ситуацій була виявлена в групі жінок з КС та ендометріозом (61,32 %) порівняно з особами II (42,19 %), III (44,58 %) та IV (32,86 %) груп, в яких жінки частіше вказували на наявність короткочасних стресових ситуацій ( $p < 0,05$ ). Необхідно додати, що водночас рівень довготривалих стресових ситуацій у II і III групах був приблизно однаковим і більшим від такого в осіб IV групи, що може свідчити про вплив хронічного стресу на розвиток КС у хворих на ендометріоз (табл. 3.6).



**Стресові ситуації в анамнезі в жінок обстежених груп**

Група жінок	n	Стресові ситуації в анамнезі					
		відсутні		короткочасні		довготривалі	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	106	7	6,6	34	32,08	65	61,32
II	64	12	18,75 <sup>a</sup>	25	39,06	27	42,19 <sup>a</sup>
III	83	13	15,66 <sup>a</sup>	33	39,76	37	44,58 <sup>a</sup>
IV	70	18	25,71 <sup>a</sup>	29	41,43	23	32,86 <sup>a</sup>

Примітка. <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ ).

Слід також відмітити, що більшість пацієнок з клімактеричними розладами й ендометріозом відмічали дисгармонію та нерегулярність статевого життя. Водночас близько половини жінок II та III груп також вказували на аналогічні порушення, що було вірогідно вищим за відповідні показники в більшості здорових пацієнок IV групи (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Регулярність і гармонічність статевого життя в жінок обстежених груп**

Група жінок	n	Статеве життя			
		регулярне		нерегулярне	
		абс.	%	абс.	%
I	106	25	23,58	81	76,42 <sup>г</sup>
II	64	30	46,88 <sup>a</sup>	34	53,12 <sup>a</sup>
III	83	37	44,58 <sup>a</sup>	46	55,42 <sup>a</sup>
IV	70	50	71,43 <sup>a,б,в</sup>	20	28,57 <sup>a,б,в,г</sup>

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ );

3. <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ );
4. <sup>г</sup> – різниця вірогідна відносно жінок, які мали регулярне статеве життя, в межах груп ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши умови проживання обстежених пацієнок, звернули увагу на те, що більшість жінок з проявами ендометріозу та клімактеричних зрушень проживали в несприятливих умовах, тоді як серед осіб IV групи таких була меншість (табл. 3.8). Водночас найвища частка таких пацієнок була зафіксована в I групі (67,92 %), а особи II та III груп майже вдвічі частіше відмічали наявність несприятливих чинників навколишнього середовища (51,56 % і 57,83 % відповідно), ніж жінки IV групи (24,29 %;  $p < 0,05$ ). Це є підтвердженням важливості екологічних характеристик місця проживання у формуванні клімактеричних зрушень і розвитку ендометріозу.

Таблиця 3.8

### Несприятливі умови проживання жінок обстежених груп

Група жінок	n	Несприятливі екологічні чинники			
		наявні		відсутні	
		абс.	%	абс.	%
I	106	72	67,92	34	32,08 <sup>г</sup>
II	64	33	51,56	31	48,44
III	83	48	57,83	35	42,17
IV	70	17	24,29 <sup>а,б,в</sup>	53	75,71 <sup>а,б,в,г</sup>

Примітки:

1. <sup>а</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );
2. <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ );
3. <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ );
4. <sup>г</sup> – різниця вірогідна відносно жінок, які мешкали в несприятливих екологічних умовах, у межах груп ( $p < 0,05$ ).

Вплив шкідливих чинників виробництва (пестициди, хімічні речовини, інсектициди) відмічали пацієнтки всіх досліджених груп (табл. 3.9). Проте жінки I, II та III груп вказували на нього вірогідно частіше, ніж особи IV групи. У I групі частка пацієнток, які відмічали наявність шкідливих чинників виробництва, становила 58,49 %, II – 56,25 %, III – 51,81 % проти 11,43 % у IV ( $p_{1-4,2-4,3-4} < 0,05$ ). Було виявлено, що відсоток осіб зі шкідливими чинниками виробництва в анамнезі в I, II і III групах був майже однаковим. Це вказувало на значну роль даних факторів у розвитку ендометріозу та КС.

Таблиця 3.9

### Наявність шкідливих чинників виробництва в жінок обстежених груп

Група жінок	n	Шкідливі чинники виробництва			
		наявні		відсутні	
		абс.	%	абс.	%
I	106	62	58,49	44	41,51
II	64	36	56,25	28	43,75
III	83	43	51,81	40	48,19
IV	70	8	11,43 <sup>а,б,в</sup>	62	88,57 <sup>а,б,в,г</sup>

Примітки:

- <sup>а</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>г</sup> – різниця вірогідна відносно жінок, які мали шкідливі чинники виробництва, в межах груп ( $p < 0,05$ ).

Під час опитування щодо наявності шкідливих звичок не було виявлено вірогідної різниці в споживанні алкоголю між жінками досліджуваних груп (табл. 3.10). Досить висока питома вага осіб, які зловживали палінням, у групі пацієнток з проявами клімаксу опосередковано може вказувати на нього як на вагомий фактор ризику розвитку даної патології (табл. 3.11).

**Розподіл жінок обстежених груп залежно від вживання алкоголю**

Група жінок	n	Вживання алкоголю					
		незначне		помірне		значне	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	106	52	49,06	45	42,45	9	8,49
II	64	25	39,06	27	42,19	12	18,75
III	83	51	61,45	21	25,3	11	13,25
IV	70	31	44,29	35	50,0	4	5,71

Примітка. p у всіх випадках >0,05.

**Розподіл пацієнок обстежених груп залежно від тютюнопаління**

Група жінок	n	Паління			
		палять		не палять	
		абс.	%	абс.	%
I	106	62	58,49	44	41,51
II	64	24	37,5 <sup>a</sup>	40	62,5 <sup>b</sup>
III	83	48	57,83	35	42,17
IV	70	17	24,29 <sup>a</sup>	53	75,71 <sup>a,b</sup>

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі (p<0,05);
- <sup>b</sup> – різниця вірогідна відносно жінок, які палять, у межах груп (p<0,05).

Аналізуючи дані спадкового анамнезу, виявили, що наявність ендометріозу й аномальних маткових кровотеч у матерів або найближчих родичок частіше відмічали пацієнтки I та II груп, що свідчить про генетичну

детермінованість захворювання (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Наявність ендометріозу в анамнезі в матерів або близьких родичок жінок обстежених груп**

Група жінок	n	Ендометріоз у матерів чи родичок			
		відмічався		не відмічався	
		абс.	%	абс.	%
I	106	75	70,75	31	29,25
II	64	50	78,13	14	21,87
III	83	21	25,3 <sup>a,б</sup>	62	74,7 <sup>a,б</sup>
IV	70	15	21,43 <sup>a,б</sup>	55	78,57 <sup>a,б</sup>

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ ).

Вивчаючи гінекологічний анамнез, звернули увагу на те, що серед пацієнок з ендометріозом відсоток раннього початку менархе (9-11 років) був вірогідно вищим (табл. 3.13). В осіб I та II груп раннє менархе було відмічено в 54,72 % і 48,44 % випадків відповідно. Водночас у III групі 20,48 % пацієнок вказували на пізнє менархе після 16 років, тоді як у I групі цей показник складав лише 4,17 %, II – 1,56 % ( $p_{1-3,2-3} < 0,05$ ).

Таблиця 3.13

**Вік менархе в жінок обстежених груп**

Група жінок	n	Вік менархе, роки							
		9-11		12-14		15-16		після 16	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	106	58	54,72	42	39,62	4	3,77	5	4,17

Група жінок	n	Вік менархе, роки							
		9-11		12-14		15-16		після 16	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
II	64	31	48,44	31	48,44	1	1,56	1	1,56
III	83	10	12,05 <sup>a,б</sup>	42	50,6	14	16,87 <sup>a,б</sup>	17	20,48 <sup>a,б</sup>
IV	70	18	25,71 <sup>a,б</sup>	47	67,14	5	7,14 <sup>в</sup>	1	1,42 <sup>в</sup>

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ ).

Вивчаючи акушерський анамнез (табл. 3.14) в осіб досліджуваних груп, відмітили, що питома вага тих, які не народжували, серед пацієнток з ендометріозом значно вища та становить 29,25 % в I групі, 28,13 % – II. Питома вага жінок, які не народжували, в III групі була відносно невисокою (16,87 %), проте перевищувала відповідну в IV (4,28 %;  $p_{1-4,2-4,3-4} < 0,05$ ). Вказане свідчить про те, що відсутність пологів є серйозним чинником ризику розвитку ендометріозу та може прискорити виникнення клімактеричних розладів у перименопаузі.

Таблиця 3.14

### Кількість пологів у анамнезі в жінок обстежених груп

Група жінок	n	Кількість пологів					
		0		1-2		3 та більше	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	106	31	29,25	70	66,04	5	4,71
II	64	18	28,13	42	65,63	4	6,25
III	83	14	16,87	51	61,45	18	21,69 <sup>a,б</sup>

Група жінок	n	Кількість пологів					
		0		1-2		3 та більше	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
IV	70	3	4,28 <sup>а,б,в</sup>	54	77,14	13	18,57 <sup>а,б</sup>

Примітки:

1. <sup>а</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );
2. <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ );
3. <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ ).

Кількість мимовільних абортів була вірогідно вищою в пацієток з КС та ендометріозом (табл. 3.15), що, з одного боку, можна пояснити результатом певних патогенетичних змін при ендометріозі, з іншого, – вважати фактором ризику розвитку та прогресування захворювання. Водночас відсоток жінок, які мали 2 та більше мимовільних абортів, тобто зі звичним невиношуванням вагітності, був найбільшим у I групі та складав 33,02 %. У II групі цей показник дорівнював 25,0 % і був вірогідно вищим, ніж відповідні значення в III (7,24 %) та IV (4,29 %) ( $p_{1-3,1-4,2-3,2-4} < 0,05$ ). Можна припустити, що пацієтки I групи мали більший ступінь складності хвороби та, відповідно, в минулому отримували серйозніше лікування, спрямоване на згасання функції яєчників.

Таблиця 3.15

**Питома вага пацієток з мимовільними абортами в анамнезі в обстежених групах**

Група жінок	n	Кількість мимовільних абортів					
		0		1		2 та більше	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	106	54	50,94	17	16,04	35	33,02

Група жінок	n	Кількість мимовільних абортів					
		0		1		2 та більше	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
II	64	33	51,56	15	23,44	16	25,0
III	83	69	83,13	8	9,63 <sup>a,б</sup>	6	7,24 <sup>a,б</sup>
IV	70	63	90,0	4	5,71 <sup>a,б</sup>	3	4,29 <sup>a,б</sup>

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ ).

Кількість штучних абортів також була значно більшою в I та II групах спостереження (табл. 3.16) і становила 43,4 % та 37,5 % відповідно, тоді як у III групі питома вага таких жінок дорівнювала 21,69 %, IV – 1,43 % ( $p_{1-3,1-4,2-4,3-4} < 0,05$ ). Досить високий відсоток пацієток, які мали 3 та більше штучних абортів у анамнезі, в III групі спостереження доводить вагому роль артифіціального абортів не тільки в розвитку дисгормональних гіперпроліферативних захворювань, зокрема, ендометріозу, а й у виникненні раннього естроген-дефіциту.

Таблиця 3.16

**Питома вага жінок з артифіціальними абортами в анамнезі в обстежених групах**

Група жінок	n	Кількість жінок, що в анамнезі					
		не мали абортів		мали 1-2 аборти		мали 3 та більше абортів	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	106	32	30,19	28	26,41	46	43,4
II	64	20	31,25	20	31,25	24	37,5



Продовження табл. 3.16

Група жінок	n	Кількість жінок, що в анамнезі					
		не мали абортів		мали 1-2 аборти		мали 3 та більше абортів	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
III	83	45	54,21	20	24,1	18	21,69 <sup>a</sup>
IV	70	65	92,86 <sup>a,б</sup>	4	5,71 <sup>a,б,в</sup>	1	1,43 <sup>a,б,в</sup>

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ ).

Достатньо прогнозованим серед хворих на ендометріоз виявився великий відсоток осіб, які мали в анамнезі постабортні та післяпологові ускладнення (табл. 3.17). У перших двох групах спостереження він був майже однаковим і становив 37,74 % та 37,5 % відповідно проти 16,8 % у III ( $p_{1-3,2-3} < 0,05$ ) і 10,0 % у IV ( $p_{1-4,2-4} < 0,05$ ).

Таблиця 3.17

**Питома вага жінок з ускладненими пологами в анамнезі в обстежених групах**

Група жінок	n	Не мали пологів		Ускладнені пологи			
				відмічалися		не відмічалися	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	106	31	29,25	40	37,74	35	33,01
II	64	18	28,13	24	37,5	22	34,38
III	83	19	22,89	14	16,87 <sup>a,б</sup>	50	60,24
IV	70	3	4,28 <sup>a,б,в</sup>	7	10,0 <sup>a,б</sup>	60	85,72 <sup>a,б</sup>

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );

2. <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ );
3. <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ ).

Оцінка гінекологічної патології та перенесених гінекологічних операцій в анамнезі виявила, що в жінок з ендометріозом спостерігалось вірогідне підвищення частки аномальних маткових кровотеч і дисменореї. У пацієток I та II груп цей показник складав 22,8 % і 28,1 % відповідно (табл. 3.18) проти 12,05 % і 4,28 % у III і IV ( $p_{1-4,2-4,3-4} < 0,05$ ). Водночас загальною для груп з проявами КС й ендометріозу була наявність ПМС в 39,62 % жінок I групи, 39,06 % – II, 32,53 % – III проти 10,0 % у IV ( $p_{1-4,3-4,2-4} < 0,05$ ).

Таблиця 3.18

**Відомості про наявність гінекологічної патології в анамнезі в пацієток обстежених груп**

Гінекологічні захворювання	Група жінок							
	I (n=106)		II (n=64)		III (n=83)		IV (n=70)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Порушення менструального циклу, зокрема аномальні маткові кровотечі та дисменорея	24	22,8	18	28,1	10	12,05 <sup>а,б</sup>	3	4,28 <sup>а,б,в</sup>
Патологія шийки матки	10	9,43	7	10,94	8	9,63	5	7,14
Запальні захворювання геніталій	47	44,34	27	42,19	10	12,05 <sup>а,б</sup>	5	7,14 <sup>а,б</sup>
ПМС	42	39,62	25	39,06	27	32,53	7	10,0 <sup>а,б,в</sup>
Безпліддя	31	29,25	18	28,13	7	8,43 <sup>а,б</sup>	3	4,28 <sup>а,б,в</sup>
Гінекологічні операції	52	49,06	16	25,0 <sup>а</sup>	19	22,89 <sup>а</sup>	5	7,14 <sup>а,б,в</sup>

Примітки:

1. <sup>а</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );

2. <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ );
3. <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ ).

Крім того, в групах пацієток з ендометріозом і КС, ендометріозом без КС спостерігався вірогідно вищий відсоток безпліддя. Частка безпліддя в I групі становила 29,25 %, II – 28,13% проти відповідного в III (8,43 %) ( $p_{1-3,2-3} < 0,05$ ) і IV (4,28 %) ( $p_{1-4,2-4} < 0,05$ ). Частка виявлення запальних захворювань геніталій була вірогідно вищою в жінок I та II груп порівняно з III та IV і дорівнювала 44,34 % та 39,06 % відповідно. Проте серед пацієток III групи частота запальних захворювань геніталій була майже вдвічі більшою, ніж серед осіб IV групи, та в III складала 12,05 % ( $p_{1-3,2-3} < 0,05$ ), IV – 7,14 % ( $p_{1-4,2-4} < 0,05$ ).

При оцінці перенесених оперативних втручань їхню найбільшу частку було виявлено серед жінок з проявами КС на тлі ендометріозу (I група – 49,06 %;  $p < 0,05$ ), що майже вдвічі перевищувала такі показники у хворих II (25,0 %) і III (22,89 %;  $p_{1-3} < 0,05$ ) груп та була втричі більшою, ніж показник у IV (7,14 %). Спираючись на отримані дані, ПМС, наявність запальних процесів геніталій і перенесені гінекологічні операції в анамнезі можна вважати фактором ризику розвитку ранніх клімактеричних розладів у хворих на ендометріоз.

Проаналізувавши структуру характеру соматичної патології в обстежених жінок (табл. 3.19), в пацієток з ендометріозом виявили превалювання соматичної захворюваності, особливо відчутним це було серед осіб з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу. Жінки перших двох груп відмічали статистично вірогідне перевищення частоти алергічних захворювань. У I групі спостерігалися 31,13 % випадків, II – 29,69 % порівняно з даними III (13,25 %) і IV (7,14 %) груп ( $p_{1-2,1-3,1-4} < 0,05$ ). У пацієток I та III груп було виявлено вищий відсоток нервово-психічних захворювань, а саме ВСД: 39,62 % в I, 33,73 % – III проти 23,44 % – II, 7,14 % – IV.

## Екстрагенітальні захворювання в жінок обстежених груп

Екстрагенітальні захворювання	Групи жінок							
	I (n=106)		II (n=64)		III (n=83)		IV (n=70)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Серцево-судинні захворювання	7	6,6	4	6,25	3	3,61	2	2,85
Патологія щитоподібної залози, зокрема аутоімунний тиреоїдит	35	33,0	19	29,69	7	8,43 <sup>а,б</sup>	3	4,28 <sup>а,б,в</sup>
Патологія молочної залози	58	54,72	22	34,38 <sup>а</sup>	33	39,76	7	10,0 <sup>а,б,в</sup>
Варикозне розширення судин нижніх кінцівок	4	3,77	2	3,12	3	3,61	1	1,42
Патологія кістково-м'язового апарату: остеохондроз, травми	33	31,13	13	20,31	27	32,53	7	10,0 <sup>а,б,в</sup>
Захворювання ШКТ, зокрема печінки та жовчовивідних шляхів	37	34,91	23	35,94	18	21,69	5	7,14 <sup>а,б,в</sup>
Нервово-психічні захворювання	42	39,62	15	23,44	28	33,73	5	7,14 <sup>а,б,в</sup>
Патологія ЛОР-органів і дихальної системи	5	4,71	6	9,37 <sup>а</sup>	7	8,43 <sup>а,б</sup>	4	5,71
Алергічні захворювання	33	31,13	19	29,69	11	13,25 <sup>а,б</sup>	5	7,14 <sup>а,б,в</sup>

Примітки:

- <sup>а</sup> – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що останні показники також різнилися майже втричі. Звертав на себе увагу досить високий рівень патології кістково-м'язової системи, в структурі якої серед досліджуваних жінок I та III груп превалював остеохондроз шийно-грудного відділу хребта (31,13 % і 32,53 % відповідно), що суттєво перевищувало відповідні дані в II і IV групах (20,31 % і 8,22 %;  $p_{1-3,2-3} < 0,05$ ). Крім того, вищою була питома вага захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема печінки та жовчовивідних шляхів, у I (34,91 %) і II (35,94 %) групах, тобто в пацієток з ендометріозом, що певним чином підтверджує роль порушень у системі детоксикації в генезі ендометріозу. Жінки III групи також мали подібні скарги, щоправда, дещо меншою мірою (21,69 % проти 7,14 % здорових осіб IV групи). Частота серцево-судинних захворювань, варикозно розширених вен нижніх кінцівок, патології дихальних шляхів і ЛОР-органів істотно не різнилася.

Комплексне обстеження функції щитоподібної залози виявило наявність у переважної більшості пацієток перших двох груп аутоімунного тиреоїдиту, показники були практично однаковими та становили 33,0 % в I і 29,69 % у II. Ці дані вагомо перевищували показники здорових жінок, серед яких патологія щитоподібної залози майже не зустрічалася (8,43 % та 4,28 % у III і IV групах відповідно;  $p_{1-3} < 0,05$ ).

У ході дослідження був виявлений досить високий відсоток дисгормональних захворювань молочних залоз у хворих на КС та ендометріоз. Показник майже вдвічі перевищував відповідний у пацієток лише з ендометріозом або КС і в здорових жінок і становив 54,72 % випадків дифузних форм патології молочної залози проти 34,38 % у II і 21,43 % у групі порівняння. Водночас у пацієток III групи частка дифузних процесів у молочній залозі складала 39,76 %, що було вірогідно вищим за аналогічні показники в осіб IV групи ( $p < 0,05$ ). Це підтверджує те, що КС у пацієток з ендометріозом частіше виникає на тлі патології молочної та щитоподібної залоз, що є результатом тривалого гормонального дисбалансу не лише статевих стероїдних гормонів, а й порушенням гормонального гомеостазу

центральных механизмов (аутоимунный тиреоидит).

Узагальнюючи отримані дані, можна відзначити, що в кожній другій жінки з ендометріозом перебіг перименопаузи ускладнюється появою КС, частота якого істотно відрізняється від такої в загальній жіночій популяції відповідного віку та складає 68,7 %. Це обумовлює актуальність вивчення можливостей застосування лікувально-профілактичних заходів не лише для безпечної корекції клімактеричних зрушень, але й полегшення ступеня вираженості симптомів ендометріозу.

Аналіз соціальних і медико-біологічних чинників показав, що найбільш значущими факторами ризику розвитку КС на тлі ендометріозу є наявність психоемоційного й інтелектуального перевантаження (70,75 %), довготривалих стресових ситуацій (61,32 %), сенситивний тип акцентуації особистості (65,09 %), наявність шкідливих чинників виробництва (58,49 %) і шкідливих звичок, зокрема тютюнопаління (58,49 %), проявів ПМС (39,62 %), перенесені гінекологічні операції в анамнезі, зокрема з приводу ендометріодних кіст яєчників (49,06 %), а також значна соматична обтяженість анамнезу з переважанням патології шлунково-кишкового тракту, а також супутньої дисгормональної патології молочних (54,72 %) та щитоподібної (33,0 %) залоз.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Коваленко НВ. Особливості клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. Клініко-соціальна характеристика. Репродукт. ендокринологія. 2018;(3):56-60.
2. Захаренко НФ, Татарчук ТФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Прогнозування виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи. Здоров'я жінки. 2018;(4):78-82.
3. Захаренко НФ, Татарчук ТФ, Коваленко НВ. Роль оксидативного стресу в генезі ендометріозу. Репродуктив. ендокринологія. 2014;(4):13-6.
4. Захаренко НФ, Ковбасий ВП, Коваленко НВ. Характеристика

психологических типов личности при доброкачественных гиперпролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины. Здоровье женщины. 2010;(2):133-6.

5. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Маноляк ІП. Порушення системи детоксикації в генезі ендометріозу. Можливі шляхи корекції. Одес. мед. журн. 2018;(2):55-9.

6. 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.

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЕНДОМЕТРІОЗУ В ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗІ

Клінічні прояви ендометріозу є надзвичайно різноманітними. [51,65,83,124,148,162] Складні симптомокомплекси насамперед характеризуються порушенням менструального циклу та больовим синдромом. [158,159,164,169,194,214,233,237] Часто жінки в період перименопаузи мають подібну клінічну картину, що заважає виробити правильну тактику ведення хворої. [174,175,179,180,187,192,197,209,216,232,239] Метою нашого дослідження було проведення детального аналізу різних клінічних проявів ендометріозу залежно від наявності чи відсутності клімактеричних симптомів. Для вирішення поставленого завдання було проаналізовано провідні скарги, характер менструальної функції та вираженість больових проявів у пацієток I та II груп.

Поглиблений аналіз за групами показав, що питома вага основних симптомів ендометріозу в II групі (больовий синдром – 48 (75,0 %), перед- та постменструальні кровомазання – 46 (71,88 %), гіперполіменорея – 44 (68,75 %)) була значно більшою, ніж у пацієток I групи з КС (63 (59,43 %), 51 (48,11 %), 53 (53,77 %) відповідно;  $p_{1-4,2-5,3-6} < 0,05$ ) (табл. 4.1). Питома вага масталгії (36; 56,25 %) і ПМС (36; 56,25 %) у II групі також перевищувала аналогічні показники жінок I групи, де вони склали 31 (29,25 %) і 32 (30,19 %) відповідно ( $p_{2-4} < 0,05$ ). Питома вага скарг на закрепи та прояви гіпоглікемії в обох групах була майже рівною та становила 37 (57,81 %) і 33 (51,5 %) в II, 62 (58,49 %) і 60 (56,6 %) в I відповідно. Водночас частка скарг на хронічну втому (87; 82,08 %), дизуричні розлади (29; 27,36 %) і диспареунію (45; 42,45 %) виявилася більшою в I групі проти відповідних даних у II (31 (48,44 %), 9 (14,06 %), 24 (37,5 %);  $p_{1-4,2-5} < 0,05$ ). Показники головного болю (71; 66,98 %), депресії (65; 61,32 %), тривожності (63; 59,43 %) серед пацієток I групи також статистично вірогідно перевищували



відповідні в II (25 (39,5 %), 24 (37,5 %), 31 (48,44 %);  $p_{2-5} < 0,05$ ).

Таблиця 4.1

### 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 ( $p < 0,05$ ).

Враховуючи, що найбільш характерні скарги хворих на ендометріоз, а саме больовий синдром і гіперполіменорея, також лишалися на досить високому рівні в осіб з КС (I група), було вирішено їх деталізувати.

Результати аналізу характеру, регулярності та циклічності болю наведені в табл. 4.2.

**Характеристика наявності больового синдрому в пацієнток з  
ендометріозом**

Больовий синдром	Групи жінок			
	I (n=106)		II (n=64)	
	абс.	%	абс.	%
Альгодисменорея	63	59,43	47	73,44*
Диспареунія	45	42,45	23	35,94
Циклічний екстрагенітальний біль, зокрема болісна перистальтика, болісне сечовиділення	29	27,36	19	29,69
Міжменструальний хронічний генітальний біль	14	13,21	29	45,31*
Атиповий нерегулярний біль	31	29,25	13	20,31
Усього мають больовий синдром	63	59,43	48	75,0*
Не мають больового синдрому	43	40,57	16	25,0*

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

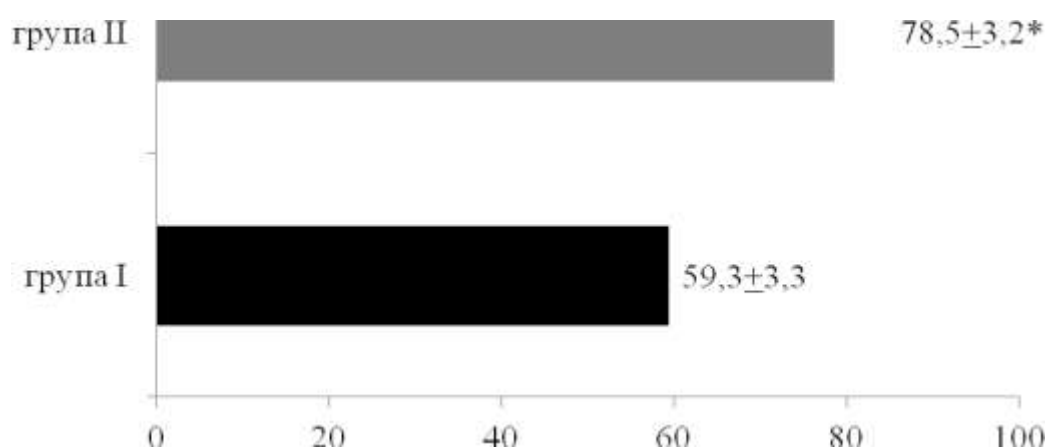
В обох досліджуваних групах пацієнток питома частка тих, які скаржилися на альгодисменорею, була досить високою, водночас кількість таких жінок у I групі була статистично нижчою (63 (59,43 %) проти 47 (73,44 %) у II;  $p < 0,05$ ).

Подібну тенденцію також спостерігали щодо хронічного міжменструального болю. 45,31 % пацієнток II групи з ендометріозом відмічали хронічний міжменструальний біль, що було достовірно вищим порівняно з хворими I групи, де лише 13,21 % осіб мали вищезазначену скаргу ( $p < 0,05$ ). Відсоток пацієнток, які скаржилися на циклічний екстрагенітальний біль, зокрема болісну перистальтику та дизуричні розлади, у I групі також був меншим порівняно з жінками II групи (19; 29,69 %) і складав 29 (27,36 %), проте достовірної різниці не спостерігали.

Натомість серед пацієток з ендометріозом і КС (І група) вірогідно вищою була питома частка тих, які відмічали біль атипової локалізації (вуха, пупок, потилиця, загрудинний тощо) (29,25 %), порівняно з жінками II групи, де аналогічний показник було зареєстровано в 20,31 %. Достовірно вищу питому вагу диспареунії також спостерігали в I групі, де вона складала 42,45 % проти 35,94 % у II ( $p < 0,05$ ). Такі переміни в структурі больового синдрому можна пояснити початком атрофічних змін слизових оболонок у хворих з клімактеричними розладами та високим рівнем психоемоційного напруження, насамперед таких показників, як тривожність і депресивність, що виступають основними тригерами зриву адаптації та розвитку патологічної симптоматики.

Для оцінки ступеня вираженості больового синдрому використовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ), а також метод багатовимірної семантичної дескрипції з застосуванням Мак-Гілловського опитувальника. [87,205]

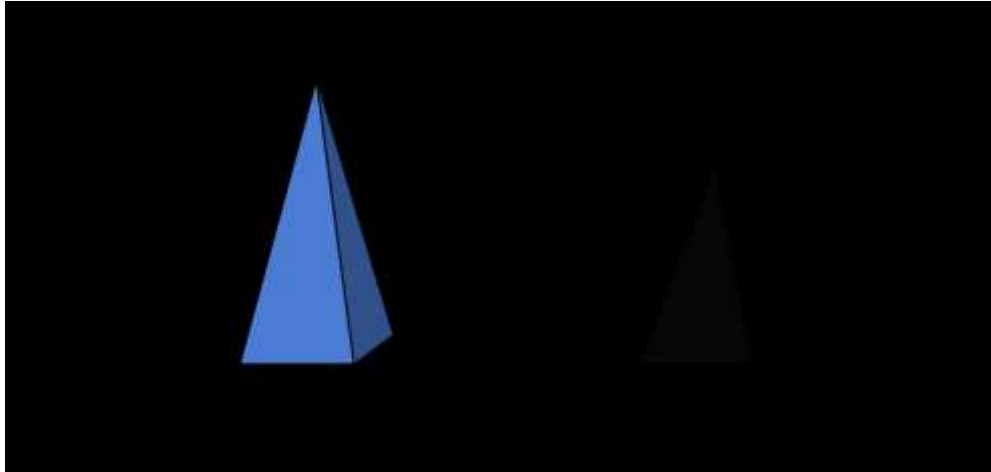
За даними ВАШ (рис. 4.1), яку пацієтки заповнювали самостійно протягом трьох менструальних циклів, відмітили достовірно вищу інтенсивність больового синдрому в жінок II групи. Показник дорівнював ( $78,5 \pm 3,2$ ) мм проти ( $59,3 \pm 3,3$ ) мм у I.



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

Рис. 4.1. Середній показник інтенсивності больового синдрому в обстежених жінок за даними візуально-аналогової шкали.

Водночас середній показник кількості обраних дескрипторів, тобто кількість слів, якими пацієнтки описували свій біль, у I групі був вищим порівняно з жінками II групи:  $(19,15 \pm 2,2)$  та  $(13,06 \pm 1,2)$  балів відповідно (при максимумі 20 балів;  $p < 0,05$ ) (рис. 4.2).

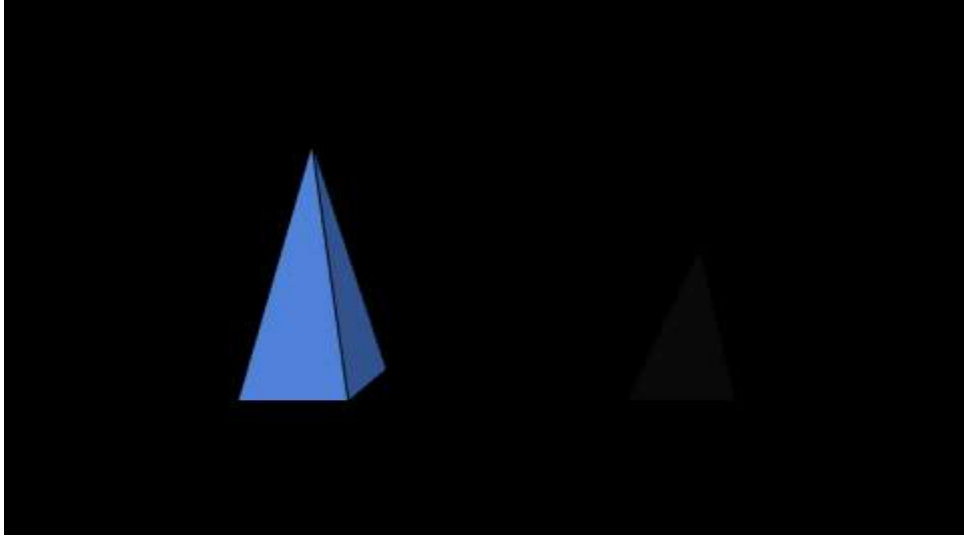


Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника в I групі ( $p < 0,05$ ).

Рис. 4.2. Загальні середні показники кількості обраних дескрипторів за Мак-Гіллоуоським опитувальником у групах жінок з ендометріозом,  $M \pm m$ .

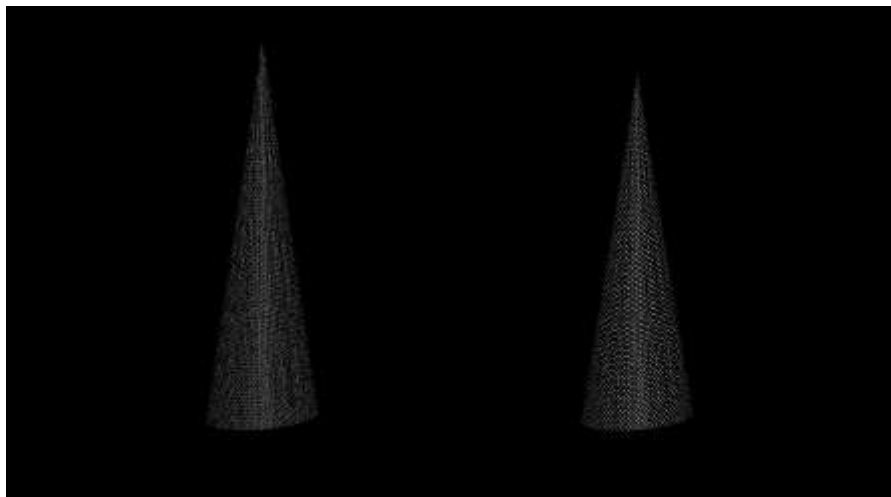
Показник індексу кількості вибраних дескрипторів за сенсорною шкалою (рис. 4.3) також був вищим у пацієток I групи та складав  $(12,4 \pm 1,6)$  балів проти  $(7,1 \pm 2,1)$  у II ( $p < 0,05$ ). Це підтверджує аналіз скарг жінок з клімактеричними розладами при ендометріозі, після якого було зрозуміло, що це саме їм було “гірше за всіх”. Тоді як хворі на ендометріоз досить чітко давали визначення своїм больовим відчуттям, пацієнтки з клімактеричними розладами дуже важко знаходили адекватні визначення. Цікавим було й те, що середній ранговий індекс болю за сенсорною шкалою, що відображає сумарну бальну оцінку дескрипторів, водночас був приблизно однаковим і становив 35 балів у II групі, 38 – I (рис. 4.4).

Це підтверджує те, що у хворих на ендометріоз інтенсивність болю за сенсорними відчуттями більш виражена, оскільки характеризується меншою кількістю означень.



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

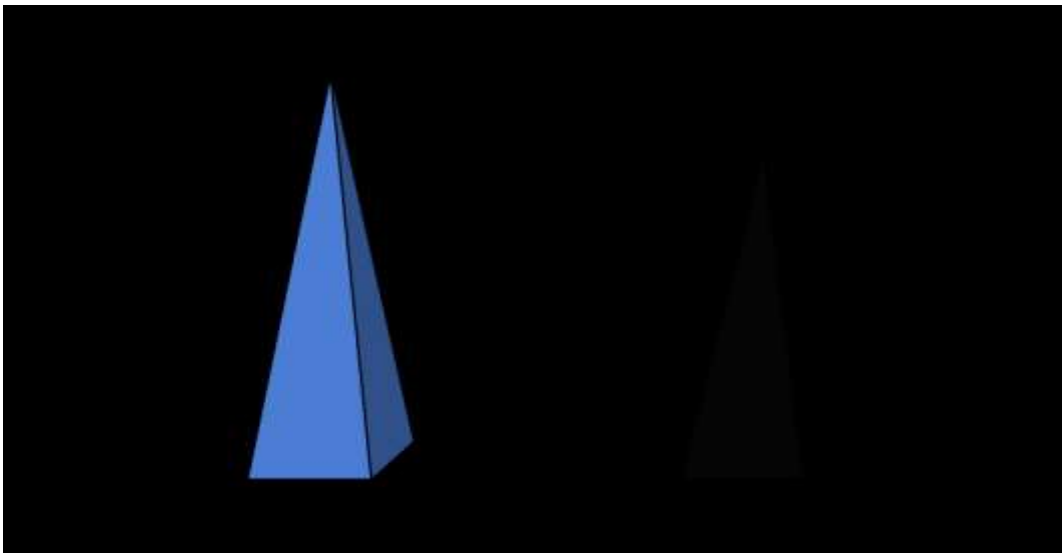
Рис. 4.3. Середні показники кількості обраних дескрипторів за Мак-Гілловським опитувальником за сенсорною шкалою в групах жінок з ендометріозом,  $M \pm m$ .



Примітка.  $p$  у всіх випадках  $> 0,05$ .

Рис. 4.4. Середні показники рангового індексу болю за сенсорною шкалою за Мак-Гілловським опитувальником у групах жінок з ендометріозом,  $M \pm m$ .

Аналіз афективної шкали, тобто того, які відчуття викликає біль і як діє на психічний стан жінки, наведений на рис. 4.5.

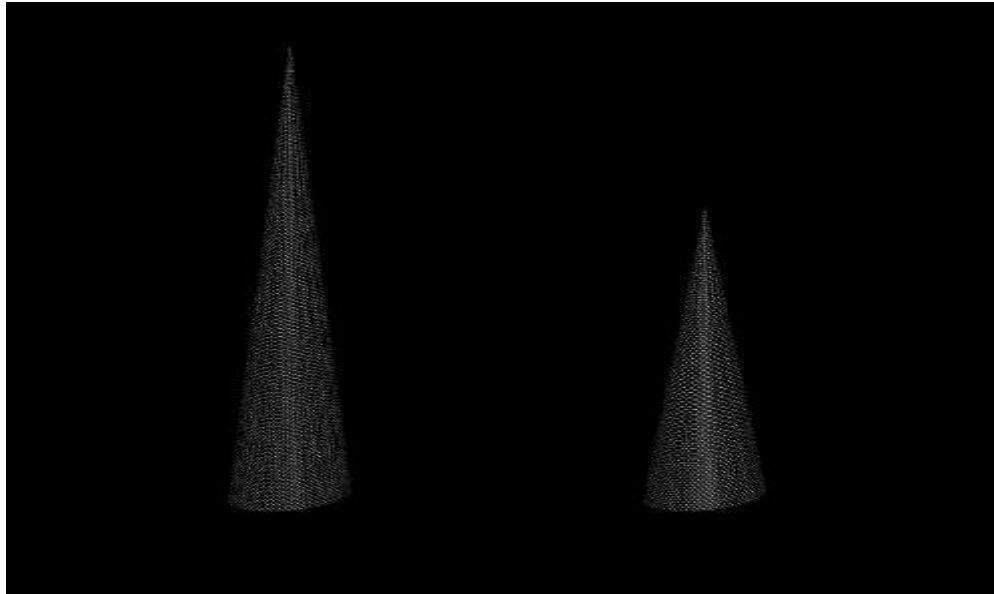


Примітка.  $p$  у всіх випадках  $>0,05$ .

Рис. 4.5. Середній показник кількості обраних дескрипторів за аферентною шкалою в обстежених пацієнток за опитувальником Мак-Гілла,  $M \pm m$ .

Середні показники кількості вибраних дескрипторів за Мак-Гілловським опитувальником за аферентною шкалою в жінок обох досліджуваних груп були практично однаковими та складала  $(6,7 \pm 1,1)$  балів у I групі та  $(5,3 \pm 0,9)$  – II. Водночас середні показники рангового індексу болю за аферентною шкалою серед пацієнток I групи були статистично вірогідно вищими ( $(17,9 \pm 2,3)$  балів), ніж аналогічний показник у II ( $(11,4 \pm 1,6)$  балів;  $p < 0,05$ ) (рис. 4.6).

Вказане ще раз підтверджує те, що КС насамперед є психоемоційним і вегетативним кризом, який у поєднанні з тяжким преморбідним тлом, а саме ендометріозом, значно та більшою мірою виявляє вплив на загальний стан фізичного та психічного здоров'я, зокрема на соціальну активність, ніж розвиток самостійного захворювання.



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

Рис. 4.6. Середній показник рангового індексу болю в обстежених жінок за аферентною шкалою за опитувальником Мак-Гілла,  $M \pm m$ .

Проаналізувавши регулярність і характер менструального циклу (МЦ) в жінок обстежуваних груп (табл. 4.3), виявили, що поряд з переважно регулярним МЦ у пацієток з ендометріозом у II групі (50; 78,13 %) порушення циклу відмічали близько 66,04 % осіб I групи. Водночас, тоді як близько половини пацієток I групи (54; 50,94 %) відзначали міжменструальні (найчастіше пре- та постменструальні) кровомазання, жінки в II групі вказували на аналогічну проблему значно рідше (в 25,0 % випадків). У групі контролю 92,86 % осіб відмічали регулярний МЦ, 2,86 % скаржилися на пре- та постменструальні кровомазання.

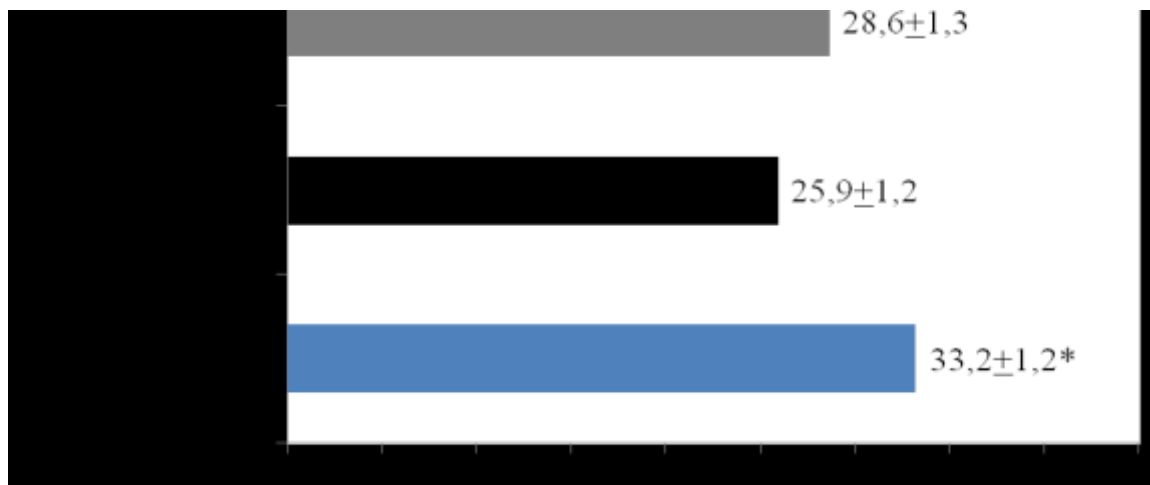
Проаналізувавши тривалість МЦ в жінок у досліджуваних групах, виявили, що поряд зі скороченням циклу в II групі ( $(25,9 \pm 1,2)$  дні) відносно IV ( $(28,6 \pm 1,3)$  дні) спостерігалось подовження циклу в пацієток I групи ( $(33,2 \pm 1,2)$  дні;  $p_{1-3} < 0,05$ ) (рис. 4.7).

### Характеристика менструального циклу жінок обстежених груп

Група	n	Менструальний цикл					
		регулярний		нерегулярний		кровомазання (пре- та постменструальні)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	106	36	33,96 <sup>a,б</sup>	70	66,04 <sup>a,б</sup>	54	50,94 <sup>a,б</sup>
II	64	50	78,13 <sup>a</sup>	14	21,88 <sup>a</sup>	16	25,0 <sup>a</sup>
IV	70	65	92,86	5	7,14	2	2,86

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно пацієток IV групи ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно осіб II групи ( $p < 0,05$ ).



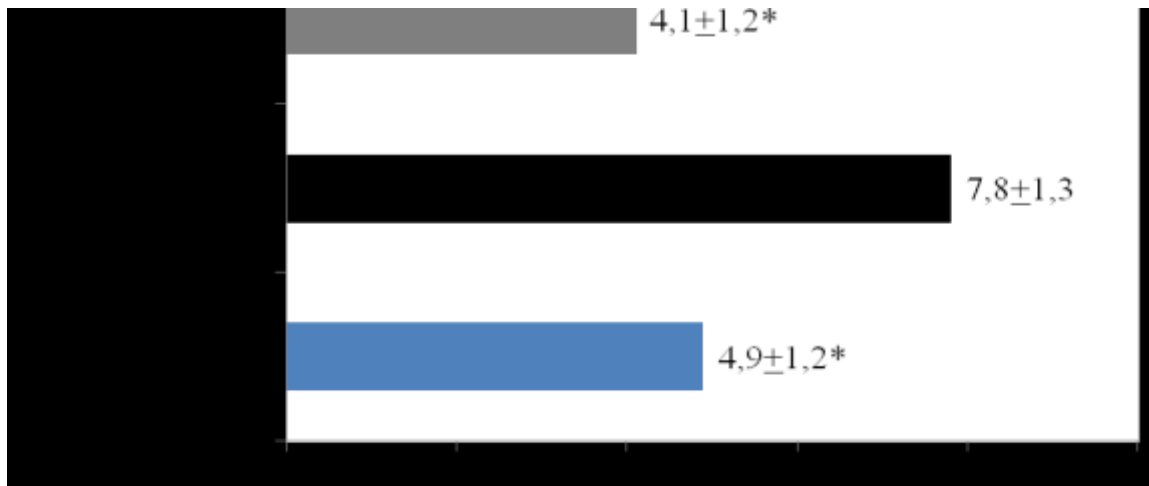
Примітка. \* – різниця вірогідна відносно пацієток II групи ( $p < 0,05$ ).

Рис. 4.7. Тривалість менструального циклу в досліджуваних групах жінок, дні.

Щодо аналізу тривалості менструації (рис. 4.8), то в усіх хворих на ендометріоз II групи виділення мали затяжний характер ((7,8±1,3) дні)



порівняно з групою контролю ( $4,1 \pm 1,2$ ) дні;  $p < 0,05$ ). Водночас серед жінок I групи аналогічний показник був вірогідно меншим відносно II групи та складав ( $4,9 \pm 1,2$ ) дні ( $p < 0,05$ ).



Примітка. \* – різниця вірогідна відносно пацієток II групи ( $p < 0,05$ ).

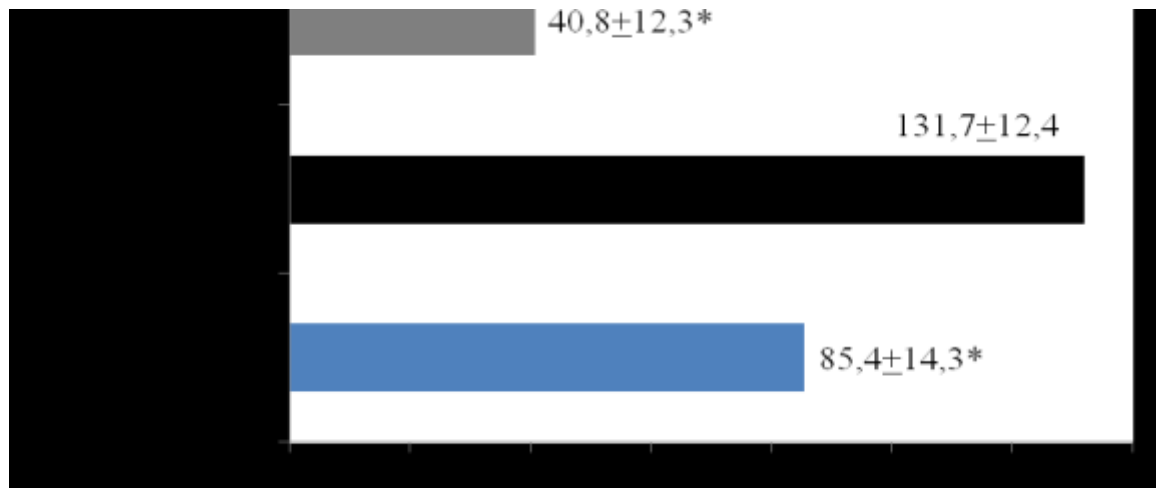
Рис. 4.8. Тривалість менструації в досліджуваних групах жінок, дні.

Подібну тенденцію також спостерігали стосовно об'єму менструальних крововтрат (у балах), що визначався за допомогою візуальної оцінки згідно зі шкалою Янсена. [125] Поряд з досить високим об'ємом крововтрати ( $131,7 \pm 12,4$ ) бали) в пацієток з ендометріозом у II групі спостерігали вірогідне зменшення аналогічного показника в жінок I групи ( $85,4 \pm 14,3$ ) бали) при рівні контролю ( $40,8 \pm 12,3$ ) бали в осіб IV групи (рис. 4.9).

Отже, гіперполіменорея, що характерна для пацієток з ендометріозом, з дебютом клімактеричних розладів зменшується. Крім того, в жінок з ранніми клімактеричними розладами й ендометріозом відмічено скорочення тривалості менструації та подовження циклу.

Проведені дослідження показали, що основні прояви ендометріозу, як-от гіперполіменорея та больовий синдром, мають тенденцію до згасання з початком КС. Натомість аналіз Мак-Гілловського опитувальника болю продемонстрував, що на перше місце з настанням клімаксу у хворих на

ендометріоз виходять психоемоційні розлади. Вказане ще раз підтверджує те, що КС насамперед є психоемоційним і вегетативним кризом, який у поєднанні з тяжким преморбідним тлом, а саме ендометріозом, значно впливає на загальний стан фізичного та психічного здоров'я, зокрема на соціальну активність. [67]



Примітка. \* – різниця вірогідна відносно пацієток II групи ( $p < 0,05$ ).

Рис. 4.9. Середній обсяг менструальної крововтрати в обстежених групах жінок згідно зі шкалою Янсена,  $M \pm m$ .

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Маноляк ИП. Клинические особенности течения эндометриоза у женщин в перименопаузе. Georgian Medical News. 2018;(10):26-9.
2. Захаренко НФ, Ковбасий ВП, Коваленко НВ. Характеристика психологических типов личности при доброкачественных гиперпролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины. Здоровье женщины. 2010;(2):133-6.

## РОЗДІЛ 5

### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ

#### 5.1. Особливості психопатологічних і вегето-судинних проявів клімактеричного синдрому

КС, проявом якого є нейровегетативні, психоемоційні та метаболічні порушення, за даними різних авторів визначається в 10-75 % жінок. [13,20,40,41,74,85,108,121,141,189,201] Ранні симптоми КС починають спостерігатися під час менопаузального переходу або пременопаузи, що розпочинається з варіабельності менструальних циклів і закінчується настанням менопаузи. Найбільш повна клінічна картина розгортається в періоді ранньої постменопаузи. [106,132,137] Посилюють ситуацію психосоціальні фактори старіння жінки. [12,70,73,75,78,186,195,254] Перехід з репродуктивної фази до фази клімактерію вимагає значної активації механізмів адаптації. Якщо напруження цих механізмів стає критичним, відбувається зрив їхньої діяльності, що відображається на функціонуванні організму загалом. [12,67,69,121,168] У хворих на КС з ендометріозом зрив адаптації настає ще в репродуктивному віці. [176,179,192,193,214,239] Це обумовлює певні особливості клініки та змушує більш ретельно вивчити особливості перебігу КС в пацієнок даної групи.

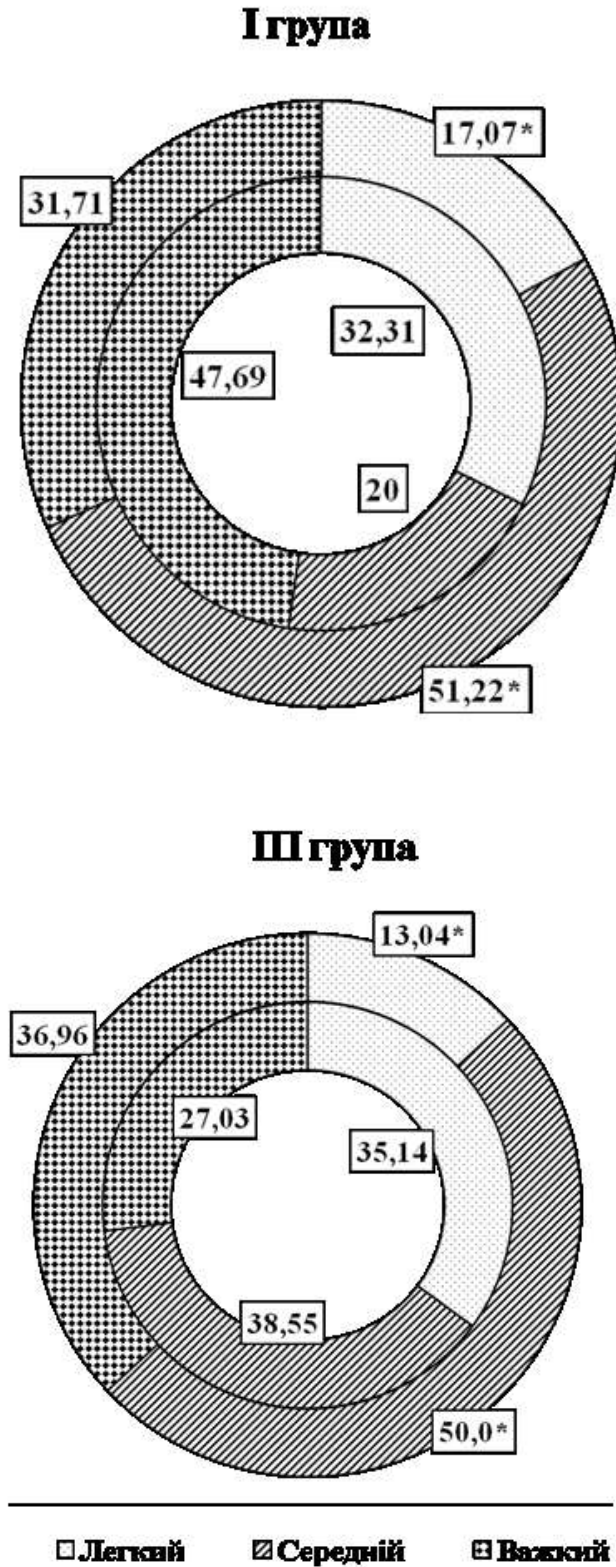
Класифікувати КС досить складно через велику кількість абсолютно різних симптомів, які він включає в себе. Досі зручним залишається вираховування менопаузального індексу Купермана (МПІ) в модифікації Є.В. Уварової, що враховує найбільш поширені прояви КС та дозволяє здійснити адекватну оцінку ступенів важкості клімактеричних розладів. [85] Кожен із симптомів оцінюється від 0 до 3 балів, кількість балів у кожній групі підсумовують, вираховуючи МПІ.

Для більш об'єктивної оцінки клімактеричних симптомів

H.P.G. Schneider [229] запропонував менопаузальну рейтингову шкалу (MRS), що враховує, окрім ранньої симптоматики (вегето-судинні та психоемоційні розлади), ще й середньочасові та пізні симптоми клімактерію. Шкала включає в себе 11 пунктів. Ступінь вираженості кожного клінічного прояву оцінюється за 5-бальною шкалою: (0), легка вираженість (1), помірна (2), значна (3) та дуже значна (4). Потім підраховується СМІ.

Аналізуючи даний показник за групами жінок з КС, виявили суттєві відмінності між ступенем його тяжкості в пацієнок з ендометріозом і осіб без патології матки як в пре-, так і постменопаузі. У пременопаузі спостерігалася висока питома вага жінок з важким ступенем вираженості КС серед пацієнок I групи (47,69 %), тоді як аналогічний показник серед жінок III групи склав 27,03 % (рис. 5.1). У постменопаузі в I та III групах відмічалася істотне зменшення питомої ваги осіб з легким перебігом КС. Серед жінок I групи в постменопаузі цей показник становив 17,07 %, тоді як у пременопаузі він дорівнював 32,31 % ( $p < 0,05$ ). У III групі легкий ступінь вираженості КС в пременопаузі спостерігався в 35,14 % пацієнок, а в постменопаузі цей показник складав 13,04 % ( $p < 0,05$ ). Водночас серед жінок III групи відмічалася тенденція до збільшення частки осіб з важким (36,9 % випадків у постменопаузі проти 27,03 % у пременопаузі) та середнім (50,0 % жінок у постменопаузі проти 38,55 % у пременопаузі) ступенями вираженості КС. А в пацієнок I групи питома вага КС важкого ступеня, навпаки, зменшилася та складала 31,7 % проти 47,69 % в пременопаузі, проте значно зросла частка клімактеричних розладів середнього ступеня важкості, який у постменопаузі становив 51,22 % проти 20 % у пременопаузі ( $p < 0,05$ ).

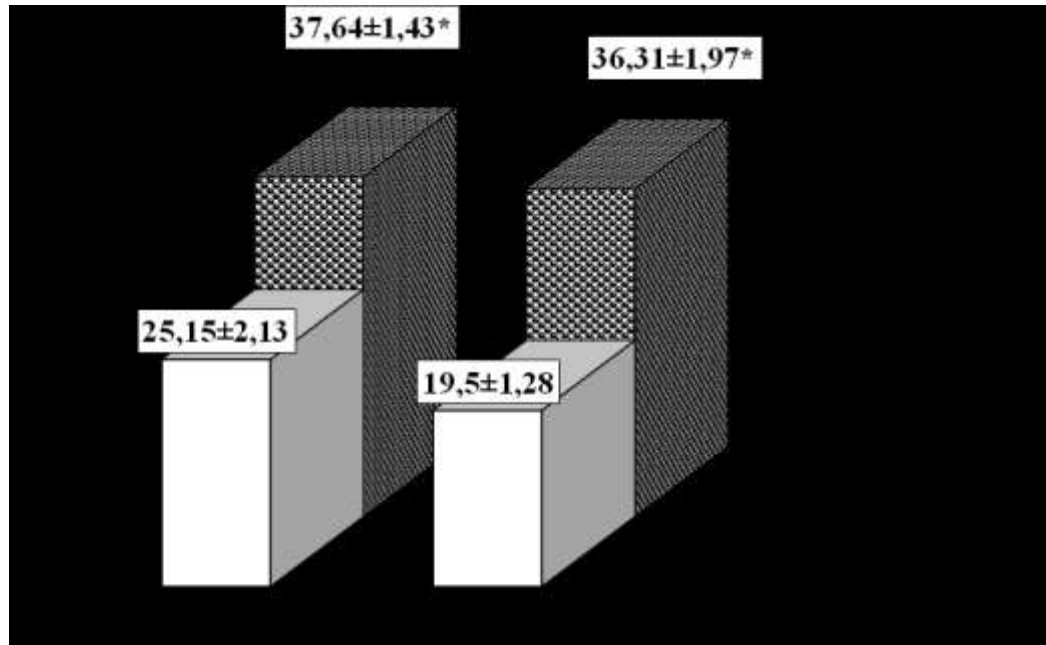
Середні показники СМІ також суттєво збільшувалися в постменопаузі як у хворих на ендометріоз у I групі (до  $(37,64 \pm 1,43)$  проти  $(25,15 \pm 2,13)$  балів у пременопаузі;  $p < 0,05$ ), так і в жінок III групи (до  $(36,31 \pm 1,97)$  у постменопаузі проти  $(19,5 \pm 1,47)$  балів у пременопаузі відповідно;  $p < 0,05$ ) (рис. 5.2).



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

Рис. 5.1. Питома вага різних ступенів вираженості клімактеричного синдрому за показниками сумарного менопаузального індексу (внутрішнє кільце – період пренопаузи, зовнішнє – період постменопаузи до 1 року).

Водночас спостерігалася вірогідна різниця між показниками в період пременопаузи. У I групі СМІ становив 25,15 балів проти 19,5 серед жінок III групи. У постменопаузі суттєвої різниці між показниками не спостерігалася (рис. 5.2). Отже, як показали результати проведених досліджень, в обох групах відмічалася збільшення ступеня важкості КС з настанням менопаузи, водночас суттєво вищий показник СМІ був у жінок з ендометріозом у періоді пременопаузи.

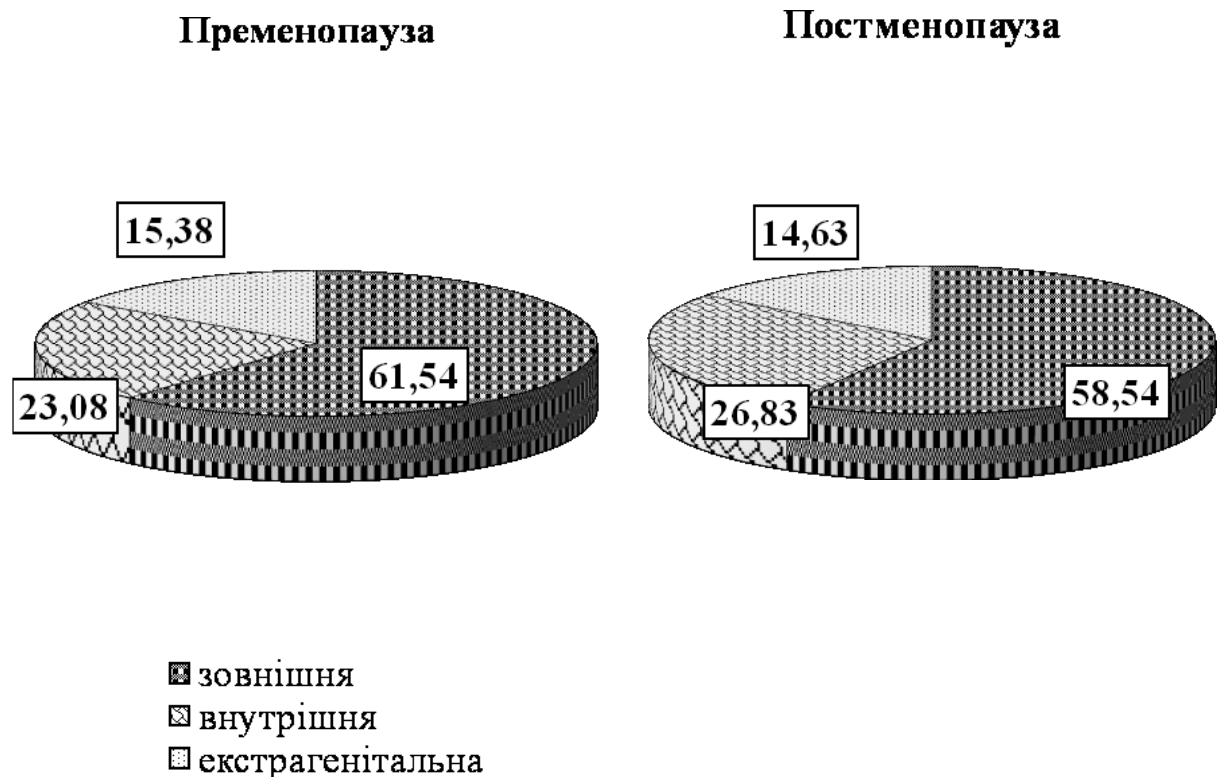


Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника в пременопаузі ( $p < 0,05$ ).

Рис. 5.2. Середні показники сумарного індексу менопаузи в групах жінок з клімактеричним синдромом,  $M \pm m$ .

З метою виявлення впливу локалізації вогнищ ендометріозу на ступінь вираженості КС в пацієток з ендометріозом було проведене поглиблене клінічне обстеження жінок I групи. Серед обстежених осіб переважали хворі на зовнішній геніальний ендометріоз, на другому місці були пацієнтки з аденоміозом, найменшу частку склали жінки з екстрагенітальною локалізацією процесу (рис. 5.3). Можливо, це пояснюється широким

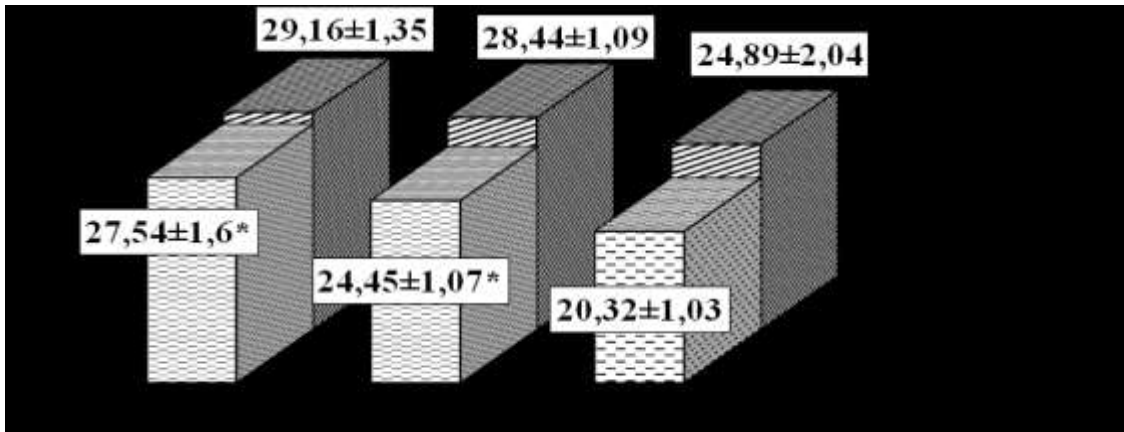
застосуванням хірургічних методів лікування в пацієнок із зовнішнім геніальним ендометріозом, що обумовлюють наступну часткову втрату фолікулярного резерву.



Примітка.  $p$  у всіх випадках  $>0,05$ .

Рис. 5.3. Розподіл жінок з ендометріозом і клімактеричним синдромом залежно від локалізації ендометріозу.

При аналізі ступеня вираженості КС залежно від локалізації вогнищ ендометріозу не було відмічено достовірної різниці між величинами сумарного менопаузального індексу в пацієнок із зовнішнім геніальним ендометріозом та аденоміозом, натомість у жінок з екстрагенітальним ендометріозом цей показник був нижчим (рис. 5.4). У періоді пременопаузи середній показник СМІ за наявності зовнішнього геніального ендометріозу дорівнював  $(27,54 \pm 1,6)$  балів, внутрішнього геніального ендометріозу –  $(24,45 \pm 1,3)$  балів, що суттєво перевищувало середній СМІ у пацієнок з екстрагенітальним ендометріозом  $((20,32 \pm 1,03)$  балів).



Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника пацієток з екстрагенітальним ендометріозом ( $p < 0,05$ ).

Рис. 5.4. Середні показники сумарного менопаузального індексу в перименопаузі в жінок з ендометріозом залежно від локалізації його вогнищ.

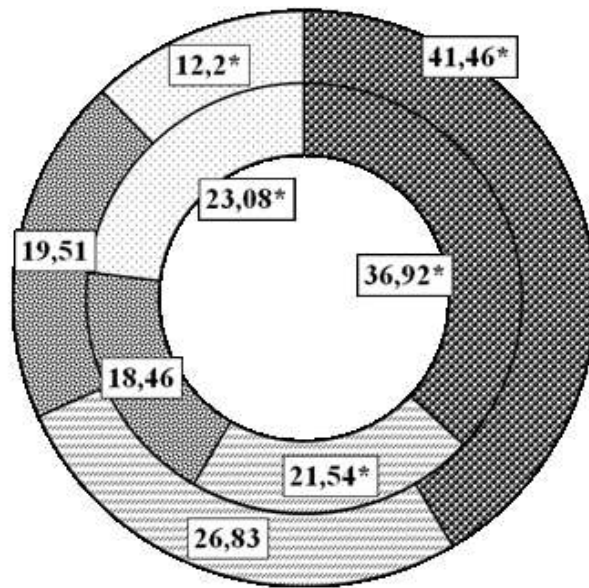
Як видно з представлених даних, у пацієток з ендометріозом значно частіше спостерігалися психопатологічні прояви КС, що були виявлені в 75 (70,75 %) осіб I групи, тоді як у III ці симптоми зустрічалися в 46 (55,42 %;  $p < 0,05$ ). Водночас у переважній більшості пацієток з ендометріозом у пременопаузі (24; 36,92 %) згадані зрушення спостерігалися з важким ступенем вираженості, що перевищувало частку таких осіб у III групі (4; 10,81 %;  $p < 0,05$ ). За умови відсутності ендометріозу питома вага пацієток, які не відмічали психопатологічних змін у перименопаузальному віці, майже вдвічі перевищувала відповідну в категорії осіб з ним.

У постменопаузальному періоді в обох групах збільшувалася питома вага випадків важкого перебігу КС. Водночас частка жінок з наявністю психоемоційних порушень у I групі зросла майже до 50 %, вони відмічалися в 17 осіб (41,46 %), у III групі важкий ступінь вираженості спостерігали лише 7 (15,2 %) пацієток ( $p < 0,05$ ). За такої умови частка жінок з відсутністю психоемоційних проявів КС в III групі майже в 3 рази перевищувала

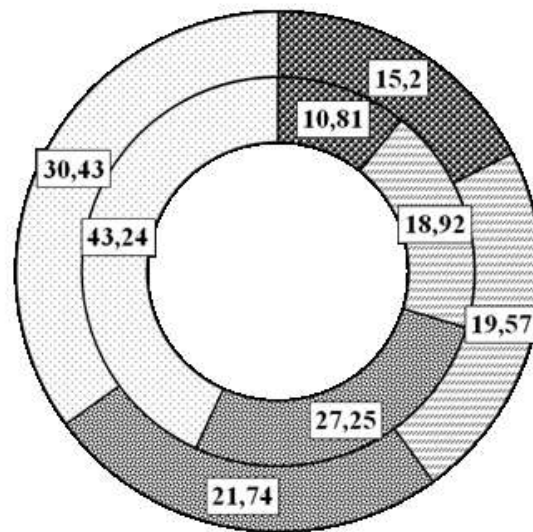


відповідну в I (14 (30,43 %) проти 5 (12,2 %);  $p < 0,05$ ).

### I група



### III група



■ Важкий □ Середній ■ Легкий □ Не виявлено

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

Рис. 5.5. Частота виявлення різного ступеня вираженості психопатологічних зрушень за показниками сумарного індексу менопаузи в групах жінок з клімактеричним синдромом (внутрішнє кільце – період пременопаузи, зовнішнє – період постменопаузи до 1 року).

Незважаючи на зручність і простоту використання, шкала MRS не дозволяє оцінити все розмаїття клінічних проявів вегето-судинної та психопатологічної симптоматики. Надалі для встановлення максимальної об'єктивізації різноманітних суб'єктивних скарг у хворих і визначення клінічних варіантів КС застосували квантифікаційну шкалу Куппермана в модифікації Є.В. Уварової та В.П. Сметник. [85]

З метою визначення переваги психоемоційної чи нейровегетативної складової КС в пацієток з ендометріозом спочатку вираховували сумарний середній МПІ відносно психопатологічної складової. У результаті він виявився більшим у хворих на ендометріоз порівняно з пацієтками з клімактеричними порушеннями без нього (табл. 5.1). Також серед жінок досліджуваних груп було відмічене його підвищення в постменопаузі.

Таблиця 5.1

**Середні показники менопаузального індексу відносно психопатологічних зрушень у групах пацієток з клімактеричним синдромом,  $M \pm m$**

Фаза клімактеричного періоду	Група жінок	
	I (n=106)	III (n=83)
Пременопауза	11,76±0,56 <sup>a</sup>	8,2±0,41
Постменопауза	17,3±0,47 <sup>a,б</sup>	13,8±0,77 <sup>б</sup>

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в пременопаузі ( $p < 0,05$ ).

У I групі в пременопаузі МПІ дорівнював (11,76±0,56) балів проти (8,2±0,41) у III. У постменопаузі цей показник мав значення (17,3±0,47) балів у I групі та (13,8±0,77) у III.

У структурі психоемоційних розладів (табл. 5.2) за наявності КС на тлі ендометріозу переважали втомлюваність (63,21 %), зниження фізичної

та розумової працездатності (59,43 %), дратівливість (60,38 %), депресивні настрої (63,21 %). Жінки III групи також відмічали втомлюваність (49,39 %), дратівливість (39,76 %), депресивні настрої (48,19 %), проте значно меншою мірою ( $p < 0,05$ ). Отримані дані підтверджують особливу роль хронічного стресу в механізмі розвитку КС на тлі ендометріозу та порушення процесів адаптації в таких пацієнток ще в репродуктивному віці.

Таблиця 5.2

**Частота виявлення окремих психопатологічних проявів у жінок з клімактеричним синдромом**

Психопатологічні симптоми	Група жінок			
	I (n=106)		III (n=83)	
	абс.	%	абс.	%
Втомлюваність	67	63,21*	41	49,39
Зниження працездатності	63	59,43*	18	21,69
Неуважність	36	33,96*	17	20,48
Плаксивість	14	13,21	16	19,28
Дратівливість	64	60,38*	33	39,76
Депресії	67	63,21*	40	48,19
Розлади апетиту	13	12,26	19	22,89
Порушення лібідо	15	14,15*	44	53,01
Порушення сну	14	13,21*	32	38,55
Погіршення пам'яті	46	43,4*	24	28,91

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

Деяко різнилися дані щодо вегето-судинних розладів (рис. 5.6). У I групі вони були відмічені майже в 60 (92,31 %) хворих у пременопаузі та 37 (90,24 %) у постменопаузі. Майже більша половина жінок (20; 54,5 %)

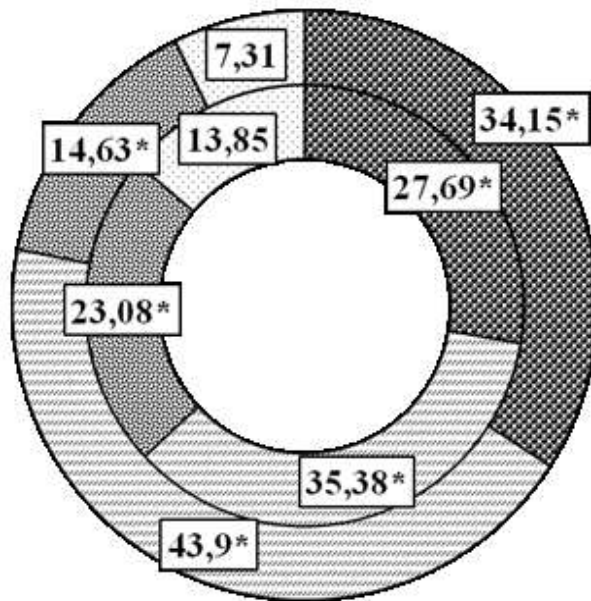
III групи в пременопаузі та 39 (84,78 %) у постменопаузі також відзначали наявні вегето-судинні зрушення. У I групі пацієнток у пре- та постменопаузі переважали особи з середніми проявами вегето-судинних розладів, проте 18 (27,69 %) жінок у пременопаузі та 14 (34,15 %) у ранній постменопаузі відмічали важкі розлади. У пацієнток III групи в структурі вегето-судинних розладів переважали зрушення легкого ступеня вираженості. Важкий ступінь порушень відмічали лише 10,81 % жінок у пременопаузі та 26,09 % у постменопаузі. Вищенаведені дані вказують на тяжчий перебіг вегетосудинних зрушень у пацієнток з ендометріозом і клімаксом.

Отримані результати середніх величин показників МПІ відносно вегето-судинних порушень також підтверджують, що вони мають більшу вираженість в осіб з клімаксом та ендометріозом.

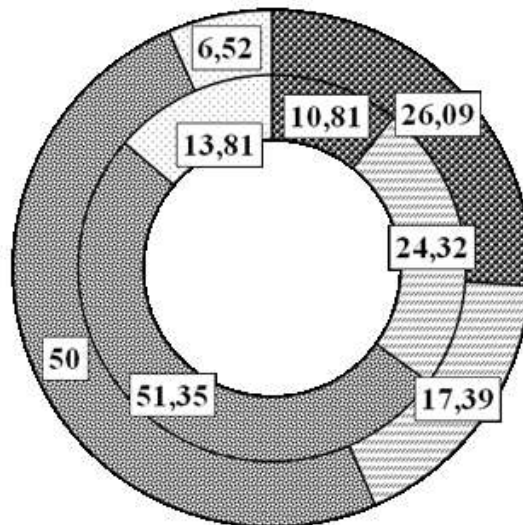
Водночас найвища різниця показників була зареєстрована в періоді пременопаузи: у I групі МПІ=(24,6±0,59) балів, III – МПІ=(12,6±0,94) балів ( $p<0,05$ ). У постменопаузальному періоді в обох групах жінок середні показники щодо вегето-судинних розладів також були досить високими (в I групі МПІ=(27,4±3,7) балів, III – МПІ=(18,6±2,9) балів) (табл. 5.3).

Проаналізувавши структуру вегето-судинних проявів КС (табл. 5.4), виявили, що провідними вегето-судинними симптомами в обох групах були припливи, погана переносність високої температури, тахікардія, головний біль, лабільність АТ. Питома вага вказаних розладів у I групі значно переважала показник III групи. У I групі частка припливів складала 77,36 %, тахікардії – 73,58 %, погану переносність високої температури відмічали 80,19 % жінок, лабільність АТ – 51,88 %, головний біль – 66,98 %. У III групі ці показники дорівнювали 61,45 %, 60,24 %, 46,99 %, 37,35 %, 57,83 % відповідно. Частка симпато-адреналових кризів у I групі (25,92 %) також значно перевищувала показник у III (8,43 %;  $p<0,05$ ).

### I група



### III група



■ Важкий □ Середній ■ Легкий □ Не виявлено

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

Рис. 5.6. Частота виявлення різного ступеня вираженості вегетосудинних зрушень за показниками сумарного індексу менопаузи в групах жінок з клімактеричним синдромом (внутрішнє кільце – період пременопаузи, зовнішнє – період постменопаузи до 1 року).

**Середні показники менопаузального індексу відносно вегето-судинних порушень у групах пацієнток з клімактеричним синдромом,  $M \pm m$**

Фаза клімактеричного періоду	Група жінок	
	I (n=106)	III (n=83)
Пременопауза	24,6±0,59 <sup>a</sup>	12,6±0,94
Постменопауза	27,4±3,7 <sup>б</sup>	18,6±2,9 <sup>б</sup>

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в пременопаузі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.4

**Частота виявлення окремих вегето-судинних проявів у жінок з клімактеричним синдромом**

Вегето-судинні симптоми	Група жінок			
	I (n=106)		III (n=83)	
	абс.	%	абс.	%
Припливи	82	77,36*	51	61,45
Головний біль	71	66,98	48	57,83
Підвищення АТ	55	51,88*	31	37,35
Тахікардія	78	73,58	50	60,24
Озноб	25	23,58	18	21,69
Погана переносність високої температури	85	80,19*	39	46,99
Мерзлякуватість	27	25,47	18	21,69
Парестезії	17	16,04	20	24,1
Сухість шкіри	29	27,36	27	32,53
Відчуття оніміння тіла	69	65,09	41	49,4

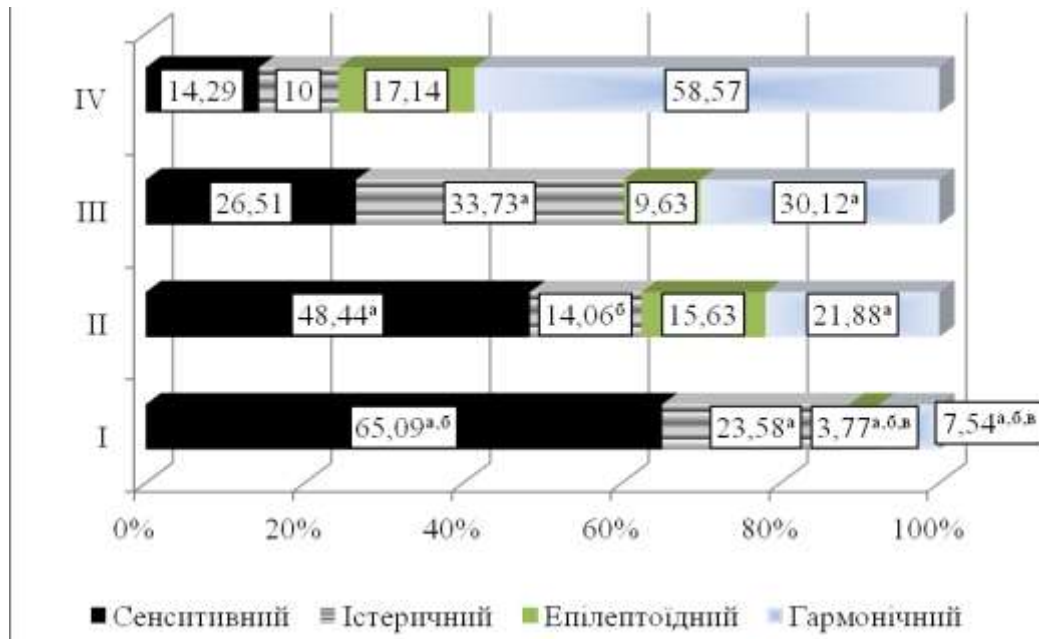
Вегето-судинні симптоми	Група жінок			
	I (n=106)		III (n=83)	
	абс.	%	абс.	%
Порушення дермографізму	49	46,23	36	43,37
Симпато-адреналові кризи	27	25,47*	7	8,43

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

На сьогодні відомо, що на розвиток і особливості клінічних проявів захворювань, зокрема тих, у клінічній картині яких домінуючою є психоемоційна складова, впливає особистісна характеристика пацієнок. [26,64,77] У період пре- та постменопаузи на особливості клінічних проявів психопатологічних зрушень діють екзогенні, ендогенні та стресогенні чинники. Результат нашарування впливу цих факторів залежить від психоемоційного “підґрунття”, на яке вони потрапляють, тобто від типу акцентуації особистості. [12,69,89] Для визначення ролі психологічних і характерологічних особливостей індивіда в розвитку КС за допомогою клініко-катамнестичного методу були встановлені психологічні характеристики пацієнок обстежених груп.

Як видно з рис. 5.7, більшість жінок IV групи (58,57 %), тобто здорових осіб, виявилися гармонійними за психоемоційним типом особистості. Найбільш вираженими зміни були в жінок I групи. Частка пацієнок з КС на тлі ендометріозу з гармонійним типом становила лише 7,54 %. Значна частина жінок II групи, тобто хворих на ендометріоз без КС, та пацієнтки III групи мали той чи інший тип акцентуації особистості. У I і II групах переважна більшість осіб мали сенситивний тип акцентуації особистості (65,09 % і 48,44 % відповідно), що перевищувало питому вагу таких жінок з КС без ендометріозу (26,51 % у III групі;  $p_{1-2} < 0,05$ ) і серед осіб IV групи (14,29 %;  $p_{1-3} < 0,05$ ). Ці пацієнтки в анамнезі відмічали такі риси характеру, як недовірливість, сором’язливість, невпевненість у майбутньому, боязкість,

покірність, смиренність. Згадані риси були більш вираженими в дитинстві, а в дорослому віці ставали майже непомітними.



Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в IV групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ ).

Рис. 5.7. Розподіл жінок обстежених груп за типами акцентуації особистості.

Значній частці пацієнок з ендометріозом і клімактеричними порушеннями (23,58 % у I групі та 33,73 % у III) був притаманний істероїдний тип акцентуації особистості, питома вага якого перевищувала рівень даного показника в IV групі (10,00 %;  $p_{1-2} < 0,05$ ). Такі жінки в дитинстві мали компанійський характер, бажання постійно бути в центрі уваги, прагнули до лідерства. У дорослому віці звертали на себе увагу наступні риси їхніх характерів: непослідовність у висловлюваннях і вчинках, капризність, емоційна лабільність, егоцентризм. Саме серед цього контингенту жінок переважали пацієнтки, які підійшли до клімактеричного періоду розлученими через незадоволеність чоловіком і сімейні розлади. Частка осіб з істероїдним типом акцентуації серед пацієнок з ендометріозом



без клімаксу (II група) була невеликою (14,06 %) і майже рівною частині жінок, які мали епілептоїдний тип акцентуації (15,63 %).

Пацієнток останньої групи відзначали такі риси, як педантичність, підвищене почуття відповідальності, справедливості, чесності, емоційна ригідність, злопам'ятність і прямолінійність.

Це свідчить про більшу вірогідність виникнення КС на тлі несприятливого психологічного стану жінок, більш чутливих до дії стресогенних чинників, а саме такими є хворі на ендометріоз, в яких відмічено досить високий рівень нейротизму.

Вищевикладені особливості клінічного перебігу КС визначалися з використанням відповідних квантифікаційних шкал. Проте при застосуванні заданих методик, згідно з думкою низки дослідників, неможливо достатньо об'єктивно оцінити психоемоційний стан жінки, оскільки в таких випадках переважно враховується суб'єктивне відношення пацієнтки до проявів хвороби. Це може призвести до неточних результатів при оцінці клінічних особливостей і ступеня важкості КС, насамперед, це стосується психоемоційної складової. Для виправлення можливих неточностей застосували низку доступних психо-діагностичних тестів. Після аналізу рівня суб'єктивної самооцінки за методикою Дембо-Рубінштейн [26] привертає увагу те, що в пацієнток I групи з проявами ендометріозу та КС, II та III груп рівні впевненості в собі, настрої та оптимізм відносно майбутнього були низькими, що було свідченням високого рівня фізичних та емоційних страждань осіб вищевказаних груп (табл. 5.5). Водночас середні показники відносно задоволення життям ( $23,51 \pm 2,4$ ), настрою ( $13,54 \pm 1,85$ ), оптимізму щодо майбутнього ( $7,48 \pm 2,93$ ), впевненості в собі ( $23,14 \pm 3,6$ ) у хворих на КС на тлі ендометріозу були найнижчими. Поряд із цим у пацієнток з КС, особливо за умов його розвитку на тлі ендометріозу, відзначено більший показник тривоги – ( $59,73 \pm 3,02$ ), що дещо перевищував відповідний у II ( $45,06 \pm 2,11$ );  $p_{1-2} < 0,05$ ) і III ( $40,5 \pm 2,71$ );  $p_{1-3} < 0,05$ ) групах і значно переважав над відповідними даними в IV ( $16,24 \pm 1,85$ );  $p_{1-4} < 0,05$ ). Звертає на себе увагу

шкала здоров'я. При вищому рівні самооцінки, тобто при більших показниках за шкалами впевненості в собі, настрою, задоволення життям була відмічена досить висока оцінка власного здоров'я, особливо в тих, у кого КС не діагностований. Вказане переконливо свідчить про те, що пацієнтки з високою самооцінкою висували менше скарг, незважаючи на наявність об'єктивно виражених фонових захворювань.

Таблиця 5.5

**Показники суб'єктивної самооцінки за Дембо-Рубінштейн в обстежених групах жінок, %,  $M \pm m$**

Шкала самооцінки	Група жінок			
	I (n=106)	II (n=64)	III (n=83)	IV (n=70)
Здоров'я	26,45±2,15 <sup>а,б,в</sup>	38,33±1,87 <sup>а</sup>	35,11±1,06 <sup>а</sup>	62,01±0,9
Інтелект	59,22±1,96 <sup>в</sup>	57,89±3,2	54,67±3,28	57,9±1,84
Задоволення життям	23,51±2,4 <sup>а,б,в</sup>	35,25±1,49 <sup>а</sup>	33,5±2,74 <sup>а</sup>	49,25±2,92
Характер	65,14±2,89 <sup>а</sup>	68,15±2,4	72,29±2,35	74,11±3,04
Настрій	13,54±1,85 <sup>а,б,в</sup>	24,17±1,86 <sup>а,б</sup>	18,83±2,59 <sup>а</sup>	41,14±37
Оптимізм відносно майбутнього	7,48±2,93 <sup>а,в</sup>	17,3±2,8 <sup>а</sup>	9,32±3,15 <sup>а</sup>	45,92±1,74
Тривога	59,73±3,02 <sup>а,б,в</sup>	45,06±2,11 <sup>а,б</sup>	40,5±2,71 <sup>а</sup>	16,24±1,85
Впевненість у собі	23,14±3,6 <sup>а,б,в</sup>	35,8±2,55 <sup>а</sup>	32,37±2,83 <sup>а</sup>	49,59±1,86

Примітки:

1. <sup>а</sup> – різниця вірогідна відносно показника в IV групі ( $p < 0,05$ );
2. <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ );
3. <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ ).

Для детальнішої оцінки стресогенних чинників у даного контингенту жінок було проведене специфічне анкетування з визначенням питань, які найчастіше турбували пацієнток, стосовно стану їхнього здоров'я та функціональних змін, пов'язаних з клімактеричним періодом.

Здійснене анкетування серед хворих на КС та ендометріоз виявило найбільшу питому вагу жінок зі страхом перед необхідністю застосування замісної гормональної терапії з огляду на можливе рецидивування захворювання під її впливом (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Показники анкетування жінок обстежених груп відносно наявності стресогенних чинників, що передували настанню пери менопаузи**

Шкала самооцінки	Група жінок							
	I (n=106)		II (n=64)		III (n=83)		IV (n=70)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Самотність	90	84,9 <sup>а,б</sup>	48	75,00 <sup>б</sup>	53	63,85 <sup>а</sup>	28	40,0
Страх розвитку раку та росту пухлин	69	65,09 <sup>а,в</sup>	47	73,44 <sup>а,б</sup>	57	68,67 <sup>а</sup>	12	17,14
Втрата роботи	54	50,94 <sup>а,в</sup>	16	25,0 <sup>б</sup>	45	54,22 <sup>а</sup>	15	21,43
Страх смерті	46	43,4 <sup>а,в</sup>	17	26,56 <sup>б</sup>	36	43,37 <sup>а</sup>	14	20,0
Втрата привабливості	35	33,02 <sup>а</sup>	18	28,13	22	26,51	13	18,57
Страх за дітей	38	35,85 <sup>а</sup>	16	25,06	37	44,58 <sup>а</sup>	16	22,86
Страх необхідності застосування МГТ	85	80,19 <sup>а</sup>	58	90,63 <sup>а</sup>	53	63,86 <sup>а</sup>	23	32,86

Примітки:

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

У II групі було відмічено найбільшу питому вагу жінок з онкофобіями. У 79,69 % пацієнток II групи на першому місці було питання щодо онкологічних аспектів стосовно матки та придатків. Водночас лише 17,14 % осіб IV групи страждали на канцерофобії. Досить висока акцентованість на онкоризику негативно ускладнювала перебіг клімактеричного періоду, адже навіть у III групі

(жінок з КС, у яких не виявлялося гіперпроліферативної патології матки) в 68,67 % випадків було зазначено страх виникнення онкологічної патології, серед пацієнок I групи цей показник також був досить високим і становив 65,09 %. Це негативно впливало на відношення жінок до лікування та формувало упереджене ставлення до замісної гормональної терапії. Страх необхідності застосування гормональної терапії був виявлений у 85 пацієнок (80,19 %) I групи, 58 (90,63 %) – II, що перевищувало питому вагу таких побоювань у III (53; 63,86 %) і IV (23; 32,86 %) групах ( $p_{1-2,1-3} < 0,05$ ).

Серед стресогенних факторів у жінок з КС на тлі ендометріозу також на досить високому рівні були відмічені самотність (у 84,9 % пацієнок I групи проти 75 % – II, 63,85 % – III;  $p < 0,05$ ), втрата роботи (в 50,94 % осіб I групи, 54,22 % – III), страх смерті (43,4 % та 43,37 % відповідно), страх за дітей (35,85 % і 44,58 % відповідно), що вказує на більш виражені процеси дезадаптації як підґрунтя для виникнення естрогендефіцитних психопатологічних розладів.

Враховуючи особливу вираженість прояву процесів дезадаптації у жінок з ендометріозом у періоді клімаксу, було проведене дослідження ступеня особистісної та реактивної тривожності за шкалою Спілбергера (табл. 5.7). Заданий показник вираховували в усіх досліджуваних групах пацієнок.

Таблиця 5.7

**Середні показники рівня тривожності за шкалою Спілбергера в обстежених групах жінок,  $M \pm m$**

Група жінок	n	Тривожність, бали	
		особистісна	реактивна
I	106	77,42±2,1 <sup>a,b</sup>	63,62±3,24 <sup>a,b</sup>
II	64	59,21±2,15 <sup>a,b</sup>	47,21±3,25 <sup>a,b</sup>
III	83	74,62±3,68 <sup>a</sup>	64,62±3,56 <sup>a</sup>
IV	70	31,09±3,23	39,35±2,45

Примітки:

1. <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в IV групі ( $p < 0,05$ );
2. <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ );
3. <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши результати отриманих даних, виявили високий рівень особистісної та реактивної тривожності в перших трьох групах жінок. Водночас у пацієток I групи визначалися високі рівні особистісної ((77,42±2,1) балів) і реактивної тривожності ((63,62±3,24) балів), у II групі показники особистісної тривожності ((59,21±2,15) балів) переважали над рівнем реактивної тривожності ((47,21±3,25) балів), а в III групі поряд з високим рівнем реактивної тривожності ((64,62±3,56) балів) спостерігався середній рівень особистісної.

Вірогідне зменшення двох показників рівня тривожності було відмічене лише в IV групі спостереження, де рівень реактивної тривожності становив (39,35±2,45) балів, особистісної – (31,09±3,23) балів. Результат дослідження вказує на те, що в жінок з ендометріозом психологічна дезадаптація має вищі прояви та, як наслідок, створює плацдарм для виникнення КС.

## 5.2. Функціональний стан вегетативної нервової системи

На сьогодні провідну роль у реалізації адаптивної поведінки людини низка авторів віддає ВНС, яка в умовах ендокринної перебудови та дефіциту статевих гормонів перебуває в стані значного напруження, обумовленого анатомічною та функціональною близькістю вищих вегетативних центрів, структур психоемоційного реагування та центрів регуляції репродуктивної функції. [12,98,99,206] При виснаженні резервних можливостей з'являються дизрегуляторні вегетативні порушення надсегментарного церебрального та сегментарного рівнів, що пояснює значний поліморфізм проявів, притаманний КС. [32,67,69,139]

Враховуючи вищевказане, вивчення змін ВНС в жінок досліджуваних груп мало неабияке значення. Для оцінки вегетативного балансу застосовували методику кардіоінтервалографії, основу якої складає аналіз ВСР й яка є інтегральним об'єктивним показником стану психовегетативної адаптації. [10,48,79]

Були проаналізовані наступні показники: мода ( $M_0$ ) (при домінуванні впливу на серце парасимпатичного відділу значення  $M_0$  зростає, симпатичного – знижується); амплітуда моди ( $AM_0$ ) (при домінуванні впливу на серце симпатичного відділу значення показника зростає, парасимпатичного – знижується); варіаційний розмах ( $BP$ ), що відображає рівень активності парасимпатичного відділу ВНС; вегетативний показник ритму ( $ВПР$ ), що характеризує загальну ВСР, що дозволяє порівняти співвідношення активності симпатичного та парасимпатичного відділів; індекс напруги ( $ІН$ ) – інтегральний показник, що найбільш повно відображає рівень функціонування центральної регуляції ритму серця. Часто використовується для характеристики стресу. Виділяють 5 типів або діапазонів  $ІН$ : ваготонічний – до 30 од., нормотонічний – 31-120 од., симпатикотонічний – 121-300 од., гіперсимпатикотонічний – 301-600 од., понадмежовий – >600 од. Також вираховували вегетативний індекс Кердо ( $ВІ$ ), що характеризує стан ВНС, зокрема співвідношення збудливості її симпатичного та парасимпатичного відділів. Його нульовий показник трактувався як ейтонія чи вегетативна рівновага. Позитивний коефіцієнт свідчив про переважання симпатичного відділу ЦНС, негативний – парасимпатичного.

Кількісна оцінка ВСР проводилася методом спектрального аналізу, що здійснювався шляхом кардіоінтервалографії. У спектрі ритму серця виділяли три основні компоненти: високочастотну HF (High Frequency), пов'язану з диханням і парасимпатичним впливом (за формування HF-комплексу відповідає еферентна вагальна активність), низькочастотну LF (Low Frequency), обумовлену симпатичною активністю, що є маркером ерготропної модуляції, дуже низькочастотну VLF (Very Low Frequency), що відображає ступінь активації найбільш повільної регуляції кровообігу –

гуморально-метаболической, а также надсегментарных вегетативных структур. Доминирование VLF над высшими частотами колебаний является маркером певного регуляторного дисбаланса ВНС. Взаимовозношения симпатических и парасимпатических влияний характеризуется співвідношенням LF/HF. Також оцінювалася загальна потужність спектра чи повний спектр частот (TP – Total power). Вона є відображенням сумарної активності нейрогуморальних впливів на серцевий ритм.

За результатами дослідження було встановлене (табл. 5.8) вірогідне зростання ЧСС у всіх трьох досліджуваних групах (у I на 16,4, II – 18,3, III – 15,5 од.) порівняно з IV. За результатами окремих робіт підвищення ЧСС асоціюється зі зростанням симпато-адреналової активності, артеріального тиску, негативними змінами з боку вегетативної регуляції.

Таблиця 5.8

**Середні показники вегетативного тону у обстежених групах жінок,  
M±m**

Показник	Група жінок			
	I (n=106)	II (n=64)	III (n=83)	IV (n=23)
ЧСС, хв	90,2±2,2 <sup>a</sup>	84,35±3,91 <sup>a</sup>	86,35±2,7 <sup>a</sup>	68,8±1,31
Мо, мс	636±19 <sup>a,б</sup>	583±20 <sup>a</sup>	643±29 <sup>a,б</sup>	782±28
АМо, %	58,1±2,3 <sup>a,б</sup>	64,5±1,8 <sup>a</sup>	57,5±3,8 <sup>a,б</sup>	38,3±1,5
ВР, мс	138,2±19,6 <sup>a</sup>	140,3±22,1 <sup>a</sup>	145,6±28,2 <sup>a</sup>	432,2±24,2
ВІР, ум. од.	12,3±1,3 <sup>a</sup>	11,3±1,6 <sup>a</sup>	11,1±1,2 <sup>a</sup>	2,96±1,2
ДАТ, мм рт. ст.	70,18±2,26	68,8±2,78	70,21±2,73	70,1±2,24
ІН, ум. од.	340,68±21,4 <sup>a</sup>	306±31,2 <sup>a</sup>	283,7±22,7 <sup>a,в</sup>	56,74±22,3
ВІ Кердо, ум. од.	+23,1	+19,6	+18,1	-1,0

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в IV групі (p<0,05);
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі (p<0,05);
- <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі (p<0,05).

Підвищення симпатичних впливів також характеризувало вірогідне зменшення  $M_0$ , яке було відмічено в пацієток трьох перших груп відносно групи контролю. Водночас показники  $M_0$  в I і III групах, що істотно не відрізнялися один від одного та дорівнювали  $(636 \pm 19)$  мс і  $(643 \pm 29)$  мс при контрольному рівні  $(782 \pm 28)$  мс ( $p_{1-3,2-3} < 0,05$ ), були вірогідно вищими, ніж у пацієток II групи, де рівень  $M_0$  складав  $(583 \pm 20)$  мс ( $p_{1-4,2-4} < 0,05$ ).

Подібна тенденція також спостерігалася щодо АМо, підвищення якої характеризувало зростання мобілізуючого впливу симпатичного відділу ВНС на серцевий ритм. Серед пацієток перших трьох груп показник вірогідно відрізнявся відносно контролю та в I групі складав  $(58,1 \pm 2,3)$  %, II –  $(64,5 \pm 1,8)$  %, III –  $(57,5 \pm 3,8)$  % при  $(38,3 \pm 1,5)$  % у IV ( $p_{1-4,2-4,3-4} < 0,05$ ). Водночас різниця між даними в I і III групах була несуттєвою, але вірогідно меншою відносно рівня показника в II групі. Вважають, що зменшення  $M_0$  та зростання АМо несприятливі для подальшого розвитку вегетативних розладів, виснаження регуляторних можливостей ВНС, підвищення артеріального тиску.

Зниження ВР відповідало зменшенню контролю парасимпатичних впливів на серцевий ритм. При домінуванні впливу на серце симпатичного відділу значення показника зростало. Найбільше зниження парасимпатичного контролю, що асоціювалося зі зростанням ВПР, було зареєстровано в I групі –  $(12,3 \pm 1,3)$  ум. од. проти  $(2,96 \pm 1,3)$  ум. од. відповідно ( $p < 0,05$ ). У II та III групах показники рівня ВПР склали  $(11,3 \pm 1,6)$  і  $(11,1 \pm 1,2)$  ум. од. і також були вірогідно вищими за дані контролю.

Найвищий ІН, що відображає рівень стресу в організмі, був зареєстрований у пацієток II групи, де він становив  $(360,5 \pm 21,4)$  ум. од. при  $(56,74 \pm 22,3)$  ум. од. у жінок групи контролю ( $p < 0,05$ ). ІН при встановленому ендометріозі з КС у I групі також був вірогідно вищим за рівень показника у IV і III групах, що свідчило про значне перенапруження регуляторних систем у хворих на ендометріоз. Рівень ІН в III групі також був досить високим порівняно з групою контролю, що підтверджувало стресорний вплив на



організм КС та зростання адренергічного впливу на ритм серця в I групі.

Аналіз вегетативного індексу Кердо також показав значне зростання симпатичного впливу на серцевий ритм у трьох перших досліджуваних групах. У контролі показник був близький до нормотонії з невеликою перевагою в бік ваготонії та дорівнював -1. Серед обстежених в II і III групах переважаючим вегетативним статусом була помірна симпатикотонія, індекс Кердо становив +19,6, +18,1 ум. од. відповідно та перевищував дані контролю. В обстежених жінок I групи переважаючим вегетативним статусом була гіперсимпатикотонія (індекс Кердо – +23,0 ум. од.) з виснаженням вагоінсулярної ланки та перевагою барорефлекторних механізмів підтримки вегетативного гомеостазу. Підвищення симпато-адреналової активності в обстежених під час КС та хворих на ендометріоз реєстрували й інші дослідники. [98]

Проаналізувавши результати аналізу спектральних показників (табл. 5.9), виявили достовірне зниження загальної потужності спектра (ТР) серцевого ритму в жінок з настанням менопаузи й осіб з ендометріозом порівняно зі здоровими пацієнтками, що свідчить про зниження в них функціонального стану серцево-судинної системи, що відображає адаптаційний резерв організму. У здорових осіб IV групи ТР був найбільшим і дорівнював  $(3049,8 \pm 22,5)$  мс<sup>2</sup>. У III і II групах показник загальної потужності спектра ВСР був достовірно нижчим порівняно з жінками групи контролю та складав  $(1485,48 \pm 22,23)$  мс<sup>2</sup> та  $(1898,3 \pm 75,4)$  мс<sup>2</sup> відповідно. Водночас він виявився достовірно вищим за аналогічний у пацієток I групи, де становив  $(1061,41 \pm 34,0)$  мс<sup>2</sup>, що свідчило про найвищий рівень напруги та зниження адаптивних можливостей організму.

Аналізуючи взаємовідношення ланцюгів впливу регуляції ВНС на серцевий ритм, виявили наступні закономірності. Зниження загальної потужності спектра (ТР) у всіх досліджуваних групах з клімактеричними розладами відбувалося за рахунок активності симпатичної та парасимпатичної складових.

**Спектральні показники вегетативного тону в обстежених групах жінок,  $M \pm m$**

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

Примітки:

1. <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в IV групі ( $p < 0,05$ );
2. <sup>b</sup> – різниця вірогідна відносно показника в III групі ( $p < 0,05$ );
3. <sup>b</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ ).

Водночас поряд з вірогідним зниженням потужності HF хвиль, тобто зменшенням відносного парасимпатичного контролю на регуляцію серцевого ритму, падіння рівня потужності LF хвиль було не настільки вираженим. У IV групі потужність у діапазоні HF хвиль (парасимпатична активність) складала (46,7 $\pm$ 2,1) % та була провідною при мінімальних впливах симпатичної нервової системи (LF – (27,2 $\pm$ 2,66) %) і помірній дії гуморально-метаболических факторів (VLF – (26,1 $\pm$ 2,66) %). Натомість у III групі жінок з КС було виявлене суттєве зниження в діапазоні потужності HF хвиль, рівень показника зменшився до (12,22 $\pm$ 0,98) % проти вихідного рівня IV групи, де він дорівнював (46,7 $\pm$ 2,1) % ( $p < 0,05$ ). Зниження показника потужності в діапазоні LF хвиль було недостовірним і складало (26,24 $\pm$ 0,9) % проти IV

групи ((27,2±2,66) %). Поряд зі зменшенням рефлекторних впливів на ВСР було відмічене підсилення повільнішого гуморально-метаболичного каналу регуляції ВНС.

Потужність у діапазоні VLF хвиль, навпаки, зросла до (61,54±1,7) % порівняно з IV групою, де вона дорівнювала (26,18±2,66) % ( $p<0,05$ ). Співвідношення LF/HF у III групі становило (2,15±0,2) та було достовірно вищим проти IV групи ((0,58±0,1)%;  $p<0,05$ ) переважно за рахунок зменшення парасимпатичного та, меншою мірою, симпатичних впливів, вказувало на відносну симпатикотонію.

У I досліджуваній групі, де прояви КС були важчими, подібні тенденції спостерігали при аналізі ВСР, проте ступінь їхнього прояву був значно вищим. Зниження показника потужності в діапазоні HF тут було найбільшим і складало (11,21±1,16) % порівняно з (46,7±2,1) % у IV, (12,22±0,98) % – III ( $p_{1-2}<0,05$ ). Відносна симпатична активність, на яку вказувала потужність LF хвиль, становила (25,8±1,2) % проти IV ((27,2±2,66) %) і III ((26,24±0,9) %) груп. Співвідношення LF/HF, як і в жінок III групи, вказувало на відносну симпатикотонію, дорівнювало (2,3±0,2) та було достовірно вищим проти IV групи, де складало (0,58±0,1) % ( $p<0,05$ ). Поряд з прогресуючим виснаженням рефлекторних впливів на ВСР спостерігали ще вираженіше збільшення гуморально-метаболичного каналу регуляції ВНС, що неспроможний швидко реагувати на вплив стресорних агентів і забезпечувати відповідний гомеостаз.

Потужність у діапазоні VLF хвиль була найвищою та дорівнювала (62,99±2,32) % відносно IV групи, в якій показник був помірно вираженим і становив (26,1±2,66) % ( $p<0,05$ ).

Проаналізувавши дані жінок II групи, насамперед, виявили ознаки домінування симпатичного відділу ВНС, що свідчать про значну напругу регуляторних систем і критичний стан механізмів адаптації.

Перерозподіл співвідношення впливу каналів вегетативної регуляції в пацієнок з ендометріозом дещо різнився. Насамперед, як і в групах з

клімактеричними розладами, відмітили достовірне зменшення парасимпатичного впливу на ВСР відносно групи контролю, проте воно було не настільки значним. Потужність HF хвиль у II групі складала  $(20,5 \pm 2,03) \%$  проти  $(46,7 \pm 2,1) \%$  у IV, водночас відповідний показник у III групі знизився до  $(12,22 \pm 0,98) \%$ , а в I –  $(11,21 \pm 1,16) \%$ . Показник потужності в діапазоні LF, що відображає симпатичну активність, на відміну від аналогічних у жінок I та III груп, помірно, але достовірно, зростав і становив  $(30,8 \pm 3,81) \%$  при LF  $(27,2 \pm 2,66) \%$  у групі контролю. Активність у діапазоні VLF хвиль у пацієток II групи також збільшувалася відносно групи контролю, проте не так активно, як в жінок I та III груп, та складала  $(48,7 \pm 2,05) \%$  проти  $(26,18 \pm 2,66) \%$  ( $p < 0,05$ ). Симпатико-парасимпатичне співвідношення LF/HF у II досліджуваній групі дорівнювало  $(1,50 \pm 0,1) \%$  і було достовірно вищим, ніж у контролі  $(0,58 \pm 0,1) \%$ ;  $p < 0,05$ ), насамперед, за рахунок підвищення симпатичних впливів і, меншою мірою, зниження потужності HF хвиль.

Все вищезазначене свідчить про те, що виснажена ще в репродуктивному віці ВНС в жінок, хворих на ендометріоз, у період клімактерію виявляється неспроможною, регуляція здійснюється за рахунок нижчих надсегментарних гуморально-метаболических рівнів. 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, більш значно вираженої, ніж у жінок з КС без обтяженого коморбідного тла.

Аналізуючи питому вагу осіб з переважанням різних відділів вегетативної регуляції, визначили, що переважній більшості здорових жінок IV групи в регуляції серцевого ритму були притаманні ейтонія ( $46,93 \%$ ) та ваготонія ( $44,5 \%$ ), а відсоток пацієток з перевагою симпато-адреналової нервової системи був незначним і становив  $8,57 \%$  (табл. 5.10). У I групі перевагу симпато-адреналової ланки реєстрували в  $77,35 \%$  осіб, що перевищувало частки жінок з вегетативними ознаками ейтонії ( $10,37 \%$ ) і

вагоінсулярним типом (12,26 %).

Таблиця 5.10

**Розподіл жінок обстежених груп за типом регуляції вегетативної  
нервової системи за даними варіабельності серцевого ритму**

Група жінок	n	Стан ВНС					
		симпато- адреналовий		ейтонія		ваго- інсулярний	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	106	82	77,35 <sup>a</sup>	11	10,37 <sup>a</sup>	13	12,26 <sup>a,б</sup>
II	64	44	68,75 <sup>a</sup>	3	4,68 <sup>a</sup>	17	26,56 <sup>a</sup>
III	83	61	73,49 <sup>a</sup>	8	9,63 <sup>a</sup>	14	16,87 <sup>a</sup>
IV	70	6	8,57	58	46,93	6	44,50

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в IV групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в II групі ( $p < 0,05$ ).

Також досить високою була питома вага пацієток з переважанням симпато-адреналової ланки серед обстежених осіб з ендометріозом (II група) та клімаксом (III група), де показник симпатикотонії був зареєстрований у 68,75 % і 73,49 % випадків. Частка пацієток з ейтонією в обох досліджуваних групах була низькою та дорівнювала 4,68 % і 9,63 % відповідно. Натомість серед обстежених жінок з ендометріозом (II група) частка осіб з переважанням вагоінсулярного типу регуляції становила 26,56 %, тоді як у III групі вона складала лише 16,87 %.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що КС у пацієток з ендометріозом виникає значно раніше та перебігає з більш вираженим ступенем важкості, ніж в осіб загальної популяції.

Навіть перебіг фізіологічного постменопаузального періоду є для організму жінки стресовим фактором і характеризується напруженням

механізмів адаптації, що реєструється при аналізі ВСР зниженням загальної потужності спектра варіабельності ритму серця (TP), зменшенням потужності парасимпатичних (HF) хвиль, підвищенням гуморально-метаболических (VLF) впливів.

Дані проведених спостережень дозволяють припустити, 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. За даними кардіоінтервалографії це виявляється зниженням загальної потужності спектра варіабельності ритму серця (TP), збільшенням потужності симпатичних (LF) хвиль, зменшенням потужності парасимпатичних (HF) хвиль, абсолютною симпатикотонією ( $LF/HF > 1$ ) та помірним гуморально-метаболическим впливом (VLF). Виснажена ще в репродуктивному віці ВНС в жінок, хворих на ендометріоз, у період клімактерію виявляється неспроможною, регуляція здійснюється за рахунок нижчих надсегментарних гуморально-метаболических каналів (VLF). Вегетативне забезпечення діяльності знижується практично до рівня симпатичної ареаактивності, а новий тип регуляції неспроможний швидко забезпечити гомеостаз. За даними аналізу ВСР виснаження вегетативної регуляції в пацієнок з клімаксом та ендометріозом в анамнезі реєструється за вираженим зниженням загальної потужності спектра ВСР (TP), відносною симпатикотонією ( $LF/HF > 1$ ) та вираженим превалюванням у структурі спектра гуморально-метаболических каналів (VLF). Дані зміни виступають патогенетичним підґрунтям для розвитку реакції дезадаптації. Це певною мірою визначає перебіг захворювання та досить високу частоту судинних кризів у хворих на ендометріоз у менопаузі.

Також звертає на себе увагу важлива роль психоемоційного підґрунтя, тобто типу акцентуації особистості, в розвитку КС. Екзогенні, ендогенні та стресогенні чинники по-різному реалізуються, потрапляючи в макроорганізм, залежно від психологічного стану жінок. У перших трьох досліджуваних

групах практично не було виявлено пацієток з гармонійним типом особистості. Особливої уваги заслуговували жінки з КС та ендометріозом, в яких переважав сенситивний тип акцентуації та були відзначені найнижчі показники щодо задоволення життям, настрою, оптимізму відносно майбутнього, впевненості в собі та найвищі дані особистісної та реактивної тривожності. Також привертала увагу шкала здоров'я. Пацієнтки з високою самооцінкою висували менше скарг, незважаючи на наявність об'єктивно виражених фонових захворювань.

Вищевказане також підтверджують результати оцінки якості життя за шкалою SF-36 (табл. 5.11). [71] У всіх трьох групах спостереження були виявлені низькі показники за шкалами фізична активність, психічне здоров'я, рольова діяльність, обумовлена емоційним станом, загальне сприйняття здоров'я. Найнижчий рівень відзначали пацієнтки I групи. В жінок III групи показники були нижчими, ніж у II, проте достовірної різниці відмічено не було. Особливо показовими були результати за шкалою фізичний біль. Найнижчими ( $40,93 \pm 5,41$ ) вони були в пацієток II групи, що не впливало на їхню досить високу фізичну ( $73,2 \pm 6,01$ ) і соціальну ( $73,64 \pm 9,67$ ) активність. Також на достатньо високому рівні вони відмічали показники за шкалою рольова діяльність, обумовлена фізичними проблемами ( $64,81 \pm 5,73$ ). Натомість пацієнтки I та III груп при досить високих результатах за шкалою фізичний біль (у I – ( $72,4 \pm 6,33$ ), III – ( $80,71 \pm 7,08$ )) відзначали значно нижчі показники за шкалами фізична та соціальна активність, рольова діяльність, обумовлена фізичними проблемами. Серед хворих I групи дані за шкалами фізична та соціальна активність дорівнювали ( $47,62 \pm 4,81$ ) і ( $33,93 \pm 5,09$ ), а за шкалою рольова діяльність, обумовлена фізичними проблемами, – ( $51,73 \pm 7,01$ ). У III групі ці показники відповідно складали ( $58,82 \pm 8,1$ ), ( $42,81 \pm 8,0$ ), ( $53,24 \pm 5,01$ ).

Провівши анкетування серед пацієток з ендометріозом і КС, також виявили найбільшу питому вагу жінок зі страхом перед необхідністю застосування замісної гормональної терапії з огляду на можливе

рецидивування захворювання під її впливом. Зважаючи на те, що з корекцією клімактеричних розладів у такої категорії пацієнтів існують певні труднощі, пов'язані з обмеженою можливістю вживання замісної гормональної терапії, виникає необхідність розробки заходів профілактики та безпечних методів лікування.

Таблиця 5.11

**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 <sup>a,b</sup>	73,2±6,01	58,82±8,1 <sup>a</sup>	92,22±9,09
RP – рольова активність, обумовлена фізичним станом	51,73±7,01 <sup>a</sup>	64,81±5,73 <sup>a</sup>	53,24±5,01 <sup>a</sup>	89,51±6,98
BP – фізичний біль	72,4±6,33 <sup>a,b</sup>	40,93±5,41 <sup>a,b</sup>	80,71±7,08	95,04±9,75
GH – загальне сприйняття здоров'я	31,42±4,98 <sup>a,b</sup>	57,57±6,01 <sup>a</sup>	43,69±6,01 <sup>a</sup>	85,71±7,53
VT – життєздатність	39,68±6,01 <sup>a,b</sup>	52,5±5,88 <sup>a</sup>	43,4±5,87 <sup>a</sup>	95,13±10,1
SF – соціальна активність	33,93±5,09 <sup>a,b</sup>	73,64±9,67 <sup>b</sup>	42,81±8,0 <sup>a</sup>	85,7±8,92
RE – рольова активність, обумовлена емоційним станом	34,75±4,11 <sup>a,b,b</sup>	73,72±8,84 <sup>b</sup>	50,64±6,23 <sup>a</sup>	83,21±7,99
MH – психічне здоров'я	34,24±5,09 <sup>a,b,b</sup>	53,92±7,1 <sup>a</sup>	48,82±6,01 <sup>a</sup>	87,33±8,23
Усього	345,77±29,4 <sup>a,b,b</sup>	490,29±34,65 <sup>a,b</sup>	422,13±28,31 <sup>a</sup>	13,85±19,53

Примітки:

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



Враховуючи отримані дані, можна стверджувати, що КС є психоемоційним і вегетативним кризом, який у поєднанні з тяжким преморбідним тлом, а саме ендометріозом, значно та більшою мірою виявляє вплив на загальний стан фізичного та психічного здоров'я, зокрема на соціальну активність, ніж розвиток самостійного захворювання. Своєчасне виявлення та корекція можливого високого рівня особистісного перенапруження та виснаження регуляторних механізмів дозволяють запобігти зриву адаптації та розвитку патологічного клімаксу.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. 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.
2. Захаренко НФ, Ковбасий ВП, Коваленко НВ. Характеристика психологических типов личности при доброкачественных гиперпролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины. Здоровье женщины. 2010;(2):133-6.
3. 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.

## РОЗДІЛ 6

### ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ЖІНОК З КЛІМАКТЕРИЧНИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ ЕНДОМЕТРІОЗУ

Відомо, що менопауза є наслідком виснаження яєчників, що призводить до поступового зниження продукції статевих стероїдних гормонів і, відповідно, з регуляцією за принципом зворотного зв'язку – підвищення концентрацій гонадотропінів. [38,67,70,85,132,170,181,206] Ендометріоз, якому притаманний ранній вік настання менопаузи через передчасне зниження оваріального резерву у хворих жінок, за даними багатьох досліджень має певні особливості гормонального гомеостазу, а саме: супроводжується значним підвищенням рівня кортизолу та пролактину, що вказує на значну роль психоемоційного стресу в генезі даного захворювання, а також достовірним зростанням онкомаркера СА-125, який є індикатором проліферативної активності та виступає як визначення ступеня вираженості патологічного процесу. [24,54,117,125,145] Враховуючи вищевказане, цікавим було вивчення стану ендокринного гомеостазу в жінок з клімактеричними зрушеннями на тлі ендометріозу, встановлення корелятивної залежності між ступенем важкості клімактеричних проявів і рівнем статевих гормонів у таких пацієнток.

Для досягнення поставленої мети в обстежених групах були досліджені концентрації статевих стероїдних (естрадіолу, прогестерону, тестостерону) та гонадотропних (ФСГ і ЛГ) гормонів, а також пролактину, кортизолу та онкомаркера СА-125. Жінки всіх досліджуваних груп були розподілені на підгрупи залежно від віку та фази клімактеричного періоду. Пацієнтки I групи з проявами КС на тлі ендометріозу були розділені на Ia (28 жінок пізнього репродуктивного віку), Ib (52 особи віку пременопаузи) та Iv (26 жінок у ранній постменопаузі). Пацієнтки II групи з ендометріозом без проявів КС були розподілені на підгрупи наступним чином: Па склали 29 жінок пізнього репродуктивного віку, Пб – 34 особи пременопаузального віку. Пацієнтки III

групи з КС без ендометріозу були розділені на IIIa (31 особа віку пременопаузи) та IIIб (52 жінки в постменопаузі). IV група гінекологічно здорових пацієнток (без КС й ендометріозу) також була розподілена залежно від віку на IVa (23 особи пізнього репродуктивного віку), IVб (38 жінок пізнього репродуктивного віку) та IVв (9 осіб у постменопаузі).

Проаналізувавши результати проведених досліджень, відмітили зниження стероїдпродукуючої функції яєчників і збільшення синтезу гонадотропних гормонів порівняно з групою контролю вже серед жінок пізнього репродуктивного періоду, які мали клімактеричні розлади на тлі ендометріозу (табл. 6.1). У Ia групі рівні ФСГ та ЛГ становили більше 20 МО/л, тоді як у групі контролю вони дорівнювали  $(11,1 \pm 4,9)$  МО/л і  $(10,5 \pm 3,4)$  МО/л відповідно. У IIa групі пацієнток з ендометріозом рівні гонадотропних гормонів достовірно не відрізнялися від групи контролю IVa та складалі  $(10,2 \pm 2,7)$  МО/л – ФСГ,  $(11,2 \pm 5,1)$  МО/л – ЛГ ( $p > 0,05$ ).

У пременопаузальному періоді в усіх обстежених групах було відзначено збільшення середніх концентрацій ФСГ та ЛГ більше 15 МО/л (табл. 6.2). Привертало до себе увагу те, що прогресивно зростаюча секреція ФСГ та ЛГ в усіх групах була найвищою в Ia групі та становила  $(34,1 \pm 9,01)$  МО/л – ФСГ,  $(26,4 \pm 6,63)$  МО/л – ЛГ. Показники ФСГ та ЛГ в пременопаузі в пацієнток IIIa групи з проявами КС також були досить високими порівняно з групою контролю IVб і хворими на ендометріоз IIб групи, які між собою достовірно не різнилися. Середнє значення ФСГ склало  $(32,22 \pm 11,8)$  МО/л у IIIa,  $(23,15 \pm 8,64)$  МО/л у IVб і  $(24,95 \pm 5,95)$  у IIб ( $p_{3a-2b,3a-4b} < 0,05$ ). ЛГ у IIIa групі дорівнював  $(26,44 \pm 5,09)$  МО/л, що достовірно перевищувало показники в IIб і IVб групах ( $(19,28 \pm 3,36)$  МО/л і  $(17,53 \pm 4,95)$  МО/л відповідно;  $p_{3a-2b,3a-4b} < 0,05$ ).

У постменопаузі (табл. 6.3) вказані зміни поглиблювалися з суттєвим збільшенням концентрацій гонадотропінів у всіх обстежених групах відносно пременопаузальних показників, проте і в цей період їхні рівні у пацієнток з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу були найвищими.

Таблиця 6.1

Середні показники концентрацій гормонів у пізньому репродуктивному віці в обстежених групах жінок,  $M \pm m$ 

Група жінок	n	Значення показника							
		ФСГ, МО/л	ЛГ, МО/л	ПРЛ, нг/мл	Е <sub>2</sub> , нмоль/л	П, нмоль/л	Т, нмоль/л	кортизол, нмоль/л	СА-125, ОД/мл
Ia	28	24,15±4,5 <sup>a,б</sup>	20,4±6,63 <sup>a,б</sup>	27,1±5,83 <sup>a</sup>	0,33±0,03 <sup>a</sup>	6,8±1,63 <sup>a,б</sup>	1,82±0,27 <sup>б</sup>	605,0±32,17 <sup>a,б</sup>	38,28±2,1 <sup>a,б</sup>
IIa	29	10,2±2,7	11,2±5,1	38,7±8,8 <sup>a</sup>	0,41±0,04	18,8±3,02 <sup>a</sup>	2,21±1,04 <sup>a</sup>	474,6±50,4 <sup>a</sup>	78,37±12,0 <sup>a</sup>
IVa	23	11,1±4,9	10,5±3,4	13,7±3,6	0,43±0,04	33,6±4,9	1,84±0,2	285,4±29,42	6,8±2,4

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в IV групі ( $p < 0,05$ );
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в IIa групі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.2

Середні показники концентрацій гормонів у пременопаузі в обстежених групах жінок,  $M \pm m$ 

Група жінок	n	Значення показника							
		ФСГ, МО/л	ЛГ, МО/л	ПРЛ, нг/мл	Е <sub>2</sub> , нмоль/л	П, нмоль/л	Т, нмоль/л	кортизол, нмоль/л	СА-125, ОД/мл
Iб	54	34,1±9,01 <sup>a,в</sup>	27,4±8,63 <sup>a,в</sup>	20,92±6,83 <sup>a,б,в</sup>	0,22±0,03 <sup>a,в</sup>	3,25±0,63 <sup>a</sup>	1,59±0,95 <sup>в</sup>	728,19±43,17 <sup>a,в</sup>	15,15±8,1 <sup>a,б,в</sup>
IIб	44	24,95±5,95 <sup>б</sup>	19,28±3,36 <sup>б</sup>	30,17±9,5 <sup>a,б</sup>	0,43±0,04 <sup>б</sup>	4,96±1,02 <sup>a</sup>	1,94±0,37	590,85±52,48 <sup>б</sup>	32,37±9,0 <sup>a,б</sup>

Група жінок	n	Значення показника							
		ФСГ, МО/л	ЛГ, МО/л	ПРЛ, нг/мл	Е <sub>2</sub> , нмоль/л	П, нмоль/л	Т, нмоль/л	кортизол, нмоль/л	СА-125, ОД/мл
Ша	51	32,22±11,8 <sup>a</sup>	26,44±5,09 <sup>a</sup>	11,23±3,42	0,22±0,03 <sup>a</sup>	3,94±0,82 <sup>a</sup>	1,62,0±0,39	708±51,99 <sup>a</sup>	8,39±3,71
IVб	38	23,15±8,64	17,53±4,95	10,34±1,65	0,38±0,03	7,74±1,65	1,74±0,75	420±32,42	7,2±4,64

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в IV групі (p<0,05);
- <sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника в Ша групі (p<0,05);
- <sup>в</sup> – різниця вірогідна відносно показника в Пб групі (p<0,05).

Таблиця 6.3

**Середні показники концентрацій гормонів у постменопаузі в обстежених групах жінок, М±m**

Група жінок	n	Значення показника							
		ФСГ, МО/л	ЛГ, МО/л	ПРЛ, нг/мл	Е <sub>2</sub> , нмоль/л	П, нмоль/л	Т, нмоль/л	кортизол, нмоль/л	СА-125, нг/мл
IVв	26	67,16±13,77 <sup>a</sup>	51,25±7,28 <sup>a</sup>	14,77±4,04 <sup>a</sup>	0,009±0,3	2,9±0,95	1,2±0,67	540,52±61,75 <sup>a</sup>	7,3±2,3
Пб	52	61,53±9,81 <sup>a</sup>	41,12±9,15 <sup>a</sup>	9,46±1,58	0,010±0,3	3,0±0,58	1,1±1,03	530,28±42,31 <sup>a</sup>	9,4±2,2
IVв	9	41,9±5,9	37,3±5,01	10,2±2,18	0,013±0,2	3,3±1,35	1,33±1,01	290±51,26	6,8±2,4

Примітка. <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника в IVв групі (p<0,05).

Середній показник ФСГ в постменопаузі в Ів групі склав  $(67,16 \pm 13,77)$  МО/л, ЛГ –  $(51,25 \pm 7,28)$  МО/л. У Шб групі рівень ФСГ був трохи нижчим і становив  $(61,53 \pm 9,81)$  МО/л, ЛГ –  $(41,12 \pm 9,15)$  МО/л, тоді як у групі ІVв ФСГ дорівнював  $(41,9 \pm 5,9)$  МО/л ( $p_{1в-4в,3б-4в} < 0,05$ ), ЛГ –  $(37,3 \pm 5,01)$  МО/л ( $p_{1в-4в,3б-4в} < 0,05$ ).

Проаналізувавши показники рівнів естрадіолу та прогестерону в жінок досліджуваних груп у пізньому репродуктивному віці, в Іа групі відмітили помірне зниження секреції естрогенів поряд з вираженим зменшенням прогестерону, тобто стан відносної гіперестрогенії. Рівень естрадіолу в пацієнок з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу (Іа група) складав  $(0,33 \pm 0,03)$  нмоль/л, тоді як його значення в ІVa групі становило  $(0,43 \pm 0,04)$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Водночас рівень прогестерону в Іа групі дорівнював  $(6,8 \pm 1,63)$  нмоль/л при  $(33,6 \pm 4,9)$  нмоль/л у ІVa групі контролю ( $p < 0,05$ ). У жінок з ендометріозом Іа групи порівняно з контролем достовірної різниці в показниках рівнів естрадіолу відмічено не було, проте рівні прогестерону в них суттєво різнилися та складали  $(18,8 \pm 3,02)$  нмоль/л у Іа при  $(33,6 \pm 4,9)$  нмоль/л у групі контролю ( $p < 0,05$ ), що також вказувало на стан відносної гіперестрогенії та недостатності лютеїнової фази.

Вивчення процесу стероїдогенезу в яєчниках у пременопаузальному періоді за показниками статевих гормонів у крові показало зниження рівнів естрогену та прогестерону в усіх досліджуваних групах. Водночас найнижчі показники естрадіолу були відмічені в жінок з КС на тлі ендометріозу ( $(0,22 \pm 0,03)$  нмоль/л у Іб групі), досить низькі його рівні спостерігалися в пацієнок з КС без ендометріозу ( $(0,22 \pm 0,03)$  нмоль/л у ІІа групі) порівняно з жінками Іб і ІVб груп, де клімактеричні розлади були відсутні ( $(0,43 \pm 0,04)$  нмоль/л і  $(0,38 \pm 0,030)$  нмоль/л відповідно;  $p_{1б-2б,1б-4б,3а-2б,3а-4б} < 0,05$ ).

Аналогічну картину відмічали при аналізі отриманих даних щодо вмісту прогестерону в сироватці крові пацієнок обстежених груп. Середній рівень прогестерону в пременопаузі в осіб з КС на тлі ендометріозу був найнижчим у Іб групі та складав  $(3,25 \pm 0,63)$  нмоль/л, досить низьким у ІІа

групі в пацієнок з КС без ендометріозу та дорівнював  $(3,94 \pm 0,820)$  нмоль/л порівняно з жінками IIб і IVб груп, де не відмічалось КС та рівні показника були достовірно вищими –  $(4,96 \pm 1,02)$  нмоль/л і  $(7,74 \pm 1,65)$  нмоль/л відповідно ( $p_{16-26,16-46,3a-46,3a-26} < 0,05$ ).

У постменопаузальному періоді концентрації естрадіолу та прогестерону значно зменшувалися в усіх обстежених групах, проте в даній віковій категорії не відзначали достовірної різниці між показниками. Рівні естрадіолу склали  $(0,009 \pm 0,3)$  нмоль/л,  $(0,011 \pm 0,3)$  нмоль/л,  $(0,013 \pm 0,2)$  нмоль/л відповідно в Iв, IIIб і IVв групах. Рівні прогестерону становили  $(2,9 \pm 0,95)$  нмоль/л,  $(3,0 \pm 0,58)$  нмоль/л,  $(3,3 \pm 1,35)$  нмоль/л у Iв, IIIб, і IVв групах відповідно.

При оцінці ступеня вираженості клінічних проявів КС та показників гормонального статусу жінок обстежених груп були виявлені позитивна кореляційна залежність ( $r=0,6$ ) індексу Купермана від концентрації ФСГ (рис. 6.1) та негативна ( $r=-0,7$ ) – від вмісту естрадіолу в пізньому репродуктивному віці та пременопаузі (рис. 6.2). Це ще раз підтверджувало, що ступінь важкості клімактеричних розладів тим вищий, чим нижчим був рівень естрадіолу та, відповідно, більша висота показника рівня ФСГ.

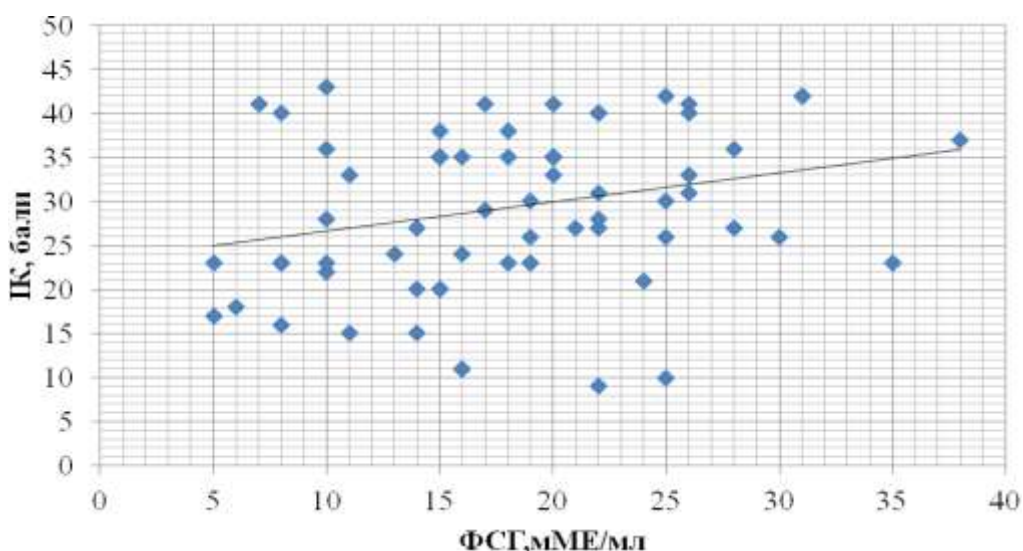


Рис. 6.1. Кореляційна залежність між концентрацією фолікулостимулюючого гормону й індексом Купермана в пізньому репродуктивному віці та пременопаузі.

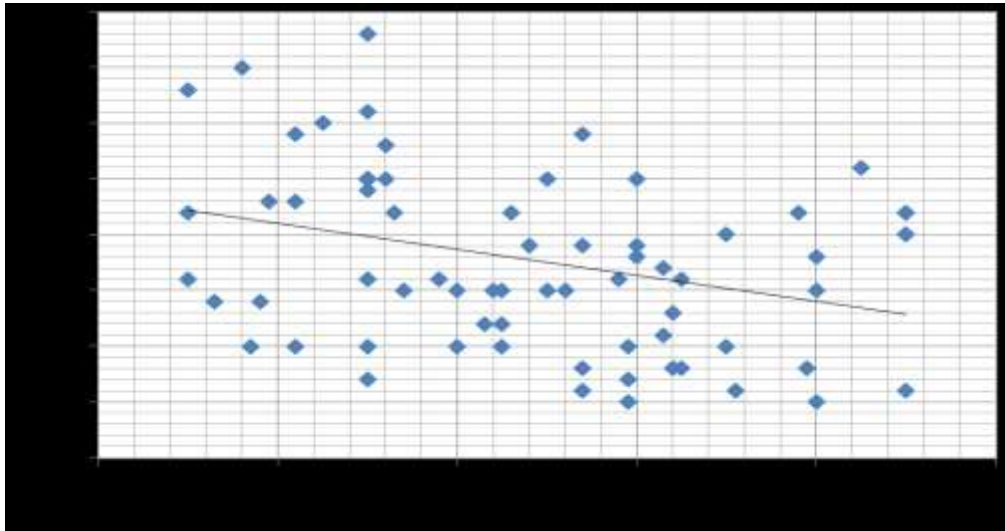


Рис. 6.2. Кореляційна залежність між концентрацією естрадіолу й індексом Купермана в пізньому репродуктивному віці та пременопаузі.

Аналіз секретії пролактину в обстежених групах показав її найвищий рівень у жінок з ендометріозом репродуктивного віку в Іа групі, де він складав  $(38,7 \pm 8,8)$  нг/мл, що достовірно перевищувало показники в осіб контрольної групи ІVa  $((13,7 \pm 3,6)$  нг/мл) та Іа  $((27,1 \pm 5,83)$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). Він також був достовірно більшим за рівень контролю, проте незначно виходив за межу референтних лабораторних нормативів (25 нг/мл). У пре- та постменопаузі була виявлена тенденція до зниження концентрації гормону в усіх досліджуваних групах. Проте рівень вмісту пролактину в жінок у пременопаузі з ендометріозом без клімактеричних проявів (Іб група) залишався високим і становив  $(30,17 \pm 9,5)$  нг/мл при контрольному рівні  $(10,34 \pm 1,65)$  нг/мл у ІVб ( $p < 0,05$ ). Концентрація пролактину в І групі  $((20,92 \pm 6,83)$  нг/мл) майже в 2 рази перевищувала відповідний показник у ІІІ  $((11,23 \pm 3,42)$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), але водночас не виходила за межу референтних лабораторних нормативів.

У постменопаузі середня концентрація згаданого гормону в Ів групі  $((14,77 \pm 4,04)$  нг/мл) також перевищувала аналогічні показники в ІІб  $((9,46 \pm 1,58)$  нг/мл) і ІVв  $((10,2 \pm 2,18)$  нг/мл), проте різниця вже була менш вираженою, а середній показник пролактину знаходився в межах нормальних



значень. При аналізі залежності ступеня вираженості КС від концентрації пролактину кореляційних залежностей виявлено не було.

На підставі цього можна припустити, що гіперпролактинемія не є чинником, що спричиняє розвиток КС в жінок з ендометріозом.

Суттєвих відмінностей між середніми концентраціями тестостерону в усіх вікових групах досліджуваних пацієнток виявлено не було. У репродуктивному віці зазначений показник у Іа групі складав  $(1,82 \pm 0,27)$  нмоль/л, Іа –  $(2,22 \pm 1,04)$  нмоль/л, ІVa –  $(1,91 \pm 0,2)$  нмоль/л. Надалі рівень концентрації тестостерону дещо знизився також у всіх жінок досліджуваних груп, що вірогідно пояснювалося деяким зменшенням продукції тестостерону за рахунок виснаження яєчникової фракції. У пацієнток Іб і ІІа груп середні концентрації рівня тестостерону були хоч і не достовірно, але менші порівняно з контролем і склали  $(1,59 \pm 0,95)$  нмоль/л і  $(1,62 \pm 0,39)$  нмоль/л при  $(1,74 \pm 0,75)$  нмоль/л у ІVб групі контролю. У постменопаузі рівні тестостерону були ще нижчими та становили в Ів групі  $(1,2 \pm 0,67)$  нмоль/л, ІІб –  $(1,1 \pm 1,03)$  нмоль/л, ІVв –  $(1,33 \pm 1,01)$  нмоль/л.

Концентрація стрес-асоційованого гормону кортизолу в жінок з КС на тлі ендометріозу в пізньому репродуктивному віці (Іа група) була найвищою та дорівнювала  $(605,0 \pm 32,17)$  нмоль/л порівняно з даними групи Іа ( $(474,6 \pm 50,4)$  нмоль/л), де її середні рівні також були достовірно вищими, ніж результати групи контролю ІVa ( $(285,4 \pm 29,42)$  нмоль/л;  $p_{1a-2a,2a-4a,1a-4a} < 0,05$ ), що свідчило про психоемоційний дистрес пацієнток. У пременопаузі була відмічена тенденція до підвищення рівнів зазначеного показника в усіх досліджуваних групах. Водночас у пацієнток з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу та без його проявів рівні кортизолу були значно вищими, ніж відповідні показники в групах без перименопаузальних розладів, незалежно від наявності ендометріозу. У Іб групі рівень середньої концентрації кортизолу склав  $(728,19 \pm 43,17)$  нмоль/л, в ІІа –  $(708 \pm 51,99)$  нмоль/л проти  $(590,85 \pm 52,48)$  нмоль/л у Іб,  $(420 \pm 32,42)$  нмоль/л – ІVб ( $p_{16-26,16-46,26-3a,3a-46} < 0,05$ ).

У постменопаузі спостерігалось прогресивне зниження рівня кортизолу до  $(540,52 \pm 61,75)$  нмоль/л у Ів,  $(530,28 \pm 42,31)$  нмоль/л – Шб,  $(290 \pm 51,26)$  нмоль/л – ІVв групах ( $p_{1в-4в,3б-4в} < 0,05$ ). Проте даний показник у жінок Ів і Шб груп у цей період також був вірогідно вищим порівняно з відповідним у пацієток ІVв групи.

При оцінці ступеня вираженості клінічних проявів КС та показників рівня кортизолу в жінок Іб і Ша груп була виявлена позитивна кореляційна залежність ( $r=0,7$ ) індексу Купермана від концентрації рівня кортизолу (рис. 6.3).

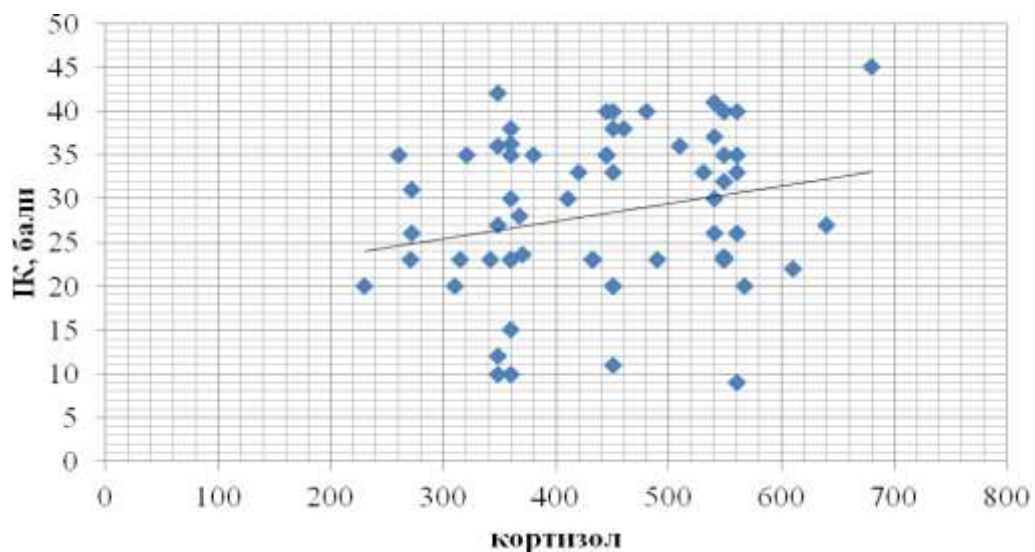


Рис. 6.3. Кореляційна залежність між концентрацією кортизолу й індексом Купермана в пацієток Іб і Ша груп у віці пременопаузи.

Вказане свідчить про те, що навіть фізіологічні пременопауза та клімакс є для організму жінки стресорними факторами, що викликають значне напруження адаптаційних механізмів і запуск стрес-реалізуючої системи. Особливо виражена ця тенденція для пацієток з КС на тлі ендометріозу, який різні автори відносять до стрес-асоційованих хвороб, що починають виснажувати стрес-реалізуючу систему ще в репродуктивному віці. Це дає можливість висунути припущення щодо значення стресового компонента у формуванні середніх і тяжких ступенів важкості клімактеричних розладів.

Проаналізувавши показники онкомаркера СА-125 у жінок досліджуваних груп, виявили його значне підвищення в пацієнок з ендометріозом у пізньому репродуктивному віці (Іа група), де він складав  $(78,37 \pm 12,0)$  нг/мл при  $(6,8 \pm 2,40)$  нг/мл у групі контролю та  $(38,28 \pm 2,1)$  нг/мл у Іа групі з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу ( $p_{2a-1a,2a-4a,1a-4a} < 0,05$ ). У пременопаузальному періоді рівні СА-125 у перших двох групах спостереження суттєво знизилися, проте в Іб групі з ендометріозом зазначений показник лишався на досить високому рівні  $((32,37 \pm 9,0)$  нг/мл), тоді як у Іб не виходив за межу референтних значень і становив  $(15,15 \pm 8,1)$  нг/мл. Його значення в групі контролю ІVб складало  $(7,2 \pm 4,64)$  нг/мл ( $p_{2b-1b,2b-4b} < 0,05$ ). У постменопаузальному періоді рівні концентрації СА-125 майже достовірно не відрізнялися в групах спостереження та не виходили за межу референтних значень.

Це свідчить про діагностичну цінність даного показника, що є маркером проліферативної активності при ендометріозі та може бути індикатором загострення хвороби в разі використання за необхідності препаратів МГТ для лікування тяжких форм КС в жінок з ендометріозом.

Отже, узагальнюючи вищевикладене, можна зазначити, що гормональними характеристиками КС на тлі ендометріозу є підвищення рівнів гонадотропних гормонів (ФСГ та ЛГ), кортизолу на фоні зниження концентрацій статевих стероїдних гормонів і стану відносної гіперестрогенії. Водночас збільшення вмісту гонадотропінів і зменшення концентрацій статевих гормонів за таких умов більш виражене, ніж у пацієнок з клімактеричними розладами без ендометріозу, що підтверджує раннє виснаження оваріального резерву у хворих на ендометріоз. Поряд зі зростанням вмісту кортизолу в пацієнок з ендометріозом з клімактеричними розладами та без них це може вказувати на значну роль обтяженого коморбідного стану, що запускає активацію стресреалізуючої системи як патогенетичної ланки розвитку середніх і тяжких форм КС.

Водночас клімактеричні розлади в таких жінок розвиваються на тлі

відносної гіперестрогенемії, що вказує на участь інших механізмів розвитку КС, крім естрогенного дефіциту, зокрема гіперкортизолемії.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступній публікації:

1. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Особливості гормонального гомеостазу в пацієнок із клімаксом на тлі ендометріозу. Репродукт. ендокринологія. 2018;(4):34-8.

## РОЗДІЛ 7

### ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ВАЖКИХ ФОРМ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ

З метою виділення групи ризику щодо виникнення КС важкого ступеня в пацієток з ендометріозом і своєчасного проведення профілактичних заходів було розроблено алгоритм і створено математичну модель прогнозування цієї патології.

В якості моделі було використано метод покрокового дискримінантного аналізу, що дозволяє виявити вірогідність різниці між групами порівняння за величиною F статистики Фішера. [43,44,94,102]

Саме застосування багатофакторного покрокового дискримінантного аналізу з урахуванням низки соціально-економічних і медико-біологічних факторів дозволяє виділити групи ризику жінок з ендометріозом за виникненням КС важкого ступеня та вчасно призначити індивідуальні схеми профілактики та лікування, що забезпечить зменшення кількості осіб з даною патологією в період їхньої найбільшої соціальної активності.

За спеціально розробленою анкетною для прогнозування КС важкого ступеня в жінок з ендометріозом було обстежено 128 пацієток віком від 39 до 55 років, з них 72 з ендометріозом і КС важкого ступеня, 56 – лише з проявами ендометріозу.

У результаті обробки даних шляхом покрокового дискримінантного аналізу були визначені 9 головних факторів, що найбільше впливали на ризик розвитку важких форм КС в жінок з ендометріозом. Виявлені фактори з індексацією наведені в табл. 7.1.

Отримані дискримінантні функції прогнозування ймовірності виникнення важкого перебігу КС на тлі ендометріозу мали наступний вигляд:

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

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

де  $f_1$  – дискримінантна функція, що визначає вірогідність виникнення цієї патології;

$f_2$  – заперечує таку можливість.

Тому при  $f_1 > f_2$  прогнозували можливість виникнення важкого ступеня КС в жінок з ендометріозом, а при  $f_2 > f_1$  її вважали малоймовірною.

Таблиця 7.1

**Чинники, що впливають на ризик виникнення важких форм клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом**

Умовне позначення	Чинник ризику	Індекс
X <sub>1</sub>	Стресові ситуації в анамнезі:	
	- відсутні	0
	- короткочасні	1
	- тривалі	2
X <sub>2</sub>	Наявність шкідливих чинників виробництва:	
	- наявні	1
	- відсутні	0
X <sub>3</sub>	Наявність ПМС:	
	- відсутній	0
	- наявний	1
X <sub>4</sub>	Паління:	
	- не палить	1
	- палить	2
X <sub>5</sub>	Екстрагенітальні захворювання:	
	- немає	0
	- серцево-судинні захворювання	1
	- патологія щитоподібної залози, зокрема аутоімунний тиреоїдит	2

Умовне позначення	Чинник ризику	Індекс
Х <sub>5</sub>	Екстрагенітальні захворювання: - патологія молочної залози - варикозне розширення судин нижніх кінцівок - патологія кістково-м'язового апарату - захворювання ШКТ, зокрема захворювання печінки та жовчовивідних шляхів - нервово-психічні захворювання - патологія ЛОР-органів і дихальної системи - алергічні захворювання - декілька захворювань	3  4  5  6  7  8  9  10
Х <sub>6</sub>	Тип акцентуації особистості: - гармонійний - епілептоїдний - істеричний - сенситивний	0  1  2  3
Х <sub>7</sub>	Довготривалі стресові ситуації в анамнезі: - відсутність - наявність	0  1
Х <sub>8</sub>	Наявність психоемоційного напруження: - відсутня - наявна	0  1
Х <sub>9</sub>	Хірургічне лікування ендометріозу в анамнезі: - не було - було	0  1

Для визначення ступеня ризику виникнення даного ускладнення

розраховували величину F1 за наступною формулою:

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

Величини  $e^{K1}$  та  $e^{K2}$  визначали за допомогою табличних показників функції  $e^{-x}$  за таблицями А.К. Митропольського, де  $K_1$  – різниця між величинами дискримінантних функцій  $f_1$  і  $f_2$ ;  $K_2=0$ .

На тлі аналізу кривої розподілу залежності частоти виникнення важкого ступеня КС від функції F1 були визначені 3 ступені ймовірності прогнозу: при  $F1 > 0,8$  імовірність розвитку важкого ступеня КС розцінювали як високу,  $F1 0,5-0,8$  – середню,  $F1 < 0,5$  – низьку. Різниця між показниками частоти виникнення важкого ступеня КС на тлі ендометріозу в групах низького, середнього та високого ризику (рис. 7.1, табл. 7.2) була вірогідною ( $p < 0,001$ ).

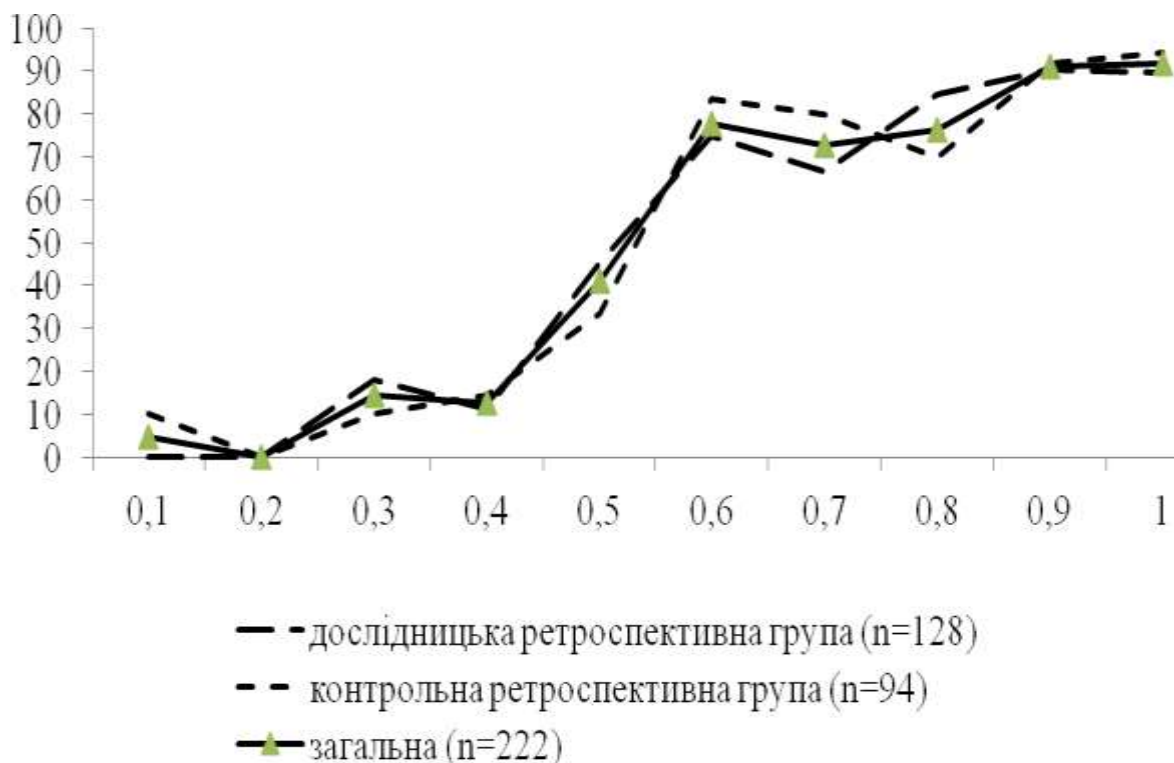


Рис. 7.1. Залежність частоти виникнення клімактеричного синдрому важкого ступеня від величини F1.



**Частота виникнення важкого ступеня клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом при ретроспективному аналізі**

Вірогідність	F1	Загальна кількість	Дослідна ретроспективна група			
			з проявами важкого ступеня КС		без проявів КС	
			абс.	%	абс.	%
Низька	<0,1	11	0	0	11	100
	0,1-0,2	9	0	0	9	100
	0,2-0,3	11	2	18,18	9	81,82
	0,3-0,4	9	1	11,11	8	88,89
	0,4-0,5	11	5	45,45	6	54,55
Усього		51	8	15,68	43	84,32
Середня	0,5-0,6	12	9	75	3	25
	0,6-0,7	12	8	66,67	4	33,33
	0,7-0,8	11	9	81,82	2	18,18
Усього		35	26	74,29 <sup>а</sup>	9	25,71 <sup>а</sup>
Висока	0,8-0,9	22	20	90,91	2	9,09
	>0,9	20	18	90	2	10
Усього		42	38	90,48 <sup>а,б</sup>	4	9,52 <sup>а,б</sup>
Усього		128	72		56	

Примітки:

- <sup>а</sup> – різниця ймовірна відносно показника в групі з низькою вірогідністю ( $p < 0,001$ );
- <sup>б</sup> – різниця ймовірна відносно показника в групі з середньою вірогідністю ( $p < 0,05$ ).

Чутливість даної 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 %: із 77 осіб, в яких прогнозувалося виникнення важкого ступеня КС з високим або середнім ступенем імовірності, він реально розвинувся в 68. У підгрупі з низьким ступенем вірогідності виникнення важкого ступеня КС на тлі ендометріозу (51 жінка) дану патологію було діагностовано лише в 5, а в 46 пацієнток її дійсно не було, тобто точність алгоритму в цій групі становила 90,20 %.

З метою перевірки надійності розробленої математичної моделі з прогнозування важкого перебігу КС в жінок з ендометріозом були обстежені ще 94 пацієнтки: 52 з КС на тлі ендометріозу, 42 лише з ендометріозом (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

**Частота виникнення важкого ступеня клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом у контрольній ретроспективній групі**

Вірогідність	F1	Загальна кількість	Контрольна ретроспективна група			
			з проявами важкого ступеня КС		без проявів КС	
			абс.	%	абс.	%
Низька	<0,1	10	1	10	9	90
	0,1-0,2	6	0	0	6	100
	0,2-0,3	10	1	10	9	90
	0,3-0,4	7	1	14,29	6	85,71
	0,4-0,5	6	2	33,33	4	66,67
Усього		39	5	12,82	34	87,18
Середня	0,5-0,6	6	5	83,33	1	16,67
	0,6-0,7	10	8	80	2	20
	0,7-0,8	10	7	70	3	30
Усього		26	20	76,92 <sup>a</sup>	6	23,08 <sup>a</sup>

Вірогідність	F1	Загальна кількість	Контрольна ретроспективна група			
			з проявами важкого ступеня КС		без проявів КС	
			абс.	%	абс.	%
Висока	0,8-0,9	12	11	91,67	1	8,33
	>0,9	17	16	94,12	1	5,88
Усього		29	27	93,11 <sup>а,б</sup>	2	6,89 <sup>а,б</sup>
Усього		94	52		42	

Примітки:

- <sup>а</sup> – різниця ймовірна відносно показника в групі з низькою вірогідністю ( $p < 0,001$ );
- <sup>б</sup> – різниця ймовірна відносно показника в групі з середньою вірогідністю ( $p < 0,05$ ).

Під час аналізу частоти КС з важким ступенем у даної групи осіб була підтверджена чутливість математичної моделі на рівні 90,38 %: з 52 пацієток з КС важкого ступеня на тлі ендометріозу в 47 його виникнення можна було очікувати з високим або середнім ступенем імовірності. Це підтверджує високу прогностичну точність даної математичної моделі.

Співпадіння реальних результатів з теоретично очікуваними в групі високого ризику було зафіксоване в 93,11 % випадків, середнього – 76,92 %, а в групі з низькою ймовірністю цієї патології виникнення КС важкого ступеня не прогнозувалося в 87,18 %.

Наведемо приклади використання математичної моделі прогнозування КС важкого ступеня в жінок з ендометріозом.

Приклад 1. При анкетуванні пацієнтки Н. з ендометріозом (амбулаторна карта № 2114) було встановлено: перебуває під впливом тривалого стресу в родині та на роботі ( $X_1=2$ ); працює на шкідливому виробництві ( $X_2=1$ ); відмічає наявність ПМС ( $X_3=1$ ); палить більше 5 цигарок

на добу ( $X_4=2$ ); перебуває на обліку в ендокринолога з приводу аутоімунного тиреоїдиту та в терапевта з приводу захворювання жовчовивідних шляхів ( $X_5=10$ ); має сенситивний тип акцентуації особистості ( $X_6=3$ ); відмічає наявність постійного розумового та психоемоційного навантаження ( $X_7=1$ ); пацієнтка постійно перебуває в тривозі за майбутнє та стан свого здоров'я, постійно хвилюється за дітей ( $X_8=1$ ); прооперована з приводу ендометріюїдної кістки яєчника ( $X_9=1$ ).

Згідно з отриманими формулами маємо:  $f_1=-9,5+3,3X_1+2,9X_2+2,4X_3-0,9X_4+2,5X_5+4,7X_6-3,5X_7+1,9X_8+3,9X_9=-9,5+6,6+2,9+4,8-1,8+25+14,1-3,5+1,9+3,9=41,5$ ;  $f_2=-17,3+2,3X_1+1,7X_2+3,1X_3-7,6X_4+1,8X_5+0,3X_6-2,4X_7+1,7X_8+2,4X_9=-17,3+4,6+1,7+6,2+18+0,9-2,4+1,7+2,4=31,0$ .

Оскільки  $f_1 > f_2$ ;  $F1=0,99$ , то ймовірність виникнення важкого перебігу КС на тлі ендометріозу прогнозувалася з великим ступенем.

Через 3 роки спостереження жінку почали турбувати припливи жару, роздратованість, підвищена плаксивість, гіпертонічні кризи, порушення лібідо, сухість шкіри, зниження працездатності, КС також ускладнився постійним болем внизу живота. Було встановлено діагноз КС важкого ступеня.

Приклад 2. Під час анкетування пацієнтки С (амбулаторна карта № 239) було виявлено: хвора відмічає короткочасний стрес вдома та на роботі ( $X_1=1$ ); шкідливих чинників виробництва немає ( $X_2=0$ ); ПМС відсутній ( $X_3=0$ ); палить рідко ( $X_4=2$ ); серед екстрагенітальних захворювань – патологія молочної залози ( $X_5=3$ ); тип акцентуації гармонійної особистості ( $X_6=1$ ); відсутнє психоемоційне напруження ( $X_7=0$ ); тривожності не відмічає ( $X_8=0$ ); операцій з приводу ендометріозу в анамнезі не було ( $X_9=0$ ).

При розрахунку за формулами маємо:  $f_1=-9,5+3,3X_1+2,9X_2+2,4X_3-0,9X_4+2,5X_5+4,7X_6-3,5X_7+1,9X_8+3,9X_9=2,3$ ;  $f_2=-17,3+2,3X_1+1,7X_2+3,1X_3-7,6X_4+1,8X_5+0,3X_6-2,4X_7+1,7X_8+2,4X_9=9,0$ .

Оскільки  $f_2 > f_1$ ;  $F1=0,089$ , то ймовірність виникнення важкого перебігу КС на тлі ендометріозу не прогнозувалася.

Дійсно впродовж трирічного спостереження симптомів важкого перебігу КС в пацієнтки не спостерігалось.

Отже, розроблені алгоритм і математична модель прогнозування високочутливі, їх використання допоможе завчасно виділити групи жінок з високим ризиком розвитку КС важкого ступеня на тлі ендометріозу, що надалі надасть можливість заздалегідь провести профілактичні заходи з метою запобігання розвитку даної патології.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступній публікації:

1. Захаренко НФ, Татарчук ТФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Прогнозування виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи. Здоровье женщины. 2018;(4):78-82.

## РОЗДІЛ 8

### ЛІКУВАННЯ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ

Особливості клінічного перебігу КС в жінок з ендометріозом і його складний патогенез вимагають диференційованого терапевтичного підходу з урахуванням впливу на центральні нейрональні та системні механізми старіння мозку. [12,17,27,29,41,96,109] Водночас вкрай важливим є застосування засобів з комплексним механізмом дії, що мінімізують вимушену в даній ситуації поліпрагмазію, а також дотримання безпеки фармакотерапії, що проводиться. [42,46,111,130,168,211] Корекція клімактеричних розладів на тлі ендометріозу має певну специфіку, обумовлену тим, що застосування МГТ в даного контингенту жінок є вкрай обмеженим через можливість маніфестації проявів ендометріозу під час її використання. [47,164,174,192,194,203,209,210,239] Крім того, в Україні традиційно склалося стійке упереджене ставлення до гормональної терапії в загальній популяції жінок, що з одного боку обумовлене відсутністю достатньої проінформованості населення, з іншого – боязню розвитку онкологічних захворювань у складних екологічних умовах проживання. Як показали результати проведених досліджень, у хворих з КС та ендометріозом, в яких показники особистісної та реактивної тривожності досить високі, ці побоювання особливо виражені.

Виходячи з виявлених особливостей клінічного перебігу КС в жінок з ендометріозом і проявів ендометріозу в перименопаузі, було розроблено й апробовано алгоритм диференційованого лікування КС залежно від ступеня його вираженості.

Для жінок з проявами КС легкого та середнього ступенів тяжкості з ендометріозом в анамнезі було розроблено схему лікування без використання МГТ.

Зважаючи на особливу роль хронічного стресу в механізмі розвитку ендометріозу, що є преморбідним тлом для розвитку КС, як було доведено в

попередньо проведених дослідженнях, при лікуванні даної патології вважали за необхідне застосувати препарати антистресової спрямованості, а саме фенібут (фенільна похідна  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) та фенілетиламіну), що відомий як стабілізатор когнітивних розладів, і мебікар.

Нейрометаболический механізм дії фенібуту забезпечує поліпшення процесів насичення нейронів мозку киснем, покращує тканинне дихання та накопичення макроергічних з'єднань, що надзвичайно важливо при станах астенизації за умови хронічного стресу. [12,67,121,97]

Не менш важливим для досліджуваного контингенту жінок є нейромедіаторний механізм дії фенібуту, що полягає у відновленні балансу між процесами збудження та гальмування в центральній нервовій системі, порушеними при різних негативних діях, що визначає повноцінність регуляції емоційної сфери та вегетативних функцій. Мнемотропний механізм дії препарату, обумовлений результатом комплексної нейрометаболическої та нейромедіативної дії, полягає в підвищенні розумових здібностей, працездатності та показників оперативної пам'яті. Препарат гармонізує роботу мозку та виявляє комплексну дію (ноотропну, м'яку транквілізуючу, активуючу та вегетостабілізуючу), зменшує напругу, тривогу, страх, що надзвичайно важливо для жінок з даною патологією. [12,53,58]

Дуже актуальною з медичного та медико-соціального погляду є виражена астенизація (фізична та психічна) в межах КС. [12,53,121] Відповідно до сучасних уявлень, астеничний синдром можна розглядати як патологічно змінену реакцію адаптації нервової системи у відповідь на фізичні та психічні перевантаження, екзо- чи ендогенні інтоксикації, патогенетичні умови до виникнення яких існують у жінок з ендометріозом навіть у репродуктивному періоді. [12,39,98] Саме астения та пов'язані з нею нейрометаболическі порушення значною мірою формують фундамент подальших функціональних змін діяльності мозку, що в результаті призводить до розвитку психоемоційних і психосоціальних порушень. [52,53,68,121]

Враховуючи особливе вираження проявів процесів дезадаптації в жінок з ендометріозом у періоді клімактерію як додатковий препарат був обраний анксиолітик мебікар, який також знімає внутрішню емоційну напругу, дратівливість, послаблює й усуває страх, тривогу та занепокоєння, чинить ноотропний вплив. Мебікар є мембраностабілізатором, церебропротектором та адаптогеном завдяки своєму антиоксидантному ефекту. Це особливо актуально в станах, що супроводжуються оксидативним стресом. [37,97,190] На тлі ендометріозу в пацієнок спостерігаються саме такі зміни, що поглиблюються в періоді клімактерію, особливо з розвитком КС. [52,53,59,62] Мебікар нормалізує баланс активності різних нейромедіаторних систем мозку, що порушуються при КС: холін-, ГАМК-, серотонін-, адренергічну. Має активуючий вплив відносно гальмівного медіатору ГАМК та послаблюючий стосовно збуджуючих нейротрансмітерів (норадреналіну та глутамату). Крім заспокійливої, адаптол також чинить ноотропну дію – покращує увагу, розумову працездатність, когнітивні функції, водночас не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних розладів.

Численні дані про роль вітамінів як препаратів, що підвищують стресостійкість та адаптацію, сьогодні також поповнилися знаннями про їхній вплив на рівень гормонів у організмі жінки. [130] Відомо, що вітаміни підвищують інтенсивність фізіологічних процесів, тобто є біокаталізаторами, що реалізуються в реакціях окислення, необхідних для підтримання обміну речовин на певному рівні, в такий спосіб забезпечуючи повноцінне функціонування нервової, серцево-судинної, ендокринної систем організму жінки. [53,63] Ендокринні залози дуже чутливі до нестачі вітамінів. Між вітамінами та гормонами існує взаємозв'язок. З одного боку, вітаміни беруть участь у синтезі гормонів і зміні чутливості рецепторів до них, а з іншого – дія вітамінів на організм змінюється при станах ендокринної недостатності (клімактерій, гіпертиреоз тощо). [53,130]

Хронічна вітамінна, мікро- та макроелементарна недостатність, за даними ВООЗ, виявляється в жінок вже у віці 40 років, підвищуючи ризик



патологічного перебігу клімактерію. [79] Існуюча дефіцитна структура харчування чинить несприятливий вплив передусім на захисні системи організму, пригнічуючи реакції неспецифічної резистентності організму, створюючи й обумовлюючи формування чинників ризику будь-яких захворювань. [53,79,130]

Як джерело основних вітамінів і мікроелементів було обрано Менопейс Оріджинал. Цей вітаміно-мінеральний комплекс містить 22 компоненти, а саме: вітаміни А (2500 МЕ) – 750 мкг, Д3 (100 МЕ) – 2,5 мкг, Е – 10 мг, С – 45 мг, В1 – 1,4 мг, В2 – 1,6 мг, В6 – 2 мг, фолієву кислоту – 200 мкг, вітамін В12 – 2 мкг, біотин – 30 мкг, вітамін В3 (ніацин) – 18 мг, пантотенову кислоту – 6 мг, залізо – 9 мг, магній – 100 мг, цинк – 15 мг, йод – 150 мкг, марганець – 2 мг, мідь – 1 мг, хром – 25 мкг, селен – 50 мкг, бор – 1 мг, екстракт соєвих ізофлавонів – 50 мг. Слід відмітити, що завдяки бору та фітоестрогенам, які входять до складу комплексу, активуються власні ресурси та нормалізується гормональний баланс в організмі. Ізофлаволи за рахунок зв'язку з естрогеновими рецепторами виявляють естроген-рецептор-модулюючу дію, а також седативний, релаксуючий, спазмолітичний і гіпотензивний ефекти. З'єднання фітоестрогенів з естрогеновими рецепторами гіпоталамічних нейронів призводить до зниження продукції ГнРГ та, відповідно, зменшення секреції гонадотропінів. Зниження рівнів гонадотропінів і стимуляція естрогенових рецепторів сприяють зменшенню психоемоційних і вегето-судинних розладів, що спричинені зниженням продукції естрогенів та одночасним збільшенням рівнів ЛГ та ФСГ. Застосування фітотерапії має суттєві переваги: фізіологічність, структурованість, полівалентність фармакологічної дії, системність, ефективність, можливість взаємозамінності компонентів. [19,21,28,30,86,108,109] Засвоєння природних речовин не вимагає напруження ферментних систем, що дуже важливо для хворих на КС на тлі ендометріозу, продукти обміну речовин не токсичні та споріднені за структурою до продуктів метаболізму тваринного організму; фітокомпоненти попереджують або ліквідують руйнування біологічних структур на молекулярному та клітинному рівнях – мінімум побічної дії за умови

тривалого курсу лікування. [36,37,59]

З огляду на те, що ендометріоз вважають екогонетичною хворобою, що розвивається внаслідок дії несприятливих чинників середовища та порушення системи детоксикації, до схеми лікування був включений препарат детоксикаційної спрямованості глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію. [37,59,62,190]

Багатогранність фармакологічних властивостей препарату визначила доцільність його призначення в пацієток з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу, провідним патогенетичним фактором розвитку якого є дисбаланс імунітету та системи детоксикації. Глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію комплексно впливає на клітинний метаболізм, активує функцію нормальних клітин та ініціює процес елімінації з організму генетично дефектних клітин, що обумовлено рецептор-опосередкованим посиленням експресії ферментів другої фази детоксикації ксенобіотиків, включаючи глутатіон-S-трансферазу, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу, гемоксигеназу-1, підвищенням внутрішньоклітинного рівня відновленого глутатіону, що забезпечує захист клітинних структур від токсичної дії радикалів. [178,200] Під його дією збільшуються ефективність макрофагально-фагоцитарної реакції та стійкість клітин до різноманітних токсичних факторів.

Жінки з легким і середнім ступенями вираженості вегето-судинних і психопатологічних проявів КС на тлі ендометріозу були розподілені на дві підгрупи: першу (1а) складала 30 пацієток, які отримували негормональний комплекс терапії клімактеричних розладів, що включав фенібут по 1 таблетці 250 мг 3 рази на день за 30 хв до їжі 3 міс., мебікар по 1 таблетці 500 мг 3 рази на день за 30 хв до їжі 3 міс.; жінки 1б підгрупи одержували комплекс негормональної терапії, що включав фенібут по 1 таблетці 250 мг 3 рази на день за 30 хв до їжі 3 міс., мебікар по 1 таблетці 250 мг 3 рази на день за 30 хв до їжі 3 міс., вітамінно-мінеральний комплекс по 1 капсулі 1 раз на день 3 міс., глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію 3 % розчин 2,0 внутрішньом'язово через 48 годин № 10.

У випадках необхідності призначення МГТ (за наявності КС важкого ступеня) був обраний препарат естрожель (гель для трансдермального введення). Керувалися тим, що в пацієнок з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу частою супутньою екстрагенітальною патологією є захворювання гепатобіліарного тракту та порушення системи детоксикації. [2,51,59] Трансдермальне призначення естрожеля дозволяє уникнути так званого ефекту первинного проходження через печінку, що є причиною посилення синтезу ангіотензиногену, ліпопротеїнів ЛНЩ (тригліцеридів) і деяких чинників згортання крові. Активна речовина хімічно та біологічно ідентична ендogenousму людському естрадіолу, 1 г гелю містить 0,6 мг естрадіолу у вигляді естрадіолу гемігідрату, тобто мінімально ефективну дозу естрогенів, що забезпечує необхідний ефект на рівні центральної та периферійної нервової системи для захисту судинного ендотелію, кісткової тканини, підтримує трофічні та метаболічні процеси. [52]

З метою протекторної дії на ендометрій як гестагенний компонент застосовували внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом “Мірена”. Левоноргестрел, який щодобово вивільнюється з контейнера системи в порожнину матки в дозі 20 мкг/добу, за рахунок високого ступеня споріднення з рецепторами прогестерону виявляє виражену ендометрійсупресивну дію. Позитивним також є те, що левоноргестрел гальмує експресію рецепторів до естрогенів і прогестерону, стимулює продукцію протеїну, що зв’язує інсуліноподібний фактор росту-I та знижує активність даного чинника росту, а також пригнічує локальний синтез естрогенів і простагландинів у матці. [128] Це забезпечує антипроліферативну дію засобу й є актуальним для пацієнок з важкими проявами КС на тлі ендометріозу, в яких рівень порушення детоксикаційної функції печінки високий.

Жінкам з тяжкими проявами КС й ендометріозом у перименопаузі з метою профілактики рецидивування ендометріозу на тлі прийому МГТ терапії було введено внутрішньоматкову спіраль “Мірена”. За методом рандомізації пацієнок розподілили на 2 підгрупи: 2а склали 30 жінок, які, враховуючи

вищезгадані переваги, отримували естрожель по 1 натискуванню 1 раз на день (0,75 мг естрадіолу), 2б – 30 осіб, яким був призначений естрожель по 1 натискуванню 1 раз на день (0,75 мг естрадіолу), фенібут та мебікар по 1 таблетці 250 мг 3 рази на день за 30 хв до їжі 3 міс.

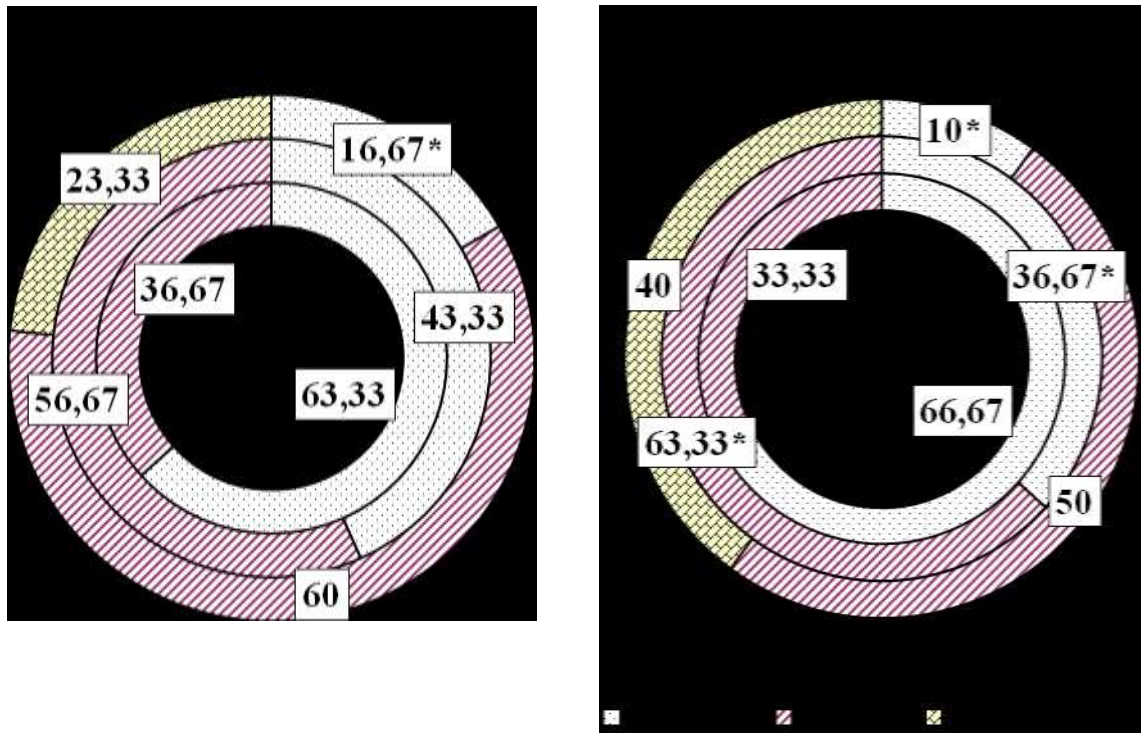
Усім пацієнткам першої та другої груп до початку лікування, через 1 і 3 міс. терапії проводилося клінічне обстеження з динамічним визначенням СМІ, частоти виявлення різних ступенів важкості КС, динаміки вираженості окремих проявів КС в осіб першої групи (через велике розмаїття клінічної симптоматики при КС важкого ступеня цей показник не застосовувався) за шкалою Menopause Rating Scale (MRS). [229] Враховуючи те, що, незважаючи на зручність і простоту у використанні, шкала MRS не дозволяє повною мірою оцінити всю різноманітність клінічних проявів вегето-судинної та психопатологічної симптоматики КС, особливо при важкому перебігу, для зручності оцінки ефективності розроблених лікувальних комплексів у пацієнток досліджуваних груп до та впродовж 3-місячного курсу лікування проводили клінічне обстеження з визначенням середнього показника МПІ відносно психоемоційних і вегето-судинних зрушень. Рівень тривожності визначали за шкалою Спілберга до, через 1 і 3 міс. лікування. [127]

Зміну оцінки якості життя жінок на тлі отриманої терапії визначали з урахуванням показників якості життя за шкалою “SF-36 Health Status Survey” Freiburg до та після проведеного курсу лікування. [71]

З метою здійснення порівняльної оцінки клінічної ефективності різних методів лікування використовували інтегральний показник патології (ІПП) в динаміці: до лікування, через 1, 2 та 3 міс. терапії.

Підсумовуючи результати досліджень, в обох групах була підтверджена сприятлива дія на організм розробленого комплексу лікування. Проаналізувавши частоту виявлення різних ступенів вираженості КС за показниками СМІ в 1а та 1б підгрупах у динаміці лікування, відмітили, що вже через 1 міс. від початку терапії в обох групах почав зменшуватися відсоток хворих із середнім ступенем вираженості клімактеричних проявів,

водночас у 1б підгрупі спостерігали вірогідне зниження показника (66,67 % до лікування та 33,33 % через 1 міс. лікування), на відміну від аналогічного в 1а підгрупі, де його зміни були не так помітні (63,33 % до лікування та 43,33 % через 1 міс. терапії) (рис. 8.1).



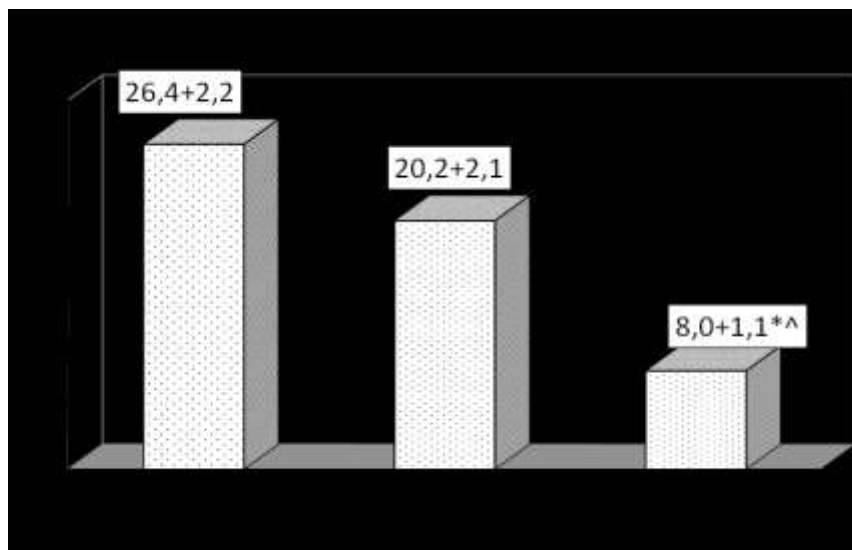
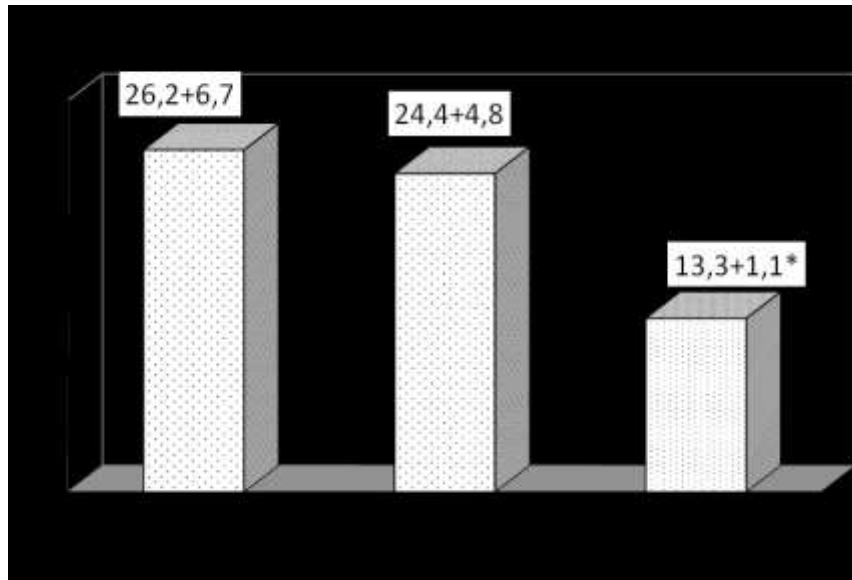
Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

Рис. 8.1. Частота виявлення різних ступенів вираженості клімактеричного синдрому за показниками сумарного індексу менопаузи в 1а та 1б групах у динаміці лікування (%): внутрішнє кільце – до лікування; середнє кільце – через 1 міс.; зовнішнє кільце – через 3 міс.

Через 3 міс. від початку терапії спостерігали вірогідне зниження важкості КС серед хворих обох підгруп, водночас 40 % пацієток 1б підгрупи взагалі не відмічали клімактеричних розладів, тоді як аналогічний показник у 1а підгрупі складав лише 23,33 %. Середній ступінь вираженості клімактеричних проявів у 1а підгрупі продовжували спостерігати 16,67 % осіб, що було вірогідно більше за відсоток таких жінок у 1б підгрупі, де він

складав 10,0 %.

Проаналізувавши динаміку середніх величин показників СМІ за шкалою MRS у пацієток 1а та 1б підгруп, також відмітили певні позитивні зміни вже через 1 міс. лікування, проте вірогідне зменшення проявів КС спостерігалось лише в 1б підгрупі (рис. 8.2).



Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника до лікування в межах груп ( $p < 0,05$ ); ^ \* – різниця вірогідна відносно показника підгрупи 1а ( $p < 0,05$ ).

Рис. 8.2. Динаміка вираженості сумарного менопаузального індексу за менопаузальною рейтинговою шкалою (шкалою Menopause Rating Scale) серед жінок першої групи.

На початку терапії в пацієнок 1а обстежуваної групи середній показник СМІ становив  $(26,2 \pm 6,7)$  балів, через 1 міс. була відмічена тенденція до його зменшення (він складав  $(24,4 \pm 4,8)$  балів), 3 міс. – його вірогідне зниження (він дорівнював  $(13,3 \pm 2,1)$  балів). Проте, аналізуючи аналогічний показник у жінок 1б групи, спостерігали його вірогідне зменшення вже через 1 міс. отримуваної терапії. На початку лікування середній показник СМІ становив  $(26,2 \pm 2,2)$  балів, через 1 міс. –  $(20,2 \pm 2,1)$  балів. Через 3 міс. він зменшився ще більше та дорівнював  $(8,0 \pm 3,1)$  балів, що було вірогідно нижче за аналогічний показник у 1а підгрупі.

Аналіз середніх показників МПІ відносно вегето-судинних і психопатологічних зрушень виявив, що показник останніх у 1б підгрупі суттєво зменшувався вже через 1 міс. терапії та становив  $(8,02 \pm 1,05)$  балів при  $(14,23 \pm 1,11)$  до початку лікування (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

**Середні показники менопаузального індексу відносно психопатологічних і вегето-судинних зрушень у 1 групі**

Підгрупа жінок	Термін дослідження	Показники	
		МПІ відносно психопатологічних проявів	МПІ відносно вегето-судинних проявів
1А (n=30)	до лікування	$14,12 \pm 1,54$	$29,37 \pm 1,04$
	через 1 міс.	$9,14 \pm 1,03$	$25,7 \pm 2,61$
	через 3 міс.	$6,98 \pm 0,16^{a,b,b}$	$12,31 \pm 1,82^{a,b,b}$
1Б (n=30)	до лікування	$14,23 \pm 1,11$	$28,94 \pm 1,15$
	через 1 міс.	$8,02 \pm 1,05^a$	$23,19 \pm 1,01^a$
	через 3 міс.	$5,12 \pm 0,1^{a,b}$	$11,76 \pm 1,71^a$

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника до лікування ( $p < 0,05$ );
- <sup>b</sup> – різниця вірогідна відносно показника через 1 міс. ( $p < 0,05$ );
- <sup>b</sup> – різниця вірогідна відносно відповідного показника в 1б підгрупі.

Водночас за умови призначення лише препаратів антистресорної спрямованості вірогідне його зниження спостерігалось тільки після 3 міс. лікування. МПІ щодо психопатологічних зрушень у 1а підгрупі до початку лікування складав  $(14,12 \pm 1,54)$ , через 1 міс. він знизився до  $(9,14 \pm 1,03)$  балів, 3 міс. –  $(6,98 \pm 0,16)$  балів, що було вірогідно вище за аналогічний показник 1б групи  $((5,12 \pm 0,1); p < 0,05)$ . Щодо вегето-судинних зрушень відмічали активну динаміку зниження МПІ в обох групах спостереження. Водночас через 1 міс. лікування також спостерігали вірогідне зменшення показника в 1б підгрупі, а через 3 міс. воно було вірогідним в обох підгрупах спостереження. До початку лікування в 1а підгрупі показник складав  $(29,37 \pm 1,04)$ , через 1 міс. знизився до  $(25,7 \pm 2,61)$  балів, 3 –  $(2,31 \pm 1,82)$  балів. У 1б підгрупі до терапії він становив  $(28,94 \pm 1,15)$ , через 1 міс. зменшився до  $(23,19 \pm 1,01)$  балів, 3 –  $(11,76 \pm 1,71)$  балів.

Аналіз частоти окремих проявів КС в жінок 1а та 1б підгруп через 1 міс. лікування показав вірогідне зниження лише кількох показників у 1а порівняно з результатами 1б (табл. 8.2). У 1а підгрупі через 1 міс. терапії вірогідно зменшилися частота депресії (33,33 %), яку на початку лікування відмічали 60 % пацієнток, рівні внутрішньої тривожності й іпохондричності (50,0 % до та 26,6 % через 1 міс. терапії), дратівливості (56,67 % і 33,33% відповідно;  $p < 0,05$ ). У 1б підгрупі через 1 міс. лікування динаміка зниження клімактеричних розладів була більш вираженою. Відмітили вірогідне зменшення частоти припливів (з 76,67 % до 53,33 %), неприємних відчуттів у серці (з 50 % до 36,6 %), порушення сну (з 46,67 % до 26,67 %), депресії (з 60 % жінок до 30,0 %), рівнів внутрішньої тривожності й іпохондричності (з 43,33 % до 20,0 %), дратівливості (з 56,67 % до 30,0 %), розладів статевого життя (з 50,0 % до 23,33 %), фізичної та психологічної виснаженості (з 46,67 % до 20,0 %;  $p < 0,05$ ). Частота проявів уrogenітальних розладів, сухості піхви та наявності неприємних відчуттів у суглобах і м'язах через 1 міс. лікування незначно знизилася в обох групах.

Через 3 міс. отримуваної терапії стан досліджуваних жінок значно покращився в обох досліджуваних підгрупах.



**Частота окремих проявів клімактеричного синдрому в жінок першої групи до лікування, через 1 і 3 місяці лікування за шкалою Menopause Rating Scale**

Окремі прояви КС	Підгрупа жінок 1а (n=30)						Підгрупа жінок 1б (n=30)					
	до лікування		через 1 міс. лікування		через 3 міс. лікування		до лікування		через 1 міс. лікування		через 3 міс. лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Припливи	23	76,67	21	70,0	11	36,67 <sup>a</sup>	23	76,67	16	53,33 <sup>a</sup>	6	20,0 <sup>a</sup>
Неприємні відчуття в серці	15	50,0	13	43,33	9	30,0	15	50,0	8	26,67 <sup>a</sup>	6	20,0 <sup>a</sup>
Порушення сну	14	46,67	12	40,0	7	23,33	14	46,67	11	36,67	3	10,0
Депресії	18	60,0	10	33,33 <sup>a</sup>	6	20,0 <sup>a</sup>	18	60,0	9	30,0 <sup>a</sup>	4	13,33 <sup>a</sup>
Дратівливість	17	56,67	11	33,33 <sup>a</sup>	4	13,33 <sup>a</sup>	17	56,67	9	30,0 <sup>a</sup>	3	10,0 <sup>a</sup>
Внутрішня тривожність, іпохондричність	15	50,0	8	26,6 <sup>a</sup>	7	23,33 <sup>a</sup>	13	43,33	6	20,0 <sup>a</sup>	4	13,33 <sup>a</sup>
Фізична та психологічна виснаженість, зниження працездатності	14	46,67	12	40,0	8	26,6	14	46,67	6	20,0 <sup>a</sup>	5	16,67 <sup>a</sup>
Проблеми зі статевим життям	15	50,0	13	43,33	8	26,6	15	50,0	7	23,33 <sup>a</sup>	3	10,0 <sup>a</sup>
Урогенітальні прояви	8	26,67	7	23,33	7	23,33	8	26,67	7	23,33	3	10,0
Сухість у піхві	9	30,0	8	26,67	7	23,33	8	26,67	7	23,33	4	13,33
Неприємні відчуття в суглобах і м'язах	7	23,33	6	20,0	6	20,0	7	23,33	6	20,0	5	16,67

Примітка. <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

Водночас у 1б підгрупі відмітили вірогідне більше зниження показників порівняно з 1а, де зменшення частоти окремих клімактеричних розладів було досить суттєвим. Рівень частоти прояву показника припливів у 1б підгрупі знизився до 20,0 %, тоді як у 1а лише до 36,67 %, неприємні відчуття в серці після 3 міс. лікування відмічали 20,0 % пацієток 1б підгрупи та 30,0 % – 1а. Порухення сну спостерігалися в 23,33 % осіб 1а підгрупи та 10,0 % – 1б. Фізична та психологічна виснаженість відмічалася в 26,6 % пацієток 1а групи та 16,6 % – 1б. Проблеми зі статевим життям визначалися в 20,0 % жінок 1а підгрупи та 10,0 % – 1б, урогенітальні прояви – 23,3 % і 10,0 % відповідно, сухість у піхві відмічали 13,3 % осіб 1б підгрупи, 23,33 % – 1а.

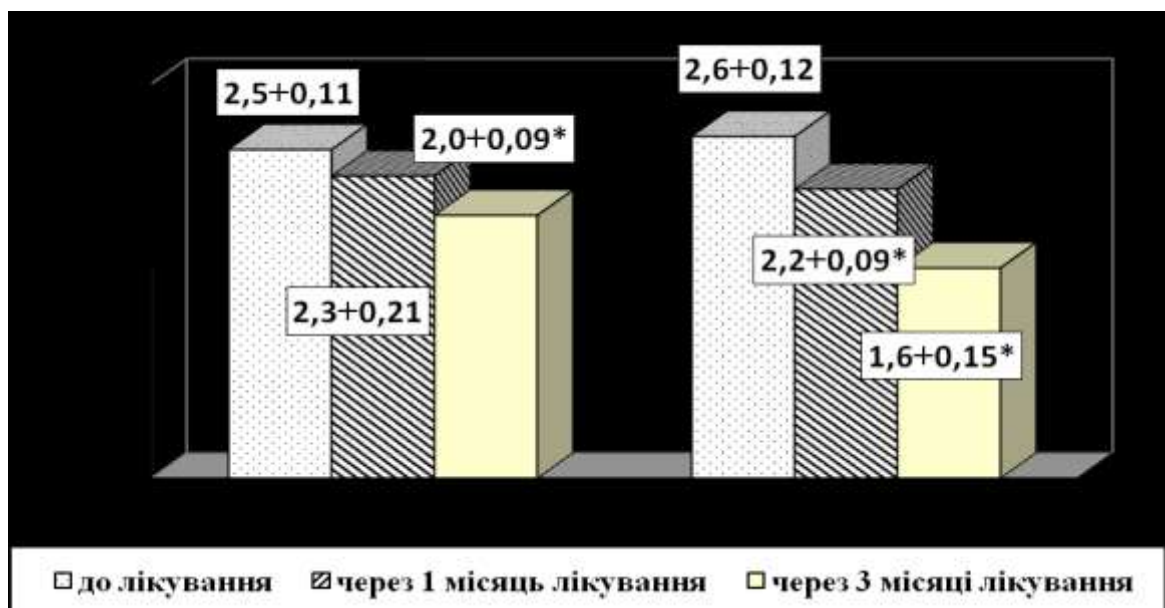
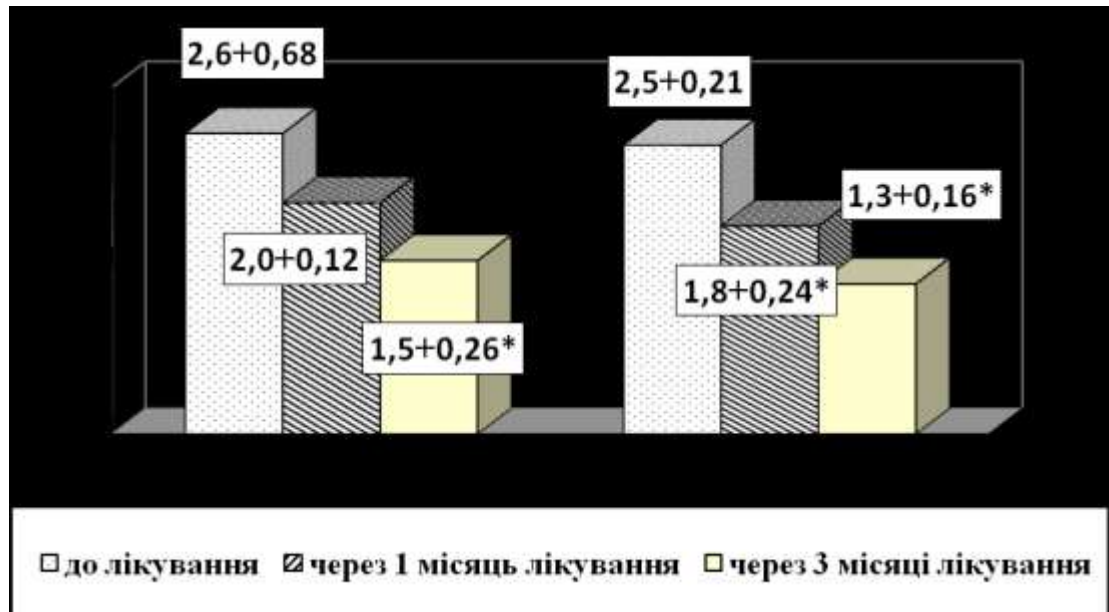
Вірогідне зменшення показників порівняно з аналогічними до початку лікування в обох досліджуваних підгрупах було відмічене у випадках наявності депресій (у 1а – до 20,0 %, 1б – 13,3 %;  $p < 0,05$ ), рівня дратівливості (в 1а – до 13,33 %, 1б – 10,0 %;  $p < 0,05$ ), внутрішньої тривожності й іпохондричності (в 1а – до 23,33 %, 1б – 20,0 %;  $p < 0,05$ ).

Також у жінок досліджуваних підгруп спостерігали зниження неприємних відчуттів у суглобах і м'язах, проте невірогідне, порівняно з початком лікування та проявами через 3 міс. прийому терапії.

Щодо динаміки вираженості окремих проявів КС в пацієток 1б підгрупи теж відмітили достовірне зменшення вегето-судинних і психоемоційних проявів вже через 1 міс. лікування, яке через 3 міс. стало ще виразнішим (рис. 8.3). Вираженість припливів на початку терапії становила  $(2,5 \pm 0,21)$  балів, через 1 міс. вона знизилася до  $(1,8 \pm 0,24)$  балів, 3 міс. складала лише  $(1,3 \pm 0,16)$  ( $p < 0,05$ ). Серед пацієток 1а підгрупи цей показник також зменшувався, проте не такими швидкими темпами. На початку лікування він дорівнював  $(2,6 \pm 0,68)$  балів, через 1 міс. знизився до  $(2,0 \pm 0,12)$  балів, 3 міс. становив  $(1,5 \pm 0,26)$ .

Подібну тенденцію спостерігали, оцінюючи вираженість неприємних відчуттів у серці серед пацієток досліджуваних підгруп. Було виявлено, що

на початку лікування середній показник прояву в 1а підгрупі становив  $(2,5 \pm 0,11)$  балів, через 1 міс. –  $(2,3 \pm 0,21)$ , 3 міс. –  $(2,0 \pm 0,09)$  ( $p_{1-3} < 0,05$ ). Тобто вірогідно нижчими неприємні відчуття в серці стали лише через 3 міс. отримуваної терапії.



Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника до лікування в межах підгруп ( $p < 0,05$ ).

Рис. 8.3. Динаміка вираженості вегето-судинних проявів клімактеричного синдрому за шкалою Menopause Rating Scale серед жінок першої групи.

У пацієнок 1б підгрупи вірогідне зменшення показника було зафіксоване вже після першого місяця прийому препарату (початковий рівень –  $(2,6 \pm 0,12)$  балів, рівень через 1 міс. –  $(2,2 \pm 0,09)$ ;  $p < 0,05$ ). Через 3 міс. лікування ступінь прояву неприємних відчуттів у серці знизився ще більше та становив  $(1,6 \pm 0,15)$  балів, що було вірогідно нижче порівняно з показником 1а групи.

Оцінюючи динаміку вираженості психоемоційних проявів серед жінок досліджуваних підгруп, відмітили, що через 1 міс. прийому лікувальних комплексів показник фізичної та психоемоційної виснаженості в 1б підгрупі достовірно зменшився (на початку терапії він складав  $(2,8 \pm 0,12)$  балів, через 1 міс. знизився до  $(2,2 \pm 0,23)$ ;  $p < 0,05$ ) порівняно з аналогічним у 1а підгрупі (на початку лікування він становив  $(2,9 \pm 0,25)$  балів, через 1 міс. зменшився до  $(2,4 \pm 0,31)$ ) (табл. 8.3).

Також була виявлена активна динаміка щодо вираженості порушень сну в досліджуваного контингенту пацієнок 1б підгрупи (на початку терапії цей показник складав  $(2,75 \pm 0,15)$  балів, через 1 міс. знизився до  $(2,2 \pm 0,21)$ ). Через 3 міс. спостереження вищевказаний показник продовжував зменшуватися в обох досліджуваних групах і становив  $(1,9 \pm 0,21)$  балів у 1а підгрупі та  $(1,5 \pm 0,19)$  – 1б, що було вірогідно нижче ( $p < 0,05$ ).

Рівень депресивності в обох підгрупах протягом періоду спостереження також суттєво змінювався. Проте через 1 міс. спостереження не було відмічено достовірної різниці щодо початкових значень і показників обох підгруп один до одного. Через 3 міс. лікування в обох підгрупах спостерігалось вірогідне зменшення рівня депресивності. Якщо на початку терапії в 1а підгрупі він складав  $(2,9 \pm 0,32)$  балів, то через 1 міс. знизився до  $(2,5 \pm 0,41)$  балів, 3 –  $(1,6 \pm 0,15)$  ( $p_{1-3} < 0,05$ ). У 1б підгрупі аналогічний показник на початку лікування становив  $(2,87 \pm 0,27)$  балів, через 1 міс. він зменшився до  $(2,4 \pm 0,31)$  балів, 3 –  $(1,5 \pm 0,17)$  ( $p_{1-3} < 0,05$ ).

Подібну тенденцію спостерігали відносно показників дратівливості та тривожності.

Таблиця 8.3

**Динаміка вираженості психоемоційних проявів клімактеричного синдрому за шкалою Menopause Rating Scale  
серед жінок першої групи**

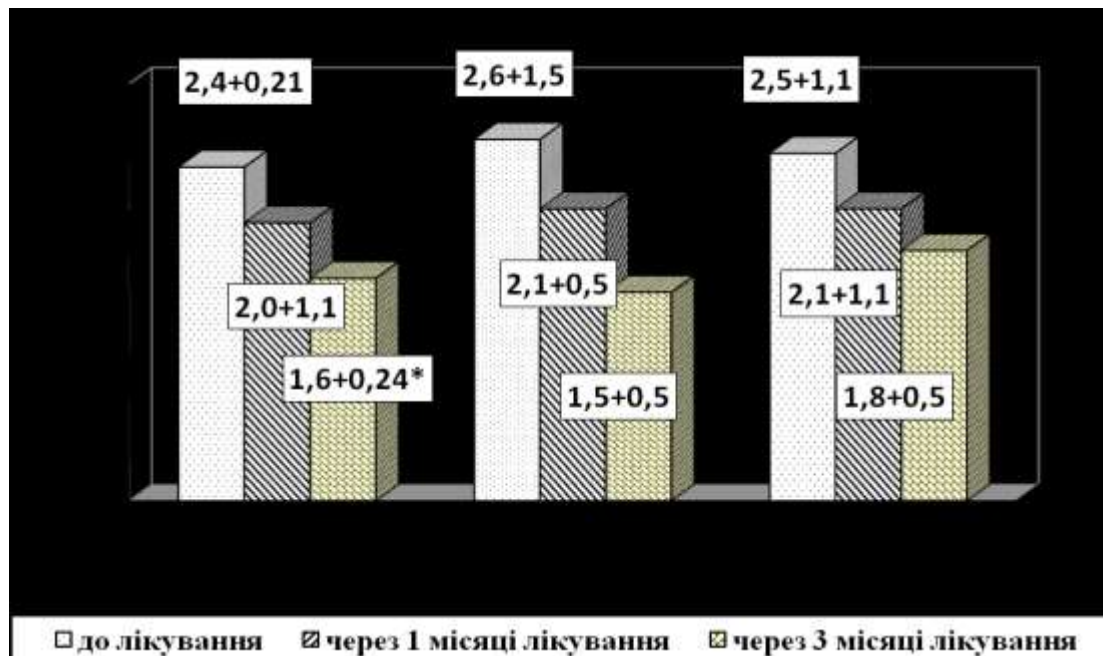
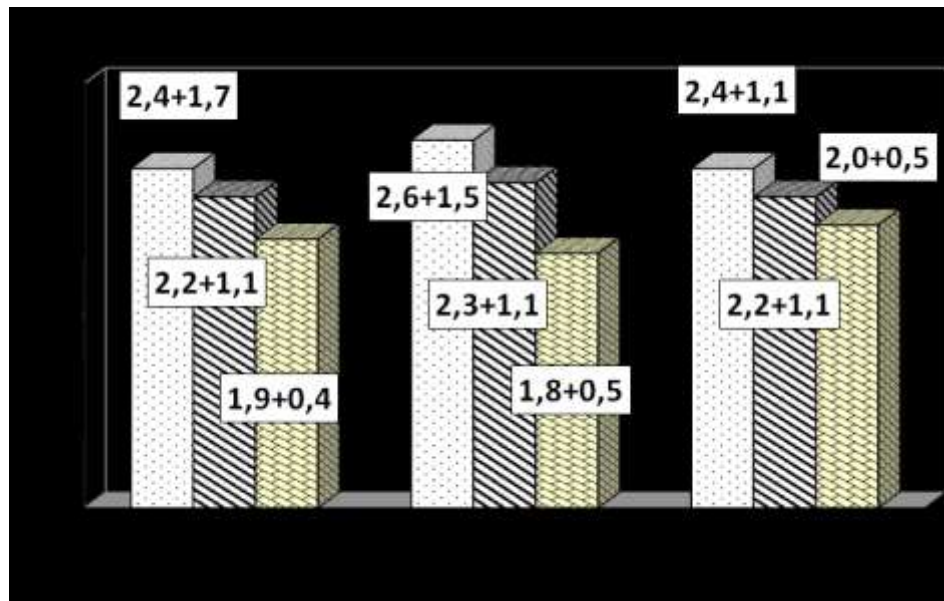
Окремі прояви КС	Підгрупа жінок 1а (n=30)			Підгрупа жінок 1б (n=30)		
	до лікування	через 1 міс. лікування	через 3 міс. лікування	до лікування	через 1 міс. лікування	через 3 міс. лікування
Депресивність	2,9±0,32	2,5±0,41	1,6±0,15*	2,87±0,27	2,4±0,31	1,5±0,17*
Підвищена дратівливість	2,8±1,8	2,4±1,3	1,4±0,8	2,8±1,8	2,3±1,3	1,3±0,8
Фізична та психоемоційна виснаженість	2,9±0,25	2,4±0,31	1,6±0,21*	2,8±0,12	2,2±0,23*	1,4±0,25*
Підвищена тривожність	2,78±1,3	2,4±1,3	1,5±0,2	2,8±1,3	2,4±1,3	1,4±0,2
Порушення сну	2,7±0,19	2,4±0,43	1,9±0,21*	2,75±0,15	2,2±0,21*	1,5±0,19*

Примітка. \* – різниця вірогідна до лікування ( $p < 0,05$ ).

На початку лікування підвищена дратівливість в обох підгрупах оцінювалася на  $(2,8 \pm 1,8)$  балів. Через 1 міс. ступінь її вираженості знизився до  $(2,4 \pm 1,3)$  балів у 1а підгрупі та  $(2,3 \pm 1,3)$  у 1б, а через 3 міс. дорівнював  $(1,4 \pm 0,8)$  і  $(1,3 \pm 0,8)$  балів відповідно. На початку терапії середній показник підвищеної тривожності в 1а підгрупі становив  $(2,78 \pm 1,3)$  балів, через 1 міс. –  $(2,4 \pm 1,3)$  балів, 3 –  $(1,5 \pm 0,2)$ . У 1б підгрупі аналогічний показник складав  $(2,8 \pm 1,3)$ ,  $(2,4 \pm 1,3)$  і  $(1,4 \pm 0,2)$  балів відповідно.

Аналізуючи динаміку вираженості з боку розладів сечостатевої та кістково-м'язової систем у жінок обстежуваної групи, також відмітили зниження показників на тлі прийому препарату. Проте слід зазначити, що вірогідне зменшення показника спостерігалось лише на третьому місяці лікування в 1б підгрупі (рис. 8.4). Рівень сухості піхви в обстежених жінок 1а підгрупи на початку лікування становив  $(2,4 \pm 1,7)$  балів, через 1 міс. він знизився до  $(2,2 \pm 1,1)$ , а через 3 міс. дорівнював  $(1,9 \pm 0,4)$ . У 1б підгрупі на початку терапії аналогічний показник складав  $(2,4 \pm 1,7)$  балів, через 1 міс. він зменшився до  $(2,0 \pm 1,1)$ , а через 3 міс. дорівнював  $(1,6 \pm 0,24)$  ( $p_{1-3} < 0,05$ ). Рівень розладів статевого життя на початку лікування був досить виражений і становив  $(2,6 \pm 1,5)$  балів у обох групах спостереження. Через 1 міс. у підгрупі 1а даний показник знизився до  $(2,3 \pm 1,1)$  балів, а в 1б –  $(2,1 \pm 0,5)$ , що все ще не було вірогідним. Через 3 міс. рівень розладів статевого життя в 1а підгрупі дорівнював  $(1,8 \pm 0,5)$  балів, 1б –  $(1,5 \pm 0,5)$ . Аналіз показників рівня вираженості розладів сечовипускання продемонстрував подібну тенденцію. На початку лікування в 1а підгрупі даний показник дорівнював  $(2,4 \pm 1,1)$  балів, через 1 міс. він знизився до  $(2,2 \pm 1,1)$ , 3 –  $(2,0 \pm 0,5)$ . У 1б підгрупі на початку терапії даний показник становив  $(2,5 \pm 1,1)$  балів, через 1 міс. він знизився до  $(2,1 \pm 1,1)$ , 3 –  $(1,8 \pm 0,5)$ , що було вірогідно нижче за дані 1а підгрупи.

Щодо вираженості неприємних відчуттів у суглобах і м'язах у пацієнок не відмітили достовірного зниження показників через 1 і 3 міс. отримуваної терапії в обох підгрупах (рис. 8.5).

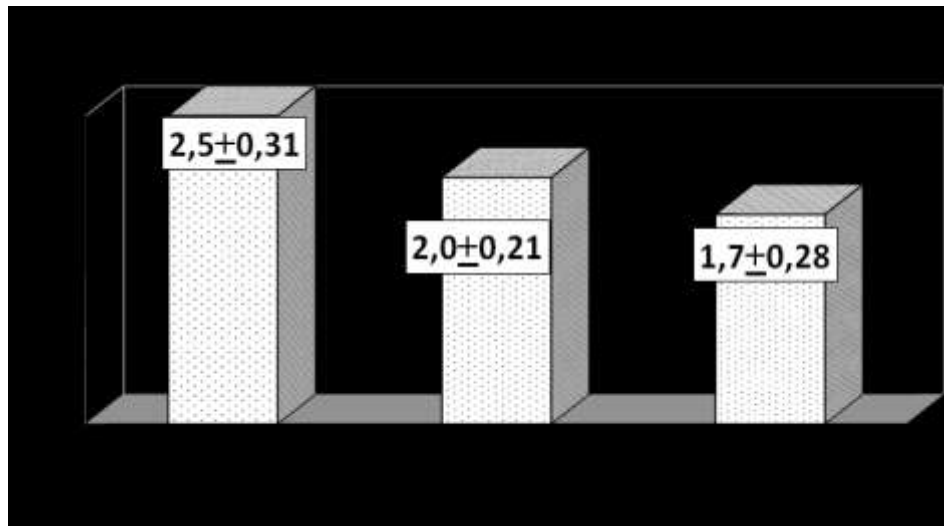
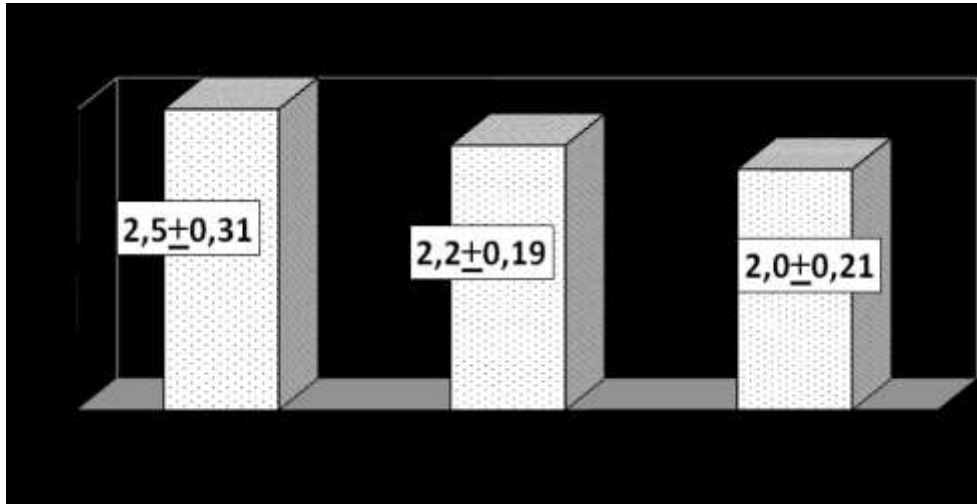


Примітка. \* – різниця вірогідна до лікування ( $p < 0,05$ ).

Рис. 8.4. Динаміка вираженості розладів сечостатевої системи за шкалою Menopause Rating Scale серед жінок першої групи.

Рівні особистісної та реактивної тривожності за шкалою Спілберга до лікування також були дещо підвищеними та становили  $(43,3 \pm 3,7)$  та  $(52,3 \pm 4,1)$  балів у 1а підгрупі та  $(43,1 \pm 3,7)$  і  $(52,5 \pm 4,1)$  балів у 1б відповідно (рис. 8.6). Через 1 міс. від початку терапії в обох групах спостереження було відмічене вірогідне зменшення згаданих показників за шкалами особистісна

та реактивна тривожність.



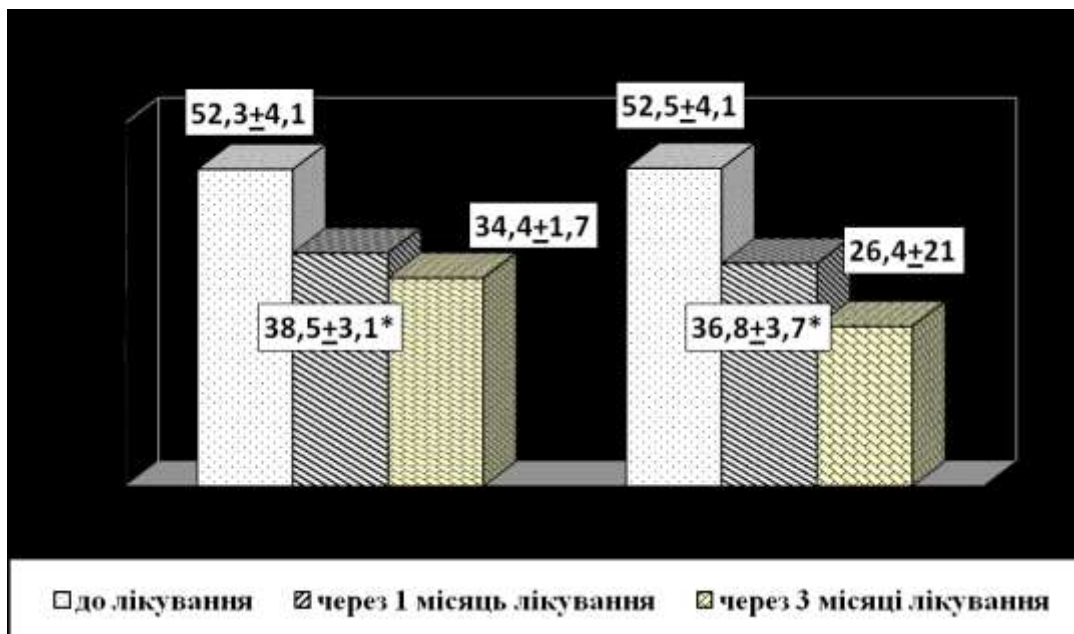
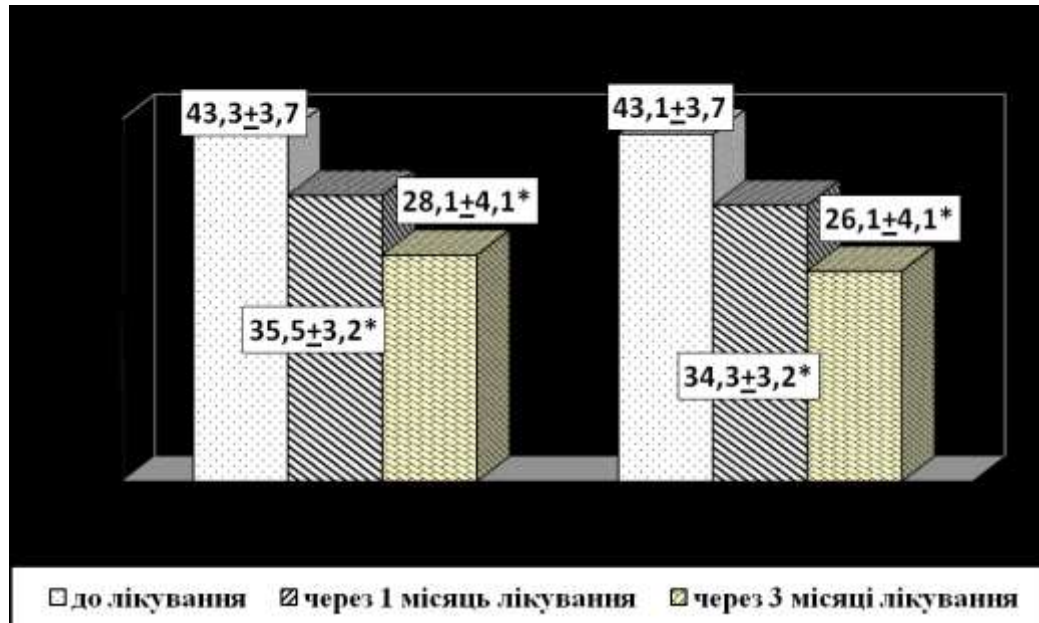
Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

Рис. 8.5. Динаміка вираженості клімактеричного синдрому за шкалою Menopause Rating Scale (неприємні відчуття в суглобах і м'язах).

Рівень особистісної тривожності в пацієток 1а підгрупи знизився до  $(35,5 \pm 3,2)$  балів, 1б –  $(34,3 \pm 3,2)$  ( $p < 0,05$ ). Активну динаміку зменшення показника також спостерігали за шкалою реактивна тривожність: до  $(38,5 \pm 3,1)$  балів у 1а підгрупі, 36,8 у 1б ( $p < 0,05$ ). Через 3 міс. лікування показники в обох підгрупах продовжували вірогідно знижуватися, водночас більш виражена динаміка зменшення за шкалою реактивна тривожність була



відмічена в 1б підгрупі пацієток. Якщо за шкалою особистісна тривожність показники в обох підгрупах стали майже близькими за значеннями та складали  $(28,1 \pm 4,1)$  в 1а підгрупі та  $(26,1 \pm 4,1)$  балів у 1б ( $p < 0,05$ ), то за шкалою реактивна тривожність показник у 1б знизився до  $(26,4 \pm 2,1)$  балів, що було вірогідно нижче за дані в 1а підгрупі ( $(34,4 \pm 1,7)$ ;  $p < 0,05$ ).



Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника до лікування в межах підгруп ( $p < 0,05$ ).

Рис. 8.6. Показники рівня тривожності за шкалою Спілберга в жінок 1 групи, бали.

При оцінці динаміки проявів КС за даними ППІ вищий темп зворотного розвитку клінічної симптоматики спостерігався при застосуванні комбінованого комплексу терапії клімактеричних розладів, що включав препарати антистресорної терапії (фенібут, мебікар), вітаміно-мінеральний комплекс і глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію в 1б підгрупі (табл. 8.4). Водночас через 1 міс. лікування коефіцієнт  $K_1$  склав 2,38, тобто в перший же місяць терапія в 1б підгрупі була в 2,38 разів ефективнішою за прийом препаратів тільки антистресорної спрямованості (рис. 8.7). Загалом комбіноване лікування в 1б підгрупі виявилось в 1,36 разів ( $K=1,36$ ) ефективнішим, ніж терапія в 1а підгрупі.

Таблиця 8.4

**Динаміка клінічних проявів клімактеричного синдрому за даними інтегрального показника патології в жінок 1 групи**

Термін обстеження	Підгрупи жінок	
	1а (n=30)	1б (n=30)
До лікування		
ППІ	66,87	65,43
Через 1 міс.		
ПП <sub>1</sub>	55,46	38,21
СП <sub>1</sub>	11,41	27,22
$K_1$	2,38	
Через 2 міс.		
ПП <sub>2</sub>	39,43	24,5
СП <sub>2</sub>	20,32	13,71
$K_2$	0,85	
Через 3 міс.		
ПП <sub>3</sub>	27,21	13,93
СП <sub>3</sub>	12,22	10,57
$K_3$	0,86	
Загальний К	1,36	

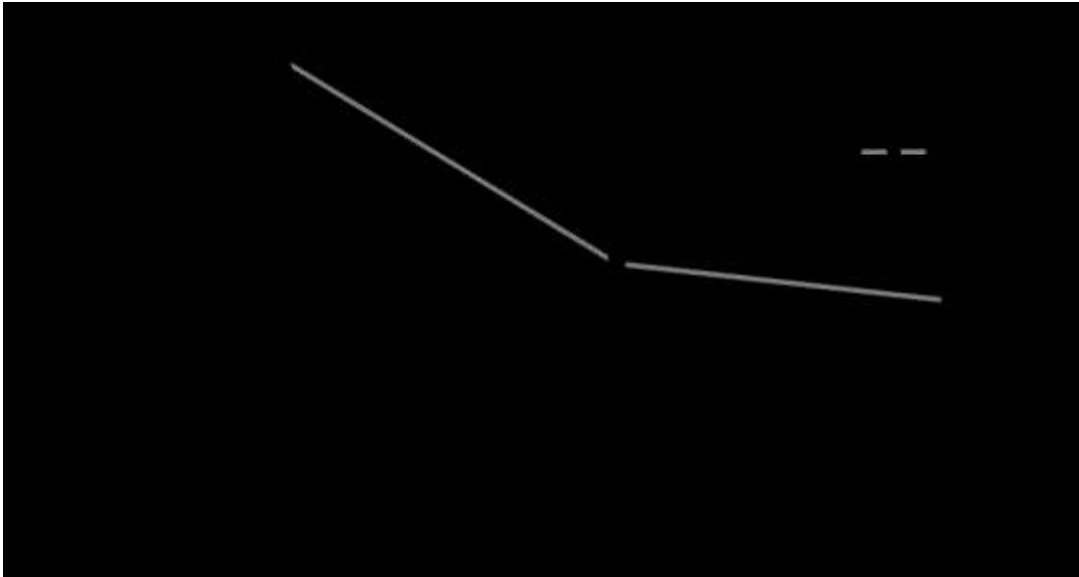
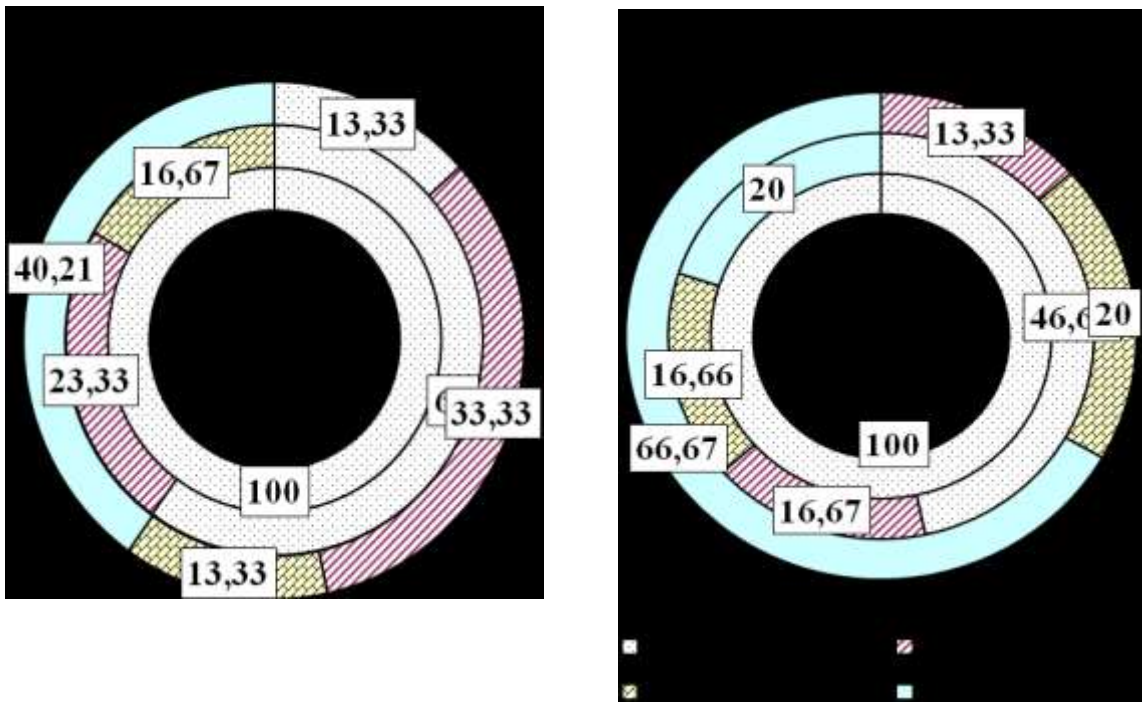


Рис. 8.7. Динаміка показника ступінь поліпшення в 1 групі.

Результати аналізу показників 2 групи також підтвердили клінічну ефективність комбінації трансдермального гелю естрожелю із системою “Мірена” та комплексу фенібуту з мебікаром у поєднанні з естрожелем і системою “Мірена” в лікуванні КС важкого ступеня (рис. 8.8). Водночас у 2а та 2б підгрупах вже через 1 міс. питома вага хворих з клімактеричними симптомами важкого ступеня зменшувалася, що свідчило про полегшення перебігу захворювання. У 2б підгрупі було відмічене вірогідно швидше зниження показника. Якщо в 2а підгрупі через 1 міс. лікування близько 60,5 % жінок продовжували спостерігати клімактеричні розлади важкого ступеня, то в 2б відсоток даного показника дорівнював 47,52 %. Водночас у 2б підгрупі в 21,03 % жінок взагалі не було виявлено клімактеричних розладів. У 2а такі випадки зареєстровані не були. Через 3 міс. від початку терапії спостерігали вірогідне зниження важкості КС серед пацієнток обох підгруп, водночас 65 % осіб 2б підгрупи взагалі не відмічали клімактеричних розладів, а аналогічний показник у 2а складав лише 40 %. На тяжкий ступінь вираженості клімактеричних проявів у 2а підгрупі продовжували вказувати 13,37 % жінок. У 2б через 3 міс. лікування таких пацієнток не було.



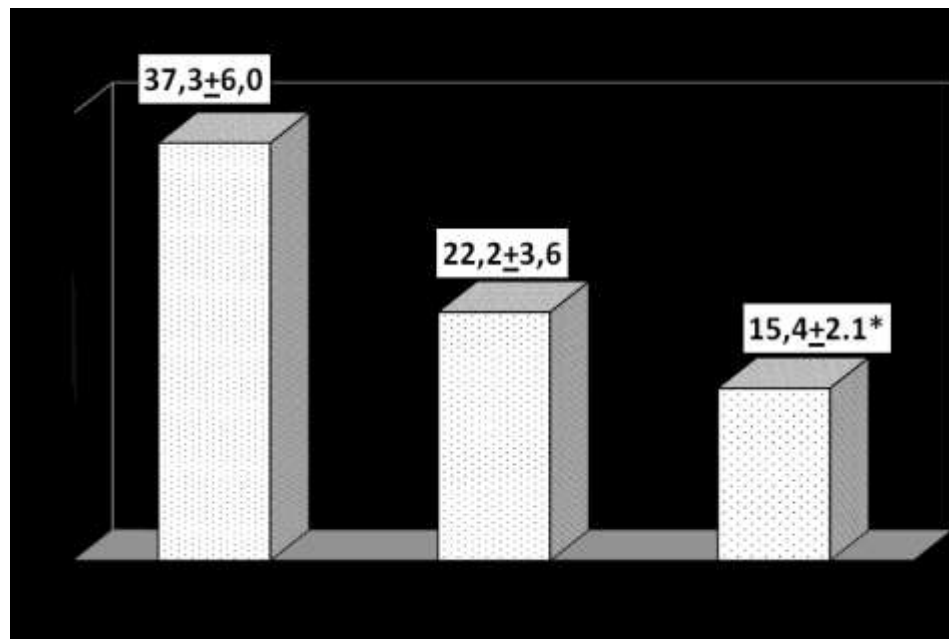
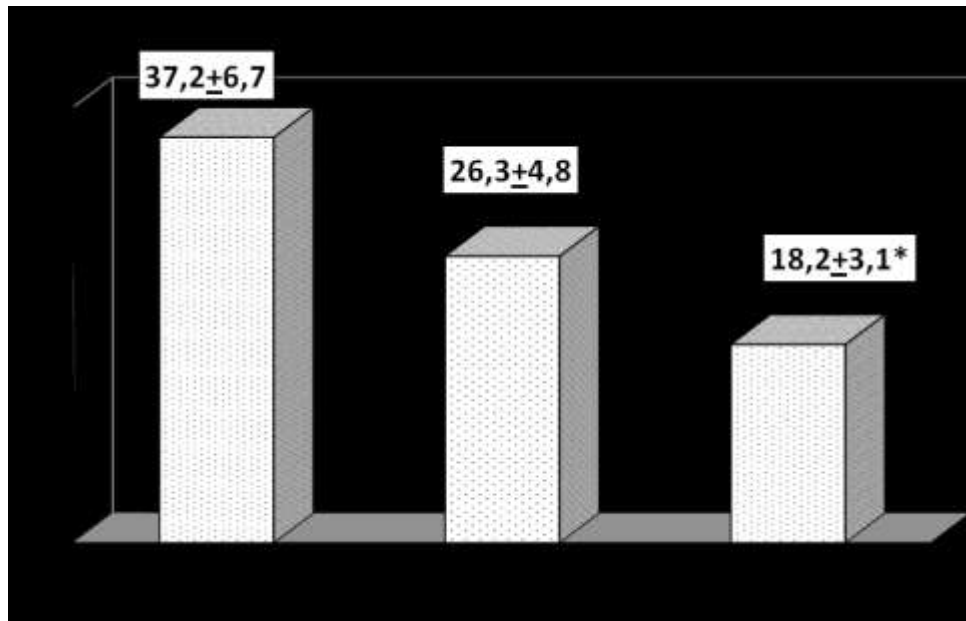
Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

Рис. 8.8. Частота виявлення різних ступенів вираженості клімактеричного синдрому за показниками сумарного індексу менопаузи в досліджуваних групах у динаміці лікування: внутрішнє кільце – до терапії; середнє кільце – через 1 міс.; зовнішнє кільце – через 3 міс.

Це підтверджують і середні значення СМІ за шкалою MRS. У пацієнток 2а та 2б підгруп певні позитивні зміни спостерігалися вже через 1 міс. лікування, проте вірогідне зменшення проявів КС через 1 міс. терапії відмітили лише в 1б підгрупі (рис. 8.9). На початку лікування в жінок 2а підгрупи середній показник СМІ становив  $(37,2 \pm 6,7)$  балів, через 1 міс. спостерігалася тенденція до його зменшення (СМІ складав  $(26,3 \pm 4,8)$  балів), а через 3 – його вірогідне зниження (СМІ дорівнював  $(18,2 \pm 3,1)$  балів;  $p < 0,05$ ).

Проте, аналізуючи аналогічний показник серед пацієнток 1б підгрупи, відмітили вірогідне зниження показника СМІ вже через 1 міс. отримуваної терапії. На початку лікування середній показник СМІ становив  $(37,3 \pm 6,0)$  балів, через 1 міс. він дорівнював  $(22,2 \pm 3,6)$  ( $p < 0,05$ ), що було

вірогідно нижче аналогічного показника в 2а підгрупі. Через 3 міс. терапії він зменшився ще більше та дорівнював  $(15,4 \pm 3,1)$  балів ( $p < 0,05$ ), що вірогідно не відрізнялося від даних 2а підгрупи.



Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника до лікування в межах груп ( $p < 0,05$ ).

Рис. 8.9. Динаміка вираженості сумарного менопаузального індексу за шкалою Menopause Rating Scale в 2 групі.

психопатологічних зрушень виявив, що показник останніх у 2б підгрупі суттєво зменшувався вже через 1 міс. терапії та дорівнював  $(10,42 \pm 1,75)$  балів при  $(18,22 \pm 1,64)$  до початку лікування ( $p < 0,05$ ) (табл. 8.5). Водночас за умови призначення тільки естрожелю на тлі “Мірени” вірогідне його зниження було зазначене лише після 3 міс. терапії. МПІ щодо психопатологічних зрушень у 2а підгрупі до початку лікування складав  $(18,23 \pm 2,39)$  балів, через 1 міс. знизився до  $(14,54 \pm 3,1)$ , 3 –  $(9,53 \pm 2,39)$ , що вірогідно не відрізнялося від аналогічного показника 1б ( $(5,62 \pm 2,39)$ ;  $p < 0,05$ ). В обох групах спостерігали активну динаміку зниження МПІ відносно вегето-судинних зрушень. Водночас вірогідне його зниження було відмічене тільки через 3 міс. лікування. Між собою показники також вірогідно не різнилися. У 2а підгрупі до початку лікування вказаний показник складав  $(34,37 \pm 3,04)$  балів, через 1 міс. знизився до  $(24,7 \pm 2,61)$ , 3 –  $(10,57 \pm 2,82)$ . У 2б підгрупі до початку терапії він становив  $(34,33 \pm 2,26)$ , через 1 міс. зменшився до  $(23,19 \pm 3,01)$  балів, 3 –  $(8,76 \pm 2,71)$ .

Рівні особистісної та реактивної тривожності за шкалою Спілберга до терапії були досить високими в обох групах і шкалах та складали  $(77,3 \pm 3,7)$  і  $(63,66 \pm 4,1)$  балів у 2а,  $(77,3 \pm 3,7)$  і  $(64,7 \pm 4,1)$  балів у 2б відповідно. Через 1 міс. від початку лікування було відмічене вірогідне зменшення згаданих показників за шкалами особистісна та реактивна тривожність лише в 2б підгрупі.

Таблиця 8.5

**Середні показники менопаузального індексу відносно психопатологічних і вегето-судинних зрушень у 2 групі**

Підгрупа жінок	Термін дослідження	Показники	
		МПІ відносно психопатологічних проявів	МПІ відносно вегето-судинних проявів
2а (n=30)	до лікування	18,22±1,64	34,37±3,04
	через 1 міс.	14,54±2,03 <sup>а</sup>	24,7±2,61 <sup>а,в</sup>
	через 3 міс.	9,53±1,16 <sup>а,б,в</sup>	10,57±2,82 <sup>а,б,в</sup>

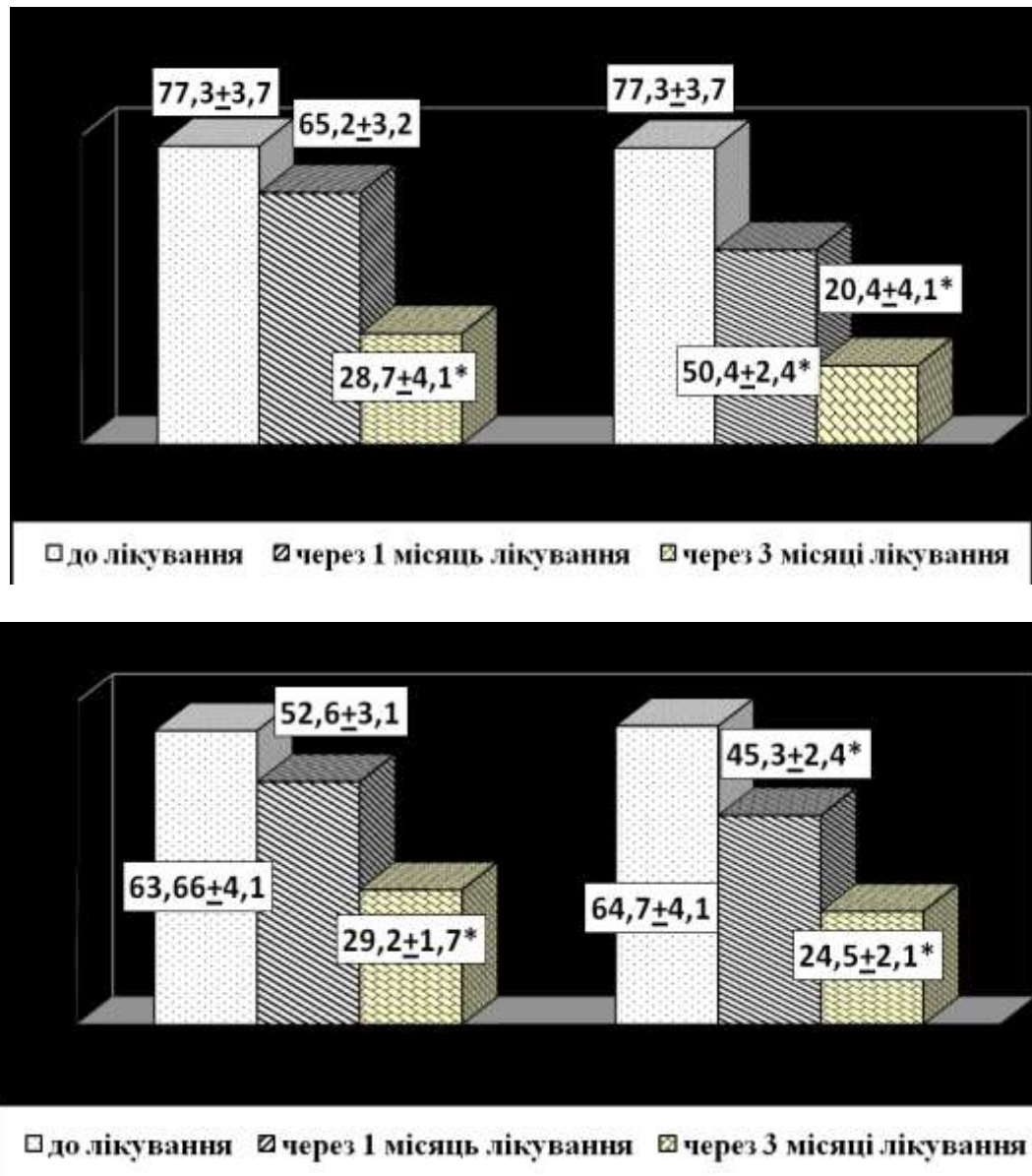
Підгрупа жінок	Термін дослідження	Показники	
		МПП відносно психопатологічних проявів	МПП відносно вегетосудинних проявів
2б (n=30)	до лікування	18,23±2,39	34,33±2,25
	через 1 міс.	10,42±1,75	23,19±3,01
	через 3 міс	5,62±2,6 <sup>a,b</sup>	8,76±2,71 <sup>a</sup>

Примітки:

- <sup>a</sup> – різниця вірогідна відносно показника до лікування ( $p < 0,05$ );
- <sup>b</sup> – різниця вірогідна відносно показника через 1 міс. ( $p < 0,05$ );
- <sup>b</sup> – різниця вірогідна відносно відповідного показника в 2б підгрупі.

Рівень особистісної тривожності в пацієток 2а підгрупи через 1 міс. лікування знизився до (65,2±3,2) балів, у 2б він сягнув (50,4±2,4) балів, що було вірогідно нижче. Подібну тенденцію також спостерігали за шкалою реактивна тривожність: у 2а підгрупі через 1 міс. терапії показник зменшився лише до (52,6±3,1) балів, тоді як у 2б – (45,3±2,4), що було вірогідно нижче (рис. 8.10). Через 3 міс. лікування показники в обох підгрупах продовжували вірогідно знижуватися, водночас відмітили вірогідну різницю між підгрупами за шкалами реактивної й особистісної тривожності. За шкалою особистісна тривожність показник у 2а підгрупі складав (28,7±4,1) балів, тоді як у 2б він зменшився до (20,4±4,1) ( $p < 0,05$ ). За шкалою реактивна тривожність показник у 2б підгрупі знизився до (24,5±2,1) балів, що було вірогідно нижче відповідного в 2а ((29,2±1,7);  $p < 0,05$ ).

Оцінка якості життя до та після лікування виявила значне покращення, що відобразалося в підвищенні її чисельних еквівалентів, що клінічно проявлялося в зниженні фізичних обмежень життєдіяльності, емоційних проблем і збільшенні фізичної активності, психічного здоров'я, життєздатності, соціальної активності та загального сприйняття здоров'я (табл. 8.6).



Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника до лікування в межах груп ( $p < 0,05$ ).

Рис. 8.10. Показники рівня тривожності за шкалою Спілберга в жінок 2 групи, бали.

Таблиця 8.6

**Середні показники шкали якості життя SF-36 в обстежених жінок,  $M \pm m$**

Субсфери шкал	Період анкетування	
	до лікування (n=120)	після лікування (n=120)
PF – фізична активність	51,73±4,81	85,3±8,44*



Субсфери шкал	Період анкетування	
	до лікування (n=120)	після лікування (n=120)
RP – роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності	47,62±4,81	83,71±6,96*
BP – фізичний біль	72,4±6,33	87,5±6,47*
GH – загальне сприйняття здоров'я	31,42±6,01	79,92±5,07*
VT – життєздатність	39,68±6,01	95,14±9,33*
SF – соціальна активність	33,93±5,09	85,29±6,82*
RE – роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності	34,75±4,11	69,74±6,9*
MH – психічне здоров'я	34,24±5,09	76,76±8,16*
Усього	345,77±29,4	663,36±26,9*

Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

Отже, можна зробити висновок, що застосування розробленого диференційованого підходу до лікування КС в пацієток з ендометріозом за рахунок усунення клімактеричних розладів значно покращує якість життя даної категорії жінок.

Порівняння ефективності використання комбінації естрожеля з внутрішньоматковою спіраллю “Мірена” та поєднання естрожеля з “Міреною” та препаратами антистресорної спрямованості (фенібутром і мебікаром) у групі осіб з важким перебігом КС показало вищу ефективність другого варіанту лікування відносно першого (табл. 8.7).

**Динаміка клінічних проявів клімактеричного синдрому за даними  
інтегрального показника патології в жінок 2 групи**

Термін обстеження	Підгрупи жінок	
	2а (n=30)	2б (n=30)
До лікування		
ПП	213,41	218,12
Через 1 міс.		
ПП <sub>1</sub>	213,41	218,12
СП <sub>1</sub>	24,01	64,41
К <sub>1</sub>	2,68	
Через 2 міс.		
ПП <sub>2</sub>	169,3	141,2
СП <sub>2</sub>	20,1	12,51
К <sub>2</sub>	1,62	
Через 3 міс.		
ПП <sub>3</sub>	112,7	87,4
СП <sub>3</sub>	56,6	53,8
К <sub>3</sub>	0,95	
Загальний К	1,41	

У перші два місяці ефективність поєднання МГТ терапії з препаратами антистресорної спрямованості в жінок з КС важкого ступеня майже в 2 рази перевищувала показник прийому препаратів тільки МГТ ( $K_1=2,68$ ;  $K_2=1,62$ ), що свідчило про швидший темп усунення симптомів КС при використанні даної комбінації (рис. 8.11). Загальна ефективність поєднання фенібуту з мебікаром на тлі застосування естрожеля з внутрішньоматковою системою з левоноргестрелом виявилася в 1,41 рази вищою порівняно з використанням тільки естрожеля та внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом.

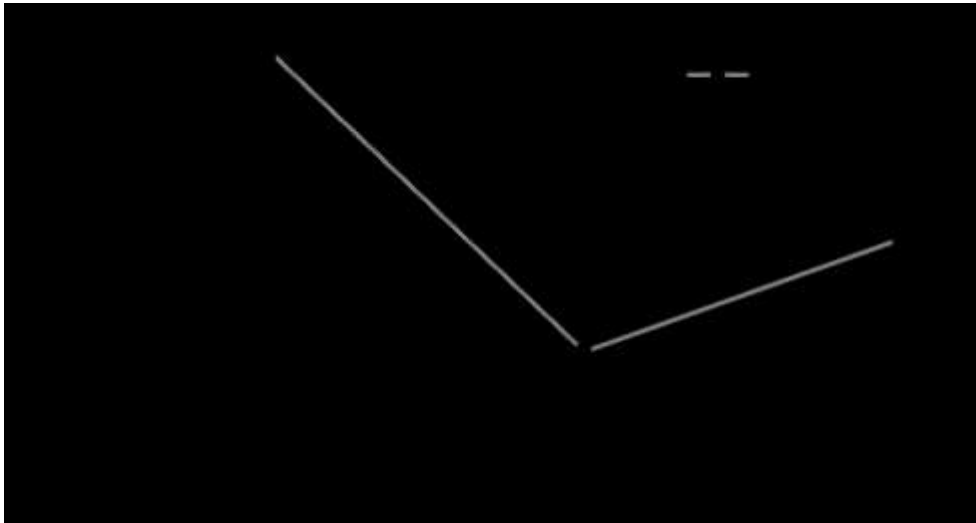


Рис. 8.11. Динаміка показника ступінь поліпшення в 2 групі.

Узагальнюючи вищенаведене, можна стверджувати, що розроблене диференційоване лікування КС в жінок з ендометріозом залежно від ступеня вираженості клімактеричних порушень досить ефективно та безпечно.

За наявності симптомів КС легкого та середнього ступенів вираженості була доведена доцільність одночасного застосування препаратів антистресової (фенібут і мебікар) та детоксикаційної (глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію) спрямованості разом з вітамінно-мінеральним комплексом. Вибрана схема лікування допомагає досить швидко усунути прояви КС в жінок з вищезгаданою патологією, не тільки покращити та стабілізувати їхній психологічний профіль, а й відновити працездатність, підвищити адаптацію й якість життя.

Використання розробленої й апробованої схеми лікування в терапії менопаузальних порушень у пацієток з ендометріозом можна вважати перспективним і безпечним.

Жінкам з важкими проявами КС на тлі ендометріозу доцільно рекомендувати МГТ у вигляді комбінації трансдермального естрогену (естрожеля) та внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом “Мірена” з огляду на те, що в пацієток даної категорії відмічається високий рівень порушення системи детоксикації. Трансдермальне призначення естрожеля

дозволяє уникнути так званого ефекту первинного проходження через печінку, а тривала локальна дія гестагенів забезпечує максимальний місцевий гестагенний вплив на тлі майже повної відсутності системної дії гестагенів.

Застосування комбінації препаратів антистресорної спрямованості (фенібуту та мебікару) поряд з використанням МГТ дозволяє швидше зменшити ступінь вираженості проявів КС, особливо психоемоційних розладів, практично до їх повного усунення за відносно короткий термін часу.

Вважаємо надзвичайно важливим відмітити, що протягом усього періоду спостереження не було виявлено жодного випадку клінічних проявів, які б свідчили про рецидив ендометріозу.

Запропонований диференційований підхід до корекції перименопаузальних порушень у жінок з ендометріозом залежно від ступеня вираженості симптомів КС сприяє значному покращенню якості їхнього життя.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. 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.
2. Захаренко НФ, Коваленко НВ. Негормональна корекція проявів клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом. Здоров'я України. 2016;(20):50-2.
3. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Татарчук ТФ. Особливості лікування клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. Репродукт. ендокринологія. 2016;(3):60-4.
4. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Маноляк ІП. Порушення системи детоксикації в генезі ендометріозу. Можливі шляхи корекції. Одес. мед. журн. 2018;(2):55-9.
5. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ковбасий ВП. Роль препаратів кальція і вітаміну D в профілактиці постменопаузального розвитку остеопорозу у

пациенток с эндометриозом. Репродукт. ендокринологія. 2015;(2):70-6.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дисертаційній роботі на початку дослідження для виявлення частоти КС в пацієток 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, у групі порівняння –  $(47,47 \pm 0,44)$ ).

При аналізі досліджуваних груп пацієток КС було виявлено в 357 (68,7 %) осіб основної групи та 257 (48,0 %) – порівняння ( $p < 0,05$ ).

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

Аналіз вікової характеристики пацієток 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), що є свідченням більш активного зменшення фолікулярного резерву, можливо, внаслідок проведеного хірургічного лікування ендометріозу. Отримані результати загалом співпадають з даними вітчизняних вчених і міжнародних досліджень. [22,23,174,192]

Досліджуючи гінекологічний анамнез, виявили, 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 ( $p < 0,05$ ). Отримані результати загалом співпадали з результатами міжнародних досліджень. [148,163,182,187,227]

Вивчаючи акушерський анамнез у жінок досліджуваних груп, відмітили, що питома вага тих, які не народжували, серед пацієнток з ендометріозом значно вища та становить 29,25 % у I, 28,13 % – II проти показників у III (8,43 %) і IV (4,28 %) групах відповідно ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що відсутність пологів є серйозним чинником ризику розвитку ендометріозу та може прискорити розвиток клімактеричних розладів у перименопаузі. Кількість 3 або більше штучних абортів також була значно більшою в I і II групах спостереження та становила 43,4 % та 37,5 % відповідно, тоді як питома вага таких жінок у III групі складала 21,69 %, IV – 1,43 % ( $p < 0,05$ ). Досить високий відсоток пацієнток, які мали 3 та більше штучних абортів у анамнезі, в III групі спостереження доводить вагому роль артіфіціального абортів не тільки в розвитку дисгормональних гіперпроліферативних захворювань, зокрема ендометріозу, а й у виникненні раннього естрогендефіциту.

Оцінка гінекологічної патології та перенесених гінекологічних операцій в анамнезі виявила, що в жінок з ендометріозом спостерігалось вірогідне підвищення частки порушень менструального циклу, зокрема аномальних маткових кровотеч і дисменореї. У пацієнток I та II груп цей показник складав 22,8 % і 28,1 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Загальною для груп з проявами КС й ендометріозом була наявність ПМС, що становила понад 30 % проти 10,0 % у IV групі здорових жінок ( $p < 0,05$ ). Частка виявлення запальних захворювань геніталій була вірогідно вищою в пацієнток I та II груп порівняно з жінками III та IV груп і дорівнювала 44,34 % та 42,19 % проти 12,05 % і 7,14 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Оцінюючи перенесені оперативні втручання, встановили, що майже кожна друга пацієнтка (49,06 %) з проявами КС на тлі ендометріозу перенесла операції з приводу ендометріодних кіст яєчників.

Слід також відмітити, що біля (76,42%) пацієнток з клімактеричними розладами та ендометріозом відмічали дисгармонію та нерегулярність статевого життя. З одного боку це можна пояснити особливостями

патогенезу та клінічною картиною ендометріозу, але, з іншого боку, дисгармонію та нерегулярність статевого життя можна вважати одним із потенціюючих сукупних чинників хронічного стресу, який виконує роль психогенного фактора у генезі не тільки ендометріозу, але і розвитку психоемоційних і вегето-судинних проявів КС.

Проаналізувавши структуру соматичної патології, виявили, що жінки з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу найчастіше вказували на захворювання ШКТ, зокрема печінки та жовчовивідних шляхів (34,9 %), алергічні захворювання (31,13 %), дисгормональну патологію молочних (54,72 %) та щитоподібної (33,0 %) залоз, що певним чином підтверджувало роль порушень у системі детоксикації в генезі ендометріозу та свідчило про те, що КС у пацієнок з ендометріозом частіше виникає на тлі тривалого гормонального дисбалансу не лише статевих стероїдних гормонів, а й порушення гормонального гомеостазу центральних механізмів (аутоімунний тиреоїдит).

Аналіз соціальних, екологічних і медико-біологічних чинників показав, що серед жінок з проявами КС на тлі ендометріозу була суттєво більшою (70,75 %) частка пацієнок, зайнятих розумовою працею, що значно перевищувала відповідні показники в II (62,5 %), III (61,45 %) і IV (50,0 %) групах спостереження ( $p < 0,05$ ) та свідчила про важливу роль психоемоційного й інтелектуального перевантаження в розвитку клімактеричних проявів. Аналіз стресових ситуацій в анамнезі виявив у жінок з КС найвищий показник рівня довготривалих стресових ситуацій, який відмічали 61,32 % осіб I групи порівняно з жінками II (42,19 %), III (44,58 %), IV (32,86 %) груп, в яких частіше вказували на наявність короткочасних стресових ситуацій ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про вплив хронічного стресу на розвиток КС за наявності ендометріозу. Отримані дані співпадають з результатами інших дослідників, опублікованими в літературі. [39,64,77,149,179,199,227]

Вплив шкідливих чинників виробництва відмічали 58,49 % жінок I



групи, 56,25 % – II, 51,81 % – III, тоді як у IV групі цей показник склав 11,43 % ( $p < 0,05$ ).

Поглиблений аналіз за групами найбільш характерних скарг, притаманних хворим на ендометріоз, показав, що прояви, як-от больовий синдром і гіперполіменорея, мають тенденцію до згасання з початком КС. За даними ВАШ була відмічена достовірно вища інтенсивність больового синдрому в пацієток II групи порівняно з I ( $(78,5 \pm 3,2)$  мм проти  $(59,3 \pm 3,3)$  мм відповідно;  $p < 0,05$ ). Водночас аналіз Мак-Гілловського опитувальника болю продемонстрував, що з настанням клімаксу у хворих на ендометріоз на перше місце виходять психоемоційні розлади. Серед пацієток I групи питома частка тих, які відмічали біль атипової локалізації (вухо, пупок, потилиця, за грудинний біль тощо), була вірогідно вищою порівняно з хворими II групи (29,25 % проти 20,31 % відповідно;  $p < 0,05$ ). Серед жінок I групи також спостерігали вірогідно вищу питому вагу диспареунії (42,45 % проти 35,94 % у II групі). Згідно з даними європейських дослідників, у більшості пацієток з ендометріозом був виявлений принаймні один психоемоційний розлад, що мав значну кореляцію з болем ( $p = 0,0026$ ). [159,227,233,237,250]

Аналіз питокої ваги різних ступенів вираженості КС за показниками СМІ за шкалою MRS у групах жінок з КС показав, що в пременопаузі найвищий показник питокої ваги пацієток з тяжким ступенем прояву КС спостерігався в I групі (47,69 %), тоді як аналогічний показник у III групі склав 27,03 % ( $p < 0,05$ ). У постменопаузі в групах жінок з КС на тлі ендометріозу та без нього відмічалось збільшення тяжкості клімактеричних розладів, що насамперед характеризувалося істотним зменшенням питокої ваги осіб з легким перебігом КС в обох групах.

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

Аналіз ВСР дозволяє припустити, що ендометріоз у репродуктивному віці сприяє запуском 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 кардіоінтервалографії це виявляється зниженням загальної потужності спектра ВСР (TP), збільшенням потужності симпатичних (LF) хвиль, зменшенням потужності парасимпатичних (HF) хвиль, абсолютною симпатикотонією ( $LF/HF > 1$ ) та помірним гуморально-метаболічним впливом (VLF). Виснажена ще в репродуктивному віці ВНС в жінок, хворих на ендометріоз, у період клімактерію виявляється неспроможною, регуляція здійснюється за рахунок нижчих надсегментарних гуморально-метаболічних каналів (VLF). Вегетативне забезпечення діяльності знижується практично до рівня симпатичної ареактивності, а новий тип регуляції неспроможний швидко забезпечити гомеостаз. Результати проведених досліджень співставні з даними багатьох дослідників. [67,69,98]

Аналіз психологічної характеристики пацієнток виявив вищу вірогідність виникнення КС на тлі несприятливого психологічного стану жінок з ендометріозом. У I та II групах переважна більшість пацієнток мали сенситивний тип акцентуації особистості (65,09 % і 48,44 % відповідно), на відміну від жінок з КС без ендометріозу, яким була притаманна акцентуація особистості за істероїдним типом (33,73 %), і здорових осіб, серед яких переважали гармонічні особистості (58,57 %). Проаналізувавши отримані дані, найвищі рівні особистісної та реактивної тривожності виявили в пацієнток з КС на тлі ендометріозу ( $77,42 \pm 2,1$ ) балів і ( $63,62 \pm 3,24$ ) балів

відповідно). Результат дослідження вказує на те, що в жінок з ендометріозом психологічна дезадаптація має вищі прояви та, як наслідок, створює плацдарм для виникнення КС. У результаті аналізу рівня суб'єктивної самооцінки за методикою Дембо-Рубінштейн було виявлено, що в пацієнок з КС на тлі ендометріозу середні показники щодо задоволення життям ( $23,51 \pm 2,4$ ), настрою ( $13,54 \pm 1,85$ ), оптимізму відносно майбутнього ( $7,48 \pm 2,93$ ), впевненості в собі ( $23,14 \pm 3,6$ ) були найнижчими. Водночас у них було відзначено високий показник тривоги ( $59,73 \pm 3,02$ ), який був дещо більшим порівняно з аналогічним в II і III групах ( $(45,06 \pm 2,11)$ ;  $(40,5 \pm 2,71)$ ) і значно переважав відповідні показники в IV ( $16,24 \pm 1,85$ ) групі жінок ( $p < 0,05$ ). Було відмічено, що пацієнтки з високою самооцінкою пред'являли менше скарг, незважаючи на наявність об'єктивно виражених фонових захворювань. З одного боку, це можна пояснити особливостями патогенезу та клінічною картиною ендометріозу, з іншого, – можна вважати одним з потенціуючих сукупних чинників хронічного стресу, що виконує роль психогенного фактора в генезі не тільки ендометріозу, але й розвитку психоемоційних і вегето-судинних проявів КС. Це співпадає з даними закордонних клінічних мультицентрових досліджень. [156,159,186,237]

Вищевказане також підтверджують результати оцінки якості життя за шкалою SF-36, при аналізі якої в усіх трьох групах спостереження були виявлені низькі показники за шкалами фізична активність, психічне здоров'я, рольова діяльність, обумовлена емоційним станом, загальне сприйняття здоров'я. Проте пацієнтки I та III груп при досить високих показниках порівняно з II групою за шкалою фізичний біль відмічали значно нижчі показники за шкалами фізична, соціальна активність, рольова діяльність, обумовлена фізичними проблемами.

Проаналізувавши результати досліджень гормонального гомеостазу, відмітили зниження стероїдпродукуючої функції яєчників і збільшення синтезу гонадотропних гормонів порівняно з групою контролю вже серед жінок пізнього репродуктивного періоду, які мали клімактеричні розлади на

тлі ендометріозу. У Іа групі рівні ФСГ та ЛГ становили більше 20 МО/л, тоді як у групі контролю вони дорівнювали  $(11,1 \pm 4,95)$  МО/л і  $(10,5 \pm 3,4)$  МО/л відповідно ( $p < 0,05$ ). У пременопаузальному періоді секреція ФСГ та ЛГ прогресивно зростала в усіх групах, проте була найвищою в Іа групі (ФСГ –  $(34,1 \pm 9,01)$  МО/л, ЛГ –  $(26,4 \pm 6,63)$  МО/л). Рівень естрадіолу в пацієток з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу (Іа група) складав  $(0,33 \pm 0,03)$  нмоль/л, тоді як його значення в групі контролю становило  $(0,43 \pm 0,04)$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Водночас рівень прогестерону в Іа групі дорівнював  $(6,8 \pm 1,63)$  нмоль/л при  $(33,6 \pm 4,9)$  нмоль/л у ІVa групі контролю ( $p < 0,05$ ).

У пре- та постменопаузі порівняно з пацієтками пізнього репродуктивного віку була виявлена тенденція до зниження концентрації пролактину в усіх досліджуваних групах. Водночас його концентрація в Іб групі ( $(20,92 \pm 6,83)$  нг/мл) майже в 2 рази перевищувала відповідний показник у ІІа групі ( $(11,23 \pm 3,42)$  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.

Концентрація стрес-асоційованого гормону кортизолу в пацієток Іа групи була найвищою та становила  $(605,0 \pm 32,17)$  нмоль/л порівняно з даними групи ІІа ( $(474,6 \pm 50,4)$  нмоль/л), де її середні рівні також були достовірно вищими, ніж результати групи контролю ІVa ( $(285,4 \pm 29,42)$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ), що свідчило про наявність психоемоційного дистресу. У пременопаузі була відмічена тенденція до підвищення рівнів зазначеного показника в усіх досліджуваних групах. Водночас у пацієток Іб та ІІа груп рівні кортизолу були значно вищими, ніж відповідні показники в групах без менопаузальних розладів. У Іб групі рівень середньої концентрації кортизолу склав  $(728,19 \pm 43,17)$  нмоль/л, у ІІа –  $(708 \pm 51,99)$  нмоль/л проти  $(590,85 \pm 52,48)$  нмоль/л у ІІб та  $(420 \pm 32,42)$  нмоль/л у ІVб групах ( $p < 0,05$ ).

При оцінці ступеня вираженості клінічних проявів КС та показників рівня кортизолу в жінок Іб і ІІа груп була виявлена позитивна кореляційна

залежність ( $r=0,7$ ) індексу Купермана від концентрації рівня кортизолу. Вказане свідчить про те, що пременопауза та клімакс, навіть фізіологічні, для організму жінки є стресорними факторами, що викликають значне напруження адаптаційних механізмів і запуск стрес-реалізуючої системи. Отримані результати доповнюють дані міжнародних досліджень. [185,198]

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

Для жінок з проявами КС легкого та середнього ступенів важкості з ендометріозом в анамнезі було розроблено схему лікування без використання МГТ. Пацієнтки з легким і середнім ступенями вираженості вегето-судинних і психопатологічних проявів КС на тлі ендометріозу були розподілені на дві підгрупи: 1а складала 30 осіб, які отримували препарати антистресорної спрямованості для терапії клімактеричних розладів (фенібут, мебікар); до 1б входили 30 жінок, які одержували комплекс негормональної терапії (фенібут, мебікар, вітамінно-мінеральний комплекс і глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію).

У перший місяць після лікування препаратами антистресорної та детоксикаційної спрямованості разом з вітамінно-мінеральним комплексом було відмічено підвищення ефективності 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 % пацієнок більше, ніж у групі контролю.

Пацієнткам 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, 26 – 30 пацієнок, яким були призначені фенібут і мебікар на тлі застосування МГТ.

Призначення МГТ поряд з використанням препаратів антистресорної спрямованості вже в перші два місяці прийому дозволило майже вдвічі перевищити ефективність застосування тільки препаратів МГТ ( $K_1=2,68$ ;  $K_2=1,62$ ). Загальна ефективність комбінованої схеми лікування виявилася в 1,41 разів вищою порівняно з застосуванням тільки МГТ. Протягом усього 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 в жінок з ендометріозом. Хоча, згідно з іншими даними, відсутність цього маркера не вважається достовірним критерієм для виключення ендометріозу. [145]

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

Протягом усього 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 анкетой 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 (70,75 %), довготривалих стресових ситуацій в анамнезі (61,32 %), сенситивного типу акцентуації особистості

(65,09 %), шкідливих чинників виробництва (58,49 %) і шкідливих звичок, зокрема тютюнопаління (58,49 %), проявів ПМС (39,62 %), перенесені гінекологічні операції в анамнезі, зокрема з приводу ендометріюїдних кіст яєчників (49,06 %), а також значна соматична обтяженість анамнезу з переважанням патології ШКТ та супутньої дисгормональної патології молочних (54,72 %) і щитоподібної (33,0 %) 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 розраховували 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 малоюмовірною.

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

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.



## 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 пацієнок 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 пацієнок 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 ендометріодних 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 пацієнток.

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 пацієнток з клімактеричними розладами, як на тлі ендометріозу ( $(728,19 \pm 43,17)$  нмоль/л), так і без нього ( $(708 \pm 51,99)$  нмоль/л), порівняно з відповідними показниками в групі без менопаузальних розладів з ендометріозом ( $(590,85 \pm 52,48)$  нмоль/л) та у групі контролю ( $(420 \pm 32,42)$  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 ( $K_1=2,68$ ;  $K_2=1,62$ ), 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 вегетосудинних 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 тяжкими 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Абрамова СВ, Коробков ДМ. Структурно-аналитический подход к проблеме эндометриоза. Бюл. науки и практики. 2017;(8):132-8.
2. Антропова ЕЮ, Чечулина ОВ, Мазитова МИ. Обоснование трансдермального применения препаратов для профилактики и лечения климактерических расстройств. Практ. медицина. 2010;(4):70-1.
3. Адамян ЛВ, Логинова ОН, Сонова ММ. Оптимизация лечения наружного генитального эндометриоза с использованием антиоксидантных средств. Медицина и образование в Сибири. 2012;(4):22.
4. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Беженарь ВФ, Геворкян МА, Гус АИ, и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: федер. клин. рек. по ведению больных. М.; 2013. 65 с.
5. Айламазян ЭК, Ярмолинская МИ, Молотков АС, Цицкарава ДЗ. Классификации эндометриоза. Журн. акушерства и женс. болезней. 2017;66(2):77-92.
6. Алтанец ЕН, Медведев МВ. Возможности доклинической диагностики генитального эндометриоза (обзор литературы). Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;2(2):56-60.
7. Армашевская ОВ, Чучалина ЛЮ. Особенности состояния здоровья женщин зрелого возраста. Соврем. проблемы науки и образования. 2017;(1):57.
8. Бабаева ЭИ, Арютин ДГ, Новгинов ДС. Иммунологические аспекты патогенеза эндометриозной болезни. Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина. 2016;(2):123-6.
9. Баевский РМ, Берсенева АП, Берсенев ЕЮ, Ешманова АК. Использование принципов донозоологической диагностики для оценки функционального состояния организма при стрессорных воздействиях (на примере водителей автобусов). Физиология человека. 2009;35(1):41-51.
10. Березный ЕА, Рубин АМ, Утехина ГА. Практическая

- кардиоритмография. 3-е изд., перераб. и доп. СПб.: НПП “НЕО”; 2005. 140 с.
11. Боровкова ЕИ. Клинические проявления, диагностика и ведение пациенток в пери- и менопаузе. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2017;17(3):112-7.
  12. Бурчинский СГ. Ноотропы как фармакопрофилактические средства: новые стратегии, новые возможности. Журн. практ. лікаря. 2003;(1):63-6.
  13. Вдовиченко ЮП, Кияшко ЕВ. Климактерический синдром у женщин с остеохондрозом шейного отдела позвоночника: диагностика и лечение. Здоровье женщины. 2012;(7):159-60.
  14. Вдовиченко ЮП, Ткачик СЯ, Матяш АН. Клінічні особливості клімактеричного синдрому у жінок з патологією щитоподібної залози. Буков. мед. вісн. 2001;5(2):57-9.
  15. Вдовиченко ЮП, Веропотвелян ПН, Веропотвелян НП, Панасенко АН. Некоторые наследственные и гормональные аспекты эндометриоза. Репродуктив. здоровье женщины. 2005;(3):72-6.
  16. Вейн АМ, редактор. Вегетативные расстройства: Клиника. Диагностика. Лечение. М.: Мед. информ. агентство; 1998. 749 с.
  17. Веропотвелян ПН, Гужевская ИВ, Веропотвелян НП, Журавлева СА. Гормональная терапия при угасании репродуктивной функции в переходный период и ранней постменопаузы. Сімей. медицина. 2014;(6):157-62.
  18. Веропотвелян ПН, Веропотвелян НП, Гужевская ИВ. Дефицит андрогенов у женщин в постменопаузе – миф или реальность? Здоровье женщины. 2014;(6):56-61.
  19. Веропотвелян ПН, Тамамшева АА, Веропотвелян НП, Гужевская ИВ, Журавлева СА. Перспективы использования негормональных методов лечения при патологическом течении климакса. Здоровье женщины. 2015;(5):110-7.
  20. Вихляева ЕМ, редактор. Руководство по эндокринной гинекологии. 3-е изд., доп. М.: Мед. информ. агентство; 2006. 782, [1] с.
  21. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Чубей ГВ, Захаренко НФ, Трохимович ОВ,

- Ревенько ОО. Лікування генітального ендометріозу – від еволюції до революції. Здоров'є жінчини. 2009;(4):40-3.
22. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Чубей ГВ, Трохимович ОВ, Захаренко НФ. Сучасні підходи до лікування ендометріодних кіст яєчників у пацієнок з безплідністю в залежності від морфо-функціональних особливостей ураження. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. Київ; 2008;(17 Кн 4). с. 24-9.
23. Вовк ІБ, Трохимович ОВ, Хомінська ЗБ, Кондратюк ВК, Захаренко НФ. Фолікулярний резерв та стан гормонального гомеостазу в жінок репродуктивного віку з різними формами генітального ендометріозу. Здоров'є жінчини. 2010;(5):139-42.
24. Вовк ІБ, Хомінська ЗБ, Захаренко НФ, Трохимович ОФ, Ковбасій ВП. Характеристика гормонального статусу в жінок з ендометріозом. Здоров'є жінчини. 2010;(10):162-6.
25. Войтенко ВП, Писарук АВ, Кошель НМ, Ахаладзе МГ. Медико-демографічний атлас України. Київ: Фенікс; 2012. Вип 14, Україна в європейському контексті: смертність від головних причин. 61 с.
26. Габриял М. Самооценка как метод исследования личности. В: Тез. докл. конф. Проблемы патопсихологии; 1973 Янв; Москва. М.; 1972. с. 105-107.
27. Гаспарян СА, Дросова ЛД, Хрипунова АА. Влияние низких доз дроспиренона и  $17\beta$ -эстрадиола на коррекцию проявлений климактерического синдрома у женщин в постменопаузе. Мед. совет. 2017;(2):82-6.
28. Генік НІ, Гінчицька ЛВ, Левицький ІВ, Нейко ОВ, Оріщак ІК. Клінічні прояви клімактерію у жінок із фізіологічною менопаузою при застосуванні негормональних препаратів. Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;(1):51-3.
29. Генік НІ, Гінчицька ЛВ, Левицький ІВ, Нейко ОВ, Гоцанюк РВ. Сучасний підхід до корекції клімактеричних розладів у жінок з фізіологічною



менопаузою та після оваріоектомії. Галиц. лікар. вісн. 2017;24(2):15-7.

30. Гінчицька ЛВ. Клінічна характеристика менопаузальних проявів у жінок у разі застосування негормональних препаратів. Здоров'є жінчини. 2014;(3):158-60.

31. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика; 1999. 459 с.

32. Гнатко ОП. Вегетативна та ендотеліальна дисфункція у жінок з клімактеричним синдромом. Тавр. мед.-биол. вестн. 2012;15(2 Ч 2):57-9.

33. Гнатко ОП, Самойлова МВ. Оцінка якості життя з ендометріозом яєчників. Тавр. мед.-биол. вестн. 2012;15(2 Ч 1):60-3.

34. Гнатко ОП, Самойлова МВ. Патоморфологічна характеристика ендометріозу яєчників. Здоров'є жінчини. 2014;(9):150-3.

35. Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічний аналіз генітального ендометріозу. Досягнення біології та медицини. 2016;(1):57-60.

36. Горovenко 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.

37. Горovenко НГ, Подольська СВ. Роль генетично обумовлених змін системи детоксикації у розвитку патологічних станів. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. Київ; 2010;(19 Кн 3). с. 88-94.

38. Григоренко АП, Горбатюк-Шиманська ОГ, Кучерук ВМ, Польовий ОА. Гормональні зміни у жінок пізнього репродуктивного віку, перименопаузи та постменопаузи на тлі урогенітальних порушень. Буков. мед. вісн. 2014;18(3):53-6.

39. Дамиров ММ. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин. М.: БИНОМ; 2010. 191 с.

40. Дворянский СА, Емельянова ДИ, Яговкина НВ. Климактерический синдром: современное состояние вопроса. Вятс. мед. вестн. 2017;(1):7-15.

41. де Вильерс Т, Татарчук ТФ. Национальный консенсус по ведению

- пациенток в климактерии. Здоровье женщины. 2016;(4):17-27.
42. Демидова МА, Новицкая AP, Малыгин AC. Основные средства заместительной гормонотерапии, применяемые в менопаузе и климактерическом периоде. Твер. мед. журн. 2014;(2):39-51.
43. Емаков ИС. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Финансы и статистика ; 1989.215с.
44. Єріна АМ. Статистичне моделювання та прогнозування: навч. посіб. Київ: КНЕУ; 2001. 170 с.
45. 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.
46. Зайдиева ЯЗ. Риск развития гипер- и неопластических процессов эндометрия на фоне гормонотерапии в климактерии (обзор литературы). Фарматека. 2008;(1):9-14.
47. Запорожан ВМ, Татарчук ТФ, Камінський ВВ. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із ендометріозом. Репродукт. ендокринологія. 2015;(4):7-12.
48. Зарубин ФЕ. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, показатели, особенности метода. Вестн. аритмологии. 1998;(10):25-30.
49. Захаренко НФ. Гормонотерапия в комплексном лечении бесплодия у женщин с аденомиозом. Здоровье женщины. 2008;(2):136-8.
50. Захаренко НФ. Клініко-анамнестична характеристика жінок з різними формами ендометріозу. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2010;72(5):97-104.
51. Захаренко НФ. Клінічні аспекти ендометріоїдної хвороби. Здоровье женщины. 2013;(3):87-92.
52. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Возможі шляхи корекції тяжких форм клімактеричного синдрому у жінок на тлі ендометріозу. Здоровье женщины. 2018;(6):96-101.

53. Захаренко НФ, Коваленко НВ. Негормональна корекція проявів клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом. Здоров'я України. 2016;(20):50-2.
54. Захаренко НФ, Хоминская ЗБ, Ковбасий ВП, Джупин ВА, Мигайчук МВ. Особенности гормонального статуса при гиперпролиферативной патологии матки в аспекте потенциальных репродуктивных возможностей. Ліки України. 2010;(10):107-10.
55. Захаренко НФ. Особенности репродуктивной хирургии эндометриоза. В: 36. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2010. с. 579-84.
56. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Маноляк ІП. Особенности течения эндометриоза у женщин в перименопаузе. Georgian Medical News. 2018;(10):26-9.
57. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Особливості гормонального гомеостазу в пацієток із клімаксом на тлі ендометріозу. Репродукт. ендокринологія. 2018;(4):34-8.
58. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Татарчук ТФ. Особливості лікування клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. Репродукт. ендокринологія. 2016;(3):60-4.
59. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Маноляк ІП. Порухення системи детоксикації в генезі ендометріозу. Можливі шляхи корекції. Одес. мед. журн. 2018;(2):55-9.
60. Захаренко НФ, Татарчук ТФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Прогнозування виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи. Здоров'я жінки. 2018;(4):78-82.
61. Захаренко НФ. Прогнозування розвитку важких форм ендометріозу в жінок репродуктивного віку. Репродукт. ендокринологія. 2018;(1):34-7.
62. Захаренко НФ, Татарчук ТФ, Коваленко НВ. Роль оксидативного стресу в генезі ендометріозу. Репродуктив. ендокринологія. 2014;(4):13-6.

63. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ковбасий ВП. Роль препаратов кальция и витамина D в профилактике постменопаузального развития остеопороза у пациенток с эндометриозом. *Репродукт. эндокринология*. 2015;(2):70-6.
64. Захаренко НФ, Ковбасий ВП, Коваленко НВ. Характеристика психологических типов личности при доброкачественных гиперпролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины. *Здоровье женщины*. 2010;(2):133-6.
65. Захаренко НФ, Косей НВ, Коломиец ЛМ. Эндометриоз: поиск фарматерапевтического компромисса. *Репродуктив. эндокринология*. 2012;(2):52-6.
66. Захаров ИС, Петрич ЛН, Васютинская ЮВ, Демьянова ТН, Фетищева ЛЕ. Клинический случай эндометриоза у женщины в постменопаузальном периоде. *Фундам. и клин. медицина*. 2017;2(3):88-92.
67. Зимовина УВ. Синдром психовегетативной дизрегуляции у женщин в периоде ранней постменопаузы и возможности негормональной и гормональной его коррекции [автореферат]. Пермь: Перм. гос. мед. акад. им. Е.А. Вагнера; 2007. 23 с.
68. Зотова ОА, Артымук НВ. Аденомиоз: клиника, факторы риска, проблемы диагностики и лечения. *Гинекология*. 2013;15(6):31-4.
69. Зызина НЕ. Возможности оценки нейровегетативного и психоэмоционального статуса женщин пременопаузального периода в реализации и прогнозировании климактерического синдрома [автореферат]. М.: Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова; 2004. 23 с.
70. Иловайская ИА. Прекращение менструальной функции в репродуктивном возрасте и преждевременное старение. *Доктор. РУ*. 2015;(1):52-4.
71. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 [Интернет]. [цитировано 2018 Май 20]. Доступно: <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf> .
72. Ишан-Ходжаева ФР. Влияние клинико-лабораторных характеристик на

психоемоциональний статус жінок з ендометріозом і бесплодієм. Журн. акушерства і женс. болезней. 2018;67(1):20-5.

73. Камінський ВВ, Антипкін ЮГ, Татарчук ТФ. Збереження якості життя та соціальної активності жінок в пострепродуктивному періоді. Резолюція експертної ради щодо впровадження соціально-інформаційного проекту. Репродукт. ендокринологія. 2017;(4):9-12.

74. Квашенко ВП, Яшина ЕГ. Клинико-патогенетическое обоснование альтернативных методов лечения пациенток с менопаузальными расстройствами и оценка динамики качества жизни женщин в менопаузе. Здоровье женщины. 2013;(1):139-44.

75. Кишакевич ІТ. Природна менопауза у різні вікові періоди: якість життя і тактика лікувально-профілактичних заходів. Здоровье женщины. 2015;(4):141-4.

76. Коваленко НВ. Особливості клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. Клініко-соціальна характеристика. Репродукт. ендокринологія. 2018;(3):56-60.

77. Коваленко ОЄ, Захаренко НФ. Психофізичні особливості жінок з різними формами ендометріозу. Фітотерапія. Часопис. 2011;(1):46-9.

78. Колотуша ВГ. Психопатологічні прояви у жінок в перименопаузальний період та можливості їх корекції негормональними методами. Ліки України. 2014;(3/4):16-9.

79. Корзун ВН, Козярин ІП, Парац АМ, Шкуро ВВ, Болохова ТВ, Цибенко ТО. Проблема мікроелементів у харчуванні населення України та шляхи її вирішення. Проблеми харчування. 2007;(1):5-11.

80. Корчинська ОО, Криванич НВ, Костур КП, Андрашчикова ІІ, Рібарова Л. Комбінація різних варіантів консервативної терапії ендометріозу та їх ефективність. Проблеми клін. педіатрії. 2017;(1/2):63-7.

81. Косілова СЕ. Негормональна корекція клімактеричних розладів у жінок у постменопаузі. Буков. мед. вісн. 2015;19(2):113-5.

82. Костромина АА, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Союнов МА,

- Рябова ВА. Факторы риска развития климактерического синдрома тяжелой степени: клиничко-статистическое исследование. Доктор. Ру. 2017;(9):12-6.
83. Красильникова ЛВ. Эндометриоз: морфологические аспекты, диагностика, современная терапевтическая тактика. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2015;(5):294.
84. Кублинский КС, Евтушенко ИД, Новицкий ВВ, Уразова ОИ, Наследникова ИО, Колобовникова ЮВ, и др. Аллельный полиморфизм генов VEGF, KDR, ANG2 при генитальном эндометриозе. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2015;(6):218.
85. Кулаков ВИ, Сметник ВП, редакторы. Руководство по климактерию. М.: МИА; 2001. 685 с.
86. Кузнецова ИВ, Успенская ЮБ. Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе. *Здоровье женщины*. 2014;(6):113-7.
87. Кузьменко ВВ, Фокин ВА, Маттис ЭР. Психологические методы количественной оценки боли. *Сов. Медицина*; 1986. 44-48 с.
88. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel: эксперим. исслед. Клинич. испытания. Анализ фармац. рынка. 2-е изд., перераб. и доп. Киев: Морион; 2001. 407 с.
89. Личко АЕ. Психопатии и акцентуации характера у подростков. Санкт-Петербург: Речь, 2010. 256 с. ISBN 978-5-9268-0828-6.
90. Левкович МА, Ермолова НВ, Аванесова ТГ, Маркарян И. Современные взгляды на патогенез генитального эндометриоза: роль гормональных, иммунологических, генетических факторов. *Тавр. мед.-биол. вестн.* 2017;20(2 Вып 2):185-9.
91. Левкович НМ, Россоха ЗІ, Горовенко НГ. Аналіз частоти алельного варіанту \*4 гена CYP2D6 у жителів України. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. Київ; 2010;(19 Кн 3). с. 224-34.
92. Лесная ОА, Выхристюк ЮВ, Школяренко НА. Возможно ли

прогнозирование наступления менопаузы на современном этапе: какие существуют перспективы ответа на этот вопрос? Трудный пациент. 2017;15(8/9):12-6.

93. Мельников СМ, Тацкий ОФ. Новий погляд на ендометріоз: роль відновлення повноцінного імунного нагляду над ектопічними клітинами ендометрія. Здоровье женщины. 2017;(7):99-106.

94. Минцер ОП, Угаров БН, Власов ВА. Методы обработки медицинской информации.; К.: Вища школа. 1991. 271 с.

95. Михайлов ВМ. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. 2-е изд., перераб. и доп. Иваново: ИГМА; 2002. 288 с.

96. Мохорт ТВ. Климактерический синдром и менопаузальная заместительная терапия - что изменилось? Здоровоохранение (Минск). 2016;(11):30-6.

97. Нагорная НВ, Четверик НА. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки. Здоровье ребенка. 2010;(2):140-5.

98. Насырова РФ, Сотникова ЛС, Новицкий ВВ, Жукова НГ, Байков АН, Кривошекова ГВ. Состояние вегетативной регуляции при эндометриозе у женщин репродуктивного возраста с тревожно-депрессивными расстройствами. Бюл. сиб. медицины. 2009;8(3):58-63.

99. Нейфельд ИВ, Киселев АР, Караваев АС, Прохоров МД, Бобылева ИВ, Гриднев ВИ, и др. Особенности показателей вегетативной регуляции кровообращения и вариабельности сердечного ритма у женщин в перименопаузе. Анналы аритмологии. 2014;11(2):98-108.

100. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.; М.: Нева Олма-Пресс; 2002. 313, [2] с.

101. Орлова СА, Балан ВЕ, Левкович ЕА. Современные тенденции медикаментозного лечения эндометриоза. Мед. совет. 2015;(20):28-33.

102. Осипов ВП, Лукьянова ЕМ, Антипктн ЮГ, Бруслова ЕМ, Марушко РВ: Методика статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях. Монография.; Планета людей; 2002. С187-192 с.

103. Плавинский СЛ. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. СПб.: СПбМАПО; 2005. 559 с.
104. Пономаренко ИВ, Конева ОА, Алтухова ОБ. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза. Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. 2016;35(19):11-6.
105. Прудніков ПМ. Порівняльні аспекти впливу різних методів лікування генітального ендометріозу на якість життя. Здоровье женщины. 2017;(9):97-9.
106. Рагимова ВВ, Алиева ЭМ, Султанова СГ. Особенности проявлений климактерического синдрома у женщин в постменопаузальный период в современных условиях. Здоровье женщины. 2018;(1):68-72.
107. Рагозин АН. Информативность спектральных показателей variability сердечного ритма. Вестн. аритмологии. 2001;(22):37-40.
108. Радзинский ВЕ, Добрецова ТА. Менопауза как механизм женского старения. Фитоэстрогены – разведка боем. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплод. брак. 2015;(2):51-9.
109. Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Шестакова ИГ, Осьмакова АА. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов. Доктор. РУ. 2015;(14):32-7.
110. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа сфера; 2002. 305 с.
111. Саидова РА, Алексанян МС, Тропынина ЕВ. Современные принципы дифференциальной диагностики и тактика выбора гормональной терапии у женщин с нарушениями менструальной функции в перименопаузальном периоде. Гинекология. 2008;10(2):39-44.
112. Сапожак ИН, Богослав ЮП. Коррекция климактерических расстройств у пациенток с медикаментозной менопаузой. Репродуктив. эндокринология. 2013;(4):36-9.
113. Сельков СА, Ярмолинская МИ. Эндометриоз как патология



регуляторных механизмов. Журн. акушерства и женс. болезней. 2017;66(2):9-13.

114. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Імуногістохімічна активність прогестеронових рецепторів еутопічного і ектопічного ендометрія за наявності аденоміозу в пост менопаузі. Досягнення біології та медицини. 2017;(1):49-53.

115. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Морфологічні особливості та активність естрогенових рецепторів ендометрію та фокусів аденоміозу в пацієнток у постменопаузі. Патологія. 2016;(3):73-8.

116. Солопова АГ, Макацария АД, Чуканова ЕМ. Эндометриоз: новый подход к этиопатогенезу (обзор). Georgian Medical News. 2017;(12):7-11.

117. Сулова ЕВ, Ярмолинская МИ, Потин ВВ. Роль пролактина и дофамина в патогенезе эндометриоза. Журн. акушерства и женс. болезней. 2016;65(3):52-63.

118. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин. Здоровье женщины. 2013;(7):51-7.

119. 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.

120. Татарчук ТФ, Єфіменко ОО, Дубовка КМ. Проблема клімактерію у практиці сімейного лікаря. Репродуктив.ендокринологія. 2012;(6):22-32.

121. Татарчук ТФ, Ефименко ОА, Тутченко ТН. Стресс и инволюция репродуктивной системы женщины. Репродуктив. здоровье женщины. 2007;(5):153-6.

122. Татарчук ТФ, Захаренко НФ, Маноляк ІП, Ковбасій ВП. Удосконалення лікувальної тактики ведення жінок з ендометріозом. Репродуктив. ендокринологія. 2014;(4):24-7.

123. Татарчук ТФ, Захаренко НФ. Эндометриоз: лица и маски. Міжнар.

ендокринол. журн. 2007;(3):73-82.

124. Татарчук ТФ, Ефименко ОА, Шевчук ТВ. Современный менеджмент аномальных маточных кровотечений. Репродуктивная эндокринология. 2013;(12):18-28.

125. Трохимович ОВ. Особенности эндокринного статусу пациенток із генітальним ендометріозом. Здоровье женщины. 2009;(4):149-51

126. Федотова ЛВ. Особенности вегетативного гомеостаза, функции эндотелия и качества жизни у женщин с эндометриозом [автореферат]. Екатеринбург: Урал. гос. мед. акад.; 2012. 25 с.

127. Ханин ЮЛ. Исследование тревоги в спорте. Вопр. психологии. 1978;(6):94-106.

128. Хміль СВ, Бульса МГ. Ефективність внутрішньоматкової гормональної системи “МІРЕНА” з левоноргестрелом у жінок з фіброміомою матки та внутрішнім ендометріозом. Вісн. наук. дослідж. 2003;(3):154-5.

129. Черняк ЮИ, Колесников СИ, Черняк ЕВ. Цитохром P450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины: учеб.-метод. пособие. 2-е изд., испр. Иркутск: Изд-во ИГУ; 2014. 47 с.

130. Ших ЕВ, Махова АА. Клинико-фармакологические аспекты использования в климактерический период гормоноподобных эффектов миконутриентов. Мед. совет. 2016;(2):68-73.

131. Шишкова ВН. Основные проблемы старения и ограниченные возможности заместительной гормональной терапии у женщин. Consilium Medicum. 2016;18(9):151-8.

132. Яковец СМ, Лызикова ЮА. Медико-биологические аспекты климактерия. Проблемы здоровья и экологии. 2013;(1):51-7.

133. Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M, Tokushige N, Luscombe GM, Markham R, et al. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. Hum Reprod. 2009 Dec;24(12):3019-24.

134. Ameratunga D, Flemming T, Angstetra D, Ng SK, Sneddon A. Exploring the impact of endometriosis on partners. J Obstet Gynaecol Res. 2017

Jun;43(6):1048-53.

135. Bastos CP, Pereira LM, Ferreira-Vieira TH, Drumond LE, Massensini AR, Moraes MF, et al. Object recognition memory deficit and depressive-like behavior caused by chronic ovariectomy can be transitorially recovered by the acute activation of hippocampal estrogen receptors. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Jul;57:14-25.

136. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril*. 2017 Jul;108(1):125-36.

137. Bell RJ. Cross-cultural studies of menopause: the challenge continues. *Menopause*. 2013 Nov;20(11):1107-8.

138. Berlanda N, Somigliana E, Frattaruolo MP, Buggio L, Dridi D, Vercellini P. Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:67-71.

139. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi RE. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017 Aug;20(4):306-12.

140. Blumel JE, Arteaga E, Parra J, Monsalve C, Reyes V, Vallejo MS, et al. Decision-making for the treatment of climacteric symptoms using the Menopause Rating Scale. *Maturitas*. 2018 May;111:15-9.

141. Blumel JE, Lavin P, Vallejo MS, Sarra S. Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? *Climacteric*. 2014 Jun;17(3):235-41.

142. Bokor A, Kyama CM, Vercruysse L, Fassbender A, Gevaert O, Vodolazkaia A, et al. Density of small diameter sensory nerve fibres in endometrium: a semi-invasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis. *Hum Reprod*. 2009 Dec;24(12):3025-32.

143. Borghese B, Vaiman D, de Ziegler D, Chapron C. [Endometriosis and genetics: what responsibility for the genes?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 May;39(3):196-207. French.

144. Borrow AP, Handa RJ. Estrogen receptors modulation of anxiety-like behavior. *Vitam Horm*. 2017;103:27-52.
145. Bozdog G. Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers. *Womens Health (Lond)*. 2015 Aug;11(5):693-9.
146. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Endometriosis: a life cycle approach? *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Oct;209(4):307-16.
147. Bukulmez O, Hardy DB, Carr BR, Word RA, Mendelson CR. Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis. *Endocrinology*. 2008 Mar;149(3):1190-204.
148. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):268-79.
149. Buruck G, Wendsche J, Melzer M, Strobel A, Dorfel D. Acute psychosocial stress and emotion regulation skills modulate empathic reactions to pain in others. *Front Psychol*. 2014 May 30;5:517.
150. Chaichian S, Kabir A, Mehdizadehkashi A, Rahmani K, Moghimi M, Moazzami B. Comparing the efficacy of surgery and medical therapy for pain management in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2017 Mar;20(3):185-95.
151. Charkoudian N, Hart ECJ, Barnes JN, Joyner MJ. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. *Clin Auton Res*. 2017 Jun;27(3):149-55.
152. Chawla J. Autonomic nervous system anatomy [Internet]. [cited 2018 Aug 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1922943-overview>
153. Chen P, Wang DB, Liang YM. Evaluation of estrogen in endometriosis patients: Regulation of GATA-3 in endometrial cells and effects on Th2 cytokines. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Jun;42(6):669-77.
154. Conti FF, Brito Jde O, Bernardes N, Dias Dda S, Sanches IC, Malfitano C, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction and oxidative stress induced by fructose overload in an experimental model of hypertension and menopause. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Dec 11;14:185.
155. Conti FF, Brito Jde O, Bernardes N, Dias Dda S, Malfitano C, Morris M, et

- al. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 Dec 15;309(12):R1532-9.
156. Culley L, Law C, Hudson N, Mitchell H, Denny E, Raine-Fenning N. A qualitative study of the impact of endometriosis on male partners. *Hum Reprod*. 2017 Aug 1;32(8):1667-73.
157. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*. 2013 Nov-Dec;19(6):625-39.
158. Daly AK. Polymorphic variants of cytochrome P450: relevance to cancer and other diseases. *Adv Pharmacol*. 2015;74:85-111.
159. De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, Van Beek JJ, Dunselman GA. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Hum Reprod*. 2016 Nov;31(11):2577-86.
160. de Zambotti M, Trinder J, Colrain IM, Baker FC. Menstrual cycle-related variation in autonomic nervous system functioning in women in the early menopausal transition with and without insomnia disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Jan;75:44-51.
161. Dobrek U, Baranowska A, Skowron B, Zurowski D, Furgala A, Thor PJ. The influence of prostaglandin PGE1 and PGF2alpha analogues on autonomic nervous system activity, estimated with heart rate variability, in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. *Pol Merkur Lekarski*. 2014 Dec;37(222):324-30.
162. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014 Mar;29(3):400-12.
163. Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG*. 2018 Jan;125(1):55-62.
164. ESHRE. Management of women with endometriosis: guideline of the

European Society of Human Reproduction and Embryology [Internet]. [cited 2018 Aug 12]. Available from: <https://www.eshre.eu/~media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-guideline-on-endometriosis-2013.pdf>

165. Fantasia HC. A nonhormonal treatment for moderate to severe vasomotor symptoms of menopause. *Nurs Womens Health*. 2016 Oct-Nov;20(5):511-8.
166. Federici LM, Caliman IF, Molosh AI, Fitz SD, Truitt WA, Bonaventure P, et al. Hypothalamic orexin's role in exacerbated cutaneous vasodilation responses to an anxiogenic stimulus in a surgical menopause model. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Mar;65:127-37.
167. Ferrero S, Remorgida V, Maganza C, Venturini PL, Salvatore S, Papaleo E, et al. Aromatase and endometriosis: estrogens play a role. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 May;1317:17-23.
168. Finch CE. The menopause and aging, a comparative perspective. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:132-41.
169. Flor H, Turk DC. *Chronic pain: an integrated biobehavioral approach*. Seattle, WA: IASP Press; 2011. xviii, 547 p.
170. Frank A, Brown LM, Clegg DJ. The role of hypothalamic estrogen receptors in metabolic regulation. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Oct;35(4):550-7.
171. Fraser IS. Recognising, understanding and managing endometriosis. *J Hum Reprod Sci*. 2008 Jul;1(2):56-64.
172. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:115-20.
173. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*. 2015 Jul;22(7):694-701.
174. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017 Jul 1;23(4):481-500.
175. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010 Jun

24;362(25):2389-98.

176. Gravena AA, Rocha SC, Romeiro TC, Dell Agnolo CM, Gil LM, Carvalho MD, et al. [Climacteric symptoms and nutritional status of women in post-menopause users and non-users of hormone therapy]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013 Apr;35(4):178-84. Portuguese.

177. Gryszczynska A, Gryszczynska B, Opala B, Lowicki Z. [Plants supporting the fight against the symptoms of menopause]. *Wiad Lek.* 2013;66(1):58-61. Polish.

178. Gulliver LS. Xenobiotics and the glucocorticoid receptor. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017 Mar 15;319:69-79.

179. Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl O, Binder H, et al. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Sep;286(3):667-70.

180. Haas D, Wurm P, Schimetta W, Schabetsberger K, Shamiyeh A, Oppelt P, et al. Endometriosis patients in the postmenopausal period: pre- and postmenopausal factors influencing postmenopausal health. *Biomed Res Int.* 2014;2014:746705.

181. Hall JE. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Sep;44(3):485-96.

182. Han XT, Guo HY, Kong DL, Han JS, Zhang LF. [Analysis of characteristics and influence factors of diagnostic delay of endometriosis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2018 Feb 25;53(2):92-8. Chinese.

183. Hara Y, Waters EM, McEwen BS, Morrison JH. Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse. *Physiol Rev.* 2015 Jul;95(3):785-807.

184. Hassa H, Tanir HM, Tekin B, Artan S, Dundar E, Kirilmaz SD, et al. Apoptosis patterns in eutopic and ectopic endometrium, adhesions and normal-looking peritoneum from women with or without endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Aug;280(2):195-9.

185. Herrera AY, Hodis HN, Mack WJ, Mather M. Estradiol therapy after menopause mitigates effects of stress on cortisol and working memory. *J Clin*

Endocrinol Metab. 2017 Dec 1;102(12):4457-66.

186. Hickey M, Schoenaker DA, Joffe H, Mishra GD. Depressive symptoms across the menopause transition: findings from a large population-based cohort study. *Menopause*. 2016 Dec;23(12):1287-93.

187. Hirsch M, Begum MR, Paniz E, Barker C, Davis CJ, Duffy J. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. *BJOG*. 2018 Apr;125(5):556-64.

188. Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016 Oct;123(11):1761-8.

189. Hoga L, Rodolpho J, Goncalves B, Quirino B. Women's experience of menopause: a systematic review of qualitative evidence. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2015 Sep 16;13(8):250-337.

190. Huang PC, Tsai EM, Li WF, Liao PC, Chung MC, Wang YH, et al. Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis. *Hum Reprod*. 2010 Apr;25(4):986-94.

191. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod*. 2012 Dec;27(12):3412-6.

192. Inceboz U. Endometriosis after menopause. *Womens Health (Lond)*. 2015 Aug;11(5):711-5.

193. Izuishi K, Sano T, Shiota A, Mori H, Ebara K. Small bowel obstruction caused by endometriosis in a postmenopausal woman. *Asian J Endosc Surg*. 2015 May;8(2):205-8.

194. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013 Jun;28(6):1552-68.

195. Kai Y, Nagamatsu T, Kitabatake Y, Sensui H. Effects of stretching on menopausal and depressive symptoms in middle-aged women: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2016 Aug;23(8):827-32.



196. Kim MJ, Yim G, Park HY. Vasomotor and physical menopausal symptoms are associated with sleep quality. *PLoS One*. 2018 Feb 20;13(2):e0192934.
197. Klenov VE, Potretzke TA, Sehn JK, Thaker PH. Postmenopausal invasive endometriosis requiring supralelevator pelvic exenteration. *Obstet Gynecol*. 2015 Dec;126(6):1215-8.
198. Kogler L, Muller VI, Chang A, Eickhoff SB, Fox PT, Gur RC, et al. Psychosocial versus physiological stress – Meta-analyses on deactivations and activations of the neural correlates of stress reactions. *Neuroimage*. 2015 Oct 1;119:235-51.
199. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015 Jul-Aug;21(4):500-16.
200. Lim HY, Ho QS, Wong KP. Interplay of metabolizing enzymes and transporter of xenobiotics. *Xenobiotica*. 2016;46(1):25-33.
201. Lumsden MA. The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management. *Climacteric*. 2016 Oct;19(5):426-9.
202. Maki PM, Henderson VW. Cognition and the menopause transition. *Menopause*. 2016 Jul;23(7):803-5.
203. Manero MG, Royo P, Olartecoechea B, Alcazar JL. Endometriosis in a postmenopausal woman without previous hormonal therapy: a case report. *J Med Case Rep*. 2009 Nov 18;3:135.
204. Matsushima T, Asakura H. Huge ovarian endometrioma that grew after menopause: Case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Mar;42(3):350-2.
205. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975 Sep;1(3):277-99.
206. Monda V, Salerno M, Fiorenzo M, Villano I, Viggiano A, Sessa F, et al. Role of sex hormones in the control of vegetative and metabolic functions of middle-aged women. *Front Physiol*. 2017 Oct 4;8:773.
207. Monterrosa-Castro A, Portela-Buelvas K, Oviedo HC, Herazo E, Campo-Arias A. Differential item functioning of the psychological domain of the

- menopause rating scale. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8790691.
208. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update.* 2008 Sep-Oct;14(5):447-57.
209. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Endometriosis in menopause: a single institution experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Dec;286(6):1571-5.
210. National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management [Internet]. [cited 2018 Sep 12]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293>
211. Neves-E-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, Lambrinoudaki I, Palacios S, Borrego RS, et al. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas.* 2015 May;81(1):88-92.
212. Nisenblat V. Circulating microRNAs in endometriosis [Internet]. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/bitstream/2440/91226/5/01front.pdf>
213. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2015 Nov;22(11):1155-72.
214. Oehmke F, Weyand J, Hackethal A, Konrad L, Omwandho C, Tinneberg HR. Impact of endometriosis on quality of life: a pilot study. *Gynecol Endocrinol.* 2009 Nov;25(11):722-5.
215. Okeke TC, Ezenyeaku CC, Ikeako LC, Agu PU. An overview of menopause associated vasomotor symptoms and options available in its management. *Niger J Med.* 2013 Jan-Mar;22(1):7-14.
216. Ottolina J, Bartiromo L, Vigano P, Makieva S, Schimberni M, Candiani M. Does endometriosis influence the age of menopause? *Minerva Ginecol.* 2018 Apr;70(2):171-7.
217. Park YK, Cha NH, Sok SR. Relationships between menopausal syndrome

- and sleeping of middle-aged women. *J Phys Ther Sci*. 2015 Aug;27(8):2537-40.
218. Perez-Lopez FR, Fernandez-Alonso AM, Perez-Roncero G, Chedraui P, Monterrosa-Castro A, Llaneza P. Assessment of menopause-related symptoms in mid-aged women with the 10-item Cervantes Scale. *Maturitas*. 2013 Oct;76(2):151-4.
219. Peri A. Neuroprotective effects of estrogens: the role of cholesterol. *J Endocrinol Invest*. 2016 Jan;39(1):11-8.
220. Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH. Качество жизни и роль гормональной терапии в период менопаузы. *Здоровье женщины*. 2014;(2):32-4.
221. Pokoradi AJ, Iversen L, Hannaford PC. Factors associated with age of onset and type of menopause in a cohort of UK women. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):34.e1-13.
222. Pupo M, Maggiolini M, Musti AM. GPER mediates non-genomic effects of estrogen. *Methods Mol Biol*. 2016;1366:471-88.
223. Robertson DM. Inhibins and activins in blood: predictors of female reproductive health? *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Aug 15;359(1/2):78-84.
224. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 May 25;389(1/2):7-12.
225. Sa SI, Fonseca BM, Teixeira N, Madeira MD. Estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  have different roles in the induction and trafficking of progesterone receptors in hypothalamic ventromedial neurons. *FEBS J*. 2015 Mar;282(6):1126-36.
226. Sadler Gallagher J, Feldman HA, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM, et al. The effects of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with add-back therapy on quality of life for adolescents with endometriosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Apr;30(2):215-22.
227. Saha R, Kuja-Halkola R, Tornvall P, Marions L. Reproductive and lifestyle factors associated with endometriosis in a large cross-sectional population sample. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017 Feb;26(2):152-8.

228. Sanchez AM, Somigliana E, Vercellini P, Pagliardini L, Candiani M, Vigano P. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: From molecular alterations to clinical impact. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Jan;155(Pt A):35-46.
229. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints. *Climacteric*. 2000 Mar;3(1):59-64.
230. Sheng Y, Zhu L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2018 Mar 10;10(1):17-28.
231. Sheppard PAS, Koss WA, Frick KM, Choleris E. Rapid actions of oestrogens and their receptors on memory acquisition and consolidation in females. *J Neuroendocrinol*. 2018 Feb;30(2). doi: 10.1111/jne.12485.
232. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril*. 2008 Mar;89(3):538-45.
233. Singh MK, Puscheck EE, Patel J. Chronic pelvic pain in women [Internet]. [cited 2018 Aug 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/258334-overview>
234. Souza HC, Tezini GC. Autonomic cardiovascular damage during post-menopause: the role of physical training. *Aging Dis*. 2013 Sep 20;4(6):320-8.
235. Stepaniak U, Szafraniec K, Kubinova R, Maljutina S, Peasey A, Pikhart H, et al. Age at natural menopause in three central and eastern European urban populations: the HAPIEE study. *Maturitas*. 2013 May;75(1):87-93.
236. Stilley JA, Birt JA, Sharpe-Timms KL. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell Tissue Res*. 2012 Sep;349(3):849-62.
237. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011 May-Jun;17(3):327-46.
238. STRAW+10: Пересмотрены этапы старения репродуктивной системы женщин [Интернет]. [цитировано 2018 Окт 12]. Доступно:

<https://gynendo.ru/biblioteka/publikatsii/politicheskie-dokumenty/straw10-peresmotreny-etapy-stareniya-reprod/>

239. Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric*. 2017 Apr;20(2):138-43.
240. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010 Mar;25(3):633-41.
241. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975-4011.
242. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):659-67.
243. Tempfer CB, Simoni M, Destenaves B, Fauser BC. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part II – endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2009 Jan-Feb;15(1):97-118.
244. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017 Jul;24(7):728-53.
245. Thompson J.R, Farook Al-Azzavi. Analysis of menstrual bleeding diary data. Hormone replacement therapy and the endometrium. USA 2001 Sep;100(3):169-172.
246. Uimari O, Rahmioglu N, Nyholt DR, Vincent K, Missmer SA, Becker C, et al. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017 Apr 1;32(4):780-93.
247. Verit FF, Yucel O. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of

- gynecologic malignancy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(10):5589-97.
248. WHO. Global life expectancy reaches new heights but 21 million face premature death this year, warns WHO [Internet]. [cited 2018 Aug 13]. Available from: [http://www.who.int/whr/1998/media\\_centre/press\\_release/en/index3.html](http://www.who.int/whr/1998/media_centre/press_release/en/index3.html)
249. Yasui T, Hayashi K, Mizunuma H, Kubota T, Aso T, Matsumura Y, et al. Association of endometriosis-related infertility with age at menopause. *Maturitas.* 2011 Jul;69(3):279-83.
250. Yosef A, Allaire C, Williams C, Ahmed AG, Al-Hussaini T, Abdellah MS, et al. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;215(6):760.e1-14.
251. Yu LL, Yuan DZ, Zhang SM, Yue LM. [Progress of non-genomic action of estrogen and its impact on female reproduction]. *Sheng Li Xue Bao.* 2016 Aug 25;68(4):547-56. Chinese.
252. Zilberman J.M., Cerezo G.H., Del Sueldo M. et al. Association Between Hypertension, Menopause, and Cognition in Women. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015 – Vol. 17(12). – P.970-976.
253. Zheng Q, Mao H, Xu Y, Zhao J, Wei X, Liu P. Can postoperative GnRH agonist treatment prevent endometriosis recurrence? A meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jul;294(1):201-7.

## Додаток А

### Список публікацій здобувача

1. Коваленко НВ. Особливості клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. Клініко-соціальна характеристика. Репродукт. ендокринологія. 2018;(3):56-60.
2. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Татарчук ТФ. Особливості лікування клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. Репродукт. ендокринологія. 2016;(3):60-4.
3. Захаренко НФ, Татарчук ТФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Прогнозування виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи. Здоровье женщины. 2018;(4):78-82.
4. Захаренко НФ, Татарчук ТФ, Коваленко НВ. Роль оксидативного стресу в генезі ендометріозу. Репродуктив. ендокринологія. 2014;(4):13-6.
5. Захаренко НФ, Ковбасий ВП, Коваленко НВ. Характеристика психологических типов личности при доброкачественных гиперпролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины. Здоровье женщины. 2010;(2):133-6.
6. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Маноляк ІП. Порушення системи детоксикації в генезі ендометріозу. Можливі шляхи корекції. Одес. мед. журн. 2018;(2):55-9.
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.
8. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ковбасий ВП. Роль препаратів кальція і вітаміна D в профілактике постменопаузального розвитку остеопороза у пациенток с ендометриозом. Репродукт. ендокринологія. 2015;(2):70-6.
9. Захаренко НФ, Коваленко НВ. Негормональна корекція проявів

клімактеричного синдрому в жінок з ендометріозом. Здоров'я України. 2016;(20):50-2.

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.

11. Занько ОВ, Болгова ЛВ, Коваленко НВ, Татарчук ТФ, Яроцька НВ. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі розвитку клінічних проявів клімактеричного синдрому в жінок у перименопаузі. Репродукт. ендокринологія. 2017;(5):58-64.

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.

13. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Маноляк ИП. Клинические особенности течения эндометриоза у женщин в перименопаузе. Georgian Medical News. 2018;(10):26-9.

14. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Ретунська ІМ. Особливості гормонального гомеостазу в пацієнок із клімаксом на тлі ендометріозу. Репродукт. ендокринологія. 2018;(4):34-8.



## Додаток Б

### Апробація результатів 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 іновацій” (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.).