МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

АНТОНЮК ХРИСТИНА ВІКТОРІВНА

УДК 618.173-036.8-02:616.1/.7-036-08

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ У ЖІНОК З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА КОРЕКЦІЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів).

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор **Пирогова Віра Іванівна,** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти

Офіційні опоненти:
доктор медичних наук, професор **Суханова Ауріка Альбертівна**, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології
доктор медичних наук, професор **Єрмоленко Тетяна Олексіївна**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства і гінекології

Захист дисертації відбудеться «17» вересня 2021 р. о $14^{\underline{00}}$ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «13» серпня 2021 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02,
доктор медичних наук, професор О.А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми дослідження. Тенденція до збільшення тривалості життя спостерігається сьогодні в усьому світі (Воронцова А.В. і співавт., 2017; Дубосарська З.М., 2018; Татарчук Т.Ф. і співавт., 2018; Єфіменко О.О., 2019; Avis N.E. et al., 2015; De Villiers T.J. et al., 2016). Згідно з демографічними прогнозами, до 2030 року понад 1,2 мільярда жінок вступлять у період менопаузи (Гладун О.М. і співавт., 2019; Muka T. et al., 2016). За розрахунком експертів до 2025 року кожна друга жінка буде старше 45 років, а в Україні на даний час близько 28,0 % становлять жінки від 40 до 59 років (Держ. служба статистики України, 2021). Тривалість постменопаузи, тобто стан естрогенного дефіциту, складає більше третини всієї тривалості життя жінки, ускладнюється розвитком метаболічних і психоемоційних порушень, погіршенням здоров'я та якості життя (Вдовиченко Ю.П. і співавт., 2017; Балан В.Е., 2019; Єфіменко О.О., 2019; Augoulea A. et al., 2019; Cao Zh. et al., 2020; Dutton P., Rymer J., 2020). Саме тому актуальним напрямком сучасної медицини є вчасне виявлення передчасного старіння жінок і профілактика пізніх менопаузальних ускладнень (Сметник В.П., 2014; Хамошина М.Б. і співавт., 2015; Суханова А.А. і співавт., 2016). У перименопаузальному періоді погіршується перебіг екстрагенітальної патології, розвивається клімактеричний синдром з нейровегетативними, обмінно-ендокринними розладами, зростає ризик онкопатології, інвалідності, передчасної смерті (Lobo R.A. et al., 2014; Stachowiak G. et al., 2015).

Поширеність нестачі/дефіциту вітаміну D в Україні аналогічна процесам у різних регіонах світу, а групу особливого ризику D-дефіциту складають жінки старшого віку з екстрагенітальною патологією і надлишковою масою тіла (Поворознюк В.В. і співавт., 2016; Булавенко О.В. і співавт., 2018; Hypponen E., Power C., 2010; Kim S.H. et al., 2018; Pankiv I.V., 2018; Wei Z.N., Kuang J.G., 2018).

В останнє десятиріччя розроблено ряд вітчизняних і закордонних рекомендацій щодо ведення жінок у менопаузі (Татарчук Т.Ф. і співавт., 2016; Baber R.J. et al., 2016; De Villiers T.J. et al., 2016), однак відсутні чіткі рекомендації щодо профілактики і лікування порушень періоду менопаузального переходу, особливо у жінок із раннім розвитком клімактеричного синдрому та екстрагенітальною патологією (Чукаєва І.І. і співавт., 2018; Єрмоленко Т.О., 2019; Nakano K. et al., 2012; Santoro N. et al., 2015; Krzyżanowska M., Górecka K., 2021). Крім того, на сьогодні обмежені дані щодо використання та оцінки ефективності надання медичної допомоги саме жінкам перименопаузального віку з екстрагентальною патологією та дефіцитом вітаміну D (Delamater L., Santoro N., 2018; Berga S.L., Garovic V.D., 2019; Soto-Rodríguez A. et al., 2021). Це визначає доцільність обґрунтування, впровадження, оцінки ефективності диференційованих та індивідуально спрямованих лікувально-профілактичних заходів ведення пацієнток з клімактеричним синдромом, екстрагенітальною патологією та дефіцитом вітаміну D для покращення перебігу перименопаузального періоду, якості життя та профілактики пізніх менопаузальних ускладнень, що визначає актуальність проведення відповідних наукових досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану НДР Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького, є фрагментом планових НДР кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти: «Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок Львівсько-Волинського регіону і розробка заходів для корекції виявлених порушень» (№ державної реєстрації 0114U004779, термін виконання 2014-2016 рр.); «Розробка системи індивідуально-групового супроводу жінок з гінекологічною та акушерською патологією і коморбідними станами для реабілітації репродуктивного здоров'я і збереження якості життя у різні вікові періоди» (№ державної реєстрації 0117U001075, терміни виконання 2017-2019 рр.). Автор є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування клімактеричних порушень у жінок з екстрагенітальною патологією шляхом обґрунтування, розробки та впровадження персоніфікованих профілактично-лікувальних алгоритмів на основі вивчення клініко-параклінічних, гормональних, морфофункціональних особливостей репродуктивної системи в період менопаузального переходу.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання.**

1. Проаналізувати поширеність екстрагенітальної патології, клінічний перебіг та особливості менеджменту жінок перименопаузального віку в реальній клінічній практиці за даними ретроспективного аналізу.
2. Оцінити показники гормонального, метаболічного балансу та D-статусу організму жінок з екстрагенітальною патологією в період менопаузального переходу.
3. Дослідити морфофункціональні особливості репродуктивної системи та якість життя жінок перименопаузального віку з екстрагенітальною патологією.
4. Обґрунтувати профілактично-лікувальні алгоритми для індивідуалізованого ведення пацієнток з екстрагенітальною патологією, дефіцитом вітаміну D та ускладненим перебігом перименопаузального періоду життя.
5. Впровадити й оцінити ефективність профілактично-лікувальних заходів диференційованого персоніфікованого ведення пацієнток з екстрагенітальною патологією, клімактеричним синдромом та дефіцитом вітаміну D у період менопаузального переходу.

Об'єкт дослідження – перименопаузальний період у жінок з екстрагенітальною патологією.

Предмет дослідження – клімактеричний синдром; метаболічний, гормональний баланс організму, функція щитоподібної залози, нестача/дефіцит вітаміну D, вагінальне здоров'я, якість життя жінок в період менопаузального переходу; результати впровадження індивідуалізованих диференційних профілактично-лікувальних заходів.

Методи дослідження – анкетні, клінічні, імунохімічні, біохімічні, бактеріоскопічні, ультрасонографічні, ендоскопічні, математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Досліджено патофізіологічні взаємозв'язки між нестачею/дефіцитом вітаміну D та екстрагенітальною патологією у жінок перименопаузального періоду. Встановлено взаємозв'язок між тяжкістю перебігу перименопаузального періоду та сукупністю факторних ознак – дефіцитом вітаміну D, наявністю екстрагенітальної патології та метаболічних порушень, ожирінням і дисфункцією щитоподібної залози (множинний коефіцієнт кореляції

R=0,27447284, p=0,005058). Встановлено, що клімактеричний синдром (КС) різного ступеня тяжкості розвивається у 73,4 % пацієнток віком від 40 до 55 років.

Розширено існуючі дані щодо екстрагенітальної патології (ЕГП), яка виявляється у 57,9 % жінок перименопаузального віку: найбільш поширеними є захворювання серцево-судинної системи (40,0 %), шлунково-кишкового тракту (28,8 %), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (23,8 %), ендокринна патологія (20,0 %) при наявності у однієї пацієнтки більше 2-х захворювань. Серед жінок із КС переважають жінки з надлишковою масою тіла (53,0 %) та ожирінням I-II ст. (40,5 %). Доведено, що у пацієнток без екстрагенітальної патології тяжкість КС корелює з віком (коефіцієнт кореляції Спірмена ρ=0,651, p<0,00001). Екстрагенітальна патологія збільшує ризик тяжкого перебігу КС – ВР=5,305 (95 % ДІ 2,425-11,603, NNT 2,246), наявність ожиріння у жінок перименопаузального віку підвищує ризик розвитку тяжкого КС – ВР=1,394 (95 % ДІ 1,088-1,786; NNT 4,646). Уточнено, що у 62,8 % жінок з ЕГП поява клімактеричної симптоматики випереджує середній вік настання менопаузи в Україні в середньому на 5,5±2,9 років. Доведено прямий сильний (p<0,00001) зв'язок між порушеннями менструального циклу (МЦ) у 39-41 рік і ранньою менопаузою (ρ=0,742), при цьому відносний ризик ранньої менопаузи у даної категорії пацієнток складає ВР=2,198, 95 % ДІ 0,474-10,192; NNT 22,544. Встановлено, що рівень гонадотропних і статевих стероїдних гормонів в перименопаузі корелює з характером порушень МЦ (ρ=0,967, p<0,00001), а серед пацієнток із КС і екстрагенітальною патологією переважають пацієнтки з тяжким дефіцитом вітаміну D – 76 (95,0 %).

Обґрунтовано необхідність розробки персоніфікованих принципів менеджменту жінок у перименопаузі. Отримані дані покладені в основу розробленого профілактично-лікувального алгоритму індивідуалізованого ведення пацієнток перименопаузального віку з ЕГП і дефіцитом/нестачею вітаміну D.

Практичне значення одержаних результатів. Для практичної охорони здоров'я розроблено і апробовано в клініці діагностичні принципи та профілактично-лікувальний алгоритм індивідуалізованого ведення пацієнток перименопаузального віку з дефіцитом/нестачею вітаміну D та екстрагенітальною патологією. Впровадження запропонованого алгоритму дозволило зменшити частоту тяжкого КС у 4,4 рази, покращити перебіг перименопаузального періоду у 88,9 % жінок, зменшити частоту тяжкого дефіциту вітаміну D у 2,6 разів через 3 місяці та відсутність через 6 місяців, досягти покращення психічної компоненти якості життя у 1,9 разів, фізичної компоненти – у 1,4 рази, загальної якості життя у 1,7 разів.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження та диференційований профілактично-лікувальний алгоритм впроваджено у роботу закладів охорони здоров'я м. Львова й області, м. Луцьк і Волинської області, мм. Чернівці, Харків. Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення усіх досліджень виконано у період з 2015 по 2019 рік. Дисертантка є автором основної ідеї роботи.

Дисертанткою самостійно проведено аналіз сучасної зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики, разом з керівником розроблено методологію і дизайн дослідження, сформульовано мету і завдання дослідження. Особисто дисертанткою проведено ретроспективний аналіз, обстеження та формування досліджуваної когорти жінок. Клініко-параклінічні обстеження пацієнток сформованих клінічних груп, ультрасонографічні, лабораторні дослідження виконувались особисто або за безпосередньої участі автора. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертантки. Автором особисто систематизовано отримані результати, проведено статистично-математичний аналіз даних із використанням комп'ютерних програм, адаптованих до медичних досліджень. Аналіз й узагальнення результатів клінічних, параклінічних та лабораторних досліджень, формулювання основних положень дисертації і висновків виконані автором особисто. Дисертанткою особисто написані всі розділи дисертаційної роботи, підготовані до друку наукові праці, впроваджено наукові розробки у роботу лікувально-профілактичних закладів та навчальний процес вищих медичних закладів освіти. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантці належить більша частина виконаної роботи, автор не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на науково-практичних конференціях та конгресах: XIV з'їзді акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю (Київ, 22-23 вересня 2016); Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Київ, 21-22 вересня 2017); науково-практичній конференції «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу» (Львів, 4-6 квітня 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 3-2 березня 2018); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України» та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (до 90-річчя академіка Грищенка В.І.) (Київ, 20-21 вересня 2018); розширеному засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, травень 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого ДАК України, 3 тез у матеріалах конференцій і з'їздів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 196 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, розділу аналізу особливостей перебігу перименопаузального періоду у жінок з екстрагенітальною патологією, розділу матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Перелік використаних джерел містить 273 посилання, з них 92 – кирилицею, 181 – латиницею. Робота ілюстрована 38 таблицями і 8 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Згідно методології та дизайну дослідження для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у декілька етапів на базі КЗ ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення», КЗ «Львівська комунальна клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», які є клінічними базами кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та «Медичному центрі Святої Параскеви».

На першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз медичної документації 550 жінок віком від 40 до 55 років, які звертались за медичною допомогою або для профілактичного гінекологічного обстеження у вказані клінічні заклади. Ретроспективна когорта була розділена на дві групи. У І-Р групу віднесли 345 жінок перименопаузального віку, яким з приводу гінекологічної патології проводились операційні втручання та маніпуляції. У ІІ-Р групу були включені 205 жінок перименопаузального віку, які звертались для проходження профілактичного гінекологічного обстеження. Метою ретроспективного дослідження було з'ясування структури та особливостей гінекологічної та екстрагенітальної патології у жінок перименопаузального періоду, частоти і вираженості клімактеричних розладів, особливостей менеджменту жінок менопаузального переходу в умовах рутинної клінічної практики.

У проспективне дослідження (другий етап) було залучено 188 жінок у віці менопаузального переходу (середній вік 47,3±1,7 років), які склали основну когорту – 138 пацієнток із КС і 50 жінок без гінекологічної та екстрагенітальної патології, у яких були відсутні скарги на клімактеричні порушення. Першу (І) (основну) групу склали 80 жінок із КС та ЕГП, другу (ІІ) групу (порівняння) – 58 жінок із КС без екстрагенітальної патології. У контрольну групу увійшли 50 жінок, у яких були відсутні скарги на клімактеричні порушення, не виявлена гінекологічна й екстрагенітальна патологія.

Залежно від комплексу профілактично-лікувальних заходів, які отримували пацієнтки, у І і ІІ групах були виділені підгрупи. Пацієнтки І-А (54) та ІІ-А (36) підгруп велись на основі розроблених персоніфікованих лікувально-профілактичних заходів, ведення пацієнток І-Б (26) і ІІ-Б (22) підгруп відповідало рутинній клінічній практиці.

Критеріями включення у дослідження були:

- вік від 40 до 55 років, наявність клімактеричного синдрому;
- інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були:

- наявність ВІЛ-інфекції, позитивної RW, туберкульоз;
- неопластичні процеси будь-якої локалізації;
- важка екстрагенітальна патологія;
- ожиріння ІІІ ст.;
- хірургічна менопауза;
- залежність від психоактивних речовин;
- категорія 3 за системою BI-RADS при мамографії молочних залоз;
- непереносимість лікарських засобів, які застосовуються в дослідженні.

Усі пацієнтки перименопаузального періоду основної когорти були консультовані терапевтом, за наявності показань – ендокринологом, мамологом, гастроентерологом тощо.

На ІІІ етапі дослідження проводилось обґрунтування, розробка, впровадження й оцінка ефективності розроблених на основі отриманих результатів персоніфікованих лікувально-профілактичних заходів для покращення наслідків лікування клімактеричних порушень у жінок з екстрагенітальною патологією.

Консультування жінок основної когорти включало рекомендації щодо харчування та фізичної активності. Для всіх пацієнток І-А і ІІ-А підгруп комплекс профілактично-лікувальних засобів передбачав прийом холекальциферолу у дозі 5600 МО/добу при тяжкому дефіциті вітаміну D та 4000 МО/добу при нестачі/дефіциті вітаміну D до досягнення рівня 25 (ОН) D 30-40 нг/мл з подальшим прийомом 2000 МО/добу у безперервному режимі; мелатоніну по 3 мг 1 раз/добу за 40 хвилин до сну впродовж трьох місяців; біологічно активної добавки, яка містить збалансований склад компонентів у двох видах капсул впродовж трьох місяців щодня; лікарський засіб, який в одній таблетці містить магнію цитрат 618,43 мг (відповідає 100 мг магнію) і піридоксину гідрохлорид 10 мг по 2 таблетки двічі на добу впродовж одного місяця. Комбінований гормональний контрацептив, який містить естрадіолу валерат і дієногест, отримували 53,7 % пацієнток І-А групи і 75,0 % – ІІ-А групи, що дозволяло вирішувати одночасно проблему захисту від небажаної вагітності, регулювання МЦ та протекторного впливу на клімактеричні розлади за рахунок вмісту натурального естрогену. Пероральну комбіновану менопаузальну гормональну терапію (МГТ) (2,0 мг 17β-естрадіолу і 10 мг дидрогестерону або 1мг 17β-естрадіолу і 10 мг дидрогестерону) в безперервному режимі отримували 37,8 % пацієнток ІА і ІІА підгруп.

Пацієнтки І-Б і ІІ-Б підгруп від МГТ відмовились й отримували холекальциферол у дозі 4000 МО/добу; лікарський засіб, що містить 32,5 мг сухого екстракту кореневища циміцифуги *(Cimicifuga Racemosa)*, який виявляє естрогеноподібний ефект, по 1 таблетці/добу; дидрогестерон по 10 мг двічі/ добу з 16 по 25 день МЦ впродовж 6 місяців отримували 25 пацієнток з метою нормалізації менструального циклу. Як метод запобігання небажаної вагітності 66,7 % пацієнток І-Б і ІІ-Б підгруп використовували бар'єрний метод, 16,6 % жінок – внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом, 16,6 % – мідьвмісні ВМК. Пацієнтки обох клінічних груп отримували топічну патогенетичну терапію синдрому вагінальних виділень. Усі учасниці дослідження консультовані суміжними спеціалістами з подальшим призначенням персоніфікованої медикаментозної корекції екстрагенітальної патології.

Дослідження проводилось у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних (висновок комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького, протокол № 4 від 26.04.2021 р.).

Клініко-лабораторне обстеження пацієнток проводили відповідно до наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

Проводився аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу, менструальної, статевої та репродуктивної функції, перенесених гінекологічних захворювань, оперативних втручань, перебігу, ускладнень та наслідків попередніх вагітностей. Клінічне обстеження включало загальний огляд, оцінку стану серцево-судинної, дихальної, травної, сечовидільної систем, антропометричне дослідження з визначенням ІМТ, обводу живота та стегон, клінічне обстеження молочних залоз, зовнішнє і внутрішнє гінекологічне обстеження з оглядом шийки матки в дзеркалах, оцінкою розмірів матки чи її рудиментів, стану придатків матки. Моніторинг перебігу перименопаузального періоду та реєстрацію захворювань проводили у відповідності до МКХ-10.

Для оцінки антропометричних характеристик використовували класифікацію ожиріння за ВООЗ (WHO, 1997). Індекс маси тіла (Індекс Кетле) розраховували за формулою: ІМТ = маса тіла (кг)/зріст ($м^2$). Стандартне лабораторне обстеження включало групу крові та резус-фактор, загальний аналіз крові та сечі, глюкозу крові, ліпідограму, індекс HOMA, коагулограму, цитологічне та бактеріоскопічне дослідження мазків з шийки матки.

Ступінь тяжкості клімактеричного синдрому оцінювали за допомогою модифікованого менопаузального індексу (ММІ). ММІ є сумою балів, що оцінюють три групи симптомів: нейровегетативні розлади, обмінно-ендокринні та психоемоційні розлади. Інтенсивність проявів симптомів оцінювали в балах: 0 – симптом відсутній, 1 бал – слабкий ступінь, 2 бали – помірний ступінь, 3 бали – симптом сильно виражений. При сумарній кількості балів ММІ 35-58 діагностували КС середньої тяжкості, 59 балів і більше – важкий КС. Динаміку стану здоров'я жінок і ступінь тяжкості КС оцінювали при включенні у дослідження, через 3 і 6 місяців застосування розробленого профілактично-лікувального комплексу.

Дослідження гормонального балансу пацієнток основної когорти проводили з визначенням у сироватці периферичної крові рівнів естрадіолу (Е) на 2-5-й день МЦ, індексу вільного тестостерону (Т); гонадотропних гормонів гіпофізу: пролактину (ПЛ), фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів; тиреотропного гормону (ТТГ), титру антитіл до пероксидази (АТПО), антимюлерова гормону (АМГ) імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія). Результати оцінювали відповідно до діапазону вимірювань тест-систем.

Рівень 25 (OH) D у сироватці крові визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (CMIA) на аналізаторі Architect i2000 (тест-системи ABBOT Diagnostics, США). Оцінку D-статусу проводили згідно рекомендацій міжнародних експертів, за якими за норму приймали рівень 25(OH)D $\geq$ 30 нг/мл, субоптимальний рівень – 20-29,9 нг/мл, помірний дефіцит 10-19,9 нг/мл, важкий дефіцит < 10 нг/мл.

Оцінку системи гемостазу проводили шляхом визначення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ); рівня фібриногену (Ф). *Оцінка ризику дефіциту магнію* здійснювалась відповідно до адаптованого стандартизованого опитувальника, що застосовується в міжнародній практиці, за визначеними параметрами суми балів: 0-29 балів – дефіциту магнію не має, 30-50 балів – група ризику з дефіциту магнію; 51 і більше балів – висока ймовірність дефіциту магнію. Спеціальні дослідження,

що виходять за рамки рутинної клінічної практики, для визначення рівня магнію в організмі, не проводили.

Бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви проводилось для визначення стану мікробіоти піхви та діагностики запального або атрофічного процесу. Матеріал для дослідження отримували із заднього та бокового склепіння. Діагностику бактеріального вагінозу (БВ) проводили за критеріями Amsel R. et al. (1983). *Оцінку індексу вагінального здоров'я* проводили шляхом огляду слизової піхви в дзеркалах з вимірюванням pH вагінальних виділень з використанням діагностичних тест-смужок CITOLAB pH (ООО «Фармаско»).

Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводили з допомогою ультразвукової діагностичної системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США) за стандартною методикою в режимі реального часу з використанням трансвагінального датчика. Оцінювали положення, розміри, форму, структуру матки, товщину і структуру ендометрія, розміри і структуру яєчників.

Мамографію виконували на мамографі Hologic (США) відповідно до рекомендацій European Society of Breast Imaging (2008) з оцінкою результатів за системою BI-RADS.

Оцінку якості життя жінок основної когорти проводили з використанням опитувальника SF-12. Якість життя жінок оцінювали за допомогою 12-позиційного короткого опитувальника здоров'я SF-12 (The 12-item Short Form Survey), максимально наближеного до клінічної практики, який дозволяє отримати характеристики пацієнток відносно фізичного і рольового функціонування, обумовленого фізичним станом; загального стану здоров'я; життєвої активності; соціального функціонування; рольового функціонування, обумовленого емоційним станом; психічного здоров'я. Загальна оцінка SF-12 складається з оцінки психічного та фізичного компоненту.

Лабораторні дослідження виконувались в лабораторії «Синево», сертифікованої згідно з вимогами міжнародних стандартів ISO 9001:2001 та ISO 9001:2000 (ліцензія МОЗ України АЕ № 282464 від 26.02.2014 р.) та лабораторії «Ескулаб», сертифікованої згідно з вимогами національних та міжнародних стандартів ISO 9001:2015 (ліцензія МОЗ України АЕ № 571340 від 16.10.2014 р.). Обстеження жінок основної когорти проводились при включенні у дослідження та в динаміці спостереження.

Статистична обробка результатів. Первинна база даних була зведена в електронні таблиці. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного пакету «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) та «Microsoft Exel-2010» відповідно до існуючих рекомендацій та онлайн калькулятора Epitools.

Результати аналізу кількісних параметрів представлені у вигляді середнього значення і похибки середнього (M±m), стандартного відхилення (σ) або у вигляді медіани (Me) і верхнього-нижнього квартилей (Q1-Q3), якісні показники – у вигляді абсолютних або відносних часток (n, %). Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95 % ($p<0,05$). Для оцінювання отриманих даних використано статистичні критерії Стьюдента (t), Пірсона (C), хі-квадрату (χ^2), Спірмена (ρ). Комплексність впливу досліджуваних факторів і взаємообумовленого зв'язку визначали за багатофакторним (множинний) кореляційно-регресійним аналізом. Асоціацію певної ознаки з ризиком розвитку визначеної патології в ретроспективному дослідженні оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (ВШ)

з 95 % ДІ (довірчий інтервал), для оцінки відношення частоти наслідків при дії певного чинника до наслідків за відсутності його впливу розраховували відносний ризик (ВР) з 95 % ДІ.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними ретроспективного аналізу встановлено, що у 52,9 % жінок віком від 40 до 55 років розвиваються порушення менструального циклу, зростає ризик гістеректомії (ВШ 15,053; 95 % ДІ 9,505-23,840), 44,7 % жінок висловлюють скарги, характерні для КС, однак патогенетичну терапію у реальній клінічні практиці отримують тільки 15,4 % пацієнток. У 46,2 % жінок перименопаузального віку діагностується екстрагенітальна патологія, серед якої найбільш поширеними є захворювання серцево-судинної системи (32,7 %) і шлунково-кишкового тракту (26,8 %), ендокринна патологія (18,5 %), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (12,2 %). Ретроспективний аналіз засвідчив, що спостерігається недостатнє охоплення жінок 40-55 років заходами онкопревенції (відсутність регулярного проведення мамографії у 36,4 % і профілактичних гінекологічних оглядів у 56,7 % випадків).

На етапі проспективного дослідження встановлено, що клімактеричний синдром різного ступеню тяжкості виявляється у 73,4 % пацієнток перименопаузального віку. Серед жінок з клімактеричними порушеннями переважають мешканки міста (75,5 %) та жінки з вищою освітою (68,6 %), які працюють з повною зайнятістю (77,1 %), що може відповідати більшому психоемоційному навантаженню, вищому рівню стресу та бути предиктором патологічного перебігу менопаузального переходу.

Екстрагенітальну патологію діагностовано у 57,9 % жінок із КС, серед якої найбільш поширеними були захворювання серцево-судинної системи (40,0 %), шлунково-кишкового тракту (28,8 %), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (23,8 %), ендокринна патологія (20,0 %), залізодефіцитна анемія (16,3 %) з тенденціє до зростання порівняно з ретроспективною когортою, при цьому на одну пацієнтку припадало 2,2 соматичної патології. Як наслідок постійного проживання у йоддефіцитному регіоні України у 23,8 % пацієнток I групи, 15,5 % – II групи і 10,0 % контрольної групи мав місце дифузний зоб I-II ст. В основних клінічних групах переважали пацієнтки з надлишковою масою тіла (52,9 %), ожирінням I ст. (40,6 %) і II ст. (5,1 %).

У пацієнток із КС без екстрагенітальної патології тяжкість КС корелювала з віком – коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,651$, прямий помітний зв'язок $p<0,00001$), тоді як у пацієнток із КС та екстрагенітальною патологією кореляція тяжкості КС з віком була статистично не значимою ($p=0,5278$) (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,072$). Найбільш виражений кореляційний зв'язок встановлено для ступеню КС та ожиріння (незалежно від віку та наявності чи відсутності екстрагенітальної патології) – коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,755$, прямий сильний зв'язок за шкалою Чеддока, статистично значимий $p<0,00001$); за наявності ожиріння підвищується ризик розвитку тяжкого КС у жінок перименопаузального віку ВР=1,394 (95 % ДІ 1,088-1,786; NNT 4,646).

Раннє менархе мало місце у 18,1 % пацієнток із КС ($p=0,010$ порівняно з контролем), а у 17,4 % – пізнє менархе ($p=0,0001$ порівняно з контролем), тоді як у 94,0 % жінок аналогічного віку без клімактеричних порушень менархе було у 12-14 років. У 84,1 % пацієнток із КС в анамнезі мала місце дисгормональна доброякісна патологія репродуктивних органів, у 81,2 % – запальні захворювання нижніх відділів

генітального тракту і органів малого тазу, 25 (18,1 %) жінок із КС до моменту включення у дослідження не вагітніли, з них 18 (13,0 %) тривалий час без ефекту лікувались з приводу безпліддя.

Основними скаргами пацієнток із КС були приливи жару (94,9 %), нічна пітливість (87,7 %), порушення сну (утруднене засинання, часті пробудження) (57,2 %), головний біль (46,4 %), депресія (40,6 %), дратівливість (67,4 %), плаксивість (35,5 %), когнітивні порушення (30,4 %), напади серцебиття (51,5 %), втомлюваність (49,3 %), біль у м'язах, суглобах (35,5 %), при цьому тільки 24,6 % жінок висловлювали одну з перерахованих скарг.

У 62,8 % жінок I і II груп поява клімактеричної симптоматики випереджувала вік настання менопаузи в Україні в середньому на 5,5±2,9 років, а частка жінок з ЕГП серед них складала 65,3 %. Зміна менструальної функції розвивалась в середньому за 6-12 місяців до появи перших клімактеричних симптомів. Варіабельний МЦ мав місце у 36,3 % жінок із КС і ЕГП (I група) і 32,8 % пацієнток II групи без екстрагенітальної патології ($p>0,05$), опсоменорея – 28,8 % і 27,6 % відповідно, а вторинна аменорея у жінок із КС і ЕГП спостерігалась у 1,6 разів частіше.

Рання менопауза (до 45 років) настала у 6,5 % пацієнток основної когорти – у 8,7 % пацієнток I групи і 3,4 % – II групи порівняння, тобто за наявності екстрагенітальної патології розвивалась у 2,6 частіше. Доведено, що існує прямий сильний статистично значимий ($p<0,00001$) зв'язок між порушеннями МЦ у 39-41 рік і ранньою менопаузою (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,742$), а відносний ризик ранньої менопаузи у даної категорії пацієнток складає ВР=2,198, 95 % ДІ 0,474-10,192; NNT 22,544.

Зміна циклічності менструацій має розглядатися як маркер ранньої стадії періоду менопаузального переходу за шкалою STRAW 10 та зумовлювати початок активної профілактики ранніх і пізніх менопаузальних порушень. Згідно ММІ важкість КС у жінок з екстрагенітальною патологію (I група) вірогідно перевищувала таку у жінок II групи, сумарна оцінка ММІ складала у I групі 23, 48 і 72 бали при 16, 39 і 63 балах у II групі ($p<0,05$), тобто ЕГП збільшує ризик тяжкого перебігу КС – ВР=5,305 (95 % ДІ 2,425-11,603, NNT 2,246).

Відмічено недостатнє використання пацієнтками перименопаузального віку основної когорти надійних методів контрацепції (43,6 %). У жінок перименопаузального віку з КС спостерігається значний розкид рівнів гонадотропних і статевих стероїдних гормонів яєчників у сироватці крові. Рівень ФСГ у жінок із КС як за наявності (I група), так і за відсутності ЕГП (II група) був вірогідно вищим за показники контрольної групи ($p=0,0254$ і $p=0,0021$ відповідно). Водночас рівні ЛГ у пацієнток I та II груп вірогідно не різнились від рівнів ЛГ у жінок контрольної групи, що узгоджується з даними інших дослідників щодо більш пізнього підвищення рівня ЛГ у жінок перименопаузального віку. В обох клінічних групах спостерігалось зниження рівня естрадіолу, що стимулює підвищення продукції ФСГ. Рівень АМГ, який розглядається як перспективний маркер настання менопаузи в найближчі чотири роки, був вірогідно знижений у жінок із КС, що було більш вираженим у пацієнток I групи з ЕГП – 0,82±0,06 нг/мл ($p<0,00001$ порівняно із контролем) при 1,05±0,23 нг/мл у пацієнток II групи ($p=0,0015$ порівняно з контролем).

Аналіз отриманих даних засвідчив, що рівень гонадотропних і статевих стероїдних гормонів в перименопаузі корелює з характером порушень МЦ – прямий сильний статистично значимий (p<0,00001) зв'язок, коефіцієнт кореляції Спірмена ρ=0,967. У жінок перименопаузального віку з КС основної когорти при регулярному МЦ за відсутності вірогідних змін рівнів ФСГ, ЛГ і пролактину (порівняно з контрольною групою) спостерігалось зниження рівня естрадіолу (p<0,00001) порівняно з пацієнтками контрольної групи, більш виражене у пацієнток I групи з вторинною аменореєю та ранньою менопаузою (203,46±11,24 пмоль/л та 157,11±8,25 пмоль/л відповідно). Вже при варіабельному МЦ у жінок із КС I і II груп відмічено зростання рівня ФСГ (17,66±2,82 та 17,56±1,43 мОд/л відповідно) (p=0,0171 і p<0,00001 порівняно із контролем) при відсутності зростання рівнів ЛГ. Кореляційний аналіз взаємозв'язку рівнів ФСГ і стероїдних гормонів яєчників засвідчив наявність оберненого помітного статистично значимого зв'язку (p=0,000001) між досліджуваними ознаками (коефіцієнт кореляції Спірмена ρ= - 0,669).

Обстежена когорта жінок перименопаузального віку за характеристиками МЦ, гормональним балансом і КС відповідно до критеріїв STRAW+10 є неоднорідною. У 18,8 % жінок основної когорти за наявності скарг, характерних для КС, спостерігався регулярний МЦ, а зміни гормонального балансу характеризувались тенденцією до зниження рівня АМГ і варіабельністю рівнів естрадіолу у сироватці крові, що відповідає за критеріями STRAW+10 пізньому репродуктивному періоду. Рання стадія переходу в менопаузу характеризується зростанням варіабельності тривалості МЦ, коливаннями рівня ФСГ з тенденцією до його підвищення в I-у фазу МЦ та низькими рівнями АМГ, що було притаманно 37,0 % жінкам основної когорти, які перебували на ранній стадії-2 періоду менопаузального переходу, а 37,7 % пацієнток перебували на пізньому етапі перехідного періоду (стадія-1), який відрізняється появою опсоменореї та вторинної аменореї й вираженими коливаннями рівня гонадотропних і стероїдних гормонів яєчника, при цьому показники рівня ФСГ були або ≥ 25 мОд/л або перебували в рамках інтервалу значень пізнього репродуктивного періоду. За критеріями STRAW+10 на стадії ранньої постменопаузи – стадії + 1a, + 1b перебувало 6,5 % жінок основної когорти (рис. 1).

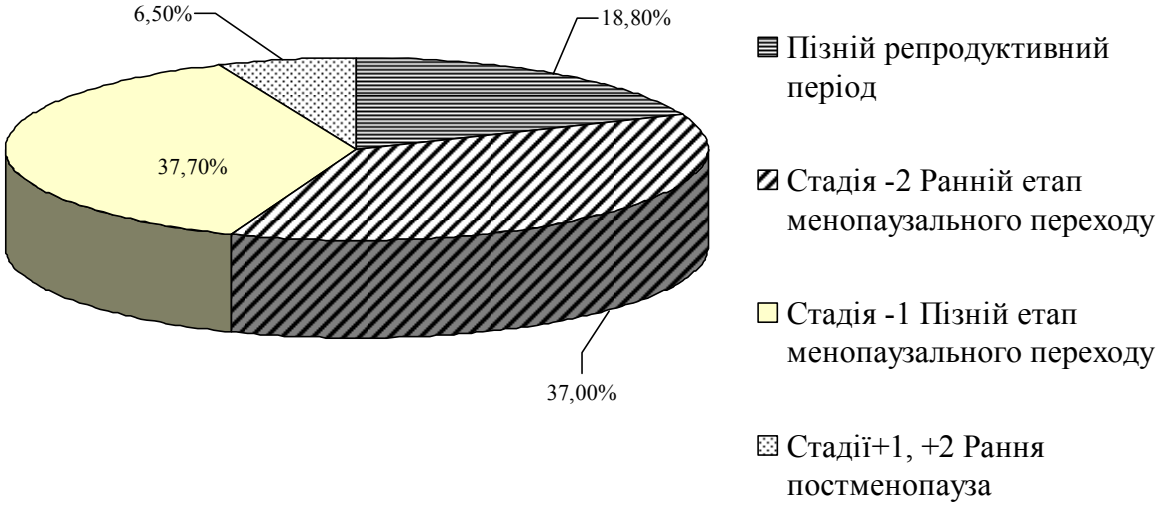

Рис. 1. Розподіл пацієнток основної когорти відповідно критеріям STRAW+10 (%).

Неоднорідність когорти жінок періоду менопаузального переходу необхідно враховувати при розробці профілактично-лікувальних заходів для попередження ранніх і пізніх менопаузальних розладів.

У 43,8 % і 32,8 % жінок I і II груп діагностовано дисгормональну дисплазію молочних залоз (2 категорія за системою BI-RADS), генітальний ендометріоз – 11,3 % і 10,3 %, аденоміоз – 8,8 % і 6,9 %, лейоміому матки – 10,0 % і 8,6 % (I та II групи відповідно). Зазначено зростання дисгормональної патології репродуктивних органів в період менопаузального переходу при зменшенні частоти запальних захворювань органів малого тазу порівняно з пізнім репродуктивним періодом ($p<0,05$) (рис.2).

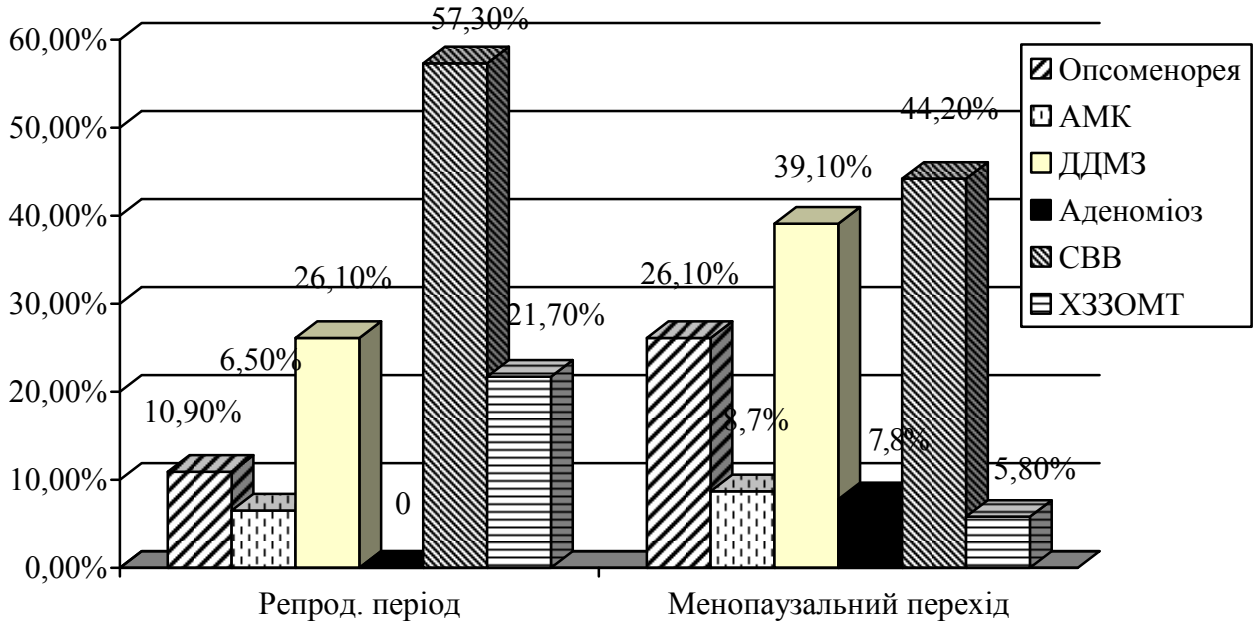

Рис.2. Динаміка змін частоти гінекологічної патології пацієнток із клімактеричним синдромом у пізньому репродуктивному віці та періоді менопаузального переходу (%).

Дослідження рівня 25 (OH) D у сироватці крові пацієнток основної когорти показало, що достатній рівень вітаміну D (рівень 25 (OH) D у сироватці крові 37,5±5,5 нг/мл) визначався у 8,5 % жінок, у 26,1 % пацієнток виявлено нестачу вітаміну D (рівень 25 (OH) D 24,6±3,2 нг/мл), а у 65,4 % – дефіцит вітаміну D (рівень 25 (OH) D 14,2±6,8 нг/мл), з них у 71,5 % – тяжкий дефіцит з рівнем 25 (OH) D 8,7±1,2 нг/мл. При цьому основна частка жінок з достатнім рівнем і нестачею вітаміну D була представлена жінками контрольної групи.

Серед пацієнток із КС й екстрагенітальною патологією (I група) переважали пацієнтки з тяжким дефіцитом вітаміну D – 95,0 % ($p<0,00001$ порівняно з II групою). Аналіз взаємозв'язку дефіциту вітаміну D та ІМТ показав наявність прямого дуже сильного зв'язку за критерієм χ^2 – коефіцієнт пов'язаності Пірсона C=0,982 при χ^2=174,949 ($p<0,001$). Перевірено гіпотезу щодо впливу нестачі/дефіциту вітаміну D на поширеність у жінок перименопаузального віку з КС екстрагенітальної патології, зокрема, анемії, серцево-судинних захворювань, патології шлунково-кишкового тракту, остеопорозу за критерієм χ^2. Для взаємозв'язку дефіциту вітаміну D із

ризиком розвитку у жінок перименопаузального віку із КС анемії розраховане значення χ^2=2,076 (p=0,150) – зв'язок слабий за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона C=0,172; серцево-судинних захворювань χ^2=98,278 (p<0,001) із сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона C=0,924; метаболічного синдрому χ^2=25,067 (p<0,001) із відносно сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона C=0,485; захворювань шлунково-кишкового тракту χ^2=17,616 (p<0,001) із відносно сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона C=0,414; остеопорозу χ^2=46,335 (p<0,001) із сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона C=0,629. Таким чином, дефіцит вітаміну D складає значний ризик розвитку серцево-судинної патології, метаболічних порушень, захворювань шлунково-кишкового тракту, остеопорозу у жінок перименопаузального віку з КС.

Дефіцит магнію був найвищим у жінок I групи з КС та ЕГП – 23,7 % при 15,5 % у II групі і 4,0 % в контрольній групі (p<0,05). Дисліпідемія була виявлена у 73,8 % жінок I групи з КС і ЕГП, у 43,1 % пацієнток II групи та 16,0 % жінок контрольної групи, яка характеризувалась підвищеним рівнем холестерину – Me 7,4 (5,4-7,8 ммоль/л) у пацієнток I групи, Me 6,7 (4,8-7,0 ммоль/л) у жінок II групи при Me 5,1 (4,7-5,6 ммоль/л) у жінок контрольної групи; підвищеним рівнем ліпопротеїдів низької щільності та недостатнім рівнем ліпопротеїдів високої щільності за відсутності підвищеного рівня тригліцеридів.

У 7,3 % пацієнток основної когорти виявлено підвищення рівня глюкози у крові натще, за даними обстеження у 5,0 % жінок I групи діагностовано переддіабет. Метаболічні порушення у 1,9 разів частіше виявлялись у жінок перименопаузального віку з КС, ЕГП і тяжким дефіцитом вітаміну D, що підтверджено кореляційно-регресійним аналізом – множинний коефіцієнт кореляції R=0,27447284 (p=0,005058). Клімактеричний синдром і екстрагенітальна патологія справляють значний вплив на якість життя жінок періоду менопаузального переходу (табл.1).

Таблиця 1

Показники якості життя пацієнток основної когорти (бали, M±σ)

Компонент якості життя	Групи основної когорти		
	I (n=80)	II (n=58)	Контроль (n=50)
Фізичне здоров'я	41,7±6,5 P_1<0,00001	61,3±2,5 P_3=0,0058	88,6±3,3 P_2<0,00001
Психічне здоров'я	35,7±4,9 P_1<0,00001	42,2±3,7 P_3>0,05	77,2±4,2 P_2<0,00001
Загальна оцінка якості життя	38,7±5,7 P_1<0,00001	51,8±3,1 P_3=0,0454	82,9±3,8 P_2<0,00001

Примітка. Вірогідність відмінності P_1 – між I групою і контролем, P_2 – між II групою і контролем, P_3 – між I та II групою.

Відносний ризик погіршення якості життя порівняно із жінками без клімактеричного синдрому й екстрагенітальної патології зростає більш ніж у 8 разів (ВР=8,55, 95 % ДІ 5,003-14,610, NNT 1,192).

Застосування запропонованого профілактично-лікувального комплексу з включенням гормональної терапії лікарськими засобами, що належать до препаратів КГК і МГТ, забезпечило зменшення частоти тяжкого КС у 4,4 рази, при цьому відповідно зросла частка жінок, яких турбували лише слабкі прояви КС, а 12,2 % пацієнток не висловлювали жодних скарг, характерних для клімактеричного синдрому; дозволило покращити перебіг перименопаузального періоду у 88,9 % пацієнток. У той же час у 29,2 % пацієнток, менеджмент яких відповідав рутинній клінічній практиці, залишились прояви тяжкого клімактеричного синдрому, тільки у 4,2 % пацієнток відмічено відсутність КС, що свідчить про недостатню ефективність застосування фітоестрогенів для подолання КС, особливо у жінок з екстрагентальною патологією та надлишковою масою тіла й ожирінням.

Частота тяжкого дефіциту вітаміну D у пацієнток ІБ підгрупи, які отримували 4000 МО/добу холекальциферолу через 6 місяців знизилась до 27,7 %. Водночас у пацієнток ІА підгрупи, які отримували запропонований профілактично-лікувальний комплекс, що передбачав прийом щоденно 5600 МО холекальциферолу, через три місяці частота тяжкого дефіциту вітаміну D зменшилась у 2,6 разів при відсутності через 6 місяців, а у 29,6 % жінок рівень 25 (OH) D відповідав показникам норми – 36,4±2,3 нг/мл. За аналогічний період тільки у 22,2 % пацієнток ІБ підгрупи, які отримували 4000 МО/добу холекальциферолу, вдалося досягти рівня нестачі вітаміну D – 26,3±3,8 нг/мл.

Аналіз менструальної функції пацієнток основної когорти, які отримували диференційовані профілактично-лікувальні заходи, засвідчив, що найбільш ефективним методом регуляції МЦ в неоднорідній когорті пацієнток перименопаузального віку є застосування КГК, що містять натуральні естрогени – у 1,3 рази ефективніше, ніж прийом гестагенів у другу фазу МЦ. Після 6 місяців застосування диференційованого персоналізованого профілактично-лікувального комплексу вірогідне покращення якості життя мало місце у пацієнток І-А і ІІ-А підгруп як порівняно з вихідними показниками, так і порівняно з пацієнтками І-Б і ІІ-Б підгруп. Найбільш показовим було покращення психічної складової якості життя у пацієнток І-А і ІІ-А підгруп – 68,6±1,6 при 49,7±2,5 ($p<0,00001$), у пацієнток І-Б і ІІ-Б підгруп ($p<0,00001$) і жінок І групи при включенні у дослідження 35,7±4,9 ($p<0,00001$).

Отже, застосування диференційованого персоналізованого профілактично-лікувального комплексу дозволило досягнути покращення психічної компоненти якості життя у 1,9 разів, фізичної компоненти – у 1,4 рази, загальної якості життя у 1,7 разів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання сучасної гінекології, яке полягає у підвищенні ефективності лікування клімактеричних порушень у жінок з екстрагенітальною патологією шляхом обґрунтування, розробки та впровадження персоніфікованого профілактично-лікувального

комплексу на основі вивчення клініко-параклінічних, гормональних, морфофункціональних особливостей репродуктивної системи в період менопаузального переходу.

1. Ретроспективний аналіз засвідчив поширеність екстрагенітальної патології у 46,2 % жінок перименопаузального віку, порушень менструального циклу у 52,9 % пацієнток і зростання ризику гістеректомії (ВШ 15,053; 95 % ДІ 9,505-23,840), недостатнє призначення терапії (15,4 %) при наявності клімактеричних порушень у 44,7 % жінок періоду менопаузального переходу.

2. Клімактеричний синдром різного ступеню тяжкості виявляється у 73,4 % пацієнток перименопаузального віку. Екстрагенітальна патологія має місце у 57,9 % жінок із клімактеричним синдромом, ожиріння I і II ст. – у 45,7 %. Ожиріння у жінок перименопаузального віку підвищує ризик розвитку тяжкого клімактеричного синдрому ВР=1,394 (95 % ДІ 1,088-1,786; NNT 4,646), у 62,8 % жінок поява клімактеричної симптоматики випереджує вік настання менопаузи в Україні в середньому на 5,5±2,9 років.

3. Встановлено, що варіабельний менструальний цикл у період менопаузального переходу має місце в 36,3 % жінок із клімактеричним синдромом і екстрагенітальною патологією, опсоменорея – у 28,8 %, а вторинна аменорея спостерігається в 1,6 разів частіше, ніж при відсутності соматичної патології. Рання менопауза (до 45 років) за наявності екстрагенітальної патології наступає у 2,6 частіше. Існує прямий сильний статистично значимий ($p<0,00001$) зв'язок між порушеннями МЦ у 39-41 рік і ранньою менопаузою (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,742$), а відносний ризик ранньої менопаузи у даної категорії пацієнток складає ВР=2,198, 95 % ДІ 0,474-10,192; NNT 22,544.

4. Встановлено, що рівень ФСГ у жінок із клімактеричним синдромом як за наявності, так і за відсутності екстрагенітальної патології є вірогідно вищим за показники контрольної групи ($p=0,0254$) за відсутності подібних змін у рівні ЛГ. Рівень АМГ, який розглядається як маркер настання менопаузи в найближчі чотири роки, був вірогідно знижений у жінок із клімактеричним синдромом і екстрагенітальними захворюваннями (0,82±0,06 нг/мл ($p<0,00001$ порівняно із контролем) при 1,05±0,23 нг/мл у пацієнток II групи ($p=0,0015$ порівняно з контролем).

5. Доведено, що когорта жінок перименопаузального віку за характеристиками МЦ, гормональним балансом і клімактеричним синдромом відповідно до критеріїв STRAW+10 є неоднорідною: 18,8 % жінок відповідали пізньому репродуктивному періоду, ранній стадії -2 переходу в менопаузу – 37,0 %, пізньому етапу (стадія -1) перехідного періоду – 37,7 %, стадії ранньої постменопаузи (стадії + 1a, + 1b) – 6,5 % пацієнток.

6. Встановлено, що серед пацієнток з клімактеричним синдромом і екстрагенітальною патологією переважають пацієнтки з тяжким дефіцитом вітаміну D – 95 % ($p<0,00001$). Підтверджено зв'язок дефіциту вітаміну D із ризиком розвитку у жінок перименопаузального віку з клімактеричним синдромом серцево-судинних захворювань $\chi^2=98,278$ ($p<0,001$), сильний зв'язок, коефіцієнт пов'язаності Пірсона C=0,924; метаболічних порушень $\chi^2=25,067$ ($p<0,001$), відносно сильний зв'язок, коефіцієнт пов'язаності Пірсона C=0,485; захворювань шлунково-кишкового тракту $\chi^2=17,616$

(p<0,001), відносно сильний зв'язок, коефіцієнт пов'язаності Пірсона C=0,414; остеопорозу χ^2=46,335 (p<0,001), сильний зв'язок, коефіцієнт пов'язаності Пірсона C=0,629.

7. У жінок з клімактеричним синдромом і екстрагенітальною патологією встановлено зростання дисгормональної патології репродуктивних органів при зменшенні частоти запальних захворювань органів малого тазу; діагностовано дефіцит магнію (23,7 % при 15,5 % у II групі і 4,0 % в контрольній групі, p<0,05); дисліпідемію у 73,8 % жінок при 43,1 % у II групі та 16,0 % в контрольній групі; переддіабет у 5,0 % жінок. Доведено, що метаболічні порушення у 1,9 разів частіше виявляються у жінок перименопаузального віку з КС, ЕГП і тяжким дефіцитом вітаміну D (множинний коефіцієнт кореляції R=0,27447284, p=0,005058).

8. Відносний ризик погіршення якості життя порівняно із жінками без клімактеричного синдрому й екстрагенітальної патології зростає більш ніж у 8 разів (ВР=8,55, 95 % ДІ 5,003-14,610, NNT 1,192). Застосування запропонованого профілактично-лікувального комплексу з включенням гормональної терапії лікарськими засобами, що належать до препаратів КГК і МГТ, забезпечує зменшення частоти тяжкого клімактеричного синдрому у 4,4 рази, відсутність скарг, характерних для клімактеричного синдрому у 12,1 % пацієнток. При тяжкому дефіциті вітаміну D щоденна доза 5600 МО холекальциферолу дозволяє через три місяці знизити його частоту у 2,6 разів при відсутності через 6 місяців, а у 29,6 % жінок досягти рівня 25 (OH) D 36,4±2,3 нг/мл. Використання для регуляції МЦ гормональних контрацептивів, що містять натуральні естрогени, в неоднорідній когорті пацієнток перименопаузального віку з клімактеричним синдромом, екстрагенітальною та гінекологічною патологією є у 1,3 рази ефективнішим, ніж гестагенів у другу фазу МЦ. Запропонований комплекс дозволив покращити перебіг перименопаузального періоду у 88,9 % жінок із клімактеричним синдромом, екстрагенітальною патологією і дефіцитом вітаміну D при 70,8 % у рутинній практиці (p=0,0147), досягнути покращення психічної компоненти якості життя у 1,9 разів, фізичної компоненти – у 1,4 рази, загальної якості життя у 1,7 разів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При розробці обсягу лікувальних і профілактичних втручань для попередження ранніх і пізніх менопаузальних порушень у жінок періоду менопаузального переходу з екстрагенітальною патологією слід враховувати неоднорідність даної верстви жінок за критеріями STRAW+10.

2. Жінкам періоду менопаузального переходу з екстрагенітальною патологією з дефіцитом вітаміну D для зниження ризику розвитку або погіршення перебігу серцево-судинних захворювань, патології шлунково-кишкового тракту, остеопорозу показано використання лікувальних доз холекальциферолу (5600 МО/добу).

3. Для регуляції порушень менструального циклу, попередження небажаної вагітності і лікування дисгормональної патології репродуктивної системи для жінок, які за характеристиками МЦ, гормональним балансом і клімактеричним синдромом відповідають за критеріями STRAW+10 пізньому репродуктивному періоду або

ранній стадії -2 переходу в менопаузу, показано використання комбінованих гормональних контрацептивів з натуральними естрогенами.

4. Для оцінки ефективності профілактично-лікувальних заходів у жінок перименопаузального віку з екстрагенітальною патологією слід проводити оцінку якості життя з використанням опитувальника SF-12.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Пирогова ВІ, Козак ХВ. Поширеність недостатності/дефіциту вітаміну D серед жінок перименопаузального періоду у західному регіоні України. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2018;1(81):74-78. (*Дисертанткою проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка статті до друку).*

2. Козак ХВ. Роль дефіциту вітаміну D у виникненні патології жінок перименопаузального віку. Здоров'я жінки. 2018;5(131):76-79.

3. Козак ХВ. Особливості перименопаузального періоду у жінок з екстрагенітальною патологією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Випуск № 35. Київ, 2019:170-173.

4. Пирогова ВІ, Козак ХВ. Особливості менеджменту періоду менопаузального переходу у жінок з екстрагенітальною патологією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Випуск № 36. Київ, 2019:128-133. (*Дисертанткою проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка статті до друку).*

5. Козак ХВ. До питання корекції перименопаузальних розладів у жінок з екстрагенітальною патологією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Випуск № 37. Київ, 2020:144-157.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Пирогова ВІ, Козак ХВ. Дефіцит вітаміну D як кофактор патології перименопаузального періоду. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Випуск 2 (38). Додаток. Київ, 22-23 вересня 2016:17-18 (*Дисертанткою проведено клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, написання і підготовка до друку*.

7. Козак ХВ. Поширеність дефіциту вітаміну D та його роль у виникненні проблем перименопаузального періоду. Львівський медичний форум. Тези науково-практичних конференцій. «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу». Львів, 4-6 квітня 2017. Львів, 2017:57.

8. Козак ХВ. Менеджмент жінок з перименопаузальними розладами на тлі соматичної патології. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику». Тернопіль, 3-2 березня 2017. Тернопіль, 2017:40-41.

АНОТАЦІЯ

Антонюк Х.В. Особливості перебігу перименопаузального періоду у жінок із екстрагенітальною патологією та корекція виявлених порушень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» (22 – Охорона здоров'я). – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання сучасної гінекології, яке полягає у підвищенні ефективності лікування клімактеричних порушень у жінок з екстрагенітальною патологією шляхом обґрунтування, розробки та впровадження персоніфікованого профілактично-лікувального комплексу на основі вивчення клініко-параклінічних, гормональних, морфофункціональних особливостей репродуктивної системи в період менопаузального переходу. Застосування запропонованого профілактично-лікувального комплексу з включенням гормональної терапії лікарськими засобами, що належать до препаратів КГК і МГТ, забезпечує зменшення частоти тяжкого клімактеричного синдрому у 4,4 рази. При важкому дефіциті вітаміну D щоденна доза 5600 МО холекальциферолу дозволяє через три місяці знизити його частоту в 2,6 рази і усунути через 6 місяців терапії. Використання гормональних контрацептивів, що містять натуральні естрогени для регуляції МЦ в неоднорідній когорті пацієнток з клімактеричним синдромом, екстрагенітальною і гінекологічною патологією, є в 1,3 рази ефективніше, ніж гестагенів у другу фазу менструального циклу. Запропонований комплекс дозволяє покращити перебіг перименопаузального періоду у 88,9 % жінок при 70,8 % у рутинній практиці (p=0,0147), досягнути покращення психічної компоненти якості життя у 1,9 разів, фізичної компоненти – у 1,4 рази, загальної якості життя у 1,7 разів.

Ключові слова: перименопаузальний період, менопаузальний перехід, клімактеричний синдром, менопаузальна гормональна терапія, екстрагенітальна патологія, дефіцит вітаміну D, якість життя.

АННОТАЦИЯ

Антонюк К.В. Особенности течения перименопаузального периода у женщин с экстрагенитальной патологией и коррекция выявленных нарушений. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология» (22 – Охрана здоровья). – Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2021.

В диссертации приведены теоретическое обобщение и новое решение научной задачи современной гинекологии, что заключается в повышении эффективности лечения климактерических нарушений у женщин с экстрагенитальной патологией путем обоснования, разработки и внедрения персонифицированного лечебно-профилактического комплекса на основе изучения клинико-параклинических, гормональ-

ных, морфофункциональных особенностей репродуктивной системы в период менопаузального перехода. Применение дифференцированного комплекса с включением гормональной терапии лекарственными средствами, принадлежащими к препаратам гормональной контрацепции и МГТ, обеспечивает уменьшение частоты тяжелого климактерического синдрома в 4,4 раза. При тяжелом дефиците витамина D ежедневная доза 5600 МЕ колекальциферола позволяет через три месяца снизить его частоту в 2,6 раза, устранить через 6 месяцев терапии. Использование гормональных контрацептивов, содержащих натуральные эстрогены для регуляции МЦ в неоднородной когорте пациенток с климактерическим синдромом, экстрагенитальной и гинекологической патологией, в 1,3 раза эффективнее, чем гестагенов во вторую фазу МЦ. Предложенный комплекс позволяет улучшить течение перименопаузального периода у 88,9 % женщин при 70,8 % в рутинной практике (p=0,0147), добиться улучшения психической компоненты качества жизни в 1,9 раз, физической компоненты – в 1,4 раза, общего качества жизни в 1,7 раза.

Ключевые слова: перименопаузальный период, менопаузальный переход, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, экстрагенитальная патология, дефицит витамина D, качество жизни.

SUMMARY

Antoniuk Kh.V. Peculiarities of perimenopausal period in women with extragenital pathology and correction of violations. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.01 «Obstetrics and Gynecology» (22 – Health Protection). – National Medical University of Health Protection of Ukraine named after P.L. Shupyk, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the scientific problem of modern gynecology, which is to increase the effectiveness of treatment of menopausal disorders in women with extragenital pathology by substantiating, developing and implementing a personalized preventive and therapeutic complex based on the study of clinical and paraclinical, mountainous, reproductive system during menopausal transition. The pathophysiological relationship between vitamin D deficiency and extragenital pathology in perimenopausal women has been studied.

It was found that climacteric syndrome of varying severity develops in 73.4 % of patients aged 40 to 55 years. Existing data on extragenital pathology, which is found in 57.9 % of perimenopausal women: the most common are diseases of the cardiovascular system (40.0 %), gastrointestinal tract (28.8 %), varicose veins of the lower extremities (23.8 %), endocrine pathology (20.0 %) in the presence of one patient with more than 2 diseases. Among women with climacteric syndrome, women with overweight (53.0 %) and obesity I-II predominate (40.5 %). Extragenital pathology and obesity in perimenopausal women increase the risk of severe menopausal syndrome – RR=5.305 (95 % CI 2.425-11.603, NNT 2.246) and RR=1.394 (95 % CI 1.088-1.786; NNT 4.646), respectively. In 62.8 % of women with EGP, the onset of menopausal symptoms precedes the average age

of menopause in Ukraine by an average of 5.5±2.9 years. A direct strong ($p<0.00001$) relationship between MC disorders in 39-41 years and early menopause ($\rho=0.742$,) was proved, while the relative risk of early menopause in this category of patients is RR=2.198, 95 % CI 0.474-10.192; NNT 22.544. It was found that the level of gonadotropic and sex steroid hormones in perimenopause correlates with the nature of MC disorders ($\rho=0.967$, $p<0.00001$), and the level of AMG, which is considered a marker of menopause in the next four years, is probably reduced in women with menopausal symptoms and extragenital diseases (0.82±0.06 ng/ml) ($p<0.00001$ compared with controls) at 1.05±0.23 ng/ml in patients of group II ($p=0.0015$ compared with controls).

It is proved that the cohort of perimenopausal women according to the characteristics of MC, hormonal balance and menopausal syndrome according to the STRAW + 10 criteria is heterogeneous: 18.8 % of women meet the late reproductive period, early stage -2 transition to menopause – 37.0 %, late stage (stage -1) of the transition period – 37.7 %, early postmenopausal stage (stages + 1a, + 1b) – 6.5 % of patients. Among patients with climacteric syndrome and extragenital pathology, patients with severe vitamin D deficiency – 76 (95.0 %) predominate. In women with menopausal syndrome and extragenital pathology, an increase in dyshormonal pathology of the reproductive organs with a decrease in the frequency of inflammatory diseases of the pelvic organs; diagnosed with magnesium deficiency (23.7 % with 15.5 % in group II and 4.0 % in the control group, $p<0.05$), dyslipidemia in 73.8 % of women with 43.1 % in group II and 16,0 % in the control group; prediabetes in 5.0 % of women. It is proved that metabolic disorders are 1.9 times more common in women of perimenopausal age with climacteric syndrome, EGP and severe vitamin D deficiency (multiple correlation coefficient $R=0.27447284$, $p=0.005058$).

The necessity of developing personalized principles of perimenopausal women's management is substantiated. The obtained data are the basis of the developed preventive and treatment algorithm of individualized management of patients of perimenopausal age with EGP and vitamin D deficiency. The relative risk of deterioration of quality of life in comparison with women without a climacteric syndrome and extragenital pathology increases, 95 more than 8 times (RR=8.55, 95 % CI 5.003-14.610, NNT 1.192). With severe vitamin D deficiency, a daily dose of 5600 IU of cholecalciferol can reduce its frequency by 2.6 times in three months in the absence of 6 months, and 29.6 % of women reach the level of 25 (OH) D 36.4±2.3 ng/ml. The use of hormonal contraceptives containing natural estrogens for the regulation of MC in a heterogeneous cohort of perimenopausal patients with menopausal syndrome, extragenital and gynecological pathology is 1.3 times more effective than progestogens in the second phase of MC. The proposed complex allows to improve the course of the perimenopausal period in 88.9 % of women with climacteric syndrome, extragenital pathology and vitamin D deficiency in 70.8 % in routine practice ($p=0.0147$), to reduce the incidence of severe climacteric syndrome by 4.4 times, to achieve improvement of the mental component of quality of life by 1.9 times, physical component – by 1.4 times, overall quality of life by 1.7 times.

Key words: perimenopausal period, menopausal transition, climacteric syndrome, menopausal hormone therapy, extragenital pathology, vitamin D deficiency, quality of life.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМГ	–	антимюлерів гормон
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров’я
ВР	–	відносний ризик
ВШ	–	відношення шансів
ДІ	–	довірчий інтервал
Е	–	естрадіол
ЕГП	–	екстрагенітальна патологія
ІМТ	–	індекс маси тіла
КС	–	клімактеричний синдром
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
ММІ	–	модифікований менопаузальний індекс
МНС	–	Міжнародне нормалізоване співвідношення
МЦ	–	менструальний цикл
ПЛ	–	пролактин
Т	–	тестостерон
ТТГ	–	тиреотропний гормон
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
УЗД	–	ультразвукове дослідження
SF-12	–	12-позиційний короткий опитувальник здоров’я