

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ЄФІМЕНКО ОЛЬГА ОЛЕКСІЇВНА

УДК 618.173-037+618.19-084-07-08

**ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ЖІНОК**

14.01.01 - акушерство та гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового
ступеня доктора медичних наук

Київ - 2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України»

Науковий консультант доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України,
ТАТАРЧУК ТЕТЯНА ФЕОФАНІВНА,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України»,
завідувачка відділення ендокринної гінекології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
КАМІНСЬКИЙ В'ЯЧЕСЛАВ ВОЛОДИМИРОВИЧ,
Національна медична академія післядипломної освіти
ім.П.Л.Шупика МОЗ України, завідувач кафедри
акушерства, гінекології та репродуктології

доктор медичних наук, професор
ВЕНЦКІВСЬКА ІРИНА БОРИСІВНА,
Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця
МОЗ України, завідувачка кафедри акушерства та
гінекології №1

доктор медичних наук, професор
ЯРОЦЬКИЙ МИКОЛА ЄВГЕНОВИЧ,
ТОВ "Академічний медичний центр", науково-
медичний керівник

Захист дисертації відбудеться « 17 » березня 2020 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України» (04050, м.Київ, вул. П. Майбороди, 8).

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

Автореферат розісланий « 14 » лютого 2020 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л.В.Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Приймаючи до уваги гендерну ситуацію в Україні, де з кожним роком збільшується кількість жінок віком понад 40 років, проблема збереження здоров'я саме цієї категорії жінок має не тільки медичне, а й велике соціальне значення (Ю.Г.Антипкін, Т.Ф.Татарчук, 2018; A.Genazzani, 2019, Nick Pannay, 2018).

Адже за даними численних авторів, у 60-80% жінок перехідного віку спостерігаються тяжкі порушення стану здоров'я, що часто призводить до зниження соціальної адаптації та продуктивності їх праці (Ю.Г.Антипкін, Т.Ф.Татарчук, 2018; A.Genazzani, 2019, Nick Pannay, 2018).

І якщо проблема постменопаузальних розладів глибоко вивчалась спеціалістами різних спеціальностей, то перехідний період в житті жінки, коли починаються фазові зміни гормонального гомеостазу, лише в останні роки почав привертати увагу вчених усього світу. І це не випадково, адже, загальновідомо, що саме перименопауза є періодом найбільш виражених клінічних проявів клімактеричного синдрому з нейровегетативними та психопатологічними розладами, які потребують вчасної адекватної терапії, направленої на корекцію гормонального гомеостазу (M.Birkhaeuser, A.Genazzani, 2019; Nick Pannay, 2018, Alessandro D.Genazzani, 2018; G.Stevenson, 2019; E.Russo, 2019; T.Simoncini, 2019).

Крім того, за даними останніх досліджень, саме в періоді ранньої перименопаузи існує так зване «вікно терапевтичних можливостей», коли застосування сучасних методів профілактики та лікування менопаузальних розладів, включаючи і призначення менопаузальної гормональної терапії, здатне максимально позитивно вплинути на стан здоров'я жінок в майбутньому (Т.Ф.Татарчук та співав, 2018; З.М.Дубоссарська, 2016; О.В.Грищенко, 2015; M.Birkhaeuser, A.Genazzani, 2019; S.Vujovic et al., 2019).

В той же час, дисгормональні розлади, що викликають прояви клімактеричного синдрому призводять до порушень циклічності фізіологічних процесів в усіх органах репродуктивної системи, які є органами-мішенями цих гормонів, збільшуючи ризик розвитку дисгормональних, а іноді навіть і онкологічних захворювань.

Висока частота дисгормональних захворювань у жінок в перименопаузальному віці і потенційний ризик їх злоякісної трансформації, зумовлюють значну актуальність вивчення особливостей перебігу перименопаузальних розладів і розробки диференційованих методів діагностики, профілактики та лікування у жінок відповідного віку (Nick Pannay, 2019; P.Sismondy et al., 2019). Також, особливої уваги заслуговує контингент жінок з клімактеричним синдромом після пластичної корекції молочних залоз із застосуванням імплантів, що потребує розробки нових стратегій моніторингу та диференційованих сучасних методів лікування.

На сьогодні немає чітких рекомендацій та схем лікування перименопаузальних порушень у жінок пізнього репродуктивного та перехідного віку, незважаючи на широке впровадження геропротекторних програм із застосуванням як негормональних методів, так і менопаузальної гормональної терапії (МГТ), яка вважається "золотим стандартом" в лікуванні клімактеричного

синдрому (Т.Ф. Татарчук та співав, 2018; З.М.Дубоссарська, 2016; О.В.Грищенко, 2015; M.Birkhaeuser, A.Genazzani, 2019; S.Vujovic et al., 2019), а довге пасивне спостереження за безсимптомним перебігом перименопаузи небезпечно з приводу розвитку пізніх ускладнень, коли вже виникає необхідність корекції гормональних порушень на тлі серйозних церебро- або кардіоваскулярних захворювань.

Таким чином, подальше вивчення механізмів розвитку та розробка схем профілактики, діагностики та лікування перименопаузальних розладів і поліпшення якості життя жінок набуває все більшої актуальності в умовах сьогодення України.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ "ІПАГ ім.акад.О.М.Лук'янової НАМНУ" «Удосконалити методи профілактики та лікування дисгормональних захворювань матки і молочної залози у жінок перехідного віку та в різні фази клімактеричного періоду» (№ держреєстрації 0102U001068), «Удосконалити методи профілактики та лікування дисгормональних захворювань матки і молочної залози у жінок репродуктивного віку» (№ держреєстрації 0105U000318), «Вивчити стан ендометрія у жінок репродуктивного віку залежно від соматичної та гінекологічної патології» (№ держреєстрації 0117U004539).

Мета дослідження - поліпшення якості життя жінок в перименопаузі шляхом розробки та впровадження системи надання лікувально-профілактичної допомоги на основі створення диференційованих методів діагностики, профілактики та лікування перименопаузальних розладів залежно від віку жінки та тривалості менопаузального періоду.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості перебігу перехідного періоду у жінок на основі лонгітудинального спостереження протягом 10 років залежно від застосування різних методів профілактики та лікування вікових змін і тривалості терапії.

2. Визначити стан поінформованості жіночого населення та лікарів різних спеціальностей (гінекологів, кардіологів, неврологів та лікарів загальної практики - сімейної медицини) щодо перименопаузальних розладів та ризиків, з ними пов'язаних.

3. Вивчити особливості ендокринного статусу у жінок на різних етапах перименопаузального періоду залежно від віку та тривалості менопаузального періоду і визначити його зв'язок з перебігом клімактеричного синдрому.

4. Вивчити морфо-функціональний стан молочної залози у жінок в період менопаузи та його зв'язок з гормональним статусом і наявністю та ступенем вираженості клімактеричного синдрому.

5. Вивчити гормонообумовлені зміни ендометрія, як органа-мішені статевих стероїдних гормонів у жінок перехідного віку та стан регіональної гемодинаміки у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.

6. Довести наявність та особливості атрофічних змін слизових уrogenітального тракту та у нижніх відділах сечовивідних шляхів у жінок при перименопаузальних порушеннях.

7. Оцінити інформативність діагностичних методів при обстеженні молочних залоз та ендометрія у жінок в перименопаузі.

8. На підставі отриманих результатів створити алгоритм та математичну модель прогнозування виникнення ранніх перименопаузальних порушень у жінок з урахуванням показників репродуктивного та біологічного віку.

9. Розробити систему надання лікувально-профілактичної допомоги жінкам в перименопаузі на основі диференційованих методів профілактики та лікування менопаузальних порушень.

Об'єкт дослідження – перименопаузальний період у жінок віком від 40 до 51 року.

Предмет дослідження – клімактеричний синдром, психоемоційний стан, гормональний гомеостаз, ліпідний обмін та згортаюча система крові, ехографічні параметри органів малого тазу та молочних залоз, фактори прогнозування розвитку клімактеричного синдрому.

Методи дослідження – анамнестичні, загальноклінічні, інструментальні, антропометричні, ехографічні, психологічні, анкетно-опитувальні, радіоімунологічні, біохімічні, морфологічні, математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше сформовано концепцію щодо ключової ролі перименопаузального періоду, як можливого предиктора у формуванні патологічного клімактеричного синдрому з тяжкими наслідками для загального здоров'я та якості життя жінок у майбутньому.

Вперше на основі проспективного лонгітудинального дослідження протягом 10 років жінок перименопаузального періоду доведена необхідність ранньої корекції клімактеричних порушень з використанням «терапевтичного вікна», що дозволяє призначення менопаузальної гормональної терапії, як фактора лікування не тільки проявів клімактеричного синдрому але і профілактики серцево-судинної патології, остеопорозу та гіперпроліферативних процесів ендометрія та молочної залози.

Визначено стан поінформованості лікарів різних спеціальностей (гінекологів, кардіологів, неврологів та лікарів загальної практики - сімейної медицини) та жіночого населення щодо переменопаузальних розладів та ризиків для здоров'я з ними пов'язаних.

Вперше на сонові порівняльної оцінки ефективності двовимірної та тривимірної ехографії в співставленні з результатами ПГЗ, отриманого під час проведення гістероскопії, в діагностиці гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку доведено доцільність тривимірної ехографії при оцінці стану ендометрія в перименопаузі. Вперше виявлено, що при наявності гідросальпінксів, які були встановлені під час проведення ультразвукового сканування та підтвержені при виконанні гістероскопії, значно частіше виявляється атипова гіперплазія і рак ендометрія. Це додатково вказує на необхідність та важливість раннього виявлення і своєчасного лікування довготривалих хронічних запальних процесів у придатках, а при наявності ускладнень спонукає до більш радикального хірургічного втручання з видаленням маткових труб.

Показано переваги тривимірної ехографії в поєднанні з доплерометрією у діагностиці гіперпластичних процесів ендометрія різної локалізації та при супутній внутрішньоматковій патології. Вперше проведено порівняльну оцінку інформативності мамографію та УЗД в поєднанні з мамографією при діагностиці дисгормональної патології молочної залози у пацієнок пізнього репродуктивного віку.

Доповнені дані відносно морфо-функціонального стану молочної залози у жінок в період перименопаузи та його зв'язок з гормональним статусом і наявністю та ступенем вираженості клімактеричного синдрому. Вперше при проведенні мамографії було визначено роль склерозу інтрамаммарних артерій, як раннього діагностичного маркера розвитку атеросклерозу, для подальшого моніторингу кардіологічної патології.

Створено математичну модель прогнозування та профілактики виникнення ранніх перименопаузальних порушень у жінок з урахуванням показників репродуктивного та біологічного віку, визначених факторів ризику ускладнень менопаузальної гормональної терапії. Розроблена система їх профілактики на основі даних лонгітудинального дослідження.

Вперше створено патогенетично обґрунтовані диференційовані комплекси профілактики та лікування перименопаузальних порушень з подальшим вивченням їх впливу на стан здоров'я та показники якості жінок перехідного віку.

Практичне значення роботи. Створені моделі прогнозування дають можливість вчасно формувати групи ризику виникнення ранніх порушень та своєчасно запобігати виникненню тяжких проявів клімактеричного синдрому і проводити відповідні диференційовані профілактичні та лікувальні заходи.

Використання запропонованих методів лікування та профілактики дає можливість індивідуалізувати ведення жінок в перименопаузі з урахуванням їх віку, тривалості менопаузального періоду, особливостей перебігу гінекологічної і екстрагенітальної патології в цей період. Вивчення факторів ризику виникнення ускладнень менопаузальної гормональної терапії дає можливість створити алгоритм профілактичних заходів для жінок залежно від стану їх здоров'я, генетичних факторів, способу життя, та ступеня тяжкості клімактеричних розладів.

Впровадження. Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються в лекціях для лікарів акушерів-гінекологів, ендокринологів, лікарів загальної практики - сімейної медицини, на школах жіночого здоров'я, курсах тематичного удосконалення лікарів (кафедри акушерства та гінекології НМАПО ім.П.Л.Шупика МОЗ України), Центру інноваційних медичних технологій НАН України та клініки «Медичний центр Верум».

Результати впроваджені в роботу поліклінік, жіночих консультацій та гінекологічних відділень міста Києва, Вінниці, Рівного, Луцьку, Львова, Тернополя, Одеси, Дніпра, Полтави, Івано-Франківська, Житомира.

Особистий внесок здобувача. Самостійно проводилось клінічне обстеження хворих із застосуванням методів УЗД, набір матеріалу для ендокринологічних, біохімічних, імунологічних досліджень, оцінювався психоемоційний стан

пацієнток із застосуванням психодіагностичних методик, терапевтичне і хірургічне лікування пацієнток.

Проводилось анкетування жінок та створення алгоритмів і моделей для прогнозування раннього клімаксу з урахування біологічного віку, проведена статистична обробка даних із застосуванням комп'ютерних програм та узагальнення отриманих результатів.

Особисто розроблено клініко-параклінічні критерії диференційованої діагностики раннього клімаксу (РК), профілактики і лікування та здійснена наступна їх клінічна апробація.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговоренні на: міжнародному Конгресі з ендокринологічної гінекології (Флоренція, 2014); Пленумах Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017; Київ, 2018; 2019); XVIII, XIX, XX Національних конгресах кардіологів України (Київ 2017; 2018; 2019); XI щорічному засіданні Українського товариства з атеросклерозу «Новітні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні атеросклерозу та ІХС» (Київ, 2017); XII щорічному засіданні Українського товариства з атеросклерозу «Діагностика, профілактика і лікування атеросклерозу та ІХС: сучасні підходи та новітні досягнення» (Київ, 2018); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивного здоров'я молоді» (Київ, 2017); міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю Національної академії медичних наук України» (Київ, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2018, 2019); Південноукраїнському науковому симпозиумі «Мультимодальний підхід до лікування акушерсько-гінекологічних захворювань» (Запоріжжя, 2019); науково-практичній конференції «Новітні технології в акушерстві, гінекології і перинатології» (Запоріжжя, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпро, 2016, 2017, 2018, 2019); III Україно-німецькому конгресі «Інноваційні технології в гінекології, мамології та естетичній медицині» (Одеса, 2019); науково-практичній конференції «Жінка та гормональні ритми її здоров'я» (Київ, 2019); науково-практичній конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (до 100-річчя заснування НМАПО імені П.Л. Шупика) (Київ, 2018); науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я. Міждисциплінарний підхід» (Яремче, 2017); науково-практичній конференції «Гінекологічні захворювання. Чи існує незакрите вікно можливостей?» (Київ, 2017); школі ендокринної гінекології «Гармонія гормонів - основа здоров'я жінки» (Київ, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019); школа жіночого здоров'я «Запалення та репродуктивне здоров'я жінки (Анталія, 2019); «100 питань про здоров'я жінки: гормонокорекція, онкоризики, профілактика» (Гудаурі, 2019); науково-практичних семінарах в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів, 2017; Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон, 2018; Київ-Львів-Луцьк-Рівне, 2018); науково-практичному семінарі «Мистецтво підтримки

здоров'я жінки» (Бути здоровою! Народити дитину! Жити довго!) (Трускавець, 2018, 2019); науковому симпозиумі для гінекологів «Якість життя жінки очима експертів» (Поляниця, 2018); науковому симпозиумі «Урогенітальні інфекції. Міждисциплінарний підхід» (Київ, 2018); науково-практичній конференції «Жінка та гормональні ритми її здоров'я» (Київ, 2019); міні-семінарі для косметологів, дерматологів, гінекологів «Жирна шкіра та акне у підлітків і жінок різного віку», «Шкірні прояви гінекологічних захворювань» (Київ, 2017); науковому симпозиумі для гінекологів «Качество жизни женщины глазами экспертов» (Одеса, 2018); «Phytoneering Research & Experience Summit «Misuse of Antibiotics – a Global Threat» (Majorka, 2018); на науково-практичному уїк-енді присвяченого Всесвітньому дню захисту від раку (Буковель, 2017); науково-практичній конференції у рамках освітнього проекту «Школа ендокринолога» (Київ, 2017); науково-практичній конференції «Код жінки, або гормональна рівновага. Як гормони впливають на наше життя» (Київ, 2018); школа жіночого здоров'я «Репродуктивне здоров'я жінки» (Київ, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 42 наукових праці (3 самостійні), з них 35 статей у фахових виданнях, 1 – у збірнику наукових праць.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 377 сторінках тексту і складається з вступу, огляду літератури, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (323 посилань), що займає 37 сторінок та 2 додатків, які займають 12 сторінок. Робота ілюстрована 87 таблицями, 38 рисунками, які займають 18 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У відділенні ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України» було обстежено 1050 жінок віком 40-51 років, що розподілені за віком на 2 групи: група I – 500 пацієток пізнього репродуктивного віку (40-45 років), група II – 550 жінок віком 46-51 років. Під динамічним спостереженням протягом 10 років (період з 2008 по 2018 роки) знаходилося 478 жінок зі збереженою менструальною функцією, середній вік яких на початок дослідження становив $41,2 \pm 2,1$ роки (для вивчення симптомів та синдромів перебігу менопаузального переходу у жінок після 40 років з визначенням біологічних та соціально-психологічних передумов та ускладнень).

Пацієнткам проводилось анкетування для виявлення клімактеричних порушень, встановлення ступеню їх тяжкості та особливостей клінічного перебігу. Ступінь тяжкості клімактеричного синдрому оцінювалась за допомогою менопаузальної рейтингової шкали (MRS - menopausal reiting scale). Дана шкала окрім ранньої симптоматики (вегето-судинні та психоемоційні розлади) дозволяє визначити ще й середньочасові та пізні симптоми клімактеричного синдрому, а саме – атрофічні зміни слизової урогенітального тракту та порушення статевої функції. За допомогою спеціально розроблених анкет вивчався стан поінформованості лікарів-гінекологів та лікарів суміжних спеціальностей, та жіночої популяції щодо питань менопаузи, ускладнень для здоров'я та ризиків з

нею пов'язаних проводилось за програмою "Збереження якості життя та соціальної активності жінок в пострепродуктивний період" в форматі соціально-інформаційного проекту «Жіночість майбутнього (Femininity of the future)» 2017-2019 гг. Після комп'ютерної обробки даних, отриманих при заповненні спеціальної анкети, що враховує клінічні прояви клімактеричних порушень з бальною оцінкою ступеня вираженості патології, обчислювався сумарний індекс менопаузи.

Для вивчення якості життя пацієнтки самостійно заповнювали опитувальник SF-36, що дозволяє оцінити фізичне і психічне здоров'я, працездатність, наявність больового синдрому та соціальне функціонування. З метою визначення рівня тривоги використовувалась шкала, запропонована С.Д.Спілбергом та адаптована Ю.А.Ханіним (1978). Для дослідження уваги та сенсомоторних реакцій використовувались коректурна проба та пошук чисел за таблицями Шульте.

Для встановлення особливостей механізмів розвитку клімаксу проводилось визначення вмісту гонадотропних гормонів (лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ)), пролактину (ПРЛ) імуноферментним методом з використанням реактивів фірми "Syntron bio research IND", статевих гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), гормонів тиреоїдної панелі (тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (Т₄)) та гіпофізарно-наднирникової (адренкортикотропного гормону (АКТГ) і кортизолу) системи та антимюлерового гормону фолікулярного резерву (АМГ), які визначались радіоімунним методом.

Біохімічні показники рівнів крові загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів, коефіцієнт атерогенності та коагулограми проводилися з використанням тест-системи "Diagnostics" (Швейцарія).

Вивчення перебігу менструального циклу проводилося з використанням щомісячних календарів для самостійного ведення.

Визначення стану вагінального здоров'я та оцінка ступеня генітоурінарного менопаузального синдрому (ГУМС) проводилось згідно тестів з розрахунку індексів вагінального здоров'я (ІВЗ) за G.Vochman, вульварного здоров'я (S.Palacios, 2015) та індексу Барлоу.

Ультразвукове дослідження стану ендометрія проводилося на ультразвуковому апараті NemioXG ("Toshiba", виробництва Японія) з використанням мультичастотного трансвагінального трансдюсера з частотою 5,0-7,5 МГц. Оцінка ендометрія проводилась згідно критеріїв ІЕТА, що запропоновані Міжнародною групою пухлинного аналізу ендометрія. На другому етапі всім відібраним жінкам проводилось 3D УЗД на апараті Voluson E8 ВТ15, з використанням об'ємного ендовагінального датчика (6-12 МГц), що дозволяє визначити кількість та розподіл судинного компонента в заданому об'ємі. Товщину комплексу інтіма-медіа (КІМ) оцінювали за допомогою УЗ-систем з програмним забезпеченням для судинних досліджень з використанням лінійного датчика з частотою не менше 7 МГц і блоком ЕКГ.

Для встановлення частоти та структури захворюваності молочної залози всім жінкам було виконано клінічне обстеження молочних залоз та білатеральну мамографію з 3D-томосинтезом на апараті Hologic Selenia Dimensions. Поряд з оцінкою стану молочної залози, проводилась оцінка мамарних артерій на предмет

виявлення склерозу. При необхідності проводилась тонкоголкова аспіраційна біопсія під контролем УЗД з подальшою цитологічною верифікацією. При підозрі на наявність внутрішньопрокових папілом проводилися дуктоскопія з резекцією патологічних утворень.

Визначення мутації генів BRCA1 та BRCA2, що є основними генами та беруть участь у розвитку спадкового синдрому раку молочної залози, проводилося методом полімеразно-ланцюгової реакції в режимі реального часу, що використовується для виявлення мутацій найбільш розповсюджених генотипів.

Для вивчення можливостей прогнозування виникнення РК на тлі біологічного старіння організму жінки було проведено ретроспективний аналіз частоти досліджуваних чинників у пацієток з РК у порівнянні з жінками з збереженою менструальною функцією та своєчасним настанням менопаузи. В якості математичної моделі використовували метод покрокового дискримінантного аналізу.

Отримані дані опрацьовували статистично з використанням сучасних методів варіаційної статистики при допомозі програми Exell Microsoft Office з застосуванням для абсолютних чисел - критерію Ст'юдента, для відносних - методу кутового перетворення Фішера. Кореляційну залежність кількісних величин вивчали за допомогою розрахунку коефіцієнту рангової кореляції Кендела, а кореляцію якісних показників - методом визначення поліхоричного показника зв'язку. Для оцінки вірогідності змін абсолютних показників, що характеризували ефективність лікування застосовували параметричні методи оцінки вірогідності результатів. При малих вибірках використовували також непараметричні методи - критерій Вілкоксона для залежних та незалежних сукупностей.

Ефективність лікувальних комплексів оцінювали з застосуванням методу різниць. Для об'єктивізації результатів клінічних спостережень при порівняльній оцінці ефективності застосування МГТ в якості монотерапії та запропонованих лікувальних комплексів був використаний метод бальної оцінки клінічних симптомокомплексів з обчисленням інтегрального показника патології (ІПП). Критерієм ефективності терапії були вибрані дані про зворотній розвиток психоемоційних (ПЕ) та нейровегетативних (НВ) проявів клімактеричного синдрому (КС), які оцінювали за бальною системою.

Базуючись на бальних оцінках, у кожній пацієнтки основних та контрольної групи обчислювали ІПП за формулою: $ІПП = \alpha_1 \sum ПЕ + \alpha_2 \sum НВ$, де: α_1, α_2 - частота зустрічаємості симптомокомплексів, $\sum ПЕ, \sum НВ$ - сума балів цих проявів. Визначали також ступінь поліпшення (СП) клінічної картини захворювання. Його вираховували з різниці двох показників ІПП. На основі цих величин розраховували коефіцієнт ефективності (K_1) удосконаленої комплексної терапії в порівнянні з монотерапією препаратами МГТ на протязі 1, 3, 6 та 12 місяців спостереження за формулою: $K_1 = СП_1 / СП_1^6$, де $СП_1$ - ступінь покращення клінічної картини захворювання в основній групі з певним терміном лікування, $СП_1^6$ - те ж в групі порівняння. Усереднена величина трьох коефіцієнтів $K_{(1,2,3)}$, є K - шуканий інтегральний показник порівняльної ефективності курсу терапії, згідно формули (2.1.4): $K = 1/3 (K_1 + K_2 + K_3)$. Величина коефіцієнту K вказує як співвідноситься

ефективність лікування, згідно розроблених нами методик до ефективності МГТ в якості монотерапії.

Для виявлення зв'язку між анамнестичними даними та ризиком розвитку ускладнень від застосування МГТ були розраховані показники відносного ризику.

Результати досліджень та їх обговорення. Після проведення анкетування за шкалою MRS було виявлено, що у жінок I групи 69,4% пацієнок не мали жодної скарги, що характеризують клінічні прояви клімактеричного синдрому і відповідно решта жінок 30,6% відмічали ті чи інші ознаки клімактеричного синдрому. У жінок II групи (45-51 роки) зазначено вже більш суттєвий відсоток клімактеричних розладів різного ступеню тяжкості – 62,9%, тоді як 37,1% жінок не мали скарг, що характеризують клімактеричний синдром. Згідно проведеного анкетування за шкалою MRS сумарне значення проявів КС у жінок II групи становив $31,7 \pm 2,3$ бали, відповідно в I групі $35,6 \pm 2,1$. Звертає на себе увагу той факт, що у жінок 46-51 рік серед скарг частіше зустрічалися сухість вагіни, порушення сечовипускання і відповідно сексуальні проблеми. Такі зміни уrogenитальної сфери часто призводять до порушень гармонійних статевих стосунків, що є невід'ємною складовою якості життя жінки, особливо у пацієнок після 40 років, і саме сексуальність в цей віковий період відіграє важливу роль в психологічному стані жінок та є не менш важливим фактором благополуччя. Також жінки II групи частіше скаржилися на біль в суглобах та м'язах, ревматичні болі, що може бути пов'язано з більш тривалим перебігом КС, і відповідно тривалими гормональними порушеннями в жіночому організмі (таблиця 1).

Таблиця 1 – Вираженість клімактеричних проявів за Менопаузальною рейтинговою шкалою (MRS), бали

Симптоми	Групи жінок	
	I група	II група
припливи	$3,6 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,3^*$
скарги на ССС	$3,8 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,6^*$
порушення сну	$3,8 \pm 0,5$	$2,6 \pm 0,3^*$
скарги на болі в суглобах і м'язах, ревматичні болі;	$3,4 \pm 1,0$	$3,1 \pm 0,8$
депресивний стан	$2,9 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,3^*$
підвищена дратівливість	$2,8 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,4^*$
боязкість	$1,6 \pm 1,0$	$2,4 \pm 0,9$
фізичне і духовне виснаження	$3,2 \pm 1,3$	$2,9 \pm 0,4$
сексуальні проблеми	$2,1 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,5^*$
порушення сечовипускання	$1,6 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,4^*$
сухість піхви	$1,9 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,5^*$

Примітка* - різниця вірогідна відносно пацієнок I групи ($p < 0,05$).

На другому етапі дослідження, приймаючи до уваги деякі генетичні,

соціальні та медико-біологічні фактори, виявлені в ході клініко-параклінічної оцінки обстежених жінок з метою вивчення чинників, що можуть впливати на раннє настання та перебіг менопаузи в залежності від віку, жінки були поділені на підгрупи залежно від наявності, чи відсутності клімактеричних розладів та віку. Ia підгрупа – 153 жінки віком 40-45 років з наявністю клімактеричного синдрому, Ib підгрупа – 347 жінки 40-45 років без наявності клімактеричного синдрому, Pa підгрупа – 346 жінок віком 46-51 рік з наявністю клімактеричного синдрому та Pb підгрупа – 204 жінки того ж віку без наявності клімактеричного синдрому. Саме Pb група жінок викликає великий інтерес, щодо вивчення важливих чинників, що призводять до збереження менструальної, а де коли і репродуктивної функції у віці 45 та старші. Всі групи жінок були рандомізовані по віку: середній вік пацієнток Ia підгрупи становив $43,7 \pm 0,61$, Ib підгрупи – $44,1 \pm 0,32$ ($p > 0,05$); Pa підгрупа – $47,9 \pm 0,41$ та Pb підгрупи – $47,3 \pm 0,68$ ($p > 0,05$).

Вивчення генетичних, соціальних та медико-біологічних факторів в ході клініко-параклінічного обстеження жінок дало можливість виявити фактори ризику настання ранньої менопаузи та проведення в подальшому прогнозування виникнення клімактеричного синдрому з урахуванням показників репродуктивного та біологічного віку.

Аналізуючи умови праці та рівень освіти жінок досліджуваних груп, встановлена підвищена питома вага пацієнток з більш вираженим інтелектуальним рівнем праці в Ia та Pa підгрупах у порівнянні з відповідними показниками у жінок без проявів КС. Так, розумове навантаження у процесі праці мала майже кожна друга жінка з проявами КС (46,7%) незалежно від вікової категорії, а фізично працювало лише 29,1% пацієнток з проявами КС. Серед жінок без проявів КС переважали змішані умови праці.

Також в підгрупах Ia та Pa відмічена значна частка пацієнток з вищою освітою, більшість з яких при цьому відмічають також і наявність стресових ситуацій на роботі, в сім'ї та в побуті, тощо. Це опосередковано може вказувати на важливу роль психоемоційного та інтелектуального перевантаження в розвитку клімактеричного синдрому.

Серед пацієнток з проявами КС, незалежно від віку жінок, поширеність стресових ситуацій в анамнезі суттєво вища, ніж у жінок без проявів КС. Так, пацієнтки з проявами КС незалежно від вікової категорії частіше відмічають наявність стресових ситуацій в анамнезі, що ще раз доводить важливу роль стресогенних чинників у розвитку КС ($p < 0,001$).

При аналізі суб'єктивної оцінки жінкою її власної самореалізації в сім'ї та на роботі відмічена питома вага незадоволених жінок, саме в групі з наявністю КС незалежно від віку, що також може вказувати на вплив стресових ситуацій на ранній розвиток даної патології.

На наявність хронічної стресової ситуації як фактора розвитку КС вказують також дані про нерегулярність статевих стосунків у жінок досліджуваних груп та їх дисгармонійність.

Аналіз шкідливих звичок серед опитаних пацієнток, не виявив суттєвої різниці в споживанні алкоголю між жінками досліджуваних груп. Натомість, відмічається досить висока питома вага жінок, що зловживали палінням в групі

пацієнок з проявами клімактеричного синдрому, що опосередковано може віднести тютюнопаління до вагомих факторів ризику розвитку КС.

При аналізі даних щодо спадкового анамнезу, виявлено, що висока питома вага пацієнок Іа групи відмічають ранню менопаузу у матері і близьких родичів, що вказує на генетичну обумовленість цієї патології. Ці результати співпадають з даними літератури (M.Birhaeuse, A.R.Genazzani, 2018), згідно яким при передчасному виснаженні яєчників чи передчасній менопаузі спадковість щодо настання ранньої менопаузи складає 25-30%. Тому донькам цих жінок необхідно рекомендувати реалізацію генеративної функції в ранньому репродуктивному періоді до початку своєчасного старіння яєчників, тобто до 37 років. Пацієнтки Іа групи відмічають настання менопаузи у найближчих родичів після 50 років. Ці дані ще раз вказують на генетичну детермінацію становлення менопаузи. Більшість пацієнок Ів та Ів груп вказували на фізіологічний вік настання менопаузи у найближчих родичок. У пацієнок, які мали 2 і більше спроб ЕКЗ (57 жінок) і, особливо, при невдалих спробах та втратах вагітностей (важливе підґрунтя для розвитку стресових розладів та депресивних станів), рання менопауза відмічалася у 23 (40,4%). Таким чином, можна припустити, що утворюється «хибне коло», так як оваріальне виснаження яєчників за рахунок частих стимуляції та втрата вагітностей викликає виражені психо-емоційні порушення з одного боку, які, в свою чергу, негативно впливають на нейроендокринну регуляцію репродуктивної системи і теж негативно впливають на оваріальну функцію. При цьому слід зазначити, що у цих пацієнок у найближчих родичок відмічається своєчасне настання менопаузи. Слід зазначити, що згідно отриманих даних жінки, які проходили процедури ЕКЗ є групою ризику щодо виникнення ранніх перименопаузальних ускладнень з переважанням психо-емоційної складової і потребують особливої уваги спеціалістів репродуктологів та професійної психологічної підтримки протягом всього пострепродуктивного періоду.

При вивченні гінекологічного анамнезу встановлено, що на раннє менархе (9-11 років) вказують жінки з проявами КС більш молодого віку, а питома вага пацієнок 45-46 років вказують на більш пізнє становлення менструальної функції старше 15 років, що суттєво вище за відповідний показник у жінок без проявів КС. Слід відмітити, що питома вага пацієнок без проявів КС відмічала фізіологічне настання менархе у віці 12-14 років. Такі результати дослідження можуть бути свідченням того, що як пізній, так і ранній початок менструальної функції може виступати чинним фактором в розвитку та перебігу КС. Також аналіз становлення менархе у жінок досліджуваних груп показав, що більша частина пацієнок з КС перенесли в період становлення менструальної функції (тобто в 11-16 років) такі інфекційні захворювання, як кір, паротит, краснуха, вітряна віспа (відносний ризик (ВР) 2,88; 2,82; 2,79 та ВР 3,01, відповідно), що визивають негативні наслідки у вигляді порушень повноцінного оогензу в подальшому репродуктивному житті жінок та знижують яєчниковий резерв.

Питома вага пацієнок з проявами КС, що не народжувала, становить – 37,9 в Іа та 29,2% в Іа групах і вірогідно більша у порівнянні з жінками відповідної вікової категорії без проявів КС (17,6% та 15,2% відповідно ($p_{1-3,2-4} < 0,05$). Це свідчить про те, що відсутність пологів в анамнезі є не менш важливим фактором

ризик розвитку клімактеричних розладів у перименопаузі. При цьому, пацієнтки з проявами КС мали в анамнезі більше ніж 3 мимовільних абортів. Щодо артифіційних абортів, то у жінок з наявністю КС незалежно від віку, було виявлено значно більше пацієнток, що мали в анамнезі 4 та більше штучних абортів, ніж у пацієнток без проявів КС. Це доводить вагому роль артифіційного абортів не тільки у розвитку дисгормональних гіперпроліферативних захворювань (міоми матки, гіперплазії ендометрія, ендометріозу, дисгормональні захворювання молочних залоз (ДЗМЗ), раку молочних залоз (МЗ)), а й у виникненні порушень регуляції оваріально-менструальної функції (раннє настання менопаузи).

Аналіз гінекологічної патології показав, що для жінок з РК виявилась характерною більша частота порушень менструального циклу у вигляді аномальних маткових кровотеч (АМК) та передменструального синдрому (мігрень, психоемоційні порушення, дратівливість та набряки). У пацієнток з наявністю КС, незалежно від вікової категорії, переважали запальні захворювання геніталій, ДЗМЗ, гіперплазія ендометрія (ГЕ), лейоміома матки (ЛМ), наявність оперативних втручань на органах репродуктивної системи. Порушення менструального циклу, а саме: аменорея діагностувалась у 31,9% жінок з КС в порівнянні з жінками без проявів КС відповідно 19,2%; $p < 0,05$; АМК відмічали 31,7% пацієнток з КС, порівняно з 18,5% жінок без проявів КС ($p < 0,05$). Також звертає на себе увагу висока частота гіпероліферативних процесів ендометрія (ГПЕ) у жінок з КС, що може трактуватись як наслідок хронічної відносної нестачі статевих стероїдних гормонів (41,2% при КС, порівняно з 18,6% у пацієнток без проявів КС; $p < 0,001$). При цьому виявлено, що у кожній четвертій жінки з ГПЕ дана патологія зустрічалася й у найближчих родичок, що може вказувати на генетичну детермінацію розвитку даної патології. У ході нашого дослідження також встановлено більш високий відсоток пацієнток з ЛМ, які мали ті чи інші прояви КС порівняно з жінками відповідних груп без проявів КС (відповідно 14,5 проти 8,0%, $p < 0,05$). Не встановлено достовірних відмінностей серед пацієнток досліджуваних груп у частоті захворюваності на ендометріоз, патологію шийки матки та доброякісні пухлини яєчників.

Звертає на себе увагу також і високий рівень дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок з КС, порівняно із жінками без КС відповідної вікової категорії, що становить відповідно 68,9% та 26,5% ($p < 0,05$). Висока частота зазначених проявів оваріально-менструальної дисфункції у жінок з КС може бути свідченням існування тісного взаємозв'язку між темпами розвитку дисгормональних змін у жіночій репродуктивній системі та наявністю і ступенем тяжкості КС.

Згідно отриманих даних, порушення менструального циклу, наявність шкідливих чинників, тютюнопаління, тривалі стреси, більше 4 абортів в анамнезі, раннє менархе, АМК, передменструальний синдром (ПМС), гострі інфекційні захворювання в період становлення менструальної функції, наявність запальних процесів і перенесені гінекологічні операції в анамнезі можна вважати фактором ризику розвитку ранніх клімактеричних розладів.

Аналіз соматичної патології в анамнезі у жінок досліджуваних груп показав, що у пацієнток з наявністю КС частіше зустрічалися такі патологічні стани як:

серцево-судинні та церебро-васкулярні захворювання, нервово-психічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та патології кістково-м'язової системи, в структурі якої превалює остеохондроз шийно-грудного відділу хребта. При чому більшість жінок вказувала на наявність серцево-судинної патології і у найближчих родичів, тобто позитивний сімейний анамнез.

Дослідження індексу маси тіла (ІМТ) у обстежених жінок показало, що серед жінок з КС незалежно від віку переважали пацієнтки з зайвою вагою (ІМТ=25-29,9 кг/м²), натомість серед пацієнток без проявів КС надлишкову вагу мала лише кожна п'ята жінка (відповідно, 353 (70,7%) та 212 (38,5), $p < 0,05$). При цьому переважна більшість пацієнток з надмірною вагою спостерігалась в групі жінок віком 45-50 років (259 (74,9%) проти 94 (61,4%)). Відповідно серед жінок без проявів КС переважали пацієнтки з нормальною вагою (ІМТ=18,5-25 кг/м²). Так серед пацієнток Ів групи нормальна вага спостерігалася у 238 (68,6%) та у 101 (49,5%) пацієнток Ів групи в порівнянні з жінками відповідної вікової категорії з проявами КС, відповідно 59 (38,6%) та 87 (25,1%, $p_{1-3, 2-4} < 0,05$).

Згідно проведеного дослідження виявлено, що для пацієнток з РК характерна наявність в анамнезі хронічних стресових ситуацій, патологія ШКТ в тому числі захворювання печінки та жовчовивідних шляхів, дисфункційних маткових кровотеч, альгоменореї, ПМС, три та більше артифіціальних абортів, гінекологічні операції, запальні захворювання геніталів та зловживання палінням.

Аналіз показників якості життя згідно проведеного анкетування за шкалою SF-36 у жінок досліджуваних груп показав, що показники наявності фізичного болю, а також фізичної та соціальної активності особливо не різнилися. Натомість за всіма іншими показниками жінки з КС мали суттєві відмінності від таких у пацієнток без проявів КС відповідної вікової категорії. Так, у жінок з КС ці показники були значно нижче, ніж у здорових пацієнток, що стосується як фізичного самопочуття, так і особливо психоемоційного стану. У пацієнток з КС особливо низькими були показники ролі фізичних та емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності, що значно впливало на психоемоційний стан у даної категорії жінок.

Таким чином, узагальнюючи дані анамнезу жінок з КС встановлено, що факторами ризику розвитку КС у жінок можна вважати дитячі інфекційні захворювання та появу надмірної ваги в період пубертату, патологічний вік менархе (молодше 11 та пізніше 16 рр.), наявність стресових ситуацій, а також робота з високим рівнем інтелектуальної диференціації та з низьким рівнем фізичної активності. Отримані анамнестичні дані були в подальшому враховані для створення моделі прогнозування ризику розвитку КС на тлі біологічного старіння організму жінки.

Комплекс вегето-судинних, психоемоційних та урогенітальних симптомів, що виникають у жінок на тлі згасання гормональної функції яєчників та загального біологічного старіння організму, значно знижують якість життя жінки. При цьому спосіб життя жінки має якщо не вирішальну, то дуже важливу роль в становленні менопаузи. Особливо важливу роль відіграє підтримання нормальної маси тіла та необхідні помірні фізичні навантаження.

Для поглибленого вивчення симптомів та синдромів перебігу

менопаузального переходу у жінок після 40 років з визначенням біологічних та соціально-психологічних передумов та ускладнень протягом 10 років (період з 2008 по 2018 роки) під динамічним спостереженням знаходилося 478 жінок зі збереженою менструальною функцією середній вік яких на початок дослідження становив $41,2 \pm 2,1$ роки.

Згідно отриманим даним на початок спостереження ті чи інші ознаки КС мали лише 10,5% пацієнток. Середній ступінь вираженості згідно шкали MRS становив $25,4 \pm 3,6$ бали. Слід відмітити, що вже через 5 років спостереження на прояви КС скаржилася майже кожна друга жінка 49,4% і цей показник збільшувався з кожним роком, а через 10 років спостереження прояви КС мали вже 95,6% жінок.

Крім того виявлений прямий корелятивний зв'язок між поглибленням гормональних порушень та ступенем тяжкості клімактеричного синдрому. Так, у жінок з більш вираженими проявами КС відмічається різке зниження Естрадіолу ($r=-0,79$) та збільшення ФСГ ($r=0,74$), зниження рівня АМГ, головного маркера фолікулярного резерву ($r=-0,86$, рис.1).

На порушення сну (тривалість, безперервність, терміни, регулярність та задоволеність) скаржилися понад 327 (68,4%) досліджуваних жінок, незалежно від наявності вазомоторних проявів. Так, 123 (25,7%) жінки пов'язували часте прокидання вночі з припливами, хронічними стресами, проблемами в сім'ї та партнерами, з дизуричними розладами, тощо. Згідно опитування жінки в перехідному періоді частіше скаржилися на порушення сну, відповідно і на погане самоочуття, кілька разів пробуджувалися та прокидалися раніше, ніж було заплановано. Такі порушення виявлялись ще за кілька років до дати останньої менструації (ДОМ). При цьому відмічено корелятивний зв'язок між порушенням сну та зниженням рівнів естрадіолу (E2) ($r=-0,79$) і підвищенням рівня ФСГ ($r=0,87$), тобто порушення сну, а саме часте прокидання вночі були пов'язані із терміном менопаузи та наявністю вегето-судинних проявів, депресивним настроєм та тривогою. Крім того, 60% досліджуваних жінок зазначали проблеми з пам'яттю та відсутність ефекту навчання. Пацієнтки з проявами депресії набрали меншу оцінку в швидкості когнітивної обробки на відміну від жінок з тривожними розладами, що мали гіршу вербальну епізодичну пам'ять. Слід зауважити, що відмічене вікове когнітивне зниження, може бути нормальною частиною старіння організму та не завжди пов'язане з припиненням менструальної функції та з терміном менопаузи.

Під час вивчення вульвовагінального здоров'я нами було відмічено певні закономірності залежно від віку жінок, терміну настання та тривалості менопаузально періоду. Так, на сухість вагіни скаржилося приблизно 98 (20,5%) пацієнток перименопаузального віку, а в постменопаузі до 167 (34,9%) жінок, що також мало негативний вплив на сексуальне здоров'я пацієнток, що є важливою складовою якості жіночого життя. Також тривала нестача естрогенів з віком призводить до розвитку атрофічних змін і відповідно сприяє приєднанню інфекційних захворювань уrogenітального тракту. При цьому більшість жінок часто не вказували на проблеми вагінального здоров'я, що може бути пов'язано з

вихованням, релігією, ставленням у суспільстві, та культурної неготовності пацієнток взагалі обговорювати цю проблему.

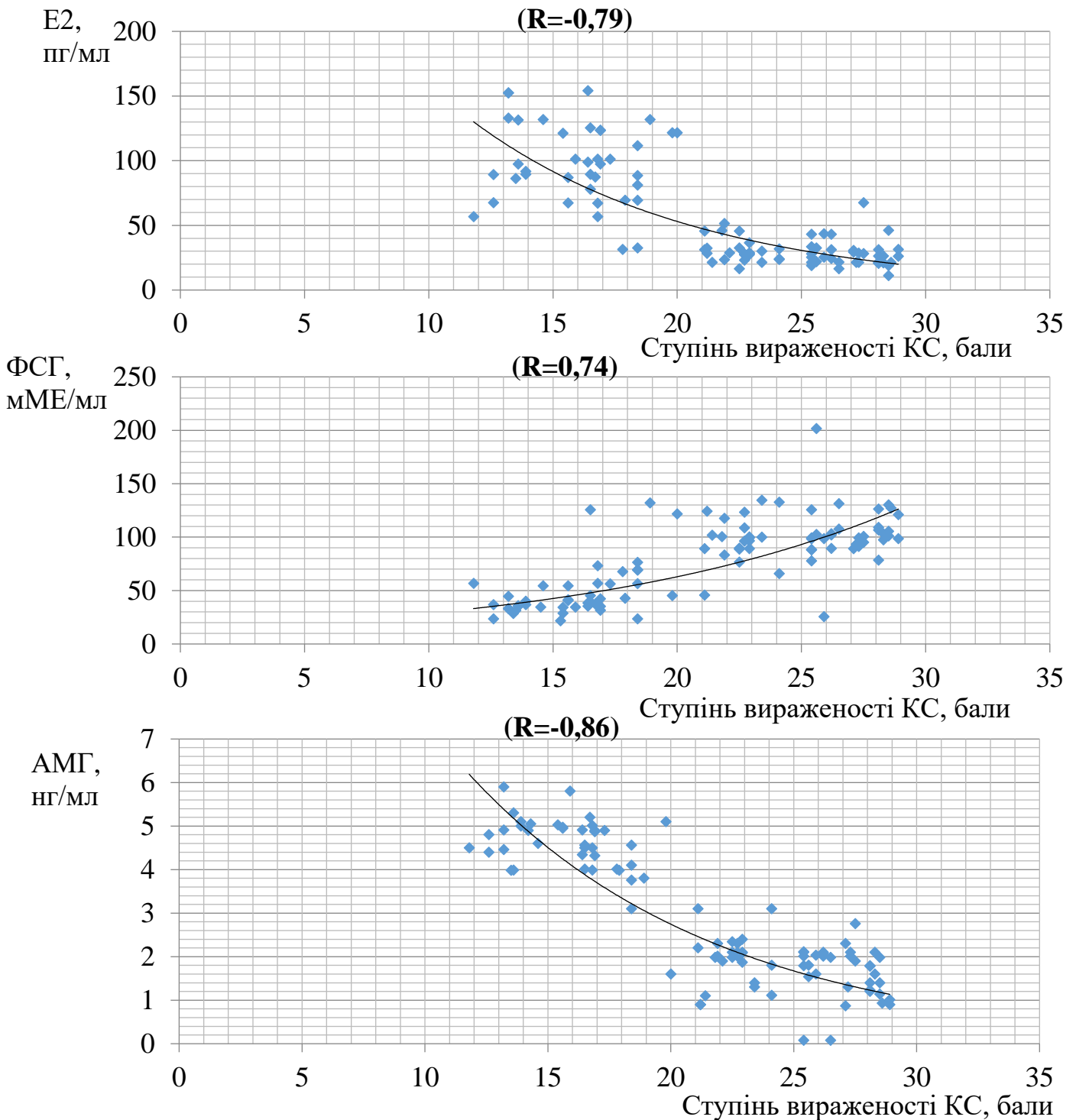


Рис.1 – Корелятивна залежність концентрації гормонів від ступеня тяжкості КС

Таким чином, при аналізі отриманих даних виявлено, що в структурі КС у жінок більш молодшого віку переважають психоемоційні та вегето-судинні скарги, в той час коли у більш старших жінок переважають прояви вульво-вагінальної атрофії та сексуальні розлади, тобто більш виражені прояви ГУМС.

Залежно від тяжкості проявів КС жінкам, з врахуванням психологічного та загального стану здоров'я, було запропоновано персоналізований підхід щодо

лікування КС та розроблено профілактичні заходи щодо його передчасного виникнення. Ми рекомендували починати терапію на протязі 1 року після перших ознак проявів КС.

При проведенні доплерографії сонних артерій по закінченню 10 річного динамічного спостереження у жінок, що приймали МГТ, було виявлено найменший показник товщини КІМ в порівнянні з жінками, що відмовилися від МГТ. У жінок що приймали фітотерапію цей показник був майже в межах норми, але більш вищим ніж у пацієток що приймали МГТ.

Найбільш суттєві зміни в ліпідогамі з підвищенням атерогенних фракцій були відмічені у пацієток, які не приймали ніяких лікувальних заходів.

При аналізі показників вагінального здоров'я після 10 років спостереження залежно від лікувальних методів кращі показники відмічені у жінок, які почали прийом МГТ в перші 12 місяців після настання менопаузи.

Така тенденція відмічена і при вивченні ступеня атрофічних змін в слизових ургенітального тракту. При чому слід зазначити що у пацієток, які відмовилися від застосування різних методів лікування КС, було відмічено швидке прогресування цієї патології.

Поряд з лонгітудинальним проспективним дослідженням в рамках соціально-інформаційного проекту «Жіночність майбутнього» було проведено аналіз стану поінформаності, як лікарів, так і жінок перименопаузального віку 40+. Виявлено, що серед 5000 жінок, які приймали участь в даному проекті, найбільш розповсюдженим джерелом інформованості на сьогодні є Інтернет та соцмережі, на відміну від показника 10 років тому. Більшість жінок відмітили, що про перебіг і можливі ускладнення КС більше ніж в 50% інформують акушери-гінекологи (рис.2).



Рис.2 - Джерела отримання інформації щодо КС жінками.

Стосовно отримання сучасної інформації щодо ускладнень та лікування КС більшість лікарів різних спеціальностей зазначила інтернет-бібліотеки, медичні сайти та участь у тематичних школах та конференціях, присвячених жіночому здоров'ю.

Слід зазначити, що жінки обізнані щодо необхідності проведення мамографії та УЗД органів малого тазу, але питома вага пацієнок не виконує лікарських призначень. Такі показники можуть свідчити про недооцінку підвищення ризиків розвитку онкологічних процесів і відсутності певної відповідальності за своє здоров'я серед жіночого населення.

З 87% добре обізнаних лікарів-гінекологів, що саме МГТ є «золотим стандартом» та найефективнішим методом лікування клімактеричних розладів тільки 15% особисто погодились би застосовувати гормональну терапію.

Отримані нами дані свідчать про незадовільний рівень обізнаності фахівців в питаннях перименопаузальних порушень, і що вкрай важливо, акушер-гінекологів в тому числі, та взагалі упереджене ставлення лікарів до МГТ майже у всіх регіонах України. Недостатня обізнаність фахівців в питаннях клімактеричних розладів у жінок та упереджене відношення до менопаузальної гормональної терапії спонукало до подальших досліджень.

З метою вивчення розвитку ВВА та ГУМС у жінок досліджуваних груп, які скаржилися на сухість і свербіж піхви, нетримання сечі, сексуальні зміни, диспареунію нами було обстежено 408 жінок, що становило 38,9% від загальної кількості спостережених жінок. І групу склали 119 жінок віком 40-45 років, II – 289 пацієнок віком від 45-50 років, які в подальшому були розподіленні в залежності від проявів клімактеричного синдрому. Іа групу склали 75 жінок з проявами КС, Іб 44 пацієнтки без проявів КС віком 40-45 років, Іа 203 жінка віком 45-50 років з проявами КС та Іб 86 пацієнок того ж віку без проявів КС, що становило 49,0%, 12,7%, 58,7% та 42,2% від загальної кількості досліджуваних пацієнок ($p < 0,05$).

Під час проведеного дослідження нами була виявлена залежність розвитку ГУМС від віку жінки, віку настання менопаузи та тривалості менопаузального періоду. У жінок більш старшої вікової категорії дана патологія зустрічалася в 2,8 разів частіше. Також звертає на себе увагу високі показники клімактеричних проявів згідно шкали MRS у пацієнок II групи, відповідно $10,5 \pm 2,5$ проти $5,6 \pm 0,9$ ($p < 0,05$).

Встановлено, що жінки віком 45-50 років серед скарг виділяли такі пізні урогенітальні розлади, як диспареунію та нетримання сечі в порівнянні з пацієнтками I групи: відповідно 59 (20,4%) проти 12 (10,1%) та 68 (23,5%) проти 10 (8,4%, $p_{1-2, 3-4} < 0,05$). Загалом наявні скарги, що притаманні вульвовагінальній атрофії (ВВА), в свою чергу, негативно впливали на емоційний стан пацієнок і відповідно знижували її самооцінку. Слід зазначити, що 36 (30,3%) жінок I групи та 94 (32,5%) II групи через прояви ВВА відмічали зниження бажання спілкуватися з оточуючими та погіршення щоденної активності (відповідно 53 (44,5%) та 174 (60,2%). Оцінюючи якість життя жінки при наявності вульвовагінальної симптоматики, згідно шкали Барлоу, питома вага пацієнок II групи вказувала на більш виражений вплив даної патології на її повсякденне життя ($4,5 \pm 0,6$ проти $2,9 \pm 0,3$ балів пацієнок I групи, $p < 0,05$). Показники Індексу вагінального здоров'я у жінок досліджуваних груп також мали достовірні відмінності відповідно від віку пацієнок, тобто жінки II групи (45-50 років) мали найгірші показники, що обумовлено більш тривалою гіпоестрогенією. Так, у пацієнок II групи середне

значення ІВЗ, а відповідно і ступінь важкості ГУМС, становив $2,9 \pm 0,09$ проти $4,3 \pm 0,4$ бали у жінок I групи ($p < 0,05$).

Аналіз ВВА та ГСМ у жінок залежно від КС показав, що наявність клімаксу посилює перебіг та частоту виникнення даної патології у жінок різної вікової категорії. Так, питома вага серед пацієнок обох досліджуваних груп з наявністю вульвовагінальної атрофії мали прояви КС, відповідно 63,0% проти 37,0% жінок I групи та 70,2% проти 29,8% пацієнок II групи ($p_{1-2, 3-4} < 0,05$).

Жінки II групи більш скаржились на такі пізні урогенітальні розлади, як диспареніунію та нетримання сечі. Молоді жінки частіше зазначали сухість, свербіж, печію та подразнення слизових. Загалом наявні скарги, що притаманні ГУМС, в свою чергу, негативно впливали на емоційний стан пацієнок і відповідно знижували самооцінку.

Показники Індексу вагінального здоров'я та індексу Барлоу також мали достовірні відмінності залежно від віку та тривалості менопаузального періоду.

Слід зазначити, що вплив генітоуринарного синдрому менопаузи на якість життя сучасної жінки залишається недооціненим у зв'язку з тим фактом, що більшість жінок замовчують існування менопаузальних проблем виходячи з персональної сором'язливості та культурних традицій. Тому застосування спеціальних опитувальників, що виявляють наявність ГУМС, вкрай необхідні при встановленні відповідного діагнозу.

Під час проведення дослідження нами було встановлено, що частота захворювань на дисгормональні захворювання МЗ у жінок більш старшої вікової категорії (група II) вища, ніж у жінок молодшої вікової групи (група I), тобто, відсутність патологічних змін у МЗ, зустрічалася у 201 (62,4%) пацієнтки I групи на відміну у жінок старшої вікової категорії відповідно 142 (54,2%, $p < 0,05$), така частота вказує на тісний зв'язок між гормональними змінами, що відбуваються в перименопаузі та станом МЗ. Так, у жінок старшої вікової частіше зустрічалася патологія МЗ ($r = 0,89$) в порівнянні з більш молодими пацієнтками ($r = 0,64$), що свідчить про більш тривалий вплив гормональних порушень в менопаузі. При цьому слід зазначити, що достовірно більша кількість захворювань дифузного типу була виявлена у жінок більш старшого віку – 57 (24,4 %) проти 64 (17,7 %) у молодших жінок ($p < 0,05$).

Під час детального аналізу структури захворюваності МЗ залежно від наявності клімактеричного синдрому, виявлено, що відсутність патології молочної залози достовірно вища у жінок обох підгруп, що не мають проявів клімаксу. Так, у жінок I групи при наявності КС цей показник становив – 56,4% проти 68,2%, в II групі, відповідно – 42,1% проти 76,9% ($p_{1-2, 3-4} < 0,05$). Це може бути пов'язано з гормональними змінами, які відбуваються в організмі жінки при настанні КС, тобто з угасанням функції яєчників та впливом нестачі гормонів на морфофункціональний стан МЗ. Також відмічено достовірне зменшення показників нормальної МЗ серед жінок пізнього репродуктивного віку з наявністю КС в порівнянні з жінками в перименопаузі, відповідно 54,7% проти 42,1% ($p < 0,05$), що також може бути обумовлено віковими змінами та тривалістю клімактеричних зрушень. Отже, розвиток клімактеричного синдрому, особливо в більш молодому віці до 45 років, та гормональні зміни, які його супроводжують

негативно впливають на стан молочних залоз, як орган-мішень статевих стероїдних гормонів.

Під час дослідження морфо-функціонального стану МЗ встановлено, що достовірно більша кількість захворювань вузлового типу була виявлена у жінок більш старшого віку. Так, серед жінок молодшого віку, які мають прояви клімактеричного синдрому, достовірно вище зустрічається така патологія як фіброаденоми МЗ, ніж у жінок, що не мають прояви КС, відповідно 60,0% проти 41,2% ($p < 0,05$). У жінок більш старшої вікової категорії відмічається закономірність між ступенем тяжкості КС та наявністю вузлових форм ДЗМЗ, а саме кіст молочних залоз. Слід зазначити що серед пацієток 40-45 років з проявами КС відмічається достовірно збільшення захворюваності на фіброаденоми МЗ 18 (60,0%) порівняно з пацієтками більш старшої вікової категорії відповідно 26 (59,1%, $p < 0,05$). Таким чином, згідно отриманих даних – фіброаденоми частіше зустрічаються у більш молодій категорії жінок.

Виявлено, що відсутність патології молочної залози достовірно вища у жінок обох підгруп, що не мають проявів клімаксу. Також відмічено достовірно збільшення показників патології МЗ з віком, що може бути обумовлено більшою тривалістю перименопаузального періоду та гормональним дисбалансом.

Для більш детальної оцінки захворюваності молочної залози, було розглянуто структуру захворювань вузлового типу, що мають частіше тенденцію до переродження в рак і тому потребують більш ретельного спостереження.

В групі жінок з наявністю КС частота патології молочних залоз зростає з віком і спостерігається прямий корелятивний зв'язок з тривалістю менопаузи.

Було відмічено, що при наявності клімактеричного синдрому тяжкого ступеня, незалежно від віку найчастіше виявляються як доброякісні, так навіть і злоякісні утворення в молочній залозі, що ще раз підтверджує єдиний патогенетичний механізм дисгормональних розладів і саме тут гостро постає питання лікування КС тяжкого ступеня з урахуванням впливу менопаузальної терапії на морфо-функціональний стан молочних залоз. Таким чином, як видно з попередніх досліджень в групі жінок з наявністю КС частота патології молочних залоз зростає з віком і спостерігається прямий корелятивний зв'язок з тривалістю періоду менопаузи ($r = 0,87$, $p < 0,05$). Що ж стосується жінок без проявів КС, то саме вік є основним критерієм розвитку ДЗМЗ. Так наприклад, дифузний фіброаденоматоз у віці 45-50 років діагностовано у 65,04% тоді як у віці 40-45 років – у 37,08 %, а відповідно фіброзно-кістозно гіперплазія молочних залоз у жінок до 45 років діагностовано відповідно у 26,72% жінок без проявів клімактеричного синдрому та у 46,73% з клімактеричним синдромом, і відповідно 73,75% у жінок 45+ з наявністю КС та у 54,65% без наявності клімактеричного синдрому.

Оцінюючи частоту виявлення склерозу інтрамамарних артерій, було помічено достовірно збільшення кількості склерозу з віком, тобто, патологія зустрічалася частіше у більш старших жінок – 3,7% у I групі порівняно з 8,4% у II групі ($p < 0,05$). Також було виявлено певні закономірності від частоти зустрічаємості склерозу інтрамамарних артерій та наявності симптомів менопаузи. Так серед жінок, що мали прояви клімактеричного синдрому, як у більш

молодших, так і у жінок більш старшої вікової категорії частота зустрічаємості склерозу мамарних артерій (СМА) більша, ніж у жінок без проявів КС, відповідно 3,7% проти 1,9% у жінок I групи та 8,4% проти 3,8% у жінок II групи ($p_{1-2, 3-4} < 0,05$). Така закономірність може бути пов'язана з віковими особливостями, що відбуваються в організмі жінки, та тривалістю менопаузи під час якої відмічається стрімке зниження синтезу статевих гормонів (рис.3).

При більш детальному дослідженні нам вдалося виявити додаткові фактори ризику розвитку склерозу мамарних артерій, серед яких наявність КС важкого ступеню (ВР 4,7 (ДІ 2,3-9,8)), вік настання менопаузи (ВР 5,2 (ДІ 2,6-10,2)), ІМТ більше 30 (ВР 6,6 (3,18-13,5)), позитивний сімейний анамнез щодо атеросклерозу (ВР 2,9 (1,6-52,2)), а також наявність ДЗМЗ (ВР 10,6 (2,9-31,4)). При чому нами відмічений високий рівень дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок з надмірною вагою та високий ІМТ (>30), порівняно із жінками з нормальним ІМТ.

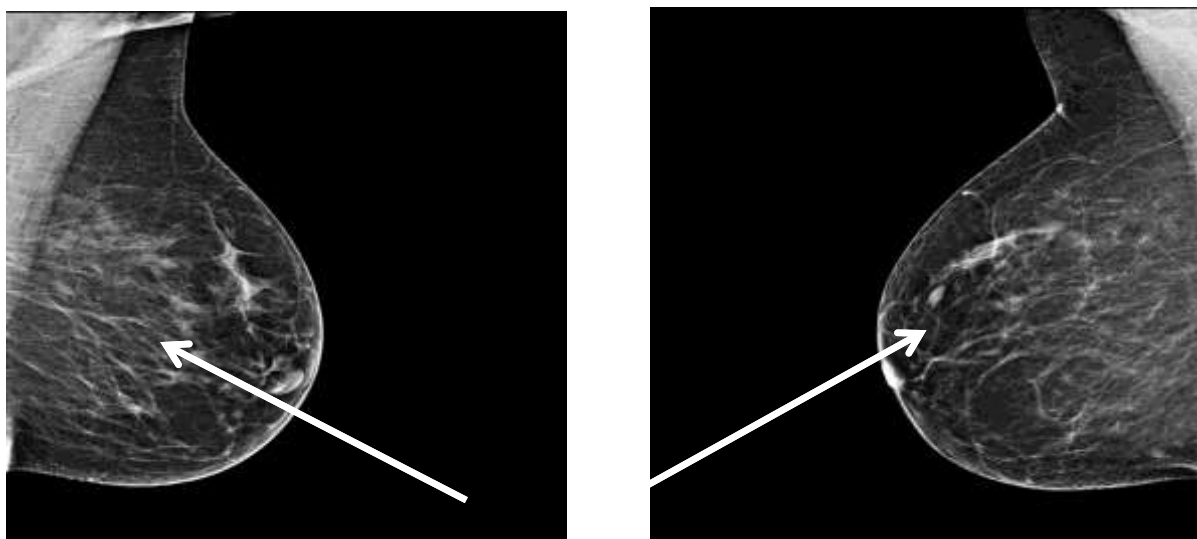


Рис.3 – Пацієнтка К., 48 р, СМА (стрілкою вказані кальцинати артерій молочної залози, що може вказувати на наявність склерозу інтрамамарних артерій)

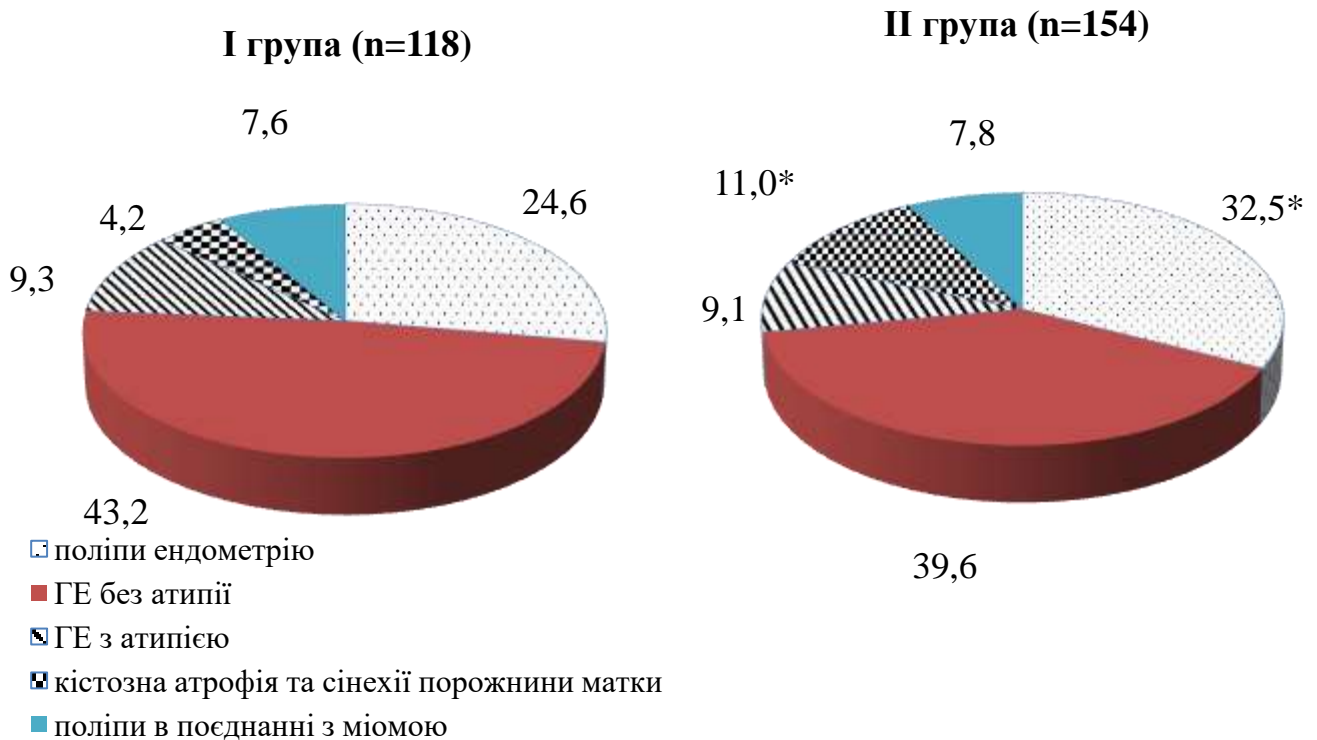
Під час проведення доплерографії судин голови та шиї у 88,0% пацієнток з наявністю СМА показник комплексу інтима-медіа залишався в межах норми.

Було відмічено підвищення рівнів показників загального холестерину, триглицеридів, холестерину (ЛПНЩ). Показники коагулограми знаходились в межах норми. Таким чином виявлення склерозу мамарних артерій при маммографії вважається додатковою неінвазивною діагностичною перевагою і дозволяє своєчасно виявляти групи ризику щодо існування або виникнення серцево-судинної патології в майбутньому.

В структурі ГПЕ у жінок I і II групи превалювала проста ГЕ без атипії та поліпи ендометрія. У жінок більш старшої вікової категорії також зустрічалася кістозна атрофія ендометрію та сінехії порожнини матки (рис.4).

Така висока частота гіперпроліферативних процесів ендометрію у жінок з наявністю КС може трактуватися як наслідок хронічної відносної недостатності статевих гормонів на тлі біологічного старіння організму жінки.

При більш детальному вивченні впливу терміну менопаузи на структуру патології ендометрію, було відмечено проградієнте зростання патології з терміном менопаузи.



Примітка. * - різниця вірогідна відносно пацієнток I групи ($p < 0,05$).

Рис. 4 - Структура патології ендометрія у жінок досліджуваних груп, %

При проведенні гістероскопії та пайпель біопсії досліджуваним жінкам, ключовою інформаційною складовою було гістологічне дослідження отриманого матеріалу. За результатами гістологічного дослідження ендометрія визначили більшу частоту гіперпроліферативних захворювань у жінок пізньої вікової категорії при аналогічній УЗ-картині ендометрія в порівнянні з жінками молодшого віку. При цьому у пацієнток при наявності КС незалежно від віку частіше зустрічалися патологічні стани ендометрія, що може бути пов'язано з гормональним дисбалансом і запальними процесами та тривалим хронічним стресом. Так, гіперпроліферативні процеси слизової оболонки матки згідно результатів гістологічного дослідження ендометрія діагностовано у 297 (84,6%) жінок досліджуваних груп. Слід відмітити, що майже у 234 (66,7%) жінок з ГПЕ мали асимптомний перебіг. При цьому, із 6 випадків аденокарциноми ендометрію, що була гістологічно підтверджена, у 3 випадках показаннями до проведення гістерорезектоскопії були тільки УЗ-критерії вираженої гіперпроліферації в ендометрії, а саме збільшення товщини ендометрію, підвищення ехопровідності і відсутність чіткого розмежування між міометрієм і ендометрієм.

Окрім тривалості менопаузи нами також було відмечено кореляційний негативний вплив надмірної ваги та ІМТ на розвиток ГПЕ ($r=0,89$). Отримані дані продемонстрували, що у жінок з надмірною вагою в структурі ендометрію частіше зустрічалися ГПЕ незалежно від наявності КС, а у пацієнток з КС цей показник

зустрічався в тричі частіше, що було достовірно вище ніж у жінок з нормальною вагою. Так, у жінок з ожирінням відсоток атипової гіперплазії (65,9%) був достовірно вищим, ніж у жінок з нормальною масою тіла (28,6%). У молодих жінок з надмірною вагою відсоток атипової гіперплазії склав 57,9%, в той час як при ІМТ<30 – 16,7%. У жінок менопаузального віку з ІМТ>30 відсоток атипової гіперплазії 68,2%, в той час як при ІМТ<30 – 33,3%. У жінок менопаузального віку з ІМТ>30 відсоток атипової гіперплазії 64,9%, в той час як у молодих жінок з ІМТ>30 – 48%.

Аналіз доплерометричних показників у жінок з патологією ендометрія показав, що мінімальний кровоток був виявлений у 92 (91,1%) пацієнток з наявністю ПЕ, що більше в порівнянні з жінками з наявністю ГЕ без атипії та атипією, та пацієнтками з міомою матки відповідно 16 (14,5%) та 6 (12,0%) та 7 (31,8, $p_{1-2,1-3,1-4,2-4,3-4}<0,05$). Помірний та виражений кровоток у пацієнток з наявністю ГЕ виявлявся частіше ніж у пацієнток з ПЕ - 6 (5,9%) випадках (таблиця 2), у пацієнток з ГЕ без атипії помірний кровоток виявлено у 89 (80,9%) та при наявності атипії 20 (80,05%, $p_{1-2, 1-3}<0,05$). Виражений кровоток виявлено лише у пацієнток з ГЕ, відповідно 4,5 та 8,0%. Слід зазначити що у пацієнток з кістозною атрофією та синехіями порожнини матки локуси енергетичного доплера були відсутні, що свідчить про відсутність васкуляризації ендометрія при наявності атрофії. Також у пацієнток з ПЕ кровоток не відмічався у 3 (2,9%) випадків, та у 1 (4,5%) випадку пацієнток з наявністю міоми матки.

Проведений аналіз ультразвукових діагностичних методик ендометрія та диференційний аналіз інформативності УЗД МЗ та комбінації його з мамографією. Доведено, що більш інформативним в діагностиці патології молочної залози є комбінація УЗД та мамографії, що в 2,3 рази перевищує діагностичну ефективність при лише мамографії. Специфічність даного методу склала 62%, що в 5 разів перевищує відповідний показник лише при використанні УЗД. Застосування 3D-комбінації в поєднанні з обчисленням тривимірних індексів і об'єму ендометрія підвищують діагностичну ефективність трансвагінального сканування в порівнянні зі звичайним двовимірним режимом в 6,92 рази.

З метою прогнозування імовірності розвитку раннього клімаксу на тлі біологічного старіння організму жінки розроблено алгоритм та створено математичну модель прогнозу. Методом покрокового дискримінантного аналізу визначено 12 із 145 чинників, що найбільшою мірою впливали на виникнення даної патології. Визначали величини двох дискримінантних функцій (f_1 і f_2), перша з яких виявляла вірогідність виникнення РК, друга - заперечувала подібну можливість. Тому при $f_1 > f_2$ прогнозували з різним ступенем вірогідності можливість виникнення РК, при $f_2 > f_1$ - відкидали подібну можливість. Рівень вірогідності (F_1) параметра, що прогнозувався, обчислювали за формулою:

$$F_1 = \frac{1}{e^{K_1} + e^{K_2}}$$

де K_1 - різниця між меншою і більшою величинами дискримінантних функцій, $K_2 = 0$. За величиною F_1 розраховували ступінь імовірності прогнозу: при $F_1 > 0,75$ імовірність виникнення патології вважали високою, при $F_1 = 0,6-0,75$ - середньою, а при $F_1 < 0,6$ - низькою.

Саме метод багатофакторного математичного аналізу з урахуванням усіх найбільш інформативних факторів та варіантів їх вираженості дав можливість створення даної прогностичної моделі. Серед факторів найбільш впливовими на розвиток РК виявилися: X_1 - Настання менопаузи у найближчих родичок; X_2 - Паління; X_3 - Штучні аборти; X_4 - Наявність екстрагенітальної патології; X_5 - Наявність стресових ситуацій в побуту, на роботі; X_6 - Хірургічні втручання на матці та додатках; X_7 - Неадекватні фізичні та розумові навантаження; X_8 - Ожиріння; X_9 - Концентрація рівня естрадіолу в сироватці крові; X_{10} - Концентрація ФСГ в сироватці крові; X_{11} - Концентрація АМГ в сироватці крові та X_{12} - Застосування ДРТ, а саме ЕКЗ. З подальшою їх індексацією: X_1 (своєчасна - 1, пізня - 2, рання -3); X_2 (не палить - 0, палить - 1); X_3 (не було - 0, 1-3 аборти - 1, більше 3 -2); X_4 (немає - 0, патологія дихальної системи - 1, патологія нирок та сечовидільної системи -2, серцево-судинні захворювання -3, захворювання нервової системи - 4, аутоімунні захворювання - 5, остеохондроз шийно-грудного відділу хребта - 5, декілька захворювань); X_5 (відсутні - 0, присутні - 1); X_6 (не було - 0, були - 1); X_7 (відсутні - 0, наявні - 1); X_8 (немає - 0, є ожиріння - 1); X_9 (норма - 1, вище норми - 2, нижче норми - 3); X_{10} (норма - 1, нижче норми - 2, вище норми - 3); X_{11} (норма - 1, вище норми - 2, нижче норми - 3) та X_{12} .

Дискримінантні функції з прогнозу раннього клімаксу на тлі біологічного старіння жінки мали наступний вигляд:

$$f_1 = -19,8 + 2,1 \cdot X_1 + 3,5 \cdot X_2 + 2,4 \cdot X_3 + 1,4 \cdot X_4 - 7,5 \cdot X_5 + 2,7 \cdot X_6 + 3,5 \cdot X_7 - 2,9 \cdot X_8 + 1,3 \cdot X_9 + 2,6 \cdot X_{10} + 4,4 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12};$$

$$f_2 = -18,3 + 1,3 \cdot X_1 + 2,9 \cdot X_2 + 1,2 \cdot X_3 + 2,1 \cdot X_4 + 5,6 \cdot X_5 + 0,3 \cdot X_6 + 0,8 \cdot X_7 + 1,1 \cdot X_8 + 5,5 \cdot X_9 + 3,1 \cdot X_{10} - 7,1 \cdot X_{11} + 0,5 \cdot X_{12}.$$

Визначені фактори ризику розвитку раннього клімаксу на тлі біологічного старіння організму жінки та розроблений алгоритм і математична модель з прогнозування виникнення даної патології мають високу чутливість та інформативність, що дає можливість виділити групи ризику пацієнток репродуктивного віку щодо виникнення даної патології у них з метою своєчасної профілактики та призначення індивідуальних схем лікування.

Виходячи із виявлених особливостей перебігу КС у жінок в перименопаузі, з урахування морфо-функціонального стану ендометрія, молочної залози та наявності СС ризиків розроблено та апробовано диференційоване лікування КС.

Базисна терапія (БТ) включала визначені існуючими нормативними документами для лікування КС препарати естроген-рецептор моделюючої дії, зокрема екстракт циміцифуги, комбінований естроген-гестагенний препарат, що містить 1-2 мг 17β естрадіолу та 10 мг дідрогестерону. Жінкам при наявності високих ризиків, призначався трансдермальний гель 17β естрадіол в поєднанні з мікронізованим прогестероном 200 мг внутрішньо. Жінкам в пери- та ранньому постменопаузальному періоді з наявністю гіперпроліферативних процесів в ендометрії після лікування застосувалась внутрішньо маткова система з левоноргестрелом в поєднанні з трансдермальним гелем 17β естрадіолу. Враховуючи виявлені особливості клінічного перебігу та вираженість стресорного напруження вважали за доцільним доповнити БТ засобами, що направлені на стабілізацію психоемоційного стану пацієнток.

Пацієнтки з кожної групи були розподілені на підгрупи відповідно до ступеня важкості КС та лікувальних схем, що призначалися.

Жінкам основної групи призначався вдосконалений комплекс на тлі БТ, жінки групи порівняння одержували тільки БТ. В результаті проведених досліджень підтверджена висока ефективність БТ в лікуванні клімактеричного синдрому (таблиця 2).

Таблиця 2 – Динаміка клінічних проявів КС за даними ІПП та СП у обстежених жінок при застосуванні різних методів лікування

Термін обстеження	Групи жінок	
	Основна (удосконалений комплекс)	Порівняння (базисна терапія)
До лікування		
ІПП	189,63	184,61
Через 3 місяць		
ІПП ₁	147,71	174,23
СП ₁	41,92	10,38
К ₁	0,42	
Через 6 місяців		
ІПП ₂	121,32	169,14
СП ₂	26,39	5,09
К ₂	4,03	
Через 12 місяців		
ІПП ₂	101,01	153,21
СП ₂	20,31	15,93
К ₂	1,27	
Загальний К	1,43	

При оцінці клінічної ефективності методів лікування за ІПП та СП ми порівнювали застосування базисної та вдосконаленої базисної терапії з застосуванням психопрофілактичних і нейротропних засобів. Отримані результати свідчать про те (табл.2, рис.5), що найбільш виражений темп зворотнього розвитку симптомів КС (за показниками ІПП та СП) спостерігався при застосуванні вдосконаленої комплексної терапії, відповідно СП (в основній групі) через 12 місяців лікування становив 16,21, а в групі жінок, які приймали лише базисну терапію 27,44. При цьому слід відмітити, що пацієнтки які приймали негормональний комплекс СП становив 2,84. В той же час застосування комплексної терапії виявило і більш швидкий темп редукції патологічної симптоматики КС, що надзвичайно важливо для жінок з проявами психопатологічної дезадаптації.

В той же час застосування комплексної терапії забезпечує більш швидкий темп редукції патологічної симптоматики КС що надзвичайно важливо для жінок з проявами психопатологічної дезадаптації.

Також на позитивний вплив запропонованих лікувальних комплексів вказують і показники згідно шкали здоров'я SF-36, що клінічно проявлялося в зниженні

фізичних обмежень життєдіяльності пацієнток, покращенні емоційного стану і збільшенні фізичної активності, покращенні психічного здоров'я, життєдіяльності, соціальної активності та загального сприйняття здоров'я. Це дозволяє зробити висновок, що застосування розроблених комплексів лікування проявів КС за рахунок усунення клімактеричних розладів значно покращує якість життя жінок.

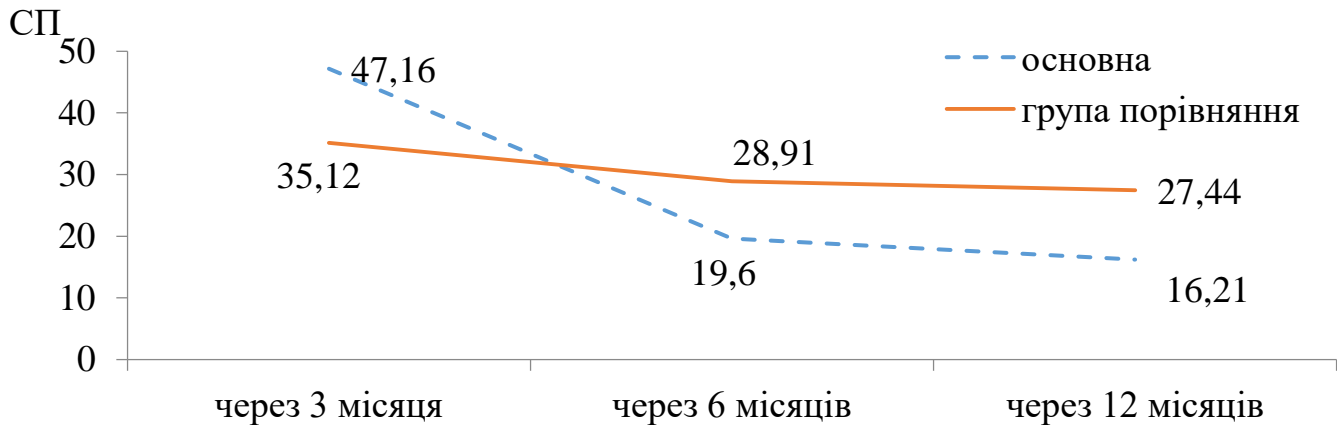


Рисунок 5 – Динаміка показника СП у жінок досліджуваних груп при застосуванні різних методик лікування

Застосування комплексної терапії виявило також більш суттєве зниження вираженості масталгії як відносно показника обраних дескрипторів, так і показника Рангового індексу болі.

Слід відмітити що застосування МГТ в даному комплексному лікуванні не спричинило негативного впливу на сонографічні та показники мамографічної щільності МЗ та на товщину ендометрія.

Введення внутрішньо маткової система з левоноргестрелом в поєднанні с трансдермальним естрадіолом показало не тільки високу ефективність запропонованого лікування а й профілактичний вплив на розвиток гіперпроліферативних процесів ендометрія.

Доведена за підсумками статичного аналізу результатів апробації ефективність вдосконалених методів профілактики та терапії дозволила сформулювати схему вибору пріоритетних методів лікування КС в залежності від ступеня його проявів та наявності супутньої патології та урахуванням онкологічних та серцево-судинних ризиків.

ВИСНОВКИ

1. Актуальність проблеми виникнення клімактеричного синдрому (КС) у жінок не втрачає свого значення перш за все за рахунок високої частоти зустрічаємості (від 40 до 80%) та значним негативним впливом на якість життя сучасної жінки. На сьогоднішній день це особливо важливо в зв'язку з неухильним зростанням професійної та соціальної активності жінок в віці перименопаузального переходу (40-50 років), який є досить складним та недостатньо вивченим.

2. На основі даних проспективного лонгітудинального дослідження протягом 10 років встановлено, що ранній перименопаузальний період

характеризується появою клінічних проявів КС у 30,6% жінок, а в пізній період – 62,9%. При відсутності лікування протягом 10 років спостерігається формування гіпертонічної хвороби (36.7%), тяжкої клінічної депресії (29.3%), тяжких форм генітоурінарного менопаузального синдрому – 42,7%.

3. Перебіг перехідного періоду та подальший стан здоров'я у обстежених жінок залежить від віку настання та тривалості менопаузи, способу життя, відношення до свого здоров'я, поінформованості щодо питань менопаузи та застосування різних методів профілактики та лікування клімактеричних розладів і характеризується широким спектром патологічних симптомів та синдромів притаманних віковим змінам в репродуктивній системі.

4. Поінформованість жіночого населення щодо: питань менопаузи становить 80,1%, загальних ризиків для здоров'я в цілому - 53,2%, онкологічних ризиків стосовно раку молочної залози – 33,2%, раку ендометрія – 25,5%, ризику розвитку серцево-судинної патології – 19,1%. Найбільш розповсюдженим джерелом інформованості жіночого населення України щодо питань менопаузи є Інтернет та соцмережі (78,7%), на відміну від показника 10 річної давнини (17,8%). Обізнаність та поінформованість лікарів-гінекологів щодо перименопаузальних розладів та ризиків для здоров'я з ними пов'язаних, на відміну від лікарів інших спеціальностей становить 92,7% проти 54,6%. Обізнаність лікарів-гінекологів щодо онко- та кардіоваскулярних ризиків в перименопаузі складає відповідно 89,6% та 73,9% на відміну від лікарів інших спеціальностей (41,3% та 31,9%). Призначення лікарями гінекологами додаткових методів діагностики (маммографії (72.3%), УЗД органів малого тазу (85,7%), та скерування до кардіолога (28,7%)) має недостатню ефективність, адже майже 27,3% жінок не виконують додаткових методів обстеження. Поінформованість лікарів гінекологів відносно важливості раннього початку застосування як профілактичних так і лікувальних заходів (час терапевтичного вікна) складала 45,6% , лікарів інших спеціальностей – 23,7%.

5. Клінічні прояви перебігу КС залежать від віку та тривалості менопаузи, екстрагенітальної патології та застосування методів профілактики і лікування передчасного старіння. При виникненні КС в більш молодому віці характерна виражена маніфестація нейро-вегетативних та психоемоційних розладів з десинхронізацією регуляції центральної нервової системи. Поглиблений аналіз перебігу клімактеричного синдрому протягом 10 років спостереження показав, що тяжкий ступінь клімактеричного синдрому було діагностовано у 26,6 % пацієток, а вже по закінченню терміну спостереження майже у кожній другій жінки (46,2 %).

6. Характерною ознакою перименопаузи суттєве зниження АМГ та дисбаланс статевих стероїдних гормонів (естрадіолу, прогестерону і тестостерону) на тлі загального їх зниження і підвищення рівня гонадотропних (ФСГ, ЛГ) та інших гіпофізарних гормонів (пролактину, ТТГ). Ці гормональні зміни поглиблюються по мірі збільшення тривалості постменопаузального періоду і обумовлюють розвиток метаболічних і трофічних порушень при різних клінічних проявах клімактеричного синдрому.

7. При ранньому перименопаузальному періоді простежуються фазні зміни в показниках, що характеризують наявність хронічного стресу: на тлі зменшення рівня АКТГ підвищується рівень кортизолу. Із збільшенням тривалості

менопаузального періоду з'являються ознаки дистресу у вигляді зниженої самооцінки, підвищеної тривожності, зниження ступеня психологічної адаптації.

8. Встановлено, що частота дифузних дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок у жінок більш старшого віку становить 44,8% проти 27,8% у молодших жінок ($p < 0,05$). Вузлові утворення у жінок в перименопаузальному періоді зустрічаються з однаковою частотою і коливаються від 19,9% до 21,4% випадків. Найбільш виражені зміни в морфо-функціональному стані молочної залози спостерігаються у жінок з більшою тривалістю менопаузи, надлишковою масою тіла, обтяженою спадковістю та більш вираженим ступенем тяжкості КС ($r = -0,89$) в порівнянні з більш молодими пацієнтками ($r = -0,64$) що свідчить про більш тривалий вплив гормональних порушень. У 72 (25,7%) жінок з позитивним сімейним анамнезом при більш детальному обстеженні виявлено позитивний результат генів BRCA1/2, що потребує більш детального спостереження та більш частого проведення УЗД та маммографії.

9. При аналізі даних маммографії у 3,7% жінок віком 40-45 років та у 8,4% жінок II групи було виявлено склероз інтрамаммарних артерій, з відповідними негативними змінами в показниках ліпідограма (більш ніж у 50,3% жінок молодшої вікової групи та у 67,3% пацієнток старшого віку). При проведенні доплерографії патологічні зміни судин виявлені лише у 3,7% жінок до 45 років, та у 8,4% жінок більш старшої групи. Виявлення склерозу мамарних артерій, що є ранньою ознакою розвитку атеросклерозу, є додатковою перевагою скринінгової маммографії, і дозволяє виділити певний контингент жінок, що становлять групу ризику щодо раннього розвитку серцево-судинної патології і потребують більш уважного та тривалого кардіологічного спостереження.

10. Вираженість гормонообумовлених змін ендометрія, як органу-мішені статевих стероїдних гормонів, залежить від тривалості менопаузи та віку пацієнтки і потребує застосування більш сучасних як інвазивних, так і неінвазивних методів діагностики з метою запобігання розвитку онкологічних процесів. Визначення в ході 3D-реконструкції з визначенням особливостей його структури, а також врахування тривимірних індексів і об'єму ендометрія, забезпечує високу позитивну (0,95) та негативну (0,79) прогностичну цінність в діагностиці патології ендометрія. Застосування 3D-комбінації в поєднанні з обчисленням тривимірних індексів і об'єму ендометрія підвищують діагностичну ефективність трансвагінального сканування в порівнянні зі звичайним двовимірним режимом в 6,92 рази.

11. Порівняльний аналіз діагностичних методів дослідження молочної залози показав, що використання комбінації УЗД та маммографії більш інформативне в діагностиці доброякісної патології молочної залози та в 2,3 рази перевищує діагностичну ефективність при УЗД. Специфічність даного методу склала 62%, що в 5 разів перевищує відповідний показник лише при використанні УЗД. Комбінація діагностичних методів діагностики доброякісної патології МЗ чутливіша на 9% в порівнянні лише з УЗД та відповідно становила 90% та 81%.

12. Встановлено, що ступінь вираженості генітоуринарного менопаузального синдрому та трофічних змін напряму залежить від віку настання та тривалості менопаузи, ступеня вираженості гіпоестрогенії, та ступеню

вираженості КС і потребує активного виявлення при консультуванні зі сторони лікаря. Адже майже 301 (73,7%) жінок з проявами ГУМС середнього та важкого ступеня (відповідно $9,5 \pm 1,2$ та $17,8 \pm 1,1$ бали) самостійно не скаржаться на його клінічні прояви, незважаючи на виражені клінічні прояви при подальшому обстеженні. Частота виявлення вульвовагінальної атрофії у жінок віком 40-45 років становила 23,8%, а у жінок 45-51 років – 52,6%, при цьому вираженість симптомів зростала в залежності від ступеню тяжкості клімактеричного синдрому ($p < 0,05$), що є свідченням гормонального дисбалансу та впливу гіпоестрогенії на органи-мішені, які потребують гормональної корекції вже в перименопаузальному періоді.

13. Розроблений алгоритм та математична модель прогнозування та профілактики ранніх перименопаузальних порушень з урахуванням показників репродуктивного та біологічного віку є високоінформативними і дають можливість формувати групи ризику розвитку захворювань з урахуванням ступеня імовірності їх виникнення для своєчасного проведення індивідуалізованих профілактичних заходів.

14. Запропонований диференційований підхід з використанням патогенетично обґрунтованих комплексів лікування як препаратів МГТ, так і лікарських засобів негормональної дії забезпечує усунення істотних порушень з досягненням стійкого терапевтичного ефекту в лікуванні клімактеричного синдрому, трофічних та метаболічних менопаузальних розладів, про що свідчило вірогідне зниження питомої ваги жінок з тяжким ступенем клімактеричного синдрому, та клінічна ефективність у 78,3% пацієнток вже після 3-х місячного курсу лікування. Визначені фактори ризику виникнення ускладнень менопаузальної гормональною терапії дають можливість розробити індивідуальні схеми лікування та профілактики клімактеричних зрушень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Створені моделі прогнозування виникнення ранніх перименопаузальних порушень дають можливість вчасно формувати групи ризику жінок щодо виникнення раннього клімаксу та проводити індивідуалізовані профілактичні заходи, розроблені з урахуванням особливостей механізмів їх виникнення.

Фактори ризику виникнення раннього клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі:

- раннє настання менопаузи у найближчих родичок;
- тютюнопаління;
- більше трьох штучних абортів в анамнезі
- наявність екстрагенітальної патології;
- наявність стресових ситуацій в побуті, на роботі;
- хірургічні втручання на матці та додатках;
- неадекватні фізичні та розумові навантаження;
- ожиріння;
- концентрація рівня естрадіолу в сироватці крові нижче норми;
- концентрація ФСГ в сироватці крові вище норми;
- концентрація АМГ в сироватці крові нижче норми

- застосування ДРТ, а саме ЕКЗ.

2. Для своєчасної діагностики перименопаузальних розладів для оцінки ризику виникнення ускладнень рекомендовано:

- визначення рівнів гонадотропних (ФСГ, ЛГ, Пролактин, ТТГ, АКТГ) статевих гормонів (Естрадіолу, Прогестерону) та АМГ для прогнозування настання менопаузи та встановлення фази перименопаузального періоду.

- щодо морфо-функціонального стану молочної залози - використання комбінації УЗД та мамографії, що в 2,3 рази перевищує діагностичну ефективність лише при УЗД.

- жінкам з наявністю ДЗМЗ (рис.6), позитивним сімейним анамнезом щодо виявлення генів BRCA1/2, потрібно детальне спостереження та більш раннє проведення сучасних методів діагностики, а саме експертного УЗД та мамографії з томосинтезом.

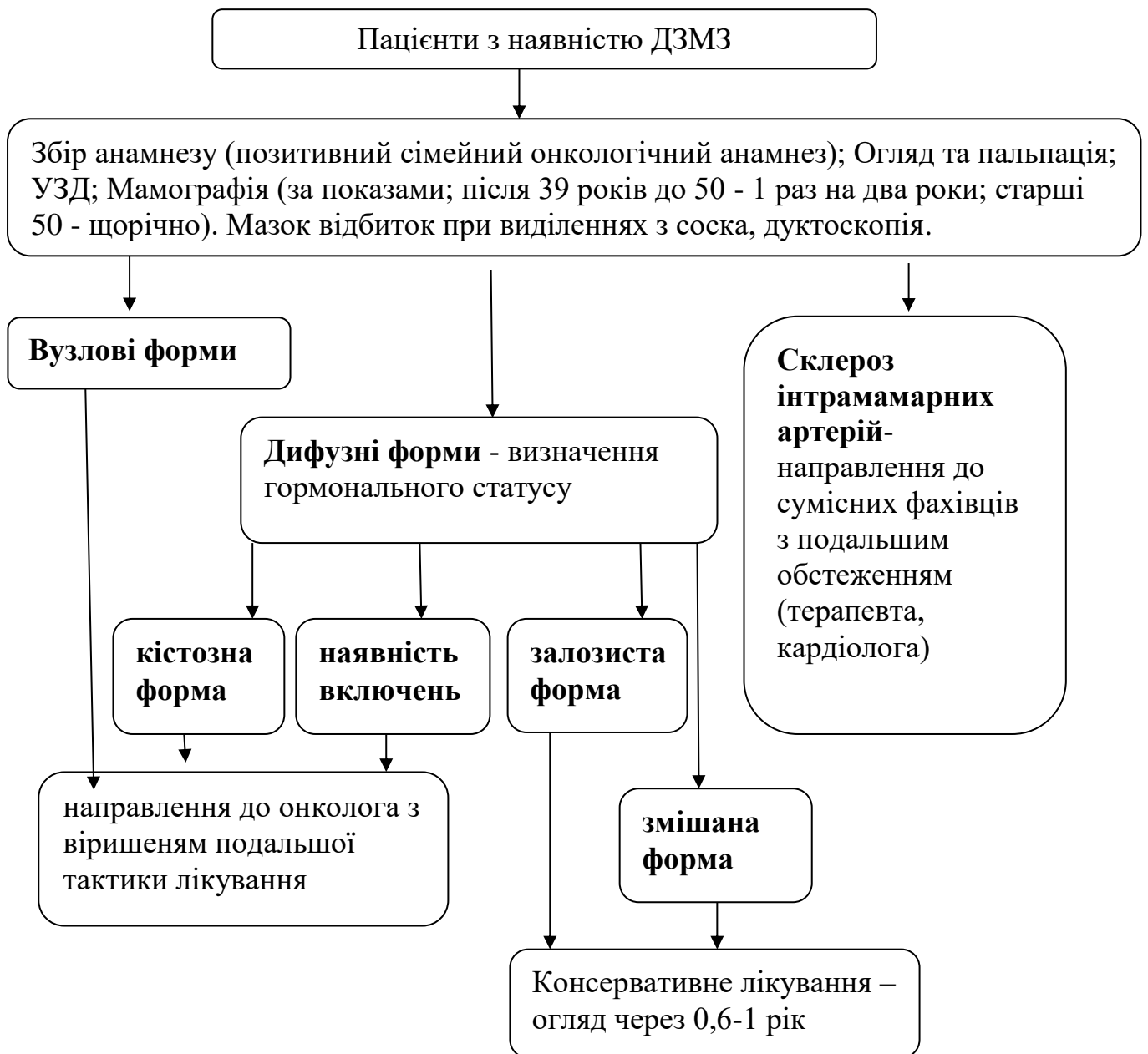


Рис. 6 – Алгоритм ведення пацієток при наявності ДЗМЗ в перименопаузі

- щодо вивчення стану ендометрія - проведення УЗД в режимі 3D-комбінації з визначенням особливостей структури ендометрія, а також врахування тривимірних індексів і об'єму ендометрія, що підвищують діагностичну ефективність трансвагінального сканування в порівнянні зі звичайним двовимірним режимом в 6,92 рази.

- для більш раннього виявлення проявів ГУМС рекомендовано активне лікарське опитування на прийомі відносно складових вульвовагінальної атрофії (диспареунія, сухість, подразнення, свербіж, печія, сексуальні розлади, нетримання сечі) використання спеціальних анкет-опитувальників, а саме календарів частоти сечовипускання. При об'єктивному огляді рекомендовано використання шкали Барлоу, індексу вагінального здоров'я та індексу вульварного здоров'я (Palacios S).

3. Використання запропонованих комплексів лікування з застосуванням як препаратів менопаузальної гормональної терапії (МГТ), так і патогенетично обґрунтованих медикаментів негормональної дії, дає можливість диференційованого підходу до лікування перименопаузальних порушень у жінок з урахуванням екологічних та серцево-судинних ризиків, екстрагенітальної патології, фази клімактеричного періоду та особливостей його перебігу (таблиця 3).

- жінкам в перименопаузі з клімактеричним синдромом легкого ступеня тяжкості рекомендовано поряд з психологічною підтримкою як лікарів, так і родичів, дотримання режиму сну, запропонованого режиму харчування та фізичних навантажень застосування екстракту циміцифуги яка забезпечує не тільки естроген-рецептор-модулюючий ефект, а й корекцію вмісту статевих стероїдних та гонадотропних гормонів, і, відповідно призводить до позитивного клінічного результату в лікуванні КС.

- жінкам в перименопаузі з клімактеричним синдромом середнього та важкого ступеня зі збереженим менструальним циклом, комбінований естроген-гестагенний препарат, що містить 1-2 мг 17β естрадіолу та селективний гестаген (10 мг дідрогестерону) – похідне натурального прогестерону. Рекомендовано починати з мінімальної ефективної дози 17β естрадіолу (1 мг) з подальшою оцінкою ефективності.

- жінкам з патологією кишково-шлункового тракту та гепатобіліарної системи, підвищеними серцево-судинними ризиками, метаболічним синдромом, ожирінням рекомендовано застосування трансдермальних форм естрогенів починаючи з мінімально ефективною дозою 1,75 мг безперервно в поєднанні з внутрішнім застосуванням мікронізованого прогестерону в дозі 200 мг з 14 по 28 день циклу в циклічному режимі.

- жінкам в перименопаузі з наявністю клімактеричного синдрому важкого ступеня і гіперпроліферативної патології ендометрія після патогенетичного лікування для профілактики виникнення рецидивів рекомендовано застосування внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом в поєднанні з трансдермальним гелем 17β естрадіолу.

Таблиця 3 – Диференційоване пріоритетне застосування різних методів лікування КС в перименопаузі в залежності від тяжкості КС та наявності супутньої патології

Клініко-параклінічні особливості перебігу КС	Легкий ступінь КС	Середній та тяжкий перебіг КС
жінки без екстрагенітальної патології	фітоестрогени (екстракт циміцифуги)	застосування комбінованих естроген-гестагенних препаратів
жінки з патологією кишково-шлункового тракту та гепатобіліарної системи, підвищеними ризиками, метаболічним синдромом, ожирінням	фітоестрогени (екстракт циміцифуги)	трансдермальні форми естрогенів в поєднанні з мікронизованим прогестероном
жінки з рецидивуючою гіперпроліферативною патологією ендометрія	фітоестрогени (екстракт циміцифуги)	внутрішньоматкова система з левоноргестрелом в поєднанні з трансдермальним гелем 17 β естрадіолу
жінки з доброякісною патологією МЗ	фітоестрогени (екстракт циміцифуги)	застосування комбінованих естроген-гестагенних препаратів чи трансдермальні форми естрогенів в поєднанні з прогестероном
жінки з абсолютними проти показами до застосування МГТ	фітоестрогени (екстракт циміцифуги)	фітоестрогени (екстракт циміцифуги)

- поряд з основним патогенетичним лікуванням для стабілізації психоемоційної сфери та підвищення мнестичних та когнітивних функцій рекомендовано застосування фенібуту по 1 таблетці 3 рази на день протягом 1,5 місяців та препаратів Магнію в поєднанні з вітаміном В6 по 1 табл. 3 рази на день на протязі 1,5 міс

4. Жінкам з тяжкими проявами клімактеричного синдрому і наявністю імплантів в молочних залозах рекомендовано застосування менопаузальної гормональної терапії у відповідних режимах та дозуваннях з щорічним монітуванням стану молочної залози.

5. Ефективність запропонованих комплексів забезпечує зниження частоти та ступеня вираженості, як ранніх, так і пізніх клімактеричних ускладнень, у тому числі й у пацієток із наявністю протипоказань до застосування МГТ.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Татарчук ТФ, Ефименко ОА. Лечение циклической мастодинии у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией. *Здоровье женщины*. 2007; 3(31):87-90. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).
2. Татарчук ТФ, Ефименко ОА. Современный взгляд на заместительную гормонотерапию: дискуссия продолжается. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2007; 4 (33): 36-7. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).
3. Татарчук ТФ, Єфіменко ОО. Негормональна терапія перименопаузальних розладів. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2008;2(36):127-30. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).
4. Татарчук ТФ, Єфіменко ОО, Тутченко ТМ. Альтернативні шляхи корекції психоемоційних порушень у період перименопаузи. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2008;4(38):149-54. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).
5. Єфіменко ОО. Особливості перебігу бактеріальних вагінозів у жінок в період менопаузи. *Здоровье женщины*. 2008;4 (36):108-10.
6. Татарчук ТФ, Ефименко ОА, Самосийная ОА. Фитоэстрогены в лечении ранних перименопаузальных нарушений. *Здоровье женщины*. 2008;2(34):106-9. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).
7. Татарчук ТФ, Єфіменко ОО, Мигайчук М. Особливості перебігу перименопаузи в жінок на тлі психоемоційної дезадаптації. *Здоровье женщины*. 2009;6 (42):132-6. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).
8. Татарчук ТФ, Ефименко ОА, Васильченко ЛА, Яроцкая НВ. Энзимотерапия в лечении циклической мастодинии у женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез. *Здоровье женщины*. 2010; 5(51):58-61. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).
9. Татарчук ТФ, Єфіменко ОО, Мигайчук МВ, Касьянчук НЮ. Вплив надлишкової маси тіла на розвиток гіперпластичних процесів ендометрія в жінок пізнього репродуктивного віку. *Здоровье женщины*. 2010; 10 (56): 127-29. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).
10. Татарчук ТФ, Єфіменко ОО, Мігайчук МВ. Комплексна терапія гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. *Ліки України плюс*. 2010; 3(12): 32-5. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).
11. Татарчук ТФ, Ефименко ОА. Современный взгляд на заместительную гормональную терапию. *Репродуктивная эндокринология*. 2012;2(4):34-9. (Здобувачем проведено огляд новітніх праць, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

12. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ, Ефименко ОА. Фитотерапия ранних перименопаузальных расстройств. Репродуктивная эндокринология. 2012;3(5):41-5. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

13. Татарчук ТФ, Єфіменко ОО, Дубовка КМ. Проблема клімактерію у практиці сімейного лікаря. Репродуктивная эндокринология. 2012;4(6):22-31. (Здобувачем проведено узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

14. Татарчук ТФ, Ефименко ОА. К вопросу о профилактике патологии молочных желез. Репродуктивная эндокринология. 2012; 6 (8): 10-8. (Здобувачем проведено узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

15. Татарчук ТФ, Ефименко ОА. Гормональные и негормональные аспекты дисгормональных заболеваний молочных желез. Здоровье женщины. 2012;7(73):34-6. (Здобувачем проведено огляд літературних джерел, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

16. Татарчук ТФ, Исламова АО, Ефименко ОА. Менопауза: новый взгляд на старую проблему. Репродуктивная эндокринология. 2013; 1 (9): 7-13. (Здобувачем проведено огляд літературних джерел, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

17. Татарчук ТФ, Шевчук ТВ, Ефименко ОА. Современный менеджмент аномальных маточных кровотечений. Репродуктивная эндокринология. 2013; 4 (12):18-30. (Здобувачем проведено узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

18. Татарчук ТФ, Ефименко ОА, Тутченко ТН. Роль гиперпролактинемии в патогенезе гиперплазии эндометрия. Нужна ли коррекция?. Здоровье женщины. 2013; 9 (85): 30-6. (Здобувачем проведено узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

19. Татарчук ТФ, Ефименко ОА, Исламова АО. К вопросу о лечении ранних климактерических расстройств у женщин позднего репродуктивного возраста. Репродуктивная эндокринология. 2014; 3 (17): 72-6. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

20. Татарчук ТФ, Ефименко ОО, Занько ОВ. Негормональна терапія клімактеричних розладів. Репродуктивна эндокринологія. 2016; 4(30):75-82. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

21. Ефименко ОА, Родионова ИА. Гемостаз и женские половые гормоны. Репродуктивная эндокринология. 2018;1(39):21-7. (Здобувачем проведено узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

22. Антипкін ЮГ, Татарчук ТФ, Єфіменко ОО. Що ми знаємо про жіночність майбутнього. Репродуктивна эндокринологія. 2018;2 (40). (Здобувачем проведено обробку даних, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

23. Ефименко ОА, Юзько АМ, Яроцкая НВ. Оксидативний стресс и репродуктивное здоровье. Репродуктивна эндокринологія. 2018;3 (41):66-70. (Здобувачем проведено обробку даних, огляд праць, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

24. Татарчук ТФ, Пирогова ВІ, Єфіменко ОО. Індивідуалізація підходів до ведення пацієток у період менопаузального переходу. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 3 (41):8-10. (Здобувачем проведено узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

25. Єфіменко ОО, Дейнюк КД. Вплив ожиріння на розвиток гіперплазії ендометрія в жінок різного віку. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 4 (42):28-34. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, підготовку до друку).

26. Єфіменко ОО, Ретунська ІМ, Зеленько ОС. Репродуктивні, клінічні та біологічні маркери пери менопаузи. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 6 (44):24-30 (Здобувачем проведено узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

27. Татарчук ТФ, Занько ЕВ, Щавинская МА, Ефименко ОА. Сравнительная характеристика информативности ультразвуковых методов в исследовании эндометрия в постменопаузе. Georgian Medical News. 2018; 10 (283):19-25. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

28. Tatarchuk TF, Yefimenko OO, Shkolnikov VS. Morphofunctional changes of the pelvic organs under conditions of stress urinary incontinence and experimental vaginal prolapse. Репродуктивна едокринологія. 2019; 45: 8-13. (Здобувачем зібрано та проаналізовано літературні дані, написано окремі розділи статті).

29. Вдовиченко ЮП, Єфіменко ОО, Педаченко НЮ, Яцина ОІ. Диференційовані підходи до лікування генітоуринарного синдрому в жінок у перименопаузі. Репродуктивна едокринологія. 2019; 2 (46): 8-18. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів та підготовку статті до друку)

30. Яцина ОІ, Єфіменко ОО. Роль і місце менопаузальної гормональної терапії у лікуванні симптомів нижніх сечовивідних шляхів у жінок віком понад 40 років. Здоров'є людини. 2019; 1 (68):46-53. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, аналіз, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

31. Єфіменко ОО. Прогнозування та профілактика виникнення ускладнень менопаузальної гормональної терапії. Вісник ВНМУ. 2019; 3.

32. Гурандо АВ, Єфіменко ОО, Ретунська ІМ. Склероз маммарних артерій у жінок в перименопаузі – як ранній маркер атеросклерозу. Репродуктивна едокринологія. 2019; 6: 66-69. (Здобувачем проведено обстеження пацієнтів, аналіз, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

33. Єфіменко ОО, Ретунська ІМ. Сучасна антимікробна терапія інфекційних ускладнень генітоуринарного синдрому у жінок в пери менопаузі. Репродуктивна едокринологія. 2019; 6: 43-45. (особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу).

34. Косей НВ, Занько ОВ, Регеда СІ, Єфіменко ОО. Місце ендокринно-обмінних порушень у генезі розвитку у патології ендометрія в жінок у клімактерії. Репродуктивна едокринологія. 2019; 49: 8-11. (особистий внесок здобувача: підготовка статті до друку).

35. Татарчук ТФ, Ефименко ОА. Оптимизация состояния вагинальной экосистемы у женщин в перименопаузе. Збірник наукових праць асоціації

акушерів-гінекологів України. 2008:705-9. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

36. Татарчук ТФ, Ефименко ОА. Принципи діагностики, профілактики та лікування клімактеричних розладів. Журнал української лікарської еліти. 2009;4(10):24-9. (Здобувачем проведено клінічне дослідження, огляд існуючих літературних джерел, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

37. Ефименко ОА. Ранняя диагностика и профилактика дисгормональных заболеваний молочной железы – основы предупреждения онкологической патологии. Педиатрия, акушерство и гинекология. 2010;1:82-3.

38. Ефименко ОА. Лидирующее онкозаболевание. Косметолог.2014; 1(63): 34-7. (Здобувачем огляд праць, узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

39. Татарчук ТФ, Ефименко ОА. Гиперпролактинемия как причина доброкачественных заболеваний молочной железы. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015; 5 (91). (Здобувачем проведено узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

40. Ефименко ОА. Коррекция дисгормональных нарушений при доброкачественных заболеваниях молочных желез. Медичні аспекти здоров'я жінки.2017; 4 (109):19-23.

41. Єфіменко ОО. Якість життя жінки у різні вікові періоди. Жіночий лікар.2018; 2 (76):37-41.

42. Єфіменко ОО, Михайленко ОЮ. Гіперпролактинемія: міждисциплінарний альянс. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018; 1(114):34-8. (Здобувачем проведено узагальнення результатів, підготовку статті до друку).

АНОТАЦІЯ

Єфіменко О.О. Профілактика, діагностика та лікування перименопаузальних розладів у жінок. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України», Київ, 2020.

У дисертації наведено нове вирішення наукової проблеми, що полягає в удосконаленні методів профілактики, діагностики та лікування перименопаузальних порушень з метою покращення якості життя жінок віком старше 40 років.

Визначено стан поінформованості лікарів гінекологів і лікарів інших спеціальностей (кардіологів, неврологів та лікарів сімейної медицини) та жінок України щодо переменопаузальних розладів та ризиків для здоров'я з ними пов'язаних.

Встановлена низка значущих медико-соціальних та психологічних чинників виникнення та перебігу клімактеричного синдрому, що було враховано при розробці математичної моделі прогнозування та профілактики передчасного виникнення КС.

Удосконалено методи діагностики стану молочних залоз та ендометрія, як найбільш вразливих в період перименопаузи органів-мешенів статевих стероїдних гормонів, що потерпають від вікових дисгормональних розладів.

Розроблені патогенетично обґрунтовані диференційовані комплекси лікування КС в залежності від ступеня тяжкості, наявності гінекологічної та екстрагенітальної патології, терміну менопаузи з урахуванням кардіоваскулярних та онкологічних ризиків, стосовно морфо-функціонального стану МЗ та ендометрія.

Ключові слова: перименопауза, менопаузальна гормональна терапія, клімактеричний синдром, профілактика, лікування, прогнозування, ендометрій, молочні залози.

АННОТАЦІЯ

Єфименко О.А. Профілактика, діагностика і лечение перименопаузальних порушень у жінок. – На правах рукописи.

Дисертація на соискание научної ступені доктора медичинських наук по спеціальності 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М.Лукияновой НАМН Украины», Киев, 2020.

В дисертації приведено нове рішення научної проблеми, заключаючися в удосконаленні методів профілактики, діагностики і лічення перименопаузальних порушень з метою удосконалення якості життя жінок старше 40 років в віці їх найбільш професійної і соціальної активності.

На основі даних лонгитудинального спостереження пацієнток в перименопаузальному періоді на протязі 10 років, виявлені основні фактори і предиктори раннього виникнення і особливостей розвитку і ступеня тяжкості клімактеричного синдрому. Виявлені дані гінекологічного і репродуктивного анамнезу, екстрагенітальної патології, особливості професійної і соціальної життя, психологічні особливості особистості, а також інформованості відносно перименопаузальних порушень і бажання жінки застосовувати сучасні методи лікування КС ще раз підтверджують висновок про необхідність ранньої і своєчасної корекції гормональних порушень для збереження здоров'я і якості життя в майбутньому.

Аналіз генетичних, соціальних і медико-біологічних факторів послужив основою для створення математичної моделі прогнозування виникнення різних клімактеричних порушень з урахуванням показників репродуктивного і біологічного віку.

Доказано необхідність раннього призначення менопаузальної гормональної терапії для корекції клімактеричних порушень з використанням можливостей «терапевтичного вікна», не тільки для лікування важкого КС, а і профілактики серцево-судинної патології, остеопорозу, важких психо-емоціональних порушень і депресивних станів.

Вивчення рівня інформованості жіночого населення України, а також лікарів гінекологів і інших спеціалістів (кардіологів, неврологів і сімейних лікарів) відносно перименопаузальних порушень і відповідно ризиків для здоров'я, пов'язані з цим періодом, ще раз підкріплює необхідність широкого обговорення питань менопаузи як серед населення, так і на спеціалізованих міждисциплінарних наукових форумах.

Исследование основных проявлений климактерического синдрома у женщин в перименопаузе таких как: тяжелые психо-эмоциональные, вегето-сосудистые нарушения, развитие генитоуринарного менопаузального синдрома, а также их взаимосвязь с гормональным статусом позволяет сделать вывод что развитие, течение и степень тяжести климактерического синдрома напрямую зависит от времени наступления менопаузы, ее длительности и применения профилактических и лечебных современных методов.

Разработаны индивидуально патогенетически обоснованные дифференцированные относительно выявленных нарушений лечебно-профилактические комплексы для пациенток в перименопаузе с обязательным учетом морфо-функционального состояния органов-мишеней половых стероидных гормонов молочных желез и эндометрия с целью лечения не только КС, но и профилактики гиперпролиферативных процессов и онкопатологии.

Ключевые слова: перименопауза, менопаузальная гормональная терапия, климактерический синдром, профилактика, лечение, прогнозирование, эндометрий, молочные железы.

SUMMARY

O. Yefimenko - Prevention, diagnosis and treatment of perimenopausal disorders in women. - Manuscript.

The thesis for obtaining the scientific degree Doctor of Medical Sciences in speciality 14.01.01 – Obstetrics and gynecology. – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. M. Lukianova of National Academy of Medical Sciences of Ukraine». - Kyiv, 2020.

The dissertation provides a new solution to a scientific problem, which consists in improving methods for the prevention, diagnosis and treatment of perimenopausal disorders in order to improve the quality of women's life over 40 at the age of their greatest professional and social activity.

Based on the data of longitudinal observation of patients in the perimenopausal period for 10 years, the main factors and predictors of early occurrence and developmental features and severity of menopause syndrome were identified. The revealed data of gynecological and reproductive history, extragenital pathology, features of professional and social life, psychological characteristics of the personality, as well as awareness of perimenopausal disorders and a woman's desire to use modern methods of treatment of climacteric syndrome once again confirm the conclusion about the need for early and timely correction of hormonal disorders to maintain health and quality of life in the future.

The analysis of genetic, social, and biomedical factors served as the basis for creating a mathematical model for predicting the occurrence of early menopausal disorders, taking into account indicators of reproductive and biological age.

The necessity of the early prescription of hormone replacement therapy for the correction of menopausal disorders using the capabilities of the "therapeutic window", not only for the treatment of severe menopausal syndrome, but also for the prevention of cardiovascular pathology, osteoporosis, severe psychoemotional disorders and depressive states is proved.

The study of the level of awareness of the female population of Ukraine, as well as gynecologists and other specialists (cardiologists, neurologists and family physicians) regarding perimenopausal disorders and, accordingly, health risks associated with this period, once again emphasizes the need for a wide discussion of menopause issues both among the population and at specialized interdisciplinary scientific forums.

A study of the main manifestations of climacteric syndrome, such as: severe psychoemotional, vegetative-vascular disorders, the development of genitourinary syndrome of menopause, as well as their connection to the hormonal status, allows us to conclude that the development, course and severity of menopause syndrome directly depends on the onset of menopause, its duration and prescription of preventive and therapeutic modern methods of treatment.

Individual, pathogenetically substantiated, differentiated with respect to the revealed violations, complexes of treatment and prophylactics for perimenopausal patients have been developed with mandatory consideration for the morphological and functional state of target organs of the sex steroid hormones, mammary glands and endometrium, with the aim of treating not only menopausal syndrome, but also preventing proliferative processes and oncopathology.

Key words: perimenopause, menopausal hormone therapy, menopause, prevention, treatment, prognosis, endometrium, mammary glands.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТГ	-	адренотропний гормон
АМГ	-	антимюлеров гормон
АМК	-	аномальні маткові кровотечі
БТ	-	базисна терапія
ВВА	-	вульвовагінальна атрофія
ВР	-	відносний ризик
ВШ	-	відношення шансів
ГЕ	-	гіперплазія ендометрія
ГПЕ	-	гіперпроліферативні процеси ендометрія
ГУМС	-	генітоуринарний менопаузальний синдром
ДЗМЗ	-	дисгормональні захворювання молочних залоз
ДІ	-	довірчий інтервал
ДОМ	-	дата останньої менструації
Е2	-	естрадіол
ЕКЗ	-	екстракорпоральне запліднення
ЗСА	-	загальна сонна артерія
ІВЗ	-	індекс вагінального здоров'я
ІК	-	індекс Купермана
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІПП	-	інтегральний показник патології
КІМ	-	комплекс інтимо-медіа
КС	-	кліматеричний синдром
ЛГ	-	лютеїнізуючий гормон

ЛМ	- лейоміома матки
ЛПВЩ	- ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	- ліпопротеїди низької щільності
МГТ	- менопаузальна гормональна терапія
МЗ	- молочна залоза
МЦ	- менструальний цикл
MRS	- менопаузальна рейтингова шкала
НВ	- нейровегетативних
ПЕ	- поліп ендометрія
ПМС	- передменструальний синдром
ПРЛ	- пролактин
РК	- ранній клімакс
СМА	- склероз мамарних артерій
СП	- ступінь покращення
ТЕ	- товщина ендометрія
ТТГ	- тиреотропний гормон
Т4	- тироксин
УЗД	- ультразвукова діагностика
ФСГ	- фолікулостимулючий гормон
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт