

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

АНТОНЮК ХРИСТИНА ВІКТОРІВНА

УДК 618.173-036.8-02:616.1/.7-036-08

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ
У ЖІНОК ІЗ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
ТА КОРЕКЦІЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

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



Х.В. Антонюк

**Науковий керівник:
Пирогова Віра Іванівна
доктор медичних наук,
професор**

Львів-2021

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). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2021. – 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, морфофункціональних, гормональних, особливостей репродуктивної системи в період менопаузального переходу.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у декілька етапів. 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 проспективне дослідження (другий етап) було залучено 188 жінок, середній вік $47,3 \pm 1,7$ років, які склали основну когорту – 138 пацієток із КС і 50 жінок без гінекологічної та екстрагенітальної патології. Першу (I) групу склали 80 жінок із КС та ЕГП, другу (II) групу – 58 жінок з КС без екстрагенітальної патології. До контрольної групи увійшли 50 умовно здорових жінок аналогічного віку. Залежно від комплексу профілактично-лікувальних заходів, I і II групи розподілені на підгрупи. Пацієтки I-A (54) та II-A (36) підгруп велись на основі розроблених персоніфікованих лікувально-профілактичних заходів,

ведення пацієток I-Б (26) і II-Б (22) підгруп відповідало рутинній клінічній практиці.

Ретроспективний аналіз показав, 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 клінічній практиці отримують тільки 15,4 % пацієток. У 46,2 % жінок перименопаузального віку діагностується екстрагенітальна патологія, водночас спостерігається недостатнє охоплення жінок 40-55 років заходами онкопrevenції.

Проспективне дослідження II етапу показало, що клімактеричний синдром різного ступеня тяжкості виявляється у 73,4 % пацієток в перименопаузі. В обстеженій когороті переважали 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 %), надлишкова маса тіла (52,9 %), ожиріння I ст. (40,6 %) і II ст. (5,1 %), залізодефіцитна анемія (16,3 %), на одну пацієтку припадало 2,2 соматичної патології.

У пацієток із КС без екстрагенітальної патології тяжкість розладів корелювала з віком – коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,651$, прямий помітний зв'язок $p<0,00001$), тоді як у пацієток із КС та екстрагенітальною патологією кореляція тяжкості КС з віком була статистично не значимою ($p=0,5278$). Найбільш виражений кореляційний зв'язок встановлено для ступеня КС та ожиріння (незалежно від віку та наявності чи відсутності екстрагенітальної патології) – коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,755$, прямий

сильний статистично значимий ($p < 0,00001$) зв'язок. Раннє менархе мало місце у 18,1 % пацієток із КС ($p = 0,010$), а у 17,4 % – пізнє менархе ($p = 0,0001$), тоді як у 94,0 % жінок аналогічного віку без клімактеричних порушень менархе було у 12-14 років. У 84,1 % пацієток із КС в анамнезі мала місце дисгормональна доброякісна патологія репродуктивних органів, у 81,2 % – запальні захворювання нижніх відділів генітального тракту і органів малого тазу, 18,1 % жінок до моменту включення у дослідження не вагітніли, з них 13,0 % тривалий час без ефекту лікувались з приводу безпліддя.

Основними скаргами пацієток із КС були приливи жару (94,9 %), нічна пітливість (87,7 %), порушення сну (утруднене засинання, часті пробудження) (57,2 %), головний біль (46,4 %), плаксивість (35,5 %), дратівливість (67,4 %), депресія (40,6 %), 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 $5,5 \pm 2,9$ 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 % пацієток 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 раза частіше. Рання менопауза (до 45 років) настала у 6,5 % пацієток основної когорти – у 8,7 % пацієток I групи і 3,4 % – II групи порівняння, тобто за наявності екстрагенітальної патології розвивалась у 2,6 раза частіше. Доведено існування прямого сильного статистично значимого ($p < 0,00001$) зв'язку між порушеннями МЦ у 39-41 рік і ранньою менопаузою (коефіцієнт кореляції Спірмена $r = 0,742$), а відносний ризик ранньої менопаузи у даної категорії пацієток складає $VP = 2,198$, 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. За MMI важкість КС у жінок з екстрагенітальною патологією (I група) вірогідно перевищувала таку у жінок II групи, сумарна оцінка MMI складала у I групі 23, 48 і 72,0 бали при 16, 39 і 63 балах у II групі ($p < 0,05$), тобто ЕГП збільшує ризик тяжкого перебігу КС – $VP = 5,305$ (95 % ДІ 2,425-11,603, NNT 2,246).

У жінок перименопаузального віку з КС спостерігався 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 пацієток 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 перименопаузі. 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 пацієток I групи з ЕГП – $0,82 \pm 0,06$ нг/мл ($p < 0,00001$ порівняно із контролем) при $1,05 \pm 0,23$ нг/мл у пацієток II групи ($p = 0,0015$ порівняно з контролем). Рівень гонадотропних і статевих стероїдних гормонів у перименопаузі корелює з характером порушень МЦ – прямий сильний статистично значимий ($p < 0,00001$) зв'язок, коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = 0,967$. У жінок в перименопаузі з КС при регулярному МЦ за відсутності вірогідних змін рівнів ФСГ, ЛГ і пролактину (порівняно з контрольною групою) спостерігалось зниження рівня естрадіолу ($p < 0,00001$). Вже при варіабельному МЦ у жінок із КС I і II груп відмічено зростання рівня ФСГ ($17,66 \pm 2,82$ та $17,56 \pm 1,43$ мОд/л відповідно) ($p = 0,0171$ і $p < 0,00001$ порівняно із контролем) при відсутності зростання рівнів ЛГ. Найбільш виражене зниження рівня естрадіолу мало місце у пацієток I групи з вторинною аменореєю та ранньою менопаузою ($203,46 \pm 11,24$ пмоль/л та

157,11 ± 8,25 пмоль/л відповідно). Кореляційний аналіз взаємозв'язку рівнів ФСГ і стероїдних гормонів яєчників засвідчив наявність оберненого помітного статистично значимого зв'язку ($p=0,000001$) (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = -0,669$).

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 менопаузального переходу -2 мала місце у 37,0 % жінок основної когорти, 37,7 % пацієнок перебували на пізньому етапі перехідного періоду (стадія -1). За критеріями STRAW+10 на стадії ранньої постменопаузи – стадії + 1a, + 1b перебувало 6,5 % жінок основної когорти. 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 групи 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 і II групи відповідно), зазначено зростання дисгормональної патології репродуктивних органів при зменшенні частоти запальних захворювань органів малого тазу порівняно із репродуктивним періодом.

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 % пацієнок II групи та 16,0 % жінок контрольної групи, у 5,0 % жінок I групи діагностовано переддіабет. Метаболічні порушення у 1,9 раза частіше виявлялись у жінок перименопаузального віку з КС, ЕГП і тяжким дефіцитом вітаміну D, що

підтверджено кореляційно-регресійним аналізом – множинний коефіцієнт кореляції $R=0,27447284$ ($p=0,005058$).

Достатній рівень вітаміну D (рівень 25 (ОН) D у сироватці крові $37,5 \pm 5,5$ нг/мл) визначався тільки у 8,5 % жінок, у 26,1 % пацієнток виявлено нестачу вітаміну D (рівень 25 (ОН) D $24,6 \pm 3,2$ нг/мл), а у 65,4 % – дефіцит вітаміну D (рівень 25 (ОН) D $14,2 \pm 6,8$ нг/мл), з них у 71,5 % – тяжкий дефіцит з рівнем 25 (ОН) D $8,7 \pm 1,2$ нг/мл. При цьому основна частка жінок з достатнім рівнем і нестачею вітаміну D була представлена жінками контрольної групи. Серед пацієнток із КС і 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 $\chi^2=174,949$ ($p<0,001$).

Підтверджено взаємозв'язок дефіциту вітаміну D із ризиком розвитку у жінок перименопаузального віку із КС серцево-судинних захворювань – $\chi^2=98,278$ ($p<0,001$), сильний зв'язок за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,924$; метаболічних порушень – $\chi^2=25,067$ ($p<0,001$), відносно сильний зв'язком за коефіцієнтом Пірсона $C=0,485$; захворювань шлунково-кишкового тракту – $\chi^2=17,616$ ($p<0,001$) відносно сильний зв'язок за коефіцієнтом Пірсона $C=0,414$; остеопорозу – $\chi^2=46,335$ ($p<0,001$) сильний зв'язок за коефіцієнтом Пірсона $C=0,629$.

Отже, дефіцит вітаміну D становить значний ризик розвитку серцево-судинної патології, метаболічних порушень, захворювань шлунково-кишкового тракту, остеопорозу у жінок перименопаузального віку з КС. Доведено, що відносний ризик погіршення якості життя у жінок з КС і ЕГП порівняно із жінками без клімактеричного синдрому й екстрагенітальної патології зростає більш ніж у 8 разів ($BP=8,55$, 95 % ДІ 5,003-14,610, NNT 1,192).

Обґрунтовано необхідність розробки персоніфікованих принципів менеджменту жінок в перименопаузі. Отримані дані покладені в основу

розробленого профілактично-лікувального алгоритму індивідуалізованого ведення пацієток перименопаузального віку з ЕГП і дефіцитом/нестачею вітаміну D.

Застосування запропонованого профілактично-лікувального комплексу з включенням гормональної терапії лікарськими засобами, що належать до препаратів КГК і МГТ, забезпечує зменшення частоти тяжкого клімактеричного синдрому в 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. Найбільш ефективним методом регуляції МЦ в неоднорідній когорті пацієток 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 пацієток I-A і II-A підгруп як порівняно з вихідними показниками, так і порівняно з пацієтками I-B і II-B підгруп.

Найбільш показовим було покращення психічної складової якості життя – $68,6 \pm 1,6$ при $49,7 \pm 2,5$ ($p < 0,00001$) у пацієток I-B і II-B підгруп ($p < 0,00001$) і $35,7 \pm 4,9$ ($p < 0,00001$) при включенні у дослідження.

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 рази, фізичної компоненти – у 1,4 рази, загальної якості життя у 1,7 рази.

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

ANNOTATION

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). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021. – 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.

To achieve the goal and solve the tasks, the work was performed in several stages. At the first stage of the study, a retrospective analysis of medical records of 550 women aged 40 to 55 years who sought medical help or for preventive gynecological examination. The prospective study (second stage) involved 188 women, mean age 47.3 ± 1.7 years, who formed the main cohort – 138 patients with climacteric syndrome (CS) and 50 women without gynecological and extragenital pathology (EGP). The first (I) group consisted of 80 women with CS and EGP, the second (II) group – 58 women with CS without extragenital pathology. The control group included 50 relatively healthy women of the same age. Depending on the set of preventive and curative measures, patients of groups I and II were divided into subgroups. Patients I-A (54) and II-A (36) subgroups were conducted on the basis of developed personalized treatment and prevention measures, the management of patients I-B (26) and II-B (22) subgroups was consistent with routine clinical practice.

A retrospective analysis showed that 52.9 % of women aged 40 to 55 develop menstrual irregularities, an increased risk of hysterectomy (OR 15.053; 95 % CI 9.505-23.840), 44.7 % of women express complaints characteristic of CS, however only 15.4 % of patients receive pathogenetic therapy in real clinical practice. 46.2 % of women of perimenopausal age are diagnosed with extragenital pathology, at the same time there is insufficient coverage of women aged 40-55 with cancer prevention measures.

A prospective study of stage II showed that climacteric syndrome of varying severity is found in 73.4 % of perimenopausal patients. The surveyed cohort was dominated by city residents (75.5 %) and women with higher education (68.6 %) who work full time (77.1 %), which may correspond to a higher psycho-emotional load, higher levels of stress and be a predictor of pathological the course of menopausal transition. Extragenital pathology was diagnosed in 57.9 % of women with CS, among which the most common were diseases of the cardiovascular system (40.0 %), gastrointestinal tract (28.8 %), varicose veins (23.8 %), endocrine pathology (20.0 %), overweight (52.9 %), obesity of the first (40.6 %) and the second degree (5.1 %), iron deficiency anemia (16.3 %), one patient had 2.2 somatic pathology.

In patients with CS without extragenital pathology, the severity of disorders correlated with age – Spearman correlation coefficient $\rho=0.651$, direct noticeable relationship ($p<0.00001$), while in patients with CS and extragenital pathology, the severity of CS correlation with age was not statistically significant ($p=0.5278$). The most pronounced correlation was found for the degree of CS and obesity (regardless of age and the presence or absence of extragenital pathology) – Spearman correlation coefficient $\rho=0.755$, direct strong statistically significant ($p<0.00001$) relationship.

Early menarche occurred in 18.1 % of patients with CS ($p=0.010$), and in 17.4 % – late menarche ($p=0.0001$), while in 94.0 % of women of the same age without menopausal disorders menarche was in 12-14 years. 84.1 % of patients with a history of CS had dyshormonal benign pathology of the reproductive

organs, 81.2 % – inflammatory diseases of the lower genital tract and pelvic organs, 18.1 % of women before inclusion in the study were not pregnant, of whom 13.0 % were treated for infertility for a long time without effect.

The main complaints of patients with CS were hot flashes (94.9 %), night sweats (87.7 %), sleep disturbances (difficulty falling asleep, frequent awakenings) (57.2 %), headache (46.4 %), depression (40.6 %), irritability (67.4 %), tearfulness (35.5 %), cognitive impairment (30.4 %), palpitations (51.5 %), fatigue (49.3 %), pain in muscles, joints (35.5 %), with only 24.6 % of women expressing one of these complaints. In 62.8 % of women in groups I and II, the onset of menopausal symptoms preceded the age of menopause in Ukraine by an average of 5.5 ± 2.9 years, and the proportion of women with EGP among them was 65.3 %. Changes in menstrual function developed on average 6-12 months before the first menopausal symptoms. Variable MC occurred in 36.3 % of women with CS and EGP (group I) and 32.8 % of patients in group II without extragenital pathology ($p > 0.05$), opsomenorrhea – 28.8 % and 27.6 %, respectively, and secondary amenorrhea in women with CS and EGP was observed 1.6 times more often. Early menopause (up to 45 years) occurred in 6.5 % of patients in the main cohort – in 8.7 % of patients in group I and 3.4 % – in group II of comparison, ie in the presence of extragenital pathology developed 2.6 more often.

The existence of a direct strong statistically significant ($p < 0.00001$) relationship between MC disorders in 39-41 years and early menopause (Spearman's correlation coefficient $\rho = 0.742$,) was proved, and the relative risk of early menopause in this category of patients is $RR = 2.198$, 95 % CI 0.474-10.192; NNT 22.544. Changes in the cyclicity of menstruation should be considered as a marker of the early stage of the menopausal transition period on the STRAW 10 scale and determine the beginning of active prevention of early and late menopausal disorders. According to MMI, the severity of CS in women with extragenital pathology (group I) probably exceeded that in women of group II, the total score of MMI was in group I 23, 48 and 72.0 points with 16, 39 and 63 points

in group II ($p < 0,05$), EGP increases the risk of severe CS – RR=5,305 (95 % CI 2.425-11.603, NNT 2.246).

In perimenopausal women with CS there was a significant variation in the levels of gonadotropic and sex steroid hormones of the ovaries in the serum. The level of FSH in women with CS both in the presence (group I) and in the absence of EGP (group II) was probably higher than the control group ($p=0.0254$ and $p=0.0021$, respectively). At the same time, LH levels in patients of groups I and II probably did not differ from LH levels in women of the control group, which is consistent with the data of other researchers on a later increase in LH levels in perimenopause.

The level of AMG, which is considered a promising marker of menopause in the next four years, was probably reduced in women with CS, which was more pronounced in patients of group I with EGP – 0.82 ± 0.06 ng/ml ($p < 0,00001$ compared with the control) at 1.05 ± 0.23 ng/ml in patients of group II ($p=0.0015$ compared with the control). The level of gonadotropic and sex steroid hormones in perimenopause correlates with the nature of MC disorders – a direct strong statistically significant ($p < 0.00001$) relationship, Spearman's correlation coefficient $\rho=0.967$.

In perimenopausal women with CS with regular MC in the absence of probable changes in the levels of FSH, LH and prolactin (compared with the control group) there was a decrease in estradiol levels ($p < 0,00001$). Already at variable MC in women with CS I and II groups there was an increase in the level of FSH (17.66 ± 2.82 and 17.56 ± 1.43 mIU/l, respectively) ($p=0.0171$ and $p < 0.00001$ compared with control) in the absence of an increase in LH levels. The most pronounced decrease in estradiol levels occurred in patients of group I with secondary amenorrhea and early menopause (203.46 ± 11.24 pmol/l and 157.11 ± 8.25 pmol/l, respectively). Correlation analysis of the relationship between FSH levels and ovarian steroid hormones showed an inverse statistically significant relationship ($p=0.000001$) (Spearman correlation coefficient $\rho=-0.669$). The examined cohort of perimenopausal women according to the characteristics of MC,

hormonal balance and CS according to the criteria of STRAW + 10 is heterogeneous. In 18.8 % of women in the main cohort in the presence of complaints characteristic of CS, regular MC was observed, and changes in hormonal balance were characterized by a tendency to decrease AMG levels and variability of serum estradiol levels, which meets the STRAW + 10 criteria of late reproductive period. The early stage of menopausal transition -2 occurred in 37.0 % of women in the main cohort, 37.7 % of patients were in the late stage of the transition period (stage -1). According to the STRAW + 10 criteria, 6.5 % of women in the main cohort were at the stage of early postmenopause - stage + 1a, + 1b. The heterogeneity of the cohort of women in the menopausal period should be taken into account when developing preventive and curative measures to prevent early and late menopausal disorders.

43.8 % and 32.8 % of women of groups I and II were diagnosed with dyshormonal dysplasia of the mammary glands (category 2 according to the BI-RADS system), genital endometriosis – 11.3 % and 10.3 %, adenomyosis – 8.8 % and 6.9 %, uterine leiomyoma – 10.0 % and 8.6 % (groups I and II, respectively), there is an increase in dyshormonal pathology of the reproductive organs with a decrease in the incidence of inflammatory diseases of the pelvic organs compared to the reproductive period. Magnesium deficiency was highest in women of group I with CS and EGP – 23.7 % with 15.5 % in group II and 4.0 % in the control group ($p < 0.05$). Dyslipidemia was found in 73.8 % of women in group I with CS and EGP, in 43.1 % of patients in group II and 16.0 % in women in the control group, in 5.0 % of women in group I were diagnosed with pre-diabetes. Metabolic disorders were 1.9 times more common in perimenopausal women with CS, EGP and severe vitamin D deficiency, which was confirmed by correlation-regression analysis – multiple correlation coefficient $R=0.27447284$ ($p=0.005058$).

Adequate levels of vitamin D (level 25 (OH) D in serum 37.5 ± 5.5 ng/ml) were determined only in 8.5 % of women, 26.1 % of patients were deficient in vitamin D (level 25 (OH) D 24.6 ± 3.2 ng/ml), and in 65.4 % – vitamin D deficiency (level 25 (OH) D 14.2 ± 6.8 ng/ml), of which 71.5 % – severe

deficiency with a level of 25 (OH) D 8.7 ± 1.2 ng/ml. The main proportion of women with sufficient levels and deficiency of vitamin D was represented by women in the control group. Among patients with CS and extragenital pathology (group I), patients with severe vitamin D deficiency – 95.0 % ($p < 0.00001$ compared with group II) predominated. Analysis of the relationship between vitamin D deficiency and BMI showed the presence of a direct very strong D relationship by the criterion χ^2 – Pearson's binding coefficient $C=0.982$ at $\chi^2=174.949$ ($p < 0.001$).

The relationship between vitamin D deficiency and the risk of developing perimenopausal women with cardiovascular disease – $\chi^2=98.278$ ($p < 0.001$), a strong relationship with the Pearson binding coefficient $C=0.924$; metabolic disorders – $\chi^2=25.067$ ($p < 0,001$), relatively strong connection according to the Pearson coefficient $C=0.485$; diseases of the gastrointestinal tract – $\chi^2=17.616$ ($p < 0,001$) relatively strong connection according to Pearson's coefficient $C=0,414$; osteoporosis – $\chi^2=46.335$ ($p < 0,001$) strong connection according to Pearson's coefficient $C=0,629$. Thus, vitamin D deficiency poses a significant risk of cardiovascular disease, metabolic disorders, diseases of the gastrointestinal tract, osteoporosis in perimenopausal women with CS.

It is proved that the relative risk of deterioration of quality of life in women with CS and EGP in comparison with women without menopausal syndrome and extragenital pathology increases more than 8 times ($RR=8.55$, 95 % CI 5.003-14.610, NNT 1.192). The necessity of developing personalized principles of perimenopausal women's management is substantiated. The obtained data are the basis of the developed prophylactic-therapeutic algorithm of individualized management of patients of perimenopausal age with EGP and vitamin D deficiency.

The use of the proposed prophylactic and therapeutic complex with the inclusion of hormonal therapy with drugs belonging to the drugs KGK and MGT, reduces the incidence of severe menopausal syndrome by 4.4 times. In severe vitamin D deficiency, a daily dose of 5.600 IU of cholecalciferol can reduce its

frequency by 2.6 times in three months and eliminate it in 6 months of therapy. The most effective method of regulating MC in a heterogeneous cohort of patients of perimenopausal age is the use of COCs containing natural estrogens – 1.3 times more effective than taking progestogens in the second phase of MC.

After 6 months of using a differentiated personalized prophylactic treatment complex, a probable improvement in the quality of life took place in patients of I-A and II-A subgroups both compared to baseline and compared with patients of I-B and II-B subgroups. The most significant was the improvement of the mental component of quality of life – 68.6 ± 1.6 at 49.7 ± 2.5 ($p < 0.00001$) in patients I-B and II-B subgroups ($p < 0.00001$) and $35,7 \pm 4.9$ ($p < 0.00001$) when included in the study. The proposed complex allowed to improve the course of the perimenopausal period in 88.9 % of women with menopausal syndrome, extragenital pathology and vitamin D deficiency in 70.8 % in routine practice ($p = 0.0147$), to improve the mental component of quality of life by 1.9 times, physical components – 1.4 times, overall quality of life 1.7 times.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 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 із 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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ.....	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ І СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФІЗІОЛОГІЮ, ПАТОЛОГІЮ ТА МЕНЕДЖМЕНТ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ.....	27
1.1. Сучасні погляди на період менопаузального переходу та процеси старіння жінок.....	28
1.2. Особливості перименопаузального періоду у жінок з екстрагенітальною патологією.....	34
1.3. Дефіцит вітаміну D і проблеми здоров'я жінок перименопаузального віку.....	41
1.4. Сучасний стан менеджменту періоду менопаузального переходу.....	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	62
2.1. Дизайн дослідження.....	62
2.2. Методи дослідження.....	69
2.3. Ретроспективний аналіз менеджменту жінок перименопаузального віку в умовах рутинної клінічної практики.....	79
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ОСНОВНОЇ КОГОРТИ.....	86
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ, ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ ВІТАМІНОМ D У ЖІНОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....	105
4.1. Особливості гормонального балансу жінок основної когорти.....	105
4.2. Аналіз забезпеченості організму вітаміном D жінок перименопаузального періоду з екстрагенітальною патологією досліджуваної когорти.....	112

РОЗДІЛ 5 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ, МЕТАБОЛІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ЖІНОК ІЗ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В ПЕРІОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДУ.....	121
5.1. Метаболічні характеристики жінок основної когорти.....	121
5.2. Морфофункціональний стан репродуктивної системи.....	126
5.3. Оцінка якості життя жінок із КС та екстрагенітальною патологією в період менопаузального переходу.....	130
РОЗДІЛ 6 ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИНЦИПІВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ ПАЦІЄНТОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА КЛІМАКТЕРИЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ, ВПРОВАДЖЕННЯ ТА ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ	136
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	148
ВИСНОВКИ.....	161
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	164
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	165
ДОДАТОК А	194
ДОДАТОК Б	196

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ**

АМГ	–	Антимюллерів 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

ВСТУП

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; Мука Т. 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 % населення 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 в 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; Nurpponen 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 екстрагенітальною 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 пацієнок 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 відповідно 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 пацієток з екстрагенітальною патологією, дефіцитом вітаміну D та ускладненим перебігом перименопаузального періоду життя.

5. Впровадити й оцінити ефективність профілактично-лікувальних заходів диференційованого персоніфікованого ведення пацієток 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 різного ступеня тяжкості розвивається у 73,4 % пацієток віком від 40 до 55 років.

Розширено існуючі дані щодо екстрагенітальної патології, 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 клімактеричним синдромом (КС) переважають жінки з надлишковою масою тіла (53,0 %) та ожирінням I-II ст. (40,5 %). Доведено, що у пацієток без екстрагенітальної патології тяжкість КС корелює з віком (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,651$, $p<0,00001$). Екстрагенітальна патологія збільшує ризик тяжкого перебігу КС – $VP=5,305$ (95 % ДІ 2,425-11,603, NNT 2,246), наявність ожиріння у жінок перименопаузального віку підвищує ризик розвитку тяжкого КС – $VP=1,394$ (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 $5,5\pm 2,9$ років. Доведено прямий сильний ($p<0,00001$) зв'язок між порушеннями менструального циклу (МЦ) у 39-41 рік і ранньою менопаузою ($\rho=0,742$), при цьому відносний ризик ранньої менопаузи у даної категорії пацієток складає $VP=2,198$, 95 % ДІ 0,474-10,192; NNT 22,544. Встановлено, що рівень гонадотропних і статевих стероїдних гормонів в перименопаузі

корелює з характером порушень МЦ ($\rho=0,967$, $p<0,00001$), а серед пацієток з КС і екстрагенітальною патологією переважають пацієтки з тяжким дефіцитом вітаміну D – 76 (95,0 %).

Обґрунтовано необхідність розробки персоніфікованих принципів менеджменту жінок в перименопаузі. Отримані дані покладені в основу розробленого профілактично-лікувального алгоритму індивідуалізованого ведення пацієток 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 пацієток 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 дисертаційної роботи. Особисто дисертанткою проведено ретроспективний аналіз, обстеження та формування досліджуваної когорти жінок. Клініко-параклінічні обстеження пацієнок 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, 2-3 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, і займає 30 сторінок. Робота ілюстрована 38 таблицями і 8 рисунками.

РОЗДІЛ І

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФІЗІОЛОГІЮ, ПАТОЛОГІЮ ТА МЕНЕДЖМЕНТ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

Старіння організму та репродуктивної системи є генетично запрограмованим процесом, у результаті якого відбувається фізіологічне ослаблення механізмів регуляції, поступово припиняється координація фізіологічних процесів, слабшають компенсаторні реакції [92, 117, 126, 261].

Тривалість життя жінки тісно пов'язана з її репродуктивним здоров'ям. Вважається, що до чинників жіночого здоров'я, які, ймовірно, впливають на тривалість життя, належать вік менархе, кількість вагітностей, їх перебіг, кількість пологів, штучних і мимовільних абортів, вік настання менопаузи [1, 14, 171, 190].

Величезним досягненням цивілізації на сьогодні є загальне збільшення тривалості життя. Однак населення планети старіє, і кількість жінок, що вступають в період менопаузи, з кожним роком збільшується. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2025 року кожна друга жінка в світі переступить 45-річний віковий поріг, а до 2030 року в періоді менопаузи будуть перебувати 1,2 млрд. жінок [4, 45, 81].

Сьогодні в розвинених країнах світу та в Україні жінки у віці перименопаузи складають значну частину працюючих осіб, а це означає, що від стану їх здоров'я багато в чому залежить реалізація трудового і економічного потенціалу кожної країни [15, 51, 65, 91, 105]. Водночас якщо в Європі середній вік настання менопаузи складає 52 роки, то в Україні – 48 років, при цьому приблизно у 20 % жінок менопауза настає у віці до 45 років [1, 17, 249].

Важливим є факт, що без негативних наслідків і ускладнень період менопаузи перебігає не більше ніж у 10 % жінок [19, 70, 88, 110]. Актуальною проблемою залишається рання і передчасна менопауза, що

визначає важливість профілактики ускладнень періоду менопаузального переходу і проведення їх адекватної терапевтичної корекції [1, 32, 45, 76, 234].

Зі збільшенням тривалості життя особливого медико-соціального значення набувають проблеми, які визначають якість життя жінок перименопаузального і постменопаузального періодів, пов'язані з віковою перебудовою організму – дефіцитом естрогенних впливів [78, 206].

1.1. Сучасні погляди на період менопаузального переходу та процеси старіння жінок

Особливістю функціонування репродуктивної системи є її поступове прижиттєве згасання з 35 років – репродуктивної, з 45-50 – менструальної і гормональної функцій [27, 80, 246].

У клінічній практиці виділяють період, що має дуже важливе значення, а саме перименопаузальний період, який охоплює період менопаузального переходу (пременопаузу), менопаузу і перших два роки постменопаузи [45, 91, 102].

Саме у цей період більшість жінок вперше відмічають появу і прогресування клімактеричних симптомів, і водночас саме цей період життя є «вікном терапевтичних можливостей» для ініціації менопаузальної гормональної терапії, яка вважається золотим стандартом корекції клімактеричних, менопаузальних розладів і профілактики обмінних порушень [45, 57, 75, 103].

За часом появи порушення в пери- та постменопаузі поділяються на три групи. Ранні симптоми (вазомоторні та психоемоційні) – припливи жару, гіпергідроз, головний біль, коливання артеріального тиску, кардіалгії, тривожність, забудькуватість, коливання настрою, сонливість, зміни лібідо, можуть маніфестувати на тлі збереженого менструального циклу [39, 92, 100]. Приблизно у 13 % жінок трапляються атипові форми клімактерію, до яких відносять кардіоміопатію (міокардіодистрофія), симпатико-адреналові

кризи, напади бронхіальної астми, які не піддаються традиційній терапії, «сухий» кон'юнктивіт, стоматит, ларингіт, а у 80 % нібито «здорових» жінок (у яких відсутні припливи) мають місце психовегетативні порушення. Важливим є те, що переважна кількість таких пацієнток вперше звертається за медичною допомогою не до гінеколога, а до терапевта та інших фахівців, внаслідок чого патогенетично обумовлені втручання відтермінуються.

Після настання менопаузи, через 2-5 років, починають прогресувати середньочасові симптоми – уrogenітальні розлади (атрофічний вагініт, цисталгії, нетримання сечі), сексуальна дисфункція та диспареунія, косметичні проблеми, які значно погіршують якість життя та спричиняють жінкам значні страждання [11, 31, 103].

Пізні порушення проявляються підвищеним ризиком кардіо-васкулярної патології, постменопаузального остеопорозу з патологічними переломами, хвороби Альцгеймера, що становлять реальну загрозу інвалідизації та передчасної смерті [149]. Частота переломів кісток у жінок після 50-54 років зростає у 4-7 разів порівняно з молодими жінками, а у 70% з них виявляється остеопороз [66, 77].

Клініко-гормональна характеристика етапів старіння репродуктивної системи на сьогоднішній день визначена на основі 10-річних великих когортних досліджень (STRAW + 10 – Stages of Reproductive Aging Workshop) [153, 154].

Для визначення трьох основних стадій функціонування репродуктивної системи (репродуктивний період, менопаузальний перехід і постменопауза) використовуються стандартні терміни, кожна зі стадій підрозділяється на ранній, розквіт (тільки репродуктивний період) і пізній етапи. Загалом виділяється десять окремих стадій, які позначені від -5 до +2 [74], для яких чітко визначені критерії STRAW + 10.

Пізній репродуктивний період поділяється на 2 стадії (-3b і -3a), для яких характерні низькі значення антимюлерова гормону (АМГ) і числа антральних фолікулів. Стадія -3b характеризується регулярними

менструаціями і відсутністю виражених коливань рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в ранню фолікулінову фазу.

Стадія -3а проявляється незначними змінами характеру менструальних циклів (переважно вкорочення) на тлі підвищення та/або вираженої варіабельності рівня ФСГ [153, 155].

Перехідний період (перехід до менопаузи, менопаузальний перехід), незалежно від віку жінки, визначається з моменту збільшення варіабельності менструальних циклів, коли найдовші і найкоротші цикли відрізняються за своєю тривалістю на 7 днів [155, 162, 244].

Рання стадія перехідного періоду (стадія -2) характеризується коливаннями рівня ФСГ з тенденцією до його підвищення в фолікулінову фазу. Поява періодів аменореї тривалістю більше 60 днів свідчить про настання пізньої стадії перехідного періоду (стадія -1), яка може тривати від 1-го до 3-х років і нерідко супроводжується появою перших вазомоторних, психоемоційних, уrogenітальних симптомів дефіциту естрогенів [132, 249].

Менопауза розглядається як стійке припинення менструацій, це остання самостійна менструація, обумовлена віковим зниженням і «вимиканням» гормональної і репродуктивної функції яєчників. Дата настання менопаузи оцінюється ретроспективно після 12 місяців відсутності менструації. Виділяють передчасну (до 40 років), ранню (40-45 років), своєчасну (46-54 роки) і пізню менопаузу (після 55 років) [74, 178].

Перименопауза включає перехідний період і перший рік постменопаузи.

У постменопаузі виділяють ранню і пізню стадії. Рання постменопауза триває орієнтовно 5-8 років, в ній виділяють три стадії: + 1a, + 1b, + 1c. Так, стадія +1a відповідає завершенню 12-місячного періоду аменореї, що підтверджує настання менопаузи та завершення перименопаузи. Стадія + 1b аналогічно триває 1 рік, а завершується при настанні стабілізації рівня ФСГ і естрадіолу. Стадія + 1c є періодом встановлення стабільно високого рівня ФСГ і низького рівня Е з тривалістю від 3-х до 6 років.

Для пізньої постменопаузи (стадія +2) характерні зміни, які пов'язані з соматичним старінням і проявами генітоуринарного синдрому. На цій стадії вазомоторні симптоми менш виражені, однак у 15% випадків вазомоторні симптоми можуть персистувати тривалий час, а на перший план виходить соматичне старіння [76].

У клімактерії на тлі вікової перебудови організму домінують симптоми, які пов'язані з дефіцитом статевих гормонів і знижують якість життя. Початок менопаузи – це специфічний вісник необхідності корекції симптомів і слушної нагоди проведення профілактичної стратегії для поліпшення якості і збільшення тривалості життя. Симптоми в перименопаузі можуть вказувати як на періодичну гіперестрогенією і ановуляцію (мастодинія, менорагія, мігрень, нудота тощо), так і на симптоми дефіциту естрогенів (вазомоторні, психоемоційні, урогенітальні) [45].

Естрогени беруть участь в патогенезі вазомоторних симптомів, оскільки виявляють як центральні (усунення розладів в роботі зони терморегуляції), так і периферичні ефекти (нормалізація судинного тону). Однак встановлено, що кореляція між тяжкістю вазомоторних симптомів і рівнем естрогенів відсутня, крім того, припливи і пітливість можуть з'являтися на тлі овуляторних циклів і нормального рівня естрадіолу [39].

У ранній постменопаузі домінують симптоми дефіциту естрогенів, які можуть починатися в перименопаузі і персистувати в постменопаузі: вазомоторні – припливи, підвищена пітливість; психоемоційні – депресивні симптоми, дратівливість, збудливість, розлади сну, слабкість, зниження пам'яті, концентрації уваги; загальні фізичні – астенизація, головний біль, м'язові та суглобові болі, «повзання» мурашок на шкірі; урогенітальні і сексуальні – свербіж, печія, сухість, диспареунія, порушення сечовипускання.

Однією з ознак менопаузального переходу і ранньої постменопаузи є поява припливів жару, хоча жінки можуть відчувати і ряд інших симптомів, таких як сухість піхви, порушення сну, розвиток депресії [2, 45, 117, 135,

148]. При цьому частота депресії в період менопаузального переходу спостерігається в 2,5 рази частіше в порівнянні з періодом постменопаузи (відношення шансів 2,50; 95 % ДІ – 1,25-5,02) [239].

Припливи жару є найбільш поширеним симптомом пери- і менопаузи, частота їх виникнення є варіабельною, вони розвиваються приблизно у 80 % жінок [252]. У період раннього менопаузального переходу припливи жару зазвичай клінічно слабо виражені, однак значно посилюються в кінці перехідного періоду, в менопаузі і в ранній період постменопаузи [250]. Припливи жару починаються як раптове відчуття тепла, яке локалізується в верхній частині грудної клітки та обличчя, швидко поширюється по всьому тілу, вони тривають від двох до чотирьох хвилин, часто супроводжуються рясним потовиділенням, прискореним серцебиттям, ознобом, тремтінням і відчуттям тривоги. Без проведення терапії припливи жару припиняються через 4-5 років, проте у частини жінок вони зберігаються впродовж тривалого часу [251]. Вазомоторні симптоми (припливи жару, нічна пітливість) можуть тривати у більшості жінок впродовж 7-10 років і значно погіршувати якість життя. Важкі припливи є сурогатними маркерами ішемічної хвороби серця та клінічних серцево-судинних подій [237].

Більш тривалий і важкий перебіг клімактеричного синдрому характерний для жінок із соматичною або нейроендокринною патологією в анамнезі, підвищується також ризик припливів за наявності ожиріння, тоді як припливи є факторами ризику когнітивних порушень (хвороба Альцгеймера), внаслідок зниження кровотоку в окремих областях головного мозку, гіпокампу, відповідального за пам'ять. Припливи жару провокують більш високі цифри АТ в денні та нічні години.

Пізні менопаузальні розлади пов'язані з тривалим дефіцитом статевих гормонів, мають характер метаболічних порушень (центральне, абдомінальне відкладення жиру; інсулінорезистентність, ризик цукрового діабету 2 типу) [88, 139, 148, 156]; серцево-судинної (дисфункція ендотелію, підвищення загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ-холестерину та зниження

ЛПВЩ-ХС) [189, 191, 250]; скелетно-м'язової патології (прискорення втрати кісткової тканини – остеопенія, остеопороз, підвищений ризик переломів) [90, 122, 208], уrogenітальних розладів (атрофічний вульвовагініт, прискорене сечовипускання, цисталгія, дизурія) [194, 218].

Порушення сну можуть бути пов'язані з нічною пітливістю, але переважно є незалежною ознакою перименопаузи [39, 233, 241]. Нічна пітливість порушує ритм сну, жінки прокидаються або від відчуття жару, або від відчуття холоду, що може статися впродовж ночі від одного до декількох разів. У 65 % випадків нічні припливи жару поєднуються з повним пробудженням. Нічні припливи жару призводять до втоми, дратівливості, утрудненню концентрації уваги та перепадів настрою протягом дня. Деякі жінки відчувають проблеми із засинанням, навіть якщо відсутня нічна пітливість. Поширеність безсоння на початку менопаузального переходу становить від 32 до 40 %, сягає 46 % в кінці періоду менопаузального переходу [239]. Тривога та симптоми депресії можуть також сприяти порушенню сну [241].

Когнітивна дисфункція та розлади настрою (погана концентрація уваги, зниження пам'яті, труднощі при виконанні складних інтелектуальних завдань, депресія, тривога, перепади настрою), проявляються вже в перименопаузі. Є дані про участь естрогенів в реалізації когнітивних функцій, проте проведене дослідження SWAN не виявило достовірного зв'язку даних змін з періодами менопаузального переходу [153].

До інших симптомів клімактерію відносяться шкірні парестезії, оніміння кінцівок, головний біль. Одночасно жінок можуть турбувати біль у м'язах і суглобах, які є достатньо частими скаргами жінок середнього віку [22, 122].

Метаболічні порушення, характерні для перехідного періоду і ранньої постменопаузи, мають прямий і опосередкований негативний вплив на здоров'я жінок [86, 108, 260].

У жінок середнього віку стабільне збільшення маси тіла приблизно на 0,5 кг на рік визначається віком і негативними впливами зовнішніх факторів (переїдання, малорухливий спосіб життя, хронічний стрес, депресія) [138, 156, 214]. Водночас накопичення абдомінального / вісцерального жиру, маркером якого є значне збільшення окружності талії, навіть у худих жінок може бути пов'язане з відносною гіперандрогенією, що виникає у перименопаузальному періоді. У постменопаузі абдомінальне ожиріння зустрічається у 5 разів частіше, ніж у жінок репродуктивного віку [121, 238].

Менопауза є природним переходом до нерепродуктивного періоду життя, причому у 40-80 % пацієток накопичені до цього часу соматичні порушення, що провокують і обтяжують перебіг клімактеричного синдрому [36, 201, 206].

Тривалість активного періоду життя значною мірою залежить від способу життя, соціально-економічних умов проживання, характеру харчування, наявності та особливостей перебігу супутніх соматичних захворювань, а також від якості та доступності медичної допомоги [34, 131, 192, 234].

Фізіологічний перебіг клімаксу характеризується нормальними адаптаційними процесами і не супроводжується погіршенням загального стану. Патологічний перебіг у 26-48 % жінок супроводжується судинними, ендокринно-обмінними і нейропсихічними порушеннями, що сприяє розвитку соматичної патології і значно знижує якість життя [58, 76, 118].

На сьогодні вивчено патогенетичні механізми, що призводять до перименопаузальних порушень – це збій основного алгоритму функціонування репродуктивної системи: циклічності секреції естрогенів, прогестерону, гонадотропних гормонів, тому жінок турбують клімактеричні симптоми, з'являється/прогресує гінекологічна патологія, погіршується перебіг екстрагенітальної патології [140, 218].

Встановлено негативний вплив низки соціально-економічних чинників на здоров'я жінок пізнього репродуктивного віку і перименопаузального

періоду, що стає причиною формування екстрагенітальної патології з боку серцево-судинної, травної, сечовидільної, аутоімунної систем, порушень обміну речовин тощо.

У жінок означеної вікової категорії відзначається зростання гінекологічної патології, що, за дослідженнями окремих авторів, становить від 45 до 65 % (запальні захворювання органів малого тазу в 50-55 % випадків; міома матки, опущення статевих органів, порушення менструального циклу), а онкологічні захворювання репродуктивної системи у жінок цього віку випереджають онкопатологію іншої локалізації [1, 14, 45, 112, 271].

Слизові піхви й уретри є естроген залежними тканинами, тому дефіцит естрогенів, що розвивається з початку менопаузального переходу, призводить до витончення слизових, розвитку атрофії, що клінічно проявляється сухістю, свербіжем та диспареунією [24]. Подібні скарги можуть з'являтися у частини жінок вже в пізньому репродуктивному періоді, частка їх зростає до 21 % в період менопаузального переходу і вдвічі збільшується у ранній постменопаузі [194]. Симптоми атрофії слизової піхви, як правило, прогресують з часом, оскільки дефіцит естрогенів призводить до зниження кровотоку в піхві, що є основною причиною зменшення продукції змазки і розвитку сексуальної дисфункції [234].

Значна частина жінок відзначає збільшення маси тіла, зниження м'язового тону, погіршення стану шкіри, появу зморшок, що посилює їхній негативний психоемоційний фон у період менопаузального переходу [45]. Біль у ділянці молочних залоз досить поширений на початку перехідного періоду, що пов'язано з різкими коливаннями рівня естрадіолу в крові [22].

Втрата кісткової маси починається під час менопаузального переходу, а її темпи максимально високі протягом першого року менопаузи [1, 77].

Ризик розвитку серцево-судинних захворювань збільшується після менопаузи і частково пов'язаний з дефіцитом естрогенів і змінами в ліпідному спектрі крові. Впродовж перших років менопаузи у жінок

відзначається перерозподіл жирової тканини з заміщенням нею м'язової тканини, а щорічне збільшення маси тіла становить від 3 до 6 кг [4, 11].

Таким чином, клімактеричний синдром, особливо тяжкого ступеня, має розглядатися як мультифакторне захворювання, у розвитку якого провідну роль відіграють порушення вегетативної і гормональної регуляції, зниження адаптаційних резервів і недостатня пристосованість організму до умов, що змінюються внаслідок зниження естроген продукуючої функції яєчників [3, 14, 26, 38, 91, 125].

Водночас потребує вивчення проблема вираженості клімактеричних симптомів залежно від наявної екстрагенітальної патології. Оскільки у жінок під час перименопаузи часто зустрічаються соматичні захворювання, для лікарів різних спеціальностей важливим є вивчення змін, що відбуваються в організмі жінки в цей період, і пошук раціональних шляхів оптимальної корекції всіх порушень, які виникають, з метою поліпшення якості життя [106, 108, 133, 151].

1.2. Особливості перебігу перименопаузального періоду у жінок з екстрагенітальною патологією

Здоров'я жінок перименопаузального періоду є предметом дослідження низки наукових шкіл та належить до пріоритетних наукових напрямків сьогодення. Актуалізували необхідність вивчення особливостей перебігу перименопаузального періоду та визначення адекватних підходів до профілактики, діагностики, лікування різних патологічних станів саме зміни світової демографічній ситуації з тенденцією до зростання частки жінок старшого віку та збільшенням тривалості життя жіночого населення тощо [1, 4, 12, 45, 76, 89, 92].

З точки зору патофізіології вікові зміни слід розглядати як асоційовану з віком поліморбідність: хвороби серця, головного мозку (інфаркт міокарда, інсульт); злоякісні новоутворення; патологія опорно-рухового апарату (остеопороз, остеоартроз); захворювання центральної нервової системи

(паркінсонізм, хвороба Альцгеймера); цукровий діабет 2-го типу; інфекції з хронічним перебігом, що у жінок віку менопаузального переходу поглиблюється з наростанням естрогенного дефіциту [33, 60, 117, 184].

Патологія щитоподібної залози є однією з поширених патологій у жінок в перименопаузальному періоді, порушення її функції асоціюється з клінічно менш сприятливим перебігом клімаксу. Однак порушення функції ЩЗ не є протипоказанням до призначення МГТ, оскільки це визначається конкретною клінічною ситуацією. Так, при гіпотиреозі необхідно враховувати, що терапія естрогенами сприяє збільшенню рівня тироксинзв'язуючого глобуліну і зменшенню концентрації вільних фракцій тиреоїдних гормонів і може зумовити декомпенсацію гіпотиреозу. Жінкам з гіпертиреозом МГТ може бути рекомендована тільки після досягнення еутиреоїдного стану [22, 254].

Настання менопаузи нівелює естрогенний захист жінки, а наявність факторів ризику різко підвищує ймовірність серцево-судинних ускладнень в цей віковий період. За останні десятиліття хвороби системи кровообігу у жінок значно помолодшали. «Боротьба за кожен удар серця» у США уможливила знизити смертність від серцево-судинних катастроф у віковій групі жінок старших за 65 років, водночас у жінок молодших за 55 років цей показник не змінився. На думку експертів, пояснити цю обставину можна відсутністю ефективної профілактичної стратегії [4, 14, 45, 126, 220].

Згідно з даними Європейського товариства кардіологів, незважаючи на більш пізню появу ССЗ у жінок, загальна кількість смертей у них більше, ніж у чоловіків (55 % проти 43 %). Частота ішемічної хвороби серця у жінок демонструє зростання вже в перименопаузальному періоді, що є відображенням більш раннього кумулятивного впливу факторів серцево-судинного ризику [4, 139, 200].

Уже починаючи з перехідного періоду, виникає або маніфестує багато хронічних захворювань, які впливають не тільки на якість, але й на тривалість життя [272]. У жінок внаслідок гормонального дисбалансу,

зростання частоти гінекологічних захворювань виникають труднощі в реалізації репродуктивної функції [25]. Водночас маніфестують серцево-судинні захворювання, остеопороз і остеоартроз, надмірна вага, ожиріння, зростає ризик онкологічних захворювань, розвиваються урогенітальні порушення, сексуальна дисфункція, зниження когнітивних функцій, депресія [32, 45, 56, 82, 119].

Взаємозв'язок між «гарячими припливами» і серцево-судинними захворюваннями, виявлений у низці досліджень, свідчить про більш значний ризик розвитку серцево-судинної патології у жінок з тяжким перебігом клімактеричного синдрому [251, 266]. Труднощі для раннього виявлення ураження серцево-судинної системи у жінок перименопаузального віку складає поліморфізм клінічних проявів клімактеричного синдрому [110, 271].

Тригером серцево-судинної патології є атеросклеротичне ураження судин, при цьому виділяють дві основні групи чинників ризику виникнення атеросклерозу у жінок: поведінкові, соціальні (фізична активність, куріння, депресія, низький соціально-економічний статус) та пов'язані зі зниженою продукцією естрогенів (надлишкова маса тіла, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертонія) [76, 95, 118, 127, 168].

Соціально-економічний статус суттєво впливає на якість життя пацієнток, можливість адекватного лікування, позитивні прогнози при різних захворюваннях [1, 143], а ефект впливу замісної гормональної терапії залежить від її вчасного початку, оскільки ризик виникнення серцево-судинних захворювань із збільшенням тривалості менопаузи подвоюється кожних 10 років [184].

Слід враховувати й інші гендерні фактори ризику серцево-судинних захворювань: гестаційний діабет, преєклампсія, невиношування вагітності, синдром полікістозних яєчників в анамнезі, діабет 2 типу [176].

Багато факторів ризику можуть бути усунені шляхом зміни стилю життя, нормалізації ліпідного профілю, ефективного лікування гіпертензії, діабету, метаболічного синдрому тощо [184, 189]. Так, доведено, що у жінок

із цукровим діабетом менопауза настає на 2,5 роки раніше ніж у популяції [226].

Зменшення кількості естрогенів у період менопаузального переходу зумовлює дисліпідемію, розвиток інсулінорезистентності, збільшення ваги, підвищення АТ [236]. У дослідженнях останніх років доведено, що зміна стилю життя, збалансована дієта, зменшення маси тіла, відмова від куріння та дозовані фізичні навантаження можуть знизити ризик і частоту розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Особливу увагу звертає на себе стан даної проблеми саме в Україні, де питома вага жінок, що вступили в період перименопаузи, постійно зростає.

Маніфестація та прогресування остеопорозу, системного захворювання, яке характеризується зниженням міцності кісток, є ризиком виникнення перелому при падінні з висоти власного зросту (остеопоретичний перелом). Фінансові витрати, пов'язані з остеопорозом, перевищують 10 млрд доларів щорічно. Медичні та соціально-економічні проблеми є настільки значними, що ВООЗ визначає важливість проблеми остеопорозу в одному ряду з серцево-судинними, онкологічними захворюваннями та цукровим діабетом [208]. Міцність кісток визначається поєднанням щільності кісткової тканини та її мікроархітектурної цілісності. У світі 200 млн. людей страждають на остеопороз, який вражає кожную третю жінку і кожного четвертого чоловіка у віці 40 років [175, 224].

Хоча здоров'я скелету залежить від генетичної схильності, воно може змінюватися під впливом таких чинників, як дієта, фізичні вправи з навантаженням, а у жінок – рівня естрогенів [175, 243].

Кальцій і фосфор в сукупності утворюють мінеральну основу скелета, у більшості випадків причиною остеопорозу є порушення кальцієвого і фосфорного обміну [66, 77, 122]. Найбільш важливою ланкою в забезпеченні організму кальцієм є достатня абсорбція його в кишечнику, яка можлива за наявності як мінімум трьох обов'язкових умов: достатнього вмісту кальцію в

харчовому раціоні; забезпеченості організму вітаміном D, відсутності захворювань шлунково-кишкового тракту з порушенням всмоктування.

Дефіцит естрогенів призводить до розбалансування між рівнем кальцію в сироватці крові та гормонами: паратиреоїдним, кальцитріолом, кальцитоніном; сприяє дефіциту кальцію, вітаміну D та розвитку вторинного гіперпаратиреозу [5, 115, 217]. Поряд із цим формуванню дефіциту кальцію та вітаміну D у перименопаузальному періоді сприяють зменшення поступлення кальцію із їжею через порушення процесів всмоктування в шлунково-кишковому тракті, а також його втрата із сечею внаслідок натрій залежного порушення ниркової реабсорбції мікроелемента; зниження синтезу вітаміну D в шкірі, зумовленого зменшенням часу перебування на сонці; зниження синтетичної функції нирок на фоні недостатності 1 α -гідроксилази і, як наслідок – зменшення утворення активної форми вітаміну D [31, 42, 90, 187].

Додатковим ризиком ішемічної хвороби серця є зниження рівня вітаміну D в плазмі крові, що пов'язаний із обмеженням рухової, фізичної активності на фоні порушень нервово-м'язової провідності, координації, недостатності кровообігу тощо [6, 54, 166, 169, 187].

На тяжкість клімактеричного синдрому впливають наявність і характер супутньої екстрагенітальної патології. Так, частота судинних захворювань головного мозку у жінок в клімактеричний період становить 43 %. У пацієток з тяжким плином КС спостерігається більш раннє формування важких форм цереброваскулярної патології [230, 256]. З кожним роком збільшується кількість жінок, які вступають в період менопаузи з уже наявними ендокринними захворюваннями, з яких найбільш поширеними є метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу і патологія щитоподібної залози [167, 193, 203].

Таким чином, кожна жінка в перименопаузальному віці має бути оцінена для віднесення до однієї з наступних категорій: здорова жінка; здорова жінка з факторами ризику розвитку ССЗ і остеопорозу; здорова

жінка з латентними проявами цих захворювань; пацієнтка, у якої вже діагностовано соматичні захворювання – для розробки адекватних профілактично-лікувальних заходів.

1.3. Дефіцит вітаміну D і проблеми здоров'я жінок перименопаузального віку

Природне згасання функції яєчників, та, як наслідок, віковий дефіцит естрогенів, складає ризик розвитку захворювань менопаузального періоду, які вважаються умовно попереджуваними, що визначає загальний профілактичний напрямок менеджменту пацієнток періоду менопаузального переходу, а саме екзогенне заміщення гормонального дефіциту. В умовах вікового зниження рівня статевих гормонів, на сьогодні в основі низки патологічних станів і захворювань жінок у постменопаузі розглядається дефіцит вітаміну D [7, 37, 61]. Світова поширеність дефіциту і недостатності вітаміну D стосується сьогодні понад мільярда людей у світі [87, 124, 170, 183, 205].

Згідно з останніми даними, недостатній рівень вітаміну D є одним із чинників передчасного старіння і розвитку захворювань, які в сучасних умовах розглядаються як «хвороби цивілізації» (серцево-судинна патологія, цукровий діабет, остеопороз тощо) [29, 35, 44, 46, 96, 101, 123, 188, 273], водночас на сьогодні накопичено достатньо даних щодо впливу вітаміну D на функцію репродуктивної системи [8, 13, 59, 73, 79, 213, 223].

Вітамін D – це складна ліпофільна молекула, яка є секостероїдом, що в організмі людини утворюється шляхом ендогенного продукування в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання та/або шляхом надходження з продуктами харчування [85]. У той час як харчування може забезпечити до 10-20 % потреб організму людини у вітаміні D, 90 % всієї його потреби має синтезуватись в шкірі під впливом ультрафіолетових променів [87, 205].

Терміном вітамін D об'єднується група подібних за хімічною будовою і існуючих в природі декількох форм вітаміну D. Для реалізації різноманітних

біологічних ефектів, вітамін D, який є біологічно неактивними, за рахунок двох етапів гідроксилування, перетворюється в активну гормональну форму 1,25 (ОН) D, що зв'язується зі специфічними рецепторами в ядрах клітин різноманітних тканин і органів, і працює, як справжній гормон [7, 85, 87].

Однією з основних причин дефіциту вітаміну D є недостатній вплив сонячного випромінювання [134]. У північних широтах синтез вітаміну D в шкірі може бути обмежений, у літніх людей має місце вікове зниження здатності шкіри продукувати D, а також зниження абсорбції його в кишечнику [13, 207]. Постменопауза і віковий дефіцит естрогенів також впливають на засвоєння вітаміну D [13, 35, 43, 62].

Тривало низькі рівні вітаміну D можуть призводити до недостатньої абсорбції кальцію в кишечнику, в результаті чого розвивається вторинний гіперпаратиреоз з підвищенням мобілізації кальцію з кісток, розвитком остеопорозу, в низці випадків – в поєднанні з остеомаляцією [16, 43]. Вітамін D підтримує формування та обмінні процеси в м'язовій тканині, особливо на рівні швидких м'язових волокон [63].

На забезпеченість організму жінок вітаміном D впливають клімато-географічні особливості місця проживання (інсоляція), вік, метаболічні особливості, маса тіла, екстрагенітальна патологія, соціальні чинники тощо, що визначає актуалізацію проведення досліджень D-статусу організму з врахуванням зазначених чинників [64, 104, 116, 157, 187, 195].

Глобальне зростання ожиріння також пов'язується з більш низькими рівнями 25 (ОН) D у сироватці крові, при цьому рівні 25 (ОН) D обернено пропорційні індексу маси тіла при ожирінні [55, 85, 156, 228]. Надзвичайно важливо, що даний зв'язок зберігається після коригування фізичної активності та зміни харчування. Таким чином, ожиріння є незалежним чинником ризику дефіциту вітаміну D [158].

Вітаміни відіграють важливу роль у фізіологічному перебігу різних етапів життя, а їх нестачу пов'язують з низкою патологічних станів. В останні роки інтенсивні наукові дослідження показали, що функції вітаміну

D не обмежені тільки контролем кальцій-фосфорного обміну, він також впливає і на інші фізіологічні процеси в організмі, що включають модуляцію клітинного росту, нервово-м'язову провідність, імунітет і запалення тощо [18, 37, 63, 87, 98, 109]. Експресія великої кількості генів, що кодують білки, які приймають участь у проліферації, диференціюванні і апоптозі клітин, регулюється вітаміном D [18, 73, 85, 111].

Велике міжнародне епідеміологічне дослідження, яке проводилось у 18 країнах світу, показало, що у 64 % жінок в постменопаузі концентрація вітаміну D в крові є нижчою за 30 нг/мл, при цьому важкий дефіцит вітаміну D (рівень 25 (ОН) D у сироватці крові менше 10 нг/мл) був найбільш поширений в Південній Азії і на Близькому Сході. Згідно з даними National Institute of Health з віком число людей з дефіцитом вітаміну D збільшується до 80-90 %, особливо в північних широтах Землі (вище 42 паралелі), де з листопада по лютий недостатньо ультрафіолету для утворення в організмі цього вітаміну [134].

Сучасні дослідження підтверджують роль вітаміну D як протектора багатьох поширених захворювань і розладів, таких, як рак, серцево-судинні, автоімунні захворювання, порушення опорно-рухового апарату, інфекції і депресія, діабет і метаболічний синдром, ожиріння, загальна смертність [93, 97, 116, 136, 146, 180, 269].

За даними сучасних досліджень вітамін D розглядається як гормон, що відіграє значну роль в патогенезі серцево-судинних і неврологічних захворювань, інсулінорезистентності та діабету, в розвитку раку й аутоімунних захворювань [114, 129, 145, 147, 186, 210, 222, 242]. Дефіцит вітаміну D пов'язують із низкою гострих і хронічних захворювань, включаючи розлади метаболізму кальцію, переломи, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання, метаболічний синдром, хворобу Альцгеймера, депресію, які часто виявляються і прогресують в перименопаузальному періоді [120, 137, 144, 159, 199, 209, 227].

Результати проспективних досліджень свідчать, що рівень вітаміну D більше 25 нг/мл у сироватці крові пов'язаний з підвищенням виживання пацієнтів з колоректальним раком, ризик розвитку діабету 2-го типу на 43 % нижчий у порівнянні з тими, у кого концентрація 25 (ОН) D менше 14 нг/мл, а у пацієнтів з рівнем 25 (ОН) D в сироватці крові менше 15 нг/мл ризик серцево-судинних захворювань на 60 % вищий, ніж у людей з адекватною концентрацією цього метаболіту [163, 196].

Дефіцит вітаміну D визначається за рівнем у сироватці крові (25 (ОН) D), який визначений найбільш інформативним маркером D статусу організму [204]. Дефіцит вітаміну D визначається при рівні 25 (ОН) D у сироватці крові менше 20 нг/мл, рівні між 20-30 нг/мл розцінюються як «недостатність» вітаміну D, а оптимальний рівень – більше 30 нг/мл, особливо для літніх пацієнтів [158].

Збільшення кількості жінок з надлишковою масою тіла призводить до підвищення поширеності дефіциту вітаміну D, що пов'язують з його депонуванням в підшкірно-жировій клітковині та недоступністю для центрального кровотоку. Іншими причинами дефіциту вітаміну D є порушення травлення та всмоктування. Питання поширення дефіциту вітаміну D у жінок, що проживають в Україні назагал та у регіонах із різними клімато-географічними характеристиками зокрема, є важливою проблемою та потребує подальшого вивчення.

Усе більше досліджень вказують на те, що вітамін D може відігравати певну роль у профілактиці та лікуванні цукрового діабету 1 типу, порушення толерантності до глюкози й інсулінорезистентності, цукрового діабету 2-го типу, гіпертензії, розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту, грипоподібних захворювань і гострих респіраторних вірусних інфекцій, туберкульозу, запальних захворювань кишечника тощо [142, 198, 202, 225, 248, 270].

Вікове згасання гормональної функції яєчників призводить до зміни багатьох метаболічних компонентів, викликає комплексні зміни, що вимагають напруження адаптаційних можливостей організму жінки. У

багатьох жінок вже в перименопаузі виявляються несприятливі метаболічні зміни, такі як підвищення ваги, порушення ліпідного, вуглеводного обміну, а також ендотеліальна дисфункція, у розвитку яких певну роль може відігравати дефіцит вітаміну D.

Дані епідеміологічних досліджень пацієнтів і здорових донорів свідчать, що дефіцит вітаміну D асоціюється з підвищеним артеріальним тиском, атеросклерозом, цукровим діабетом і активацією процесів запалення [221, 240, 268]. Наприклад, при дослідженні 654 пацієнтів 55-96 років (середній вік 75,5 років) без ІХС та інсульту в анамнезі встановлено, що товщина інтими сонної артерії знижувалася зі збільшенням в плазмі рівня 25 (ОН) D₃ – одного з основних метаболітів вітаміну. У масштабному дослідженні когорти зі 16600 осіб старших 18 років було встановлено, що знижені рівні 25 (ОН) D₃ відповідали підвищенню ризику ССЗ [247, 262]. Назване дослідження відрізнялося від інших ретельним аналізом даних і достовірним встановленням ефектів вітаміну D, незалежно від віку, статі, етнічної приналежності, сезону, фізичної активності, індексу маси тіла, куріння, гіпертонії, діабету, підвищених рівнів тригліцеридів, холестерину та ліпопротеїдів низької щільності, хронічних захворювань нирок тощо.

Вивчення рівня вітаміну D у сироватці крові жінок перименопаузального періоду у комплексі із іншими видами обстежень та подальшою корекцією його дефіциту, допоможе у профілактиці низки патологічних станів та покращенні якості їхнього життя.

Важливо вивчити та розширити уявлення про патогенетичні механізми взаємозв'язку між нестачею/дефіцитом вітаміну D та проявами клімактеричного синдрому. Необхідно опрацювати критерії ефективності терапії, спрямованої на поліпшення якості життя жінок перименопаузального періоду, у тому числі із використанням препаратів для корекції рівня вітаміну D [247].

Розробка діагностично-лікувальних алгоритмів індивідуалізованого ведення пацієток із екстрагенітальною патологією та дефіцитом вітаміну D

дасть можливість покращити якість життя жінок у перименопаузі та попередити пізні менопаузальні порушення.

Підсумовуючи, дефіцит вітаміну D, що визначається в перименопаузальному періоді, є наслідком вікових особливостей, присутності різнопланової екстрагенітальної патології з одного боку, а з іншого сприяє вияву клімактеричних симптомів та може слугувати маркером їх тяжкості, а його корекція сприятиме покращенню стану жінки [172]. Вивчення параметрів співвідношення показників, серед яких рівень вітаміну D, особливо в умовах певного регіону – важливий напрямок вивчення особливостей перименопаузального періоду.

Низка авторів наводять епідеміологічні дані, що вказують на досить вузький фізіологічний діапазон споживання вітаміну D. Вихід за рамки цього діапазону (дефіцит або гіпервітаміноз D) збільшують ризик серцево-судинних захворювань [255]. Слід розрізняти фізіологічні (так звані, рекомендовані добові) дози вітаміну і терапевтичне застосування вітаміну D₃ [124, 157, 257, 259].

Щоденний і тривалий прийом вітаміну D₃ у фізіологічних дозах являється нормою харчування і абсолютно необхідним для довготривалої профілактики судинної патології та остеопорозу. Для профілактики на даний час рекомендується використання більш високих доз холекальциферолу, ніж раніше, хоча результати досліджень показують достатньо суперечливі результати [174, 267, 273, 264]. Чимало досліджень продемонстрували зниження ризику колоректального раку і раку молочної залози на 50 % при збільшенні споживання вітаміну D₃ на 1000 МО/добу, однак у той же час у пацієнтів, які збільшили споживання вітаміну D на 400 МО в день, відзначено зниження ризику таких типів раку, як рак підшлункової залози, стравоходу і неходжкінська лімфома. Крім того, з терапевтичною метою дозування холекальциферолу може значно перевищувати рекомендовані рівні 200-600 МО/добу. За даними досліджень, після тримісячного прийому в дозі 3000 МО/добу з метою компенсації гіповітамінозу D у пацієнтів

спостерігалися зменшення стенозу артерій і збільшення рівнів лептину (гормону, що регулює метаболізм жирової тканини) [141, 258].

Загалом, питання дозування вітаміну D для профілактики/терапії клімактеричних порушень залишається відкритим. Індивідуально пацієнтам, ймовірно, можуть призначатися дещо підвищені дози вітаміну D₃. Фізіологічні дози вітаміну D₃, особливо в період низької інсоляції, необхідні практично кожному пацієнтові [157].

Дослідженнями низки авторів доведено, що патогенетично обґрунтовано, клінічно ефективно та економічно вигідно призначати жінкам у перименопаузальному періоді гормональні препарати. Проте наявність протипоказань до застосування гормональної терапії, а також небажання жінки її приймати, унеможливають тривале її призначення та вимагають пошуку негормональних препаратів для терапії патології перименопаузального періоду, ефективність яких в комбінації із замісною гормональною терапією або при монотерапії є беззаперечною.

Оскільки, нестача вітаміну D у жінок перименопаузального періоду приводить до цілої низки патологічних станів, дослідниками, які працюють у цьому напрямку, розроблено ряд настанов та рекомендацій щодо діагностики та лікування його дефіциту [157,161, 204]. Наявні на сьогодні клінічні рекомендації передбачають прийом холекальциферолу, однак рекомендовані дози є суперечливими і суттєво різняться.

Більшість дослідників вказують на те, що для оптимального здоров'я необхідні циркулюючі концентрації 25 (ОН) D вище 30-32 нг/мл. Для досягнення такої концентрації, щоденний прийом вітаміну D₃ повинен бути не менше 1000 МО, і для досягнення таких значень на популяційній основі потрібні значно більші дози [204].

Аналіз даних літератури та нормативної бази багатьох країн показав, що 1000 МО/добу холекальциферолу є ефективною профілактичною дозою, але вона істотно нижче терапевтичних доз, а також верхнього допустимого рівня його споживання [161].

Враховуючи викладене, важливо вивчити та розширити уявлення про патогенетичні механізми взаємозв'язку між нестачею/дефіцитом вітаміну D та вираженістю клімактеричних та метаболічних порушень, виникненням гінекологічної патології у жінок перименопаузального періоду з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, субклінічним гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту. Необхідно опрацювати критерії ефективності терапії, спрямованої на покращення якості життя жінок перименопаузального періоду, у тому числі із використанням препаратів для корекції рівня вітаміну D [181].

Розробка діагностично-лікувальних алгоритмів індивідуалізованого ведення пацієток із екстрагенітальною патологією та дефіцитом вітаміну D дозволить покращити якість життя жінок у перименопаузі та попередити пізні менопаузальні порушення.

Для більшості жінок в перименопаузі якість життя, яка пов'язана зі здоров'ям, є основним, вирішальним критерієм для їх повсякденного благополуччя. Клімактеричні симптоми, що виникають у цей період, різною мірою впливають на якість життя жінки. Безумовно, використання МГТ як найбільш ефективного методу терапії помірних і важких менопаузальних симптомів, значно поліпшує якість життя, однак не може охопити весь спектр порушень перименопаузального періоду, тому своєчасне виявлення і корекція дефіциту вітаміну D розглядається як один із напрямів комплексного менеджменту перименопаузального періоду.

На сьогодні низка дослідників висловлюють думку, що пацієнткам в постменопаузі з факторами ризику дефіциту вітаміну D необхідно проводити скринінг на сироватковий статус вітаміну D і призначати адекватну терапію, водночас ці рекомендації опускають цілу когорту жінок перименопаузального періоду. З'являються рекомендації, що жінкам із рівнями 25 (ОН) D менше 20 нг/мл необхідно призначення 4000-10000 МО/добу вітаміну D для досягнення адекватного забезпечення організму, а пацієнткам з морбідним ожирінням, синдромом мальабсорбції,

захворюваннями нирок і печінки необхідно індивідуально підбирати дози вітаміну D.

Важливим є те, що дефіцит вітаміну D не має специфічної симптоматики, може проявлятися невизначеними м'язовими болями, м'язовою слабкістю, зниженням фізичної активності, іншими симптомами, а своєчасна діагностика можлива тільки при лабораторному визначенні рівня 25 (ОН) D у сироватці крові [204]. Однак на сьогодні в Україні важливість визначення статусу вітаміну D та його корекція у пацієнток з нейровегетативними і психоемоційними проявами перименопаузального періоду оцінені недостатньо.

1.4. Сучасний стан менеджменту періоду менопаузального переходу

Перехідний період відкриває можливості для профілактики захворювань, що супроводжують даний період, що допоможе поліпшити якість життя і підвищити його тривалість. Початок менопаузи – це специфічний вісник необхідності корекції симптомів і слухної нагоди проведення профілактичної стратегії для поліпшення якості та збільшення тривалості життя.

Значимість досліджень, присвячених різним аспектам фізіологічного старіння жінок, визначається не тільки тенденцією до збільшення тривалості життя і зростанням ролі жінок у соціальному, політичному та культурному житті суспільства, а й збільшенням частоти атипових форм клімактеричних розладів, труднощами в діагностиці та терапії ускладнень клімактеричного періоду, високою частотою зустрічальності таких соціально значущих захворювань, як цукровий діабет другого типу, ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертонія й ожиріння.

Основним принципом ведення жінок з ускладненим перебігом клімактеричного періоду повинен бути індивідуальний підхід до вибору методу (або методів) лікувального впливу та визначення послідовності проведення окремих терапевтичних заходів [56, 74].

Три принципово різних завдання стоять перед практикуючим гінекологом у рамках менеджменту жінок зрілого віку: запобігання небажаний вагітності, контроль порушеного менструального циклу та поліпшення якості життя, що знижується в результаті виникнення вазомоторних і психосоматичних симптомів. Три різні групи лікарських засобів дають змогу розв'язати ці завдання та отримати додаткові переваги в довгостроковому збереженні здоров'я: гормональні контрацептиви, прогестагени, препарати менопаузальної гормональної терапії (МГТ) [1, 3, 38, 58].

Обов'язковим є ретельний збір загального медичного анамнезу, який включає з'ясування наявності серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, захворювань молочних залоз, онкологічних захворювань, остеопорозу, автоімунних порушень, проблем з психічним здоров'ям, а також медикаментозного лікування, яке отримує пацієнтка.

При вивченні гінекологічного анамнезу уточнюється вік менархе, менопаузи, тип менопаузи (природна або ятрогенна), характер менструального циклу (частота, тривалість і обсяг менструальних виділень), доброякісні та злоякісні гінекологічні захворювання, ознаки гіперандрогенії, передменструальний синдром в анамнезі і подробиці будь-якого гінекологічного хірургічного втручання, якщо таке мало місце.

Важливим для призначення терапії дефіциту естрогенів є збір акушерського анамнезу: число вагітностей, загальна тривалість лактації, число мимовільних викиднів і штучних абортів. Такі ускладнення вагітності, як гестаційний цукровий діабет, гіпертензія вагітних, прееклампсія, передчасні пологи, на тепер розглядаються специфічними факторами ризику серцево-судинних захворювань у жінок і можуть свідчити про наявність ранньої ендотеліальної дисфункції та/або латентного судинного захворювання чи метаболічного порушення.

Оцінка стану здоров'я жінок середнього віку включає обов'язкові й умовні обстеження. До обов'язкових обстежень належать особливості

особистого та сімейного анамнезу: оперативні втручання, злоякісні пухлини репродуктивних органів, тромбози, остеопороз і наявність переломів, серцево-судинні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, діабет, деменція, дисфункція щитоподібної залози, куріння/алкоголізм, харчування, фізичні навантаження.

Ретельний збір анамнезу допомагає виявити фактори, які передчасно впливають на процес старіння жіночої репродуктивної функції: вік менархе, тютюнопаління, ожиріння, обтяжений акушерський і гінекологічний анамнез, екстрагенітальна патологія [14, 76, 82].

Загальне обстеження включає розрахунок індексу маси тіла, вимірювання артеріального тиску, клінічний аналіз крові; гінекологічне та онкоцитологічне дослідження; ультразвукове дослідження органів малого тазу (при товщині ендометрію до 4 мм МГТ не протипоказана, до 7 мм – проводиться УЗД контроль на 5-й день «менструації» після застосування прогестагенів у II фазу менструального циклу впродовж 14 днів; більше 7 мм – проводиться гістероскопія з гістологічним дослідженням біоптату ендометрію) [164]; обстеження молочних залоз – пальпація, мамографія (після 40 років щорічно); ліпідограма, глюкоза і рівень ТТГ в крові.

З віком знижується фертильність, якість і кількість ооцитів, підвищується частота хромосомних аномалій, спонтанних абортів, материнської захворюваності та смертності. Відповідно до критеріїв ВООЗ, вік жінки як єдиний критерій не може слугувати протипоказанням для використання доступних контрацептивних методів. Із урахуванням особливої вікової групи, слід віддавати перевагу новим контрацептивам з натуральними естрагенами (естрадіол, естрадіолу валерат). Перевагами даних КОК є натуральний естроген у складі; сприятливий метаболічний та гемостатичний профілі; крім контрацептивної, КОК можуть грати роль і замісної гормонотерапії в перименопаузі при появі вазомоторних симптомів [102, 182].

Перевагами використання КОК у жінок в перехідному періоді є висока контрацептивна ефективність/захист від небажаної вагітності; регуляція менструального циклу; збереження мінеральної щільності кісткової тканини та зниження ризику переломів надалі; лікування аномальних кровотеч і / або дисменореї; профілактика гіперплазії ендометрія; купірування вазомоторних симптомів; лікування важкої форми передменструального синдрому; профілактика раку ендометрія і раку яєчників; профілактика колоректального раку.

За даними експертів, для визначення необхідності продовження або скасування контрацепції у віці близько 50 років необхідно припинити застосування контрацептивних препаратів на 1-2 місяці; якщо менструація відсутня або рівень ФСГ ≥ 30 МО/л подальший прийом КОК недоцільний або припинити прийом КОК на 2 тижні з наступним визначенням рівня ФСГ; дворазове підвищення рівня ФСГ ≥ 30 МО/л свідчить про настання менопаузи і необхідність припинення КОК.

Використання внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом у жінок періоду менопаузального переходу показано при аномальних маткових кровотечах, гіперпластичних процесах ендометрія, аденоміозі. Згідно існуючих рекомендацій, надійна контрацепція повинна бути рекомендована впродовж 2-х років після останньої менструації у віці до 50 років, протягом 1-го року після менопаузи у віці старше 50 років.

Прийом контрацептивів може бути припинений при дворазовому визначенні підвищення ФСГ $> 25-30$ МО/л при скасуванні контрацептивів мінімум на 2 тижні і більше. Бар'єрні методи контрацепції є малоефективними, але можуть бути використані жінками з низьким ризиком настання вагітності. Стерильність жінки не може бути констатована до віку 59 років, позаяк вкрай рідко може наступити спонтанна вагітність до цього віку [25, 27].

Вибір шляху введення гормонів з метою МГТ залежить від кількох факторів: мотивації пацієнтки; мимовільних викиднів в анамнезі,

передчасних пологів, відшарування плаценти; стану шлунково-кишкового тракту (захворювання печінки, підшлункової залози, шлунка і кишечника); артеріального тиску вище 170/100 мм рт. ст.; наявності ожиріння і андрогенного типу локалізації жиру; вказівок на тромбози в анамнезі, підвищення рівня тригліцеридів; важких мігрень; хворіб шкіри (дерматити, алергія); особливостей особистого і сімейного анамнезу (онкологічні захворювання, сімейні тромбофілії).

Протипоказаннями для призначення МГТ є кровотеча зі статевих шляхів неясного генезу; рак молочної залози та ендометрію; гострий гепатит; гострий тромбоз глибоких вен; гостра тромбоемболія; алергія до інгредієнтів МГТ; шкірна порфірія [125]. Відносними протипоказаннями для призначення МГТ є міома матки, ендометріоз; мігрень; венозний тромбоз і емболія (в анамнезі); сімейна гіпертригліцеридемія; жовчнокам'яна хвороба; епілепсія; рак яєчників (в анамнезі) [3,129].

У сучасних умовах патогенетично обґрунтованим і ефективним методом корекції клімактеричних розладів є МГТ, для якої використовуються препарати з натуральними естрогенами в комбінації з гестагенами [125].

Гормонотерапія має бути частиною загальної стратегії збереження здоров'я жінки в період менопаузального переходу [89]. Головною метою МГТ є не тільки допомога в часі переходу від репродуктивного періоду шляхом купірування симптомів, що погіршують якість життя (пітливість, припливи, різкі зміни в настрої), але й попередження урогенітальної атрофії, захворювань серцево-судинної системи, остеопорозу, шляхом часткової компенсації зниженої функції яєчників при дефіциті статевих гормонів із використанням оптимальних доз гормональних препаратів [3, 89].

Для пацієнок, що пред'являють скарги на появу вазомоторних симптомів й інших клінічних проявів клімактерію, постає питання про доцільність застосування менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Метою МГТ є часткове заміщення зниженої функції яєчників і дефіциту

статевих гормонів за рахунок введення мінімально-оптимальних доз гормональних препаратів, які є достатніми для поліпшення загального стану жінок [3].

Показаннями для призначення МГТ сьогодні є вазомоторні симптоми зі зміною настрою, порушенням сну; симптоми урогенітальної атрофії, сексуальна дисфункція; низька якість життя, пов'язана з клімактерієм, включаючи артралгії та м'язові болі; передчасна і рання менопауза; оваріектомія.

Відповідно до світових і вітчизняних клінічних рекомендацій призначення МГТ доцільно у віці до 60 років і при тривалості постменопаузи менше 10 років [76, 234, 251].

Сучасна МГТ включає великий спектр гормональних препаратів для перорального та парентерального введення у різних дозах з урахуванням даних особистого та сімейного анамнезу, мотивації жінок, результатів відповідних досліджень і здоров'я жінки [89].

Рекомендації Міжнародного товариства з проблем менопаузи передбачають, що вибір препаратів, схем, тривалості і методів введення гормональних засобів є індивідуальним для кожної жінки і проводиться з урахуванням показань і протипоказань до МГТ, індивідуального та сімейного анамнезу; сучасних тенденцій гормональної терапії клімактеричних розладів; мінімальних ефективних доз. Оптимальним вважається проведення МГТ у перименопаузі при наявності клімактеричного синдрому середнього та тяжкого ступеня.

Слід зазначити, що жінкам з хірургічною менопаузою МГТ призначається навіть без виражених симптомів клімактерію з метою профілактики метаболічних порушень [201].

Вибір препарату для МГТ у перименопаузальному періоді має бути індивідуальним не тільки з точки зору якості життя, але й з точки зору особистісних характеристик, оцінки ризиків і можливих протипоказань. Різні

ефекти МГТ можуть бути зумовлені дозою естрогену, дозою і типом прогестину, способом їх комбінації і режимом прийому препарату [89, 212].

Таким чином, індивідуалізація МГТ – це диференційований підбір МГТ з урахуванням стану здоров'я жінки і супутніх захворювань, а також режиму МГТ (типу, дози, шляху введення та побічних ефектів).

Індивідуалізація МГТ має базуватись на оцінці віку жінки, тривалості менопаузи; особливостей менструального циклу в репродуктивному періоді (оліго/аменорея, аномальні маткові кровотечі; періоди тривалої аменореї), які можуть сприяти ранньому розвитку остеопенії і змінам ліпідного спектру крові [68, 75].

Індивідуалізація МГТ у пацієнок із порушеною репродуктивною функцією в анамнезі повинна визначатися не тільки клінічною варіабельністю проявів клімактеричного синдрому, але й наявною екстрагенітальною патологією, що вимагає розробки і впровадження в практику діагностичних і профілактично-лікувальних алгоритмів [76].

Водночас залишається багато невирішених питань, які потребують подальшого вивчення. Серед них оцінка користі та ризику МГТ у зв'язку з онкологічною настороженістю у жінок із екстрагенітальною патологією; ефективності застосування лікувальних доз холекальциферолу в перименопаузі для покращення загального стану здоров'я і якості життя; ефективності альтернативного лікування патологічного перебігу клімактерію у пацієнок з екстрагенітальною патологією, яким протипоказана МГТ, а саме застосування фітоестрогенів, фітогормонів, селективних модуляторів естрогенових рецепторів на фоні раціональної дієти, бальнеотерапії, індивідуального підходу до лікування метаболічного синдрому, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу [20, 26, 40, 94, 99].

Вимагає впровадження у клінічну практику комплексного обстеження і менеджменту жінок у періоді менопаузального переходу, а саме цілісного підходу до підтримки здоров'я та збереження якості їх життя у клімактеричному періоді.

При клімактеричному синдромі МГТ є патогенетично обґрунтованою [74, 231]. Однак ряд жінок мають до даної терапії протипоказання, а деякі побоюються підвищення ризику злоякісних захворювань молочних залоз. Якщо розглядати клімактеричний стан неадекватною адаптацією жіночого організму до вікових змін ендокринної функції організму, то необхідним є комплексний підхід до ведення даної групи пацієнток, заснований на принципах адаптаційної медицини і корекції метаболічних порушень шляхом зміни стилю життя і призначення альтернативної терапії [211].

Зниження маси тіла лише на 5-10 % сприяє корекції багатьох порушень, які асоційовані із синдромом інсулінорезистентності. До основних компонентів здорового харчування відносять вживання щодень кількох порцій фруктів і овочів, цільних злаків, двічі на тиждень риби, низьке загальне споживання жирів і солі, перевага оливковій олії. Сприятливі ефекти виявляють фізична й інтелектуальна активність. Регулярні фізичні вправи знижують як загальну, так і смертність від серцево-судинних захворювань. У фізично активних осіб спостерігаються кращий метаболічний профіль, баланс, м'язова сила, когнітивні здібності та якість життя. Кардіологічні захворювання, інсульт, переломи і рак молочної залози й товстої кишки зустрічаються набагато рідше. Щотижневі оптимальні фізичні навантаження мають тривати, як мінімум, 150 хвилин із виконанням вправ середньої інтенсивності [219].

Медитація, релаксація і когнітивно-поведінкова терапія видаються необхідними з точки зору ведення пацієнток з припливами, але їх ефективність не доведена рандомізованими дослідженнями. Зміна дієти та фізичні вправи можуть полегшувати припливи, поліпшувати настрій і якість життя. Регулярні фізичні вправи, зниження маси тіла і усунення тригерів припливів (наприклад, кофеїну або прямих джерел тепла) можуть мінімізувати припливи і їх вплив на якість життя [130, 131].

Ізофлавононі сої, препарати циміцифуги та червоної конюшини на сьогодні розглядаються як альтернативні методи лікування клімактеричних

розладів. У низці досліджень показано, що застосування ізофлавонів сої знижує тяжкість припливів на 26,2 % [150], вазомоторні симптоми легкого і середнього ступеня тяжкості знижуються до 50 % на тлі прийому препаратів циміцифуги і червоної конюшини, хоча інші дослідження не виявили значущого впливу на вазомоторні симптоми та якість життя жінок в перименопаузі впродовж 24 місяців застосування фітопрепаратів [192].

Згідно з кокрейнівським систематичним оглядом, що узагальнив дані 16 клінічних досліджень, недостатньо доказів на підтримку переваг фітоестрогенів та фітогормонів в менеджменті жінок перименопаузального віку з клімактеричними розладами, оскільки недостатньо якісних контрольованих досліджень для оцінки ефективності фітоестрогенів та фітогормонів у лікуванні клімактеричних порушень [173].

Для пацієток, які мають протипоказання для МГТ, як альтернативні засоби рекомендують селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, які знижують інтенсивність вазомоторних порушень при короткостроковому застосуванні, проте їх довгострокова безпека вимагає подальшого вивчення.

В останні роки проводиться глибокий аналіз клінічних досліджень і міжнародних рекомендацій щодо менеджменту пацієток з клімактеричним синдромом. В Україні у 2016 р. розроблений Національний консенсус щодо ведення пацієток в період менопаузального переходу, в якому на основі принципів доказової медицини з урахуванням міжнародних керівництв були оновлені рекомендації з менеджменту жінок перехідного віку та застосування МГТ.

Однак усі рекомендації акцентують увагу не тільки на обґрунтуванні показань до проведення МГТ, а й вихідному стані здоров'я жінки з оцінкою чинників ризику супутніх екстрагенітальних захворювань.

Узагальнюючи вироблені принципи тактики ведення жінок у період менопаузального переходу, слід зазначити, що клімактеричні розлади проявляються в середньому в 47 років, однак поява характерних симптомів

(нерегулярний менструальний цикл, припливи, зміна настрою, порушення сну) можлива і в більш ранньому віці. Тому пацієнткам, старшим за 45 років проведення гормонального обстеження не рекомендується, оскільки найчастіше рівень ФСГ у крові є в межах норми або коливається в широких межах при динамічному визначенні [126].

Оцінка характеру змін менструальних кровотеч вважається більш інформативною для визначення періоду жіночого здоров'я, ніж гормональний скринінг. Водночас за наявності непрямих ознак гіперпролактинемії або гіпо-, гіпертиреозу (галакторея, зоб, тахікардія, екзофтальм тощо) обов'язковим є визначення рівня ТТГ і пролактину [23, 254].

Жінкам у віці від 40 до 45 років з нерегулярним менструальним циклом, наявністю клімактеричних симптомів або без них рекомендовано проведення стандартного обстеження з виключенням можливості непланованої вагітності. Для жінок будь-якого віку з нетиповими приливами і нічною пітливістю необхідно виключати екстрагенітальну патологію, яка може імітувати або погіршувати клімактеричні порушення.

Якщо пацієнтка використовує оральні контрацептиви, що є безпечним до віку менопаузи, важко визначити, в якій стадії репродуктивного здоров'я вона знаходиться. На тлі КОК, як правило, відсутні вазомоторні прояви і збережена циклічність менструальноподібних кровотеч. Проведення гормонального обстеження в такому разі є недоцільним, так як рівень ФСГ буде пригнічений екзогенними естрогенами зі складу КОК. При необхідності проведення дослідження рекомендується припинити прийом КОК і через 3-4 тижні оцінити рівень ФСГ в крові, його значення ≥ 25 МО/л може свідчити про початок менопаузального переходу.

Існують різні шкали оцінки інтенсивності вазомоторних проявів клімактеричного синдрому в процесі лікування. Зручною є така оцінка: припливи відсутні; середній ступінь проявів – не заважають звичайній

діяльності; помірна інтенсивність – впливають на звичайну діяльність; виражені прояви – виконання звичайної діяльності неможливе.

Жінки з легкою інтенсивністю припливів зазвичай не потребують вживання лікарських препаратів. Дотримання простих рекомендацій, таких як зниження температури в приміщенні, використання вентиляторів, носіння багатошарового одягу, виключення застосування гострої їжі, гарячих напоїв, спиртних, стресових ситуацій, можуть знизити кількість припливів. Для таких пацієнок ефективним видається застосування негормональних препаратів і адаптогенів.

У даних пацієнок ефективно застосування негормональних препаратів і адаптогенів.

Жінки з помірно вираженими приливами жару зазвичай потребують проведення МГТ з урахуванням протипоказань і бажання самої пацієнтки. Для жінок, яким застосування МГТ протипоказано, рекомендовано застосування негормональних препаратів і адаптогенів. Дотримання правильного раціону харчування, фізичної активності та часу сну може дозволити нормалізувати якість і тривалість сну. При порушенні сну, який виникає на тлі появи нічної пітливості, є дані щодо ефективності використання в якості адаптогену мелатоніну [253].

Мелатонін володіє широким спектром активності, впливає на модуляцію сну, виступає в якості антиоксиданту, адаптогену, антидепресанту, речовини, що уповільнює процеси старіння і пригнічує ріст пухлин [253]. Деякі дослідження свідчать, що через 3 місяці застосування мелатоніну у пацієнок із клімактеричними проявами, загальні показники якості життя, тривожності та вегетативної дисфункції покращуються, а показники менопаузального індексу Купермана знижуються майже у 80 % жінок, що обґрунтовує можливість застосування мелатоніну у пацієнок із легким і помірним перебігом клімактеричного синдрому [152, 253].

Отже, узагальнюючи вищевикладене, слід зазначити наступне:

– період менопаузального переходу (перименопауза), починається в середньому за 4 роки до останньої менструації, характеризується нерегулярними менструальними циклами, гормональними коливаннями, появою вазомоторних симптомів, порушеннями сну, урогенітальними розладами;

– для раннього періоду менопаузального переходу характерним є збільшення міжменструальних інтервалів, підвищення сироваткового рівня ФСГ на тлі нормального або високого естрадіолу.

– припливи жару є найбільш поширеними симптомами перименопаузи і часто асоційовані з порушеннями сну, при цьому застосування адаптогенів дозволяє зменшити клінічні прояви та поліпшити якість життя пацієнок;

– симптоми сечостатевої атрофії, включаючи сухість піхви, сексуальну дисфункцію, найбільш поширені в кінці перехідного періоду і в постменопаузі;

– питання щодо застосування контрацепції вирішується індивідуально з урахуванням потреб пацієнтки.

На даний момент в Україні достатньо широко представлений арсенал сучасних гормональних препаратів для МГТ, кожен з яких має власні характеристики, що визначає особливості їх використання в клінічній практиці. Розробка диференційованих підходів до лікування клімактеричного синдрому з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтки є перспективним напрямком сучасної медицини [89].

Враховуючи вищевикладене, раннє виявлення чинників, які можуть обтяжувати перебіг клімактеричного синдрому, оптимізація методів обстеження, розробка індивідуалізованих профілактичних та лікувально-реабілітаційних заходів, сприятиме зменшенню рівня гінекологічної захворюваності, підвищенню ефективності лікування клімактеричних порушень у жінок з екстрагенітальною патологією, покращенню фізичного та психологічного стану пацієнок, якості їх життя, що і зумовило мету нашого дослідження.

Матеріали даного розділу висвітлено у наступних наукових працях:

- 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.
- 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.
- Пирогова ВІ, Козак ХВ. Особливості менеджменту періоду менопаузального переходу у жінок із екстрагенітальною патологією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Випуск № 36. Київ, 2019:128-133.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Робота виконувалась протягом 2015-2019 рр. 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».

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань відповідно до програми дослідження робота виконувалась у три етапи (рис. 2.1).

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. До I-Р групу віднесли 345 жінок перименопаузального віку, яким з приводу гінекологічної патології проводились операційні втручання та маніпуляції. До II-Р групи 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, які склали основну досліджувану когорту – 138 пацієнток з менопаузальним синдромом і 50 жінок без гінекологічної та екстрагенітальної патології (ЕГП), у яких були відсутні скарги на клімактеричні порушення.

I ЕТАП: ретроспективний аналіз медичної документації 550 жінок віком від 40 до 55 років

I-Р група – жінки перименопаузального віку, яким з приводу гінекологічної патології проводились операційні втручання та маніпуляції

II-Р група – жінки перименопаузального віку, які звертались для проходження профілактичного гінекологічного обстеження

II ЕТАП: Проспективне дослідження
Основна когорта 188 пацієток перименопаузального віку

I група (основна)
Жінки з КС та ЕПГ
(n=80)

II група (порівняння)
Жінки з КС без ЕПГ
(n=58)

Контрольна група
Жінки без КС
(n=50)

III ЕТАП
Обґрунтування, розробка, впровадження та оцінка ефективності розроблених на основі отриманих результатів персоналізованих лікувально-профілактичних заходів

IA (n=54) і IIA (n=36)
підгрупи
Ведення на основі розроблених заходів

IB (n=26) і IIB (n=22)
підгрупи
Ведення на основі рутинної практики

Рис.2.1. Дизайн дослідження

Першу (I) (основну) групу склали 80 жінок із менопаузальним синдромом і екстрагенітальною патологією, другу (II) групу (порівняння) – 58 жінок з менопаузальним синдромом без екстрагенітальної патології.

До контрольної групи 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 I і II групах були виділені підгрупи. Пацієнтки IA (n=54) та IIA (n=36) підгруп велись на основі розроблених персоніфікованих лікувально-профілактичних заходів, ведення пацієнток IB (n=26) і IIB (n=22) підгруп відповідало рутинній клінічній практиці.

Критеріями включення у дослідження були:

- Вік від 40 до 55 років.
- Наявність клімактеричного синдрому.
- Екстрагенітальна патологія.
- Інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були:

- Наявність ВІЛ-інфекції, позитивної RW, туберкульоз.
- Неопластичні процеси будь-якої локалізації.
- Важка та некомпенсована екстрагенітальна патологія.
- Ожиріння III 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 страждали на менопаузальний синдром середнього та тяжкого ступеня, який виник внаслідок природного згасання функції яєчників і були консультовані

терапевтом, за наявності показань – ендокринологом, мамологом, гастроентерологом тощо.

На III 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.

Консультації жінок основної когорти включало надання рекомендацій щодо харчування, фізичної активності та менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Профілактично-лікувальні заходи були диференційовані залежно від анамнезу, наявності ожиріння, метаболічних порушень, проявів і тяжкості клімактеричного синдрому, характеру порушень менструального циклу, гінекологічної патології та вподобань пацієнтки щодо МГТ. Отже, передбачувані профілактично-лікувальні заходи мають бути спрямовані на вирішення трьох різних завдань – контроль менструального циклу, запобігання небажаній вагітності та покращення якості життя, яке знижується внаслідок розвитку вазомоторних, психосоматичних та метаболічних порушень клімактеричного синдрому. Залежно від комплексу профілактично-лікувальних заходів, які отримували пацієнтки, у I і II групах були виділені підгрупи. Пацієнтки IA (n=54) та IIA (n=36) підгруп велись на основі розроблених персоніфікованих лікувально-профілактичних заходів, ведення пацієнток IB (n=26) і IIB (n=22) підгруп відповідало рутинній клінічній практиці.

Для всіх пацієнток I-A і II-A підгруп комплекс профілактично-лікувальних засобів передбачав прийом

1. *Холекальциферолу* у таблетованій формі 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.

2. *Мелатоніну* по 3 мг 1 раз/добу за 40 хвилин до сну впродовж трьох місяців. Включення мелатоніну у комплекс лікувально-профілактичних заходів базувалось на його доведених фармакологічних властивостях [40]. Мелатонін гальмує синтез гонадотропнів та інших гормонів аденогіпофіза (кортикотропного, тиреотропного та соматотропного), виявляє протитривожну й антидепресивну дію, знижує рівень загального холестерину та концентрацію атерогенних фракцій ліпопротеїдів в крові, приймає участь у регуляції артеріального тиску у спокої та при психоемоційному навантаженні. Згідно з останніми даними, мелатоніну притаманні виражені антиоксидантні властивості, що обумовлює його мембраностабілізуючу дію, захисний вплив на ендотелій, покращує мікроциркуляцію [67, 152]. Мелатонін розглядають як стресопротектор серцево-судинної системи, патологія якої займає провідні позиції у жінок перименопаузального періоду [253]. З огляду на те, що більше половини обстежених пацієнок з клімактеричними розладами висловлювали скарги на порушення сну, важливою є властивість мелатоніну сприяти нормалізації нічного сну, прискоренню засинання, на загал сприяє підвищенню фізичної та розумової активності, відповідно сприяє покращенню якості життя [197].

3. *Біологічно активної добавки*, яка містить збалансований склад компонентів у двох видах капсул, що діють відповідно до властивостей компонентів і справляють багатогранний вплив на організм, впродовж трьох місяців щодня під час прийому їжі вранці 2 червоні капсули, ввечері – 1 срібляста капсула. Червоні капсули містять екстракт зеленого чаю (містить поліфеноли, зокрема епігаллокатехіну галлат), який справляє протективний вплив на розлади пам'яті та уваги; антиоксиданти вітамін С, бета-каротин, селен та цинк; хром (відповідає за контроль маси тіла, оскільки відіграє важливу роль у вуглеводному і ліпідному обміні; масло огіркової трави (містить поліненасичені жирні кислоти Омега-6, особливо гамма-ліноленову). Сріблясті капсули містять екстракт виноградних кісточок (багатий на поліфеноли, антиоксидант, сприяє покращенню мікроциркуляції,

виведенню рідини); риб'ячий хрящ (складається з протеїнового комплексу глікозаміногліканів; вітаміни групи В (В2, В5 і В6), біотин (входить до складу ферментів, що регулюють білковий, жировий і вуглеводний обмін); мідь, залізо, риб'ячий жир (містить Омега-3 – докозагексаєнову й ейкозапентаєнову поліненасичені жирні кислоти).

4. *Лікарський засіб*, який в одній таблетці міститься магнію цитрату 618,43 мг (відповідає 100 мг магнію) і піридоксину гідрохлорид 10 мг по 2 таблетки двічі на добу впродовж 1 місяця.

Комбінований гормональний контрацептив, який має в своєму складі естрадіолу валерат і діеногест отримували 29 (53,7 %) пацієток I-A групи і 27 (75,0 %) – II-A групи, що дозволяло вирішувати одночасно проблему захисту від небажаної вагітності, регулювання МЦ та протекторного впливу на клімактеричні розлади за рахунок вмісту натурального естрогену (естрадіолу валерат).

Менопаузальну гормональну терапію висловили бажання приймати 34 (37,8 %) пацієток IA і IIА підгруп, у яких не виявлено протипоказань до застосування МГТ. З них 25 жінок отримували комбіновану пероральну МГТ, що містить 2,0 мг 17 β -естрадіолу та 10 мг дидрогестерону впродовж 6 місяців в безперервному циклічному режимі з переходом на препарат МГТ з 1 мг 17 β -естрадіолу і 10 мг дидрогестерону в аналогічному режимі, а 9 пацієток з ранньою менопаузою – в безперервному режимі комбіновану менопаузальну гормональну терапію лікарським засобом, що містить 1,0 мг 17 β -естрадіолу та 10 мг дидрогестерону.

Пацієтки I-Б і II-Б підгруп відмовились від рекомендованої менопаузальної гормональної терапії. Комплекс профілактично-лікувальних засобів для пацієток I-Б і II-Б підгруп передбачав прийом

1. *Холекальциферолу* у таблетованій формі у дозі 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;

2. Лікарського засобу, що містить 32,5 мг сухого екстракту кореневища циміцифуги (*Cimicifuga Racemosa*), який має естрогеноподібний ефект, виявляє седативні властивості, позитивно впливає на вегетативну нервову систему та психічний статус, по 1 таблетці на добу (ввечері).

3. Дидрогестерону по 10 мг двічі на добу з 16 по 25 день МЦ впродовж 6 місяців отримували 25 пацієнок з метою нормалізації менструального циклу.

Із ІБ і ПБ підгруп 32 (66,7 %) пацієнтки як метод запобігання небажаний вагітності застосування презервативів (бар'єрний метод), 8 (16,6 %) жінок продовжили використання внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом, 8 (16,6 %) – мідьвмісні ВМК.

Пацієнткам основної когорти з синдромом вагінальних виділень, спричинених змішаним вагінітом і вульвовагінальним кандидозом проводилась топічна терапія лікарським засобом у вагінальних супозиторіях, які містять активний інгредієнт фентиконазол (600 мг), спектр антибактеріальної активності якого включає грампозитивні аеробні бактерії, дріжджові гриби і простіші. Вагінальні свічки з фентиконазолом призначались на три дні поспіль, незалежно від МЦ. При бактеріальному вагінозі проводилась топічна терапія лікарським засобом у вагінальних капсулах, 1 капсула якого містить 355 мг кліндаміцину гідрохлориду (еквівалентно 300 мг кліндаміцину) по 2 капсули на добу вагінально впродовж 6 діб. Контроль виліковності проводився згідно існуючих рекомендацій.

Критеріями ефективності були зменшення тяжкості клімактеричних симптомів і покращення якості життя жінок, які оцінювались за ММІ та повторним заповненням опитувальника SF-12 через 6 місяців застосування розроблених профілактично-лікувальних комплексів.

Пацієнтки були консультовані суміжними спеціалістами з подальшим призначенням персоніфікованої медикаментозної корекції екстрагенітальної патології.

Дослідження проводилось у відповідності до принципів Гельсінської Декларації [83], Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнок, 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.).

2.2. Методи дослідження

Клініко-лабораторне обстеження пацієнок проводили відповідно до наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» [69].

Проводився аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу, менструальної, статевої та репродуктивної функції, перенесених гінекологічних захворювань, перебігу, ускладнень та наслідків попередніх вагітностей. Оцінку менструального циклу проводили за менструальним календарем, який вели пацієнтки. Детально вивчалися раніше перенесені оперативні втручання. 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, стану придатків матки. Моніторинг перебігу перименопаузального періоду та реєстрацію захворювань проводили у відповідності до МКХ-10 [48].

Для оцінки антропометричних характеристик використовували класифікацію ожиріння за ВООЗ (WHO, 1997): норма – ІМТ 18,5-24,9 кг/м², надлишкова маса тіла – ІМТ 25,0-29,9 кг/м², ожиріння I ступеня – ІМТ 30,0-34,9 кг/м²; ожиріння II ступеня – ІМТ 35,0-39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – ІМТ більше 40,0 кг/м². Індекс маси тіла (Індекс Кетле) розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$.

Стандартне лабораторне обстеження включало групу крові та резус-фактор, загальний аналіз крові та сечі, глюкозу крові, ліпідограму, індекс НОМА, коагулограму, цитологічне та бактеріоскопічне дослідження мазків з шийки матки [28, 47]. Просту та розширену кольпоскопію за показаннями виконували з використанням кольпоскопа МК-200 з відеосистемою та програмним забезпеченням Eva (Scanner, Україна).

Ступінь тяжкості клімактеричного синдрому оцінювали за допомогою модифікованого менопаузального індексу (ММІ) [245]. ММІ є сумою балів, що оцінюють три групи симптомів: нейровегетативні розлади, обмінно-ендокринні та психоемоційні розлади. Інтенсивність проявів симптомів пацієнтки оцінювали в балах: 0 – симптом відсутній, 1 бал – слабкий ступінь, 2 бали – помірна вираженість, 3 бали – сильна вираженість [45, 80].

Таблиця 2.1

Ступінь тяжкості клімактеричного синдрому

Симптоми, бали	Ступінь вираженості клімактеричного синдрому		
	Слабкий	Помірний	Тяжкий
Нейровегетативні	10-20	21-30	>30
Обмінно-ендокринні	1-7	8-14	>14
Психоемоційні	1-7	8-14	>14
Сума	12-34	35-58	>58

При сумарній кількості балів ММІ 35-58 діагностували клімактеричний синдром середньої тяжкості, 59 балів і більше – важкий клімактеричний синдром.

До нейровегетативних розладів відносили коливання показників систолічного і діастолічного артеріального тиску, головний біль, напади серцебиття в спокої, погану переносимість високої температури навколишнього середовища, мерзлякуватість, озноб, відчуття оніміння та

"повзання мурашок" по тілу, сухість шкіри, пітливість, підвищена збудливість, сонливість, порушення сну, приливи жару протягом доби, напади задухи, симпатоадреналові кризи. Обмінно-ендокринні розлади включали ожиріння, зміну функції щитовидної залози порушення ліпідного та вуглеводного обмінів, біль у м'язах, суглобах, спрагу, атрофічні зміни слизової генітального тракту. До психоемоційних розладів відносили зниження працездатності, стомлюваність, неуважність, зниження пам'яті, дратівливість, плаксивість, зміни апетиту, наявність нав'язливих думок (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Бальна оцінка менопаузального індексу

Симптоми/ Бали	1	2	3
1	2	3	4
Нейровегетативні			
Підвищений АТ, мм Hg	150/90	160/100	>160/100
Знижений АТ, мм Hg	100/70	100/70	90/60
Головний біль	рідко	часто	постійно
Вестибулопатії	+	++	+++
Напади серцебиття в спокої (на тиждень)	1-2	1-2	1-2
Непереносимість високої температури	+	++	+++
Мерзлякуватість/озноб	+	++	+++
Відчуття оніміння, "повзання мурашок"	+	++	+++
Дермографізм	Білий	Червоний нестійкий	Червоний стійкий
Сухість шкіри	Помірна	Кератоз	Тріщини
Пітливість	+	++	+++
Схильність до набряків	Пастозність обличчя	Набряки кінцівок на вечір	Постійні набряки
Алергічні реакції	Риніт	Кропивниця	Набряк Квінке
Екзофтальм, блиск очей	+	++	+++
Підвищена збудливість	+	++	+++
Сонливість	Зранку	Ввечері	Постійно

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4
Порушення сну	Важко заснути	Сон з перервами	Безсоння
Приливи жару (за 24 год)	<10	10-20	>20
Напади задухи (за тиждень)	1-2	1-2	1-2
Симптоадреналові кризи (за місяць)	1-2	1-2	1-2
Обмінно-ендокринні			
Ожиріння (ступінь)	1	2	3
Зміна функції щитоподібної залози	+	++	+++
Цукровий діабет	+	++	+++
Дисгормональна дисплазія молочних залоз	Дифузна	Дифузно-вузлова	Інші форми
Біль у м'язах, суглобах	Рідко	Періодично	Постійно
Спрага	+	++	+++
Атрофія геніталій	+	++	+++
Психоемоційні			
Зниження працездатності, втомлюваність	+	++	+++
Зниження пам'яті, неуважність	+	++	+++
Дратівливість, плаксивість	+	++	+++
Зміни апетиту	Підвищений	Знижений	Відсутній
Нав'язливі думки, стани, дії	Підозрілість	Страхи	Суїцидальні думки
Переважаючий настрій	Неврівноважений	Депресія	Меланхолія
Лібідо	Зниження	Відсутність	Підвищення

Динаміку стану здоров'я жінок і ступінь тяжкості клімактеричного синдрому оцінювали при включенні у дослідження, через 6 місяців застосування розробленого профілактично-лікувального комплексу.

Дослідження гормонального балансу пацієнток основної когорти проводили з визначенням у сироватці крові рівнів естрадіолу (Е) на 2-5-й день МЦ, індексу вільного тестостерону (Т); гонадотропних гормонів гіпофізу: фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (ПРЛ); тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4в)

та трийодтироніну (ТЗв), титру антитіл до пероксидази, антимюлерова гормону (АМГ) імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) (аналізатор Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія) при включенні в дослідження та в динаміці за показаннями.

Оцінка ризику дефіциту магнію здійснювалась відповідно до адаптованого стандартизованого опитувальника, що застосовується в міжнародній клінічній практиці (табл. 2.3) [72].

Таблиця 2.3

Опитувальник для діагностики дефіциту магнію

№	Відмічайте тільки наявні симптоми та захворювання	Бали	Так
1	2	3	4
1	Надмірне емоційне напруження	+2	
2	Дратівливість або швидка збудливість	+3	
3	Неспокій або гіперактивність	+2	
4	Непереносимість яскравого світла і звукових подразників	+4	
5	Порушення сну	+2	
6	Частий головний біль або мігрень	+3	
7	Синдром «неспокійних ніг»	+2	
8	Тремор або оніміння рук	+3	
9	Тік в області очей, легке посмикування лицьових м'язів	+3	
10	М'язові спазми	+3	
11	Судоми м'язів (переважно литкових)	+3	
12	Ком в горлі або відчуття задухи	+4	
13	Астма, задишка	+3	
14	Емфізема легенів, ХОЗЛ	+2	
15	Головокружіння, непритомність	+5	
16	Сечокам'яна хвороба	+3	
17	Хронічні захворювання нирок	+2	

Продовження таблиці 2.3

1	2	3	4
18	Цукровий діабет	+4	
19	Гіпертиреоз або гіперфункція паращитовидних залоз	+3	
20	Підвищений артеріальний тиск	+3	
21	Пролапс мітрального клапана	+4	
22	Тахікардія, екстрасистолія, аритмії	+3	
23	Виразковий коліт, хвороба Крона, синдром подразненого кишечника	+3	
24	Часті діареї або запори	+3	
25	Передменструальний синдром та/або дисменорея	+3	
26	Вагітність	+2	
27	Прийом препаратів наперстянки (дигіталісу)	+3	
28	Прийом будь-яких сечогінних засобів	+5	
29	Проведення в недавній час променевої терапії	+5	
30	Прийом більше 7 доз алкоголю щотижня	+4	
31	Проблеми з надмірним вживанням алкоголю	+3	
32	Вживання більше 3 порцій кофеїн-вмісних напоїв щодня	+2	
33	Вживання щодня більше 6 ч. л. цукру/добу	+2	
34	Вживання великої кількості вуглеводів / або шоколаду	+2	
35	Регулярне вживання солених продуктів, досолювання їжі	+2	
36	Часте вживання їжі типу «fast food»	+2	
37	Низьке вживання свіжих овочів, салатів, злаків, фруктів	+2	
38	Низький вміст білків у вживаній їжі	+2	
39	Залишки неперетравленої їжі/або жирів в калі	+2	
40	Преєклампсія при попередній вагітності	+4	
41	Хронічна втома	+2	
42	М'язова слабкість	+2	

Продовження таблиці 2.3

1	2	3	4
43	Відчуття «холодних рук і ніг»	+2	
44	Онiмiння обличчя, рук або нiг	+2	
45	Постiйне вiдчуття поколювання в тiлi	+2	
46	Хронiчна апатiя	+2	
47	Погiршення пам'ятi	+2	
48	Втрата концентрацiї уваги	+2	
49	Почуття неспокою	+3	
50	Депресiя без очевидної причини	+2	
51	Вiдчуття дезорiєнтацiї в часi або просторi	+2	
52	Вiдчуття пригнiченостi	+2	
53	Галюцинацiї	+2	
54	Вiдчуття переслiдування i недоброзичливостi оточуючих	+2	
55	Блiдiсть, набряклiсть обличчя	+2	
56	Значне зниження сексуальної або життєвої активностi	+2	
57	Низький рiвень кальцiю в кровi	+2	
58	Низький рiвень калiю в кровi	+3	
59	Регулярне вживання кальцiю без магнiю	+2	
60	Регулярне вживання препаратiв залiза або цинку без магнiю	+2	
61	Прийом глюкокортикоiдiв	+2	
62	Частий прийом антибиотикiв, КОК бiльше 6 мiсяцiв	+3	
	ВСЬОГО БАЛIВ		

Оцiнку ризику дефiциту магнiю проводили за визначеними параметрами суми балiв: 0-29 балiв – дефiциту магнiю не має, 30-50 балiв – група ризику з дефiциту магнiю; 51 и бiльше балiв – висока ймовiрнiсть дефiциту магнiю [9, 50]. Спецiальнi дослiдження, що виходять за рамки

рутинної клінічної практики, для визначення рівня магнію в організмі, не проводили.

Рівень 25 (ОН) D у сироватці крові визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (СМІА) на аналізаторі Architect i2000 (тест-системи ABBOT Diagnostics, США). Оцінку D-статусу проводили згідно рекомендацій міжнародних експертів, за якими за норму приймали рівень 25 (ОН) D \geq 30 нг/мл, субоптимальний рівень – 20-29,9 нг/мл, помірний дефіцит 10-19,9 нг/мл, важкий дефіцит <10 нг/мл [204] при включенні у дослідження, через 3 і 6 місяців застосування профілактично-лікувального комплексу.

Оцінку системи гемостазу проводили шляхом дослідження плазмової ланки гемостазу коагулометричним методом з визначенням міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС), активованого часткового тромбoplastичного часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ); рівня фібриногену (Ф). Кров для аналізу набирали з ліктьової вени з використанням пробірок для забору крові Вакутайнер з цитратом натрію у співвідношенні «кров-антикоагулянт» 1:9 [28, 30].

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. Мазки фарбувалися за Грамом та Романовським-Гімзою. При мікроскопічному дослідженні мазків у полі зору визначали кількість лейкоцитів, епітеліальних клітин, наявність нормальної (великого розміру грам позитивні палички Doderlein) і патогенної флори, «ключових клітин», Candida spp. рН-метрію вагінального середовища проводили з використанням діагностичних тест-смужок CITOLAB рН (ООО «Фармаско»). Діагностику бактеріального вагінозу (БВ) проводили за критеріями Amsel R. et al. (1983).

Діагностику інфекцій, які передаються статевим шляхом (Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis) проводили методом ПЛР в режимі реального часу (детектуючий

ампліфікатор Rotor-Gene (Corbet Research, Австралія) з використанням реагентів Seegene (Південна Корея).

Оцінка індексу вагінального здоров'я проводилась шляхом огляду слизової піхви в дзеркалах з вимірюванням рН вагінальних виділень [107; 194] (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Індекс вагінального здоров'я

Бал	Значення індексу	Еластичність	Трансудат	рН	Цілісність епітелію	Вологість
1	Найвищий ступінь атрофії	Відсутня	Відсутній	>6,1	Петехії, кровоточивість	Виражена сухість з ознаками запалення
2	Виражена атрофія	Слабка	Скудний, жовтий	5,6-6,0	Контактна кровоточивість	Виражена сухість
3	Помірна атрофія	Середня	Незначний, білий	5,1-5,5	Кровоточивість при скарифікації	Мінімальна
4	Слабка атрофія	Добра	Помірний, білий	4,7-5,0	Тонкий епітелій	Помірна
5	Норма	Відмінна	Достатній, білий	<4,6	Нормальний	Достатня

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 [53]. Оцінювали положення, розміри, форму, структуру матки, товщину ендометрію, розміри і структуру яєчників. Пацієнткам з виявленими ультрасонографічними змінами ендометрію (підозра на гіперплазію при ендометрії більше 14 см, поліп ендометрію) проводилась пайпель-біопсія, за показаннями – гістероскопія.

Мамографію проводили пацієнткам основної когорти на мамографі Hologic Selenia Dimensions (США) (мінімальна доза опромінення близько 0,1

мЗв) з оцінкою мамограм за системою BI-RADS відповідно до рекомендації European Society of Breast Imaging (2008) [177].

Оцінку якості життя жінок основної когорти проводили на основі використання опитувальника SF-12 [263]. 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 дає змогу при затраті меншого часу отримати характеристики пацієнок, схожі з опитувальником SF-36. SF-12 побудований з використанням запитань, аналогічних кожному з 8 аспектів опитування опитувальника SF-36: фізичне функціонування; рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; наявність болю; загальний стан здоров'я; життєва активність; соціальне функціонування; рольове функціонування, обумовлене емоційним станом; психічне здоров'я. Загальна оцінка SF-12 складається із двох субодиниць: оцінки психічного та фізичного компонентів [113, 263].

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 електроні таблиці. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного пакету «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) та «Microsoft Excel-2010» відповідно до існуючих рекомендацій [41, 49, 71] та онлайн калькулятора Epitools (<https://epitools.ausvet.io>).

Результати аналізу кількісних параметрів представлені у вигляді оцінок вибіркового середнього (Mean), середнього значення ($M \pm m$), похибки середнього (m), стандартного відхилення (SD), а також у вигляді медіани

(Me, min-max), 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: критерій Стьюдента (t), критерій Пірсона (χ^2) та показник кореляції Пірсона (r).

Для оцінювання комплексності впливу усіх досліджуваних факторів та взаємообумовленого зв'язку між ними використовували багатофакторний (множинний) кореляційно-регресійний аналіз.

Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз, за силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при $r > 0,75$, середньою – при r в діапазоні 0,3-0,75, слабкою при $r < 0,3$. Високо значимою вважали кореляцію при r, який відповідає рівню статистичної значущості $p \leq 0,01$, значимою – при r, що відповідає рівню статистичної значущості $p \leq 0,05$.

Асоціацію певної ознаки з ризиком розвитку певної патології в ретроспективному дослідженні оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (OR, odds ratio) (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ – довірчий інтервал) (95 % confidence interval, CI), для оцінки відношення частоти наслідків при дії певного чинника до наслідків за відсутності його впливу розраховували відносний ризик (RR, relative risk) (ВР) з 95 % довірчим інтервалом (95 % confidence interval, CI).

2.3. Ретроспективний аналіз менеджменту жінок перименопаузального віку в умовах рутинної клінічної практики

Метою ретроспективного дослідження було з'ясування структури та особливостей гінекологічної та екстрагенітальної патології у жінок перименопаузального періоду, поширеності клімактеричних розладів, особливостей менеджменту жінок віку менопаузального переходу в умовах рутинної клінічної практики.

Вік жінок ретроспективної когорти коливався від 40 до 55 років і склав в середньому $47,6 \pm 2,5$ років (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

**Вікова характеристика жінок перименопаузального віку
(ретроспективна когорта) (n, %)**

Групи	Вік (роки)			Середній вік M ± σ
	40-44	45-49	50-55	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
I-P (n=345)	156 (45,2)	102 (29,6)	87 (25,2)	46,7±3,8
II-P (n=205)	78 (38,1)	88 (42,9)	39 (19,0)	48,4±2,9
Всього (n=550)	234 (42,6)	67 (34,5)	19 (22,9)	47,6±2,5

Достовірних відмінностей середнього віку пацієток між ретроспективними групами не встановлено.

Таблиця 2.6

**Соціальний статус, сімейний стан, рівень освіти жінок
перименопаузального віку ретроспективної когорти (n, %)**

Показники	Групи ретроспективної когорти	
	I-P (n=345)	II-P (n=205)
	абс. (%)	абс. (%)
Жительки села	199 (57,1)	67 (32,7)
Жительки міста	146 (42,3)	138 (67,3)
Середня / середня спеціальна освіта	211 (61,2)	87 (42,4)
Вища освіта	134 (38,8)	118 (57,6)
Працюють	260 (75,4)	187 (91,2)
Не працюють	85 (24,6)	18 (8,8)
Заміжня	289 (83,8)	185 (90,2)
Незаміжня	56 (16,2)	20 (9,8)

Водночас простежувалась важлива тенденція, яку слід враховувати при організації допомоги жінкам перименопаузального віку. У І-Р групі переважали сільські мешканки, які звертались з приводу гінекологічної патології, що вимагала проведення гінекологічних маніпуляцій або операційних втручань ($p=0,0001$), тоді як на профілактичні огляди вірогідно частіше проходили мешканки міста з вищою освітою, які працюють ($p<0,00001$) (табл. 2.6).

Крім того, з'ясувалося, що значна частка жінок (254; 46,2 %) мала екстрагенітальну патологію (ЕГП), яка стосувалась різних органів і систем й могла впливати на якість життя і перебіг періоду менопаузального переходу, у тому числі й вік настання менопаузи (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

**Соматична захворюваність жінок перименопаузального віку
ретроспективної когорти (n, %)**

Нозологія	Групи ретроспективної когорти		Жінки РК з ЕГП (n=254)
	I-Р (n=345)	II-Р (n=205)	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
ХОЗЛ	10 (2,9)	6 (2,9)	16 (6,3)
Цукровий діабет	12 (3,4)	8 (3,9)	20 (7,9)
Гіпотиреоз	14 (4,1)	8 (3,9)	22 (8,7)
Гіпертонічна хвороба I-II А ст.	44 (12,8)	24 (11,7)	68 (26,8)
Ішемічна хвороба серця	12 (3,5)	3 (1,5)	15 (5,9)
Хронічний гастродуоденіт	9 (2,6)	7 (3,4)	16 (6,3)
Гастрит	9 (2,6)	5 (2,4)	14 (5,5)
Холецистит	5 (1,5)	3 (3,5)	8 (3,1)
Синдром подразненого кишечника	18 (5,2)	12 (5,9)	30 (11,8)
Варикозна хвороба вен	21 (6,1)	10 (4,9)	31 (12,2)
Хронічний пієлонефрит	5 (1,5)	4 (2,0)	9 (3,5)

Вірогідна різниця у частоті екстрагенітальної патології між групами була відсутня (табл. 2.7). Найбільш поширеними серед екстрагенітальної патології були захворювання серцево-судинної системи (32,7 %), ендокринна патологія (18,5 %), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (12,2 %), захворювання шлунково-кишкового тракту (26,8 %).

Водночас згідно медичної документації серед 345 жінок I-P групи ретроспективної когорти огляд у гінеколога з періодичністю в середньому $14,4 \pm 3,25$ місяців проходили тільки 146 (42,3 %) пацієток при 176 (85,9 %) – серед пацієток II-P групи ($p < 0,00001$), що, вочевидь не могло не позначитись на поширеності та тяжкості гінекологічної патології (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

**Гінекологічна патологія жінок перименопаузального віку
ретроспективної когорти (n, %)**

Гінекологічна патологія	Групи ретроспективної когорти		P
	I-P (n=345)	II-P (n=205)	
	абс. (%)	абс. (%)	
ЗЗОМТ	66 (19,1)	26 (12,7)*	P=0,0422
Вульвовагініт	80 (23,2)	19 (9,3)*	P<0,00001
Бактеріальний вагіноз	99 (28,7)	50 (24,4)	
Кіста яєчника	48 (13,9)	18 (8,8)*	P=0,0305
Лейоміома матки	27 (7,8)	23 (11,2)	
АМК	78 (22,6)	7 (3,4)*	P<0,00001
Олігоменорея	127 (36,8)	79 (38,5)	
Генітальний ендометріоз	37 (10,7)	17 (8,3)	
Гіперплазія ендометрія	25 (7,3)	5 (2,4)*	P= 0,0055
Опущення статевих органів	98 (28,4)	48 (23,4)	
Поліп шийки матки	21 (6,1)	8 (3,9)	
Дисплазія шийки матки	39 (11,3)	4 (2,0)*	P<0,00001

Примітка: * достовірність відмінності між I-P та II-P групами

Важливо зауважити недостатнє охоплення жінок перименопаузального віку заходами онкопрофілактики. Так, мамографія за останні два роки була проведена 198 (57,4 %) пацієнткам I-P групи і 143 (69,8 %) жінкам II-P групи ($p=0,003$), про що є відповідні записи в їх амбулаторних картах. Відповідно 147 (42,6 %) і 62 (30,2 %) пацієнок IP і IIP груп перебувають у групі ризику пізнього виявлення патології молочних залоз.

Нами встановлено, що серед скарг, які висловлювали пацієнтки ретроспективної когорти, провідне місце займали порушення менструального циклу (затримка менструації) (206; 37,5 %), маткова кровотеча (85; 15,5 %), патологічні виділення з піхви (248; 45,1 %), припливи жару у поєднанні з іншими вегето-судинними і психоемоційними порушеннями (103; 18,7 %).

Наявність скарг, характерних для клімактеричного синдрому, зі встановленням відповідного діагнозу зафіксована гінекологами тільки у 48 (16,5 %) випадках, тоді як терапевти, ендокринологи скарги, які можна трактувати як прояви клімактеричних порушень – 95 (32,6 %) відносили на рахунок екстрагенітальної патології. Припливи жару у поєднанні з порушеннями сну, неуважністю, емоційною лабільністю, пригніченим настроєм (прояви клімактеричного синдрому) були основною причиною звернення до гінеколога у I-P групі всього у 45 (13,0 %) випадках, а у II-P групі – у 58 (28,3 %) ($p<0,0001$). Таким чином, ретроспективно поширеність клімактеричного синдрому у жінок віком 40-55 років склала 246 (44,7 %) випадків.

Розвиток порушень менструального циклу у 291 (52,9 %) жінок при попередньому регулярному менструальному циклі, згідно з даними літератури, слід трактувати як ознаку початку періоду менопаузального переходу, однак в медичній документації відповідного трактування не було.

Аналіз операційних втручань, перенесених жінками ретроспективної когорти до 40 і після 40 років, засвідчив зростання у жінок перименопаузального віку частоти діагностичних втручань та операцій.

Як засвідчив проведений аналіз, частота лапаротомних втручань з проведенням гістеректомії у жінок ретроспективної когорти після 40 років зросла з 22 (4,0 %) до 212 (38,6 %), тобто у 9,6 раза (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

**Діагностичні й операційні втручання у пацієнок
перименопаузального віку ретроспективної когорти (n, %)**

Вид оперативного втручання	Ретроспективна когорта (n=550)		P
	Операції в анамнезі до 40 років	Операції після 40 років	
	абс. (%)	абс. (%)	
Гістероскопія	10 (1,8)	85 (15,5)*	P<0,00001
Фракційне вишкрібання матки	129 (23,5)	91 (16,6)*	P=0,0042
Видалення поліпу шийки матки	48 (8,7)	29 (5,3)*	P=0,0269
Конізація шийки матки	19 (3,5)	33 (6,0)	
Цистектомія	6 (15,4)	44 (8,0)*	P=0,0001
Операція кесарева розтину	115 (20,9)	–	
Консервативна міомектомія	96 (17,5)	–	
Тубектомія	37 (6,7)	–	
Аднексектомія	67 (12,2)	42 (7,6)*	P=0,0105
Гістеректомія без придатків	22 (4,0)	83 (15,1)*	P<0,00001
Тотальна гістеректомія	–	92 (16,7)	
Трансвагінальна гістеректомія	–	37 (6,7)	
Операції з приводу опущення шийки матки і матки	2 (0,4)	46 (8,4)*	P<0,00001

Примітка: * – достовірність відмінності частоти операційних і діагностичних втручань до і після 40 років.

Отже, у жінок перименопаузального періоду зростає ризик об'ємних оперативних втручань, що пов'язано як зі зростанням частоти проліферативної гінекологічної патології, так і з відсутністю регулярних

профілактично-лікувальних заходів в середньому у 35,9 % жінок (ВШ=15,053, 95 % ДІ 9,505-23,840).

Усі пацієнтки перименопаузального віку з наявною екстрагенітальною патологією отримували лікування у профільних фахівців, а терапія клімактеричних порушень була призначена тільки 56 (22,8 %) жінкам з 246 пацієнток з клімактеричними розладами: менопаузальна гормональна терапія (5; 2,0 %), фітопрепарати (33; 13,4 %), адаптогени (11; 4,5 %), седативні препарати (7; 2,9 %).

Резюме до підрозділу 2.3

У реальній клінічній практиці у 46,2 % жінок перименопаузального віку діагностується екстрагенітальна патологія, серед якої найбільш поширеними є захворювання серцево-судинної системи (32,7 %), ендокринна патологія (18,5 %), захворювання шлунково-кишкового тракту (26,8 %), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (12,2 %), спостерігається недостатнє охоплення жінок заходами онкопrevenції (відсутність регулярного проведення мамографії у 36,4 %, профілактичних гінекологічних оглядів у 56,7 %). У 52,9 % жінок розвиваються порушення менструального циклу, зростає ризик гістеректомії (ВШ 15,053; 95 % ДІ 9,505-23,840), 44,7 % жінок висловлюють скарги на припливи жару, порушення сну, неуважність, емоційну лабільність, пригнічення, однак патогенетичну терапію клімактеричних розладів отримують тільки 15,4 % пацієнток.

Матеріали даного розділу висвітлено у наступних наукових працях:

- 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.

- 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.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ОСНОВНОЇ КОГОРТИ

До проспективного дослідження другого етапу було залучено 188 жінок у віці 40-55 років, які склали основну досліджувану когорту.

Згідно з дизайном і методологією дослідження, критеріями включення були наявність клімактеричного синдрому у пацієток від 40 до 55 років, тому формування основної когорти здійснювалось на основі виявлення клімактеричних порушень й оцінки їх ступеня тяжкості шляхом анкетування пацієток. Клімактеричний синдром (КС) різного ступеня тяжкості діагностовано у 138 (73,4 %) пацієток у віці 40-55 років (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Ступені тяжкості клімактеричного синдрому у пацієток основної когорти (n, %)

Групи основної когорти	Ступінь тяжкості клімактеричного синдрому		
	Слабкий	Помірний	Тяжкий
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
I (n=80)	12 (15,0)	23 (28,8)	45 (56,3)
II (n=58)	22 (32,8)* P=0,0197	30 (51,7)	6 (10,3)* P<0,00001
Всього (n=138)	34 (24,6)	86 (62,3)	18 (13,1)

Примітка: * – різниця вірогідна відносно пацієток I групи

Пацієтки у віці менопаузального переходу з клімактеричним синдромом та екстрагенітальною патологією (138) та 50 жінок аналогічного віку без гінекологічної та екстрагенітальної патології (ЕГП), які дали інформовану згоду на участь у дослідженні, були розділені на клінічні групи.

Першу (I) (основну) групу склали 80 жінок з клімактеричним синдромом і екстрагенітальною патологією, другу (II) групу (порівняння) –

58 жінок з клімактеричними порушеннями без екстрагенітальної патології. У контрольну (К) групу увійшли 50 жінок, у яких були відсутні скарги на клімактеричні порушення, не виявлена гінекологічна й ЕГП.

Залежно від комплексу профілактично-лікувальних заходів, які отримували пацієнтки, у I і II групах були виділені підгрупи. Пацієнтки IA (n=54) та IIA (n=36) підгруп велись на основі розроблених персоніфікованих лікувально-профілактичних заходів, ведення пацієнток IB (n=26) і IIB (n=22) підгруп відповідало рутинній клінічній практиці.

Вік жінок основної когорти коливався від 40 до 55 років, середній вік склав $47,3 \pm 1,7$ років (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вікова характеристика пацієнток основної когорти (n, %)

Групи основної когорти	Вік (роки)			Середній вік M ± σ
	40-44	45-49	50-55	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
I (n=80)	11 (13,8)	36 (45,0)	33 (41,2)	48,1±1,8
II (n=58)	9 (15,5)	26 (44,8)	23 (39,7)	47,2±1,2
К (n=50)	7 (14,0)	22 (44,0)	21 (42,0)	46,5±2,1
Всього (n= 188)	27 (14,4)	84 (44,7)	77 (40,9)	47,3±1,7

Примітка: $p > 0,05$ між сформованими групами

Вірогідної різниці у віковій структурі та середньому віці пацієнток сформованих груп не було.

В основній когорті переважали мешканки міста (142; 75,5 %) та пацієнтки з вищою освітою (129; 68,6 %), що відповідало даним ретроспективного аналізу про більш регулярне звернення до лікарів саме міського населення. Більшість жінок працювали з повною зайнятістю (145; 77,1 %), були заміжні (170; 90,4 %) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Соціальний статус, рівень освіти, статеве життя жінок
перименопаузального віку з клімактеричним синдромом (n, %)**

Показники	Групи основної когорти		
	I група (n=80)	II група (n=58)	Контроль (n=50)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Мешканки села	16 (20,0)	10 (17,2)	20 (40,0)
Мешканки міста	64 (80,0)	48 (82,8)	30 (60,0)
Середня / середня спеціальна освіта	28 (35,0)	12 (20,7)	19 (38,0)
Вища освіта	52 (65,0)	46 (79,3)	31 (62,0)
Працюють	75 (93,8)	50 (86,2)	50 (100,0)
Не працюють	5 (6,2)	8 (13,8)	–
Регулярне статеве життя з одним партнером	54 (67,5)	42 (72,4)	43 (86,0)
Нерегулярне статеве життя з одним статевим партнером	14 (17,5)	7 (12,1)	3 (6,0)
Нерегулярне статеве життя (різні статеві партнери)	5 (6,3)	3 (5,2)	–
Не живуть статевим життям	7 (8,8)	6 (10,3)	4 (8,0)

Примітка: $p > 0,05$ між сформованими групами

Наявність екстрагенітальної патології, що, згідно з дизайном дослідження, була наступним критерієм включення, вимагала ретельного обстеження пацієток і базувалась на тісній співпраці зі суміжними спеціалістами, які сприяли формуванню основної досліджуваної когорти та скеровували на консультацію пацієток зі скаргами на клімактеричні порушення (табл. 3.4).

Екстрагенітальна патологія була діагностована у 80 (57,9 %) жінок з клімактеричними розладами, у більшості випадків – 63 (78,8 %) до включення у дослідження.

Найбільш поширеними серед екстрагенітальної патології були захворювання серцево-судинної системи (40,0 %) і шлунково-кишкового тракту (28,8 %), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (23,8 %), ендокринна патологія (20,0 %), залізодефіцитна анемія (16,3 %) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Екстрагенітальна патологія у жінок перименопаузального віку
досліджуваної когорти (n, %)**

Нозологія	Групи основної когорти		
	I група (n=80)	II група (n=58)	K (n=50)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Анемія (залізодефіцитна)	13 (16,3)	5 (8,6)	–
ХОЗЛ	8 (10,0)	–	–
Дифузний зоб I-II ст.	19 (23,8)	9 (15,5)	8 (10,0)
Преддіабет	4 (5,0)	–	–
Аутоімунний тиреоїдит	18 (22,5)	–	–
Гіпотиреоз (компенсований левотироксином)	9 (11,3)	–	–
Гіпертонічна хвороба I-II А ст.	26 (32,5)	–	–
Ішемічна хвороба серця	6 (7,5)	–	–
Метаболічний синдром	7 (8,8)	–	–
Захворювання шлунково-кишкового тракту	23 (28,8)	–	–
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	12 (15,0)	4 (6,9)	–
Хронічний пієлонефрит	5 (6,3)	–	–
Остеохондроз	20 (25,0)	3 (5,2)	–

Слід відзначити достатньо високий рівень залізодефіцитної анемії у жінок клінічних груп (18; 13,0 %), що може бути пов'язано з наявною гінекологічною патологією, водночас спостерігалась наявність в однієї пацієнтки декількох (2,2) екстрагенітальних захворювань.

Як наслідок постійного проживання у йоддефіцитному Західному регіоні України у 19 (23,8 %) пацієнток I групи, 9 (15,5 %) – II групи і 8 (10,0 %) – контрольної групи мав місце дифузний зоб I-II ст. Враховуючи ці дані, а також те, що тільки 39 (20,7 %) жінок основної когорти до включення у дослідження визначали функціональний стан щитоподібної залози (ЩЗ) при визначенні гормонального балансу особливу увагу приділяли такому обстеженню.

Антропометричні дослідження з визначенням ІМТ показали переважання у I і II клінічних групах пацієнток з надлишковою масою тіла (42; 52,5 % і 31; 53,5 % відповідно) та ожирінням I ст. (33; 41,3 % і 23; 39,7 % відповідно). Ожиріння II ст. мало місце тільки у 5 (6,2 %) жінок I групи і 2 (3,4 %) II групи (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

ІМТ у пацієнток основної когорти (n, %)

Групи основної когорти	ІМТ (кг/м ²)			
	18,5-24,9	25,0-29,9	30,0-34,9	35,0-39,9
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
I (n=80)	–	42 (52,5)* P=0,0001	33 (41,3)	5 (6,2)
II (n=58)	2 (3,4) P<0,0001	31 (53,5)* P=0,0001	23 (39,7)	2 (3,4)
K (n=50)	40 (80,0)	10 (20,0)	–	–

Примітка: * – різниця вірогідна відносно пацієнток без КС

Згідно із сучасними даними у жінок середнього віку стабільне збільшення маси тіла приблизно на 0,5 кг на рік визначається віком і

негативними впливами переїдання, малорухливого способу життя, стресу, депресії. Так, 35 (43,8 %) пацієток I основної групи відзначили зростання маси тіла в середньому з $41,2 \pm 1,9$ р., а 20 (34,5 %) пацієток групи порівняння – з $45,3 \pm 2,2$ р., тоді як серед пацієток контрольної групи подібна динаміка мала місце у віці $52,4 \pm 2,1$ р. тільки у 10 (20,0 %) жінок ($p=0,0002$ і $p=0,0291$ відповідно).

Свідченням розвитку абдомінально-вісцерального ожиріння був збільшений об'єм талії у частини жінок основної когорти. У 55 (68,8 %) жінок I групи медіана об'єму талії склала 92,8 см (88,0-95,0 см) при 89,4 см (85,0-92,0 см) у 28 (48,7 %) пацієток II групи і 82,0 см (79,0-84,0 см) у жінок контрольної групи ($p<0,05$). Отримані дані співвідносяться з твердженнями низки дослідників, що характер відкладення жиру у жінок у перименопаузі не залежить від ступеня ожиріння і віку, а тільки від естрогенпродукуючої функції яєчників [27, 117, 128, 138].

Кореляційний аналіз тяжкості клімактеричних порушень залежно від віку, ІМТ та наявності екстрагенітальної патології показав, що у пацієток II основної групи тяжкість клімактеричних розладів корелювала з віком (коефіцієнт кореляції Спірмена $r=0,651$, прямий помітний зв'язок за шкалою Чеддока, статистично значимий $p<0,00001$), тоді як у пацієток I групи кореляція тяжкості клімактеричних розладів з віком була статистично не значимою ($p=0,5278$) (коефіцієнт кореляції Спірмена $r=0,072$). Водночас зв'язок між тяжкістю клімактеричних розладів і екстрагенітальною патологією зворотний слабкий (коефіцієнт кореляції Спірмена $r=-0,163$, однак залежність ознак статистично значима ($p=0,05$)).

Найбільш виражений кореляційний зв'язок встановлено для ступеня клімактеричних порушень і ожиріння (незалежно від віку та наявності чи відсутності екстрагенітальної патології) – коефіцієнт кореляції Спірмена $r=0,755$, прямий сильний зв'язок за шкалою Чеддока статистично значимий $p<0,00001$). Відповідно, за наявності ожиріння підвищується ризик розвитку

тяжкого клімактеричного синдрому у жінок перименопаузального віку $BP=1,394$ (95 % ДІ 1,088-1,786; NNT 4,646).

Особливу увагу надавали вивченню гінекологічного анамнезу пацієнток основної когорти (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Гінекологічний анамнез жінок основної когорти (n, %)

Гінекологічна патологія	Групи основної когорти		
	I група (n=80)	II група (n=58)	K (n=50)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Раннє менархе (до 9-11 р.)	15 (18,8)* $P_1=0,0212$	10 (17,2)* $P_2=0,0319$	3 (6,0)
Пізнє менархе (15-16 р.)	14 (17,5)* $P_1=0,001$	10 (17,2)* $P_2=0,0048$	1 (2,0)
Менархе 12-14 р.	51 (63,8)* $P_1=0,0001$	38 (65,5) $P_2=0,0013$	45 (90,0)
Регулярний МЦ	66 (82,5)* $P_1=0,0147$	47 (81,0)* $P_2=0,0383$	48 (96,0)
Порушення МЦ (опсоменорея)	9 (11,3)	7 (12,1)	–
АМК	5 (6,3)	4 (6,9)	2 (5,0)
ДДМЗ	22 (27,5)	14 (24,1)	–
Передменструальний синдром	33 (41,3) $P_1<0,00001$	17 (29,3) $P_2=0,0091$	5 (10,0)
СПКЯ	9 (11,3)	6 (10,3)	–
Синдром вагінальних виділень	37 (46,3) $P_1<0,00001$	24 (41,4) $P_2=0,0001$	5 (10,0)
ЗПСШ (хламідіоз, трихомоніаз)	14 (17,5)	7 (12,1)	–
ХЗЗОМТ	18 (22,5)* $P_1=0,0197$	12 (20,7)* $P_2=0,0114$	2 (5,0)
Фонова патологія шийки матки	12 (15,0)	7 (12,1)	–
Безпліддя	11 (13,8)	7 (12,1)	–
Доброякісні пухлини яєчника	10 (12,5)	6 (10,3)	2 (5,0)
Гіперплазія ендометрія	6 (7,5)	4 (6,9)	–
Генітальний ендометріоз	9 (11,3)	6 (10,3)	–
Лейоміома матки	6 (7,5)	4 (6,9)	–

Примітка: * P_1, P_2 – достовірність відмінностей між I та II групою і контролем

Доцільно звернути увагу, що 25 (18,1 %) пацієнок з клімактеричним синдромом вказували на раннє менархе ($p=0,010$ порівняно з контролем), а 24 (17,4 %) – на пізнє менархе ($p=0,0001$ порівняно з контролем), тоді як 94,0 % жінок аналогічного віку без клімактеричних порушень констатували настання менархе у фізіологічному віці у 12-14 років (табл. 3.6). Значна частина пацієнок з клімактеричним синдромом мала в анамнезі доброякісну проліферативну патологію репродуктивних органів, порушення менструального циклу, запальні захворювання нижніх відділів генітального тракту і органів малого тазу, з приводу чого їм призначалась відповідна терапія (табл. 3.6).

Частоту і характер гінекологічної патології зумовлювали перенесені пацієнтками основної когорти операційні втручання, маніпуляції (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Перенесені операційні втручання та маніпуляції у жінок основної когорти до включення у дослідження (n, %)

Операційні втручання та маніпуляції	Групи основної когорти		
	I група (n=80)	II група (n=58)	K (n=50)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Гістероскопія	10 (12,5)* $P_1=0,034$	7 (12,1)	2 (4,0)
Вишкрібання стінок порожнини матки	36 (45,0)* $P_1<0,00001$	28 (48,3)* $P_2<0,00001$	7 (14,0)
Гістеросальпінгографія	11 (13,8)	7 (12,1)	–
Конізація шийки матки	8 (10,3)	7 (12,1)	1 (2,0)
Лапароскопія	8 (10,3)	7 (12,1)	–
Цистектомія	10 (12,5)	6 (10,3)	2 (5,0)
Тубектомія	5 (6,3)	4 (6,9)	2 (5,0)
Консервативна міомектомія	4 (5,0)	3 (5,2)	–

Примітка: P_1 – достовірність відмінностей між першою групою і контролем; P_2 – достовірність відмінностей між другою групою і контролем

В анамнезі у 14 (10,2 %) пацієнок I та II груп травматичні переломи нижніх і верхніх кінцівок.

У репродуктивному анамнезі пацієнок з клімактеричним синдромом значно вища частота артифіційних абортів, самовільного переривання вагітності, ускладнених пологів, що є чинником ризику дисгормональних захворювань репродуктивної системи і порушень менструального циклу. Спостерігалася вірогідно вища частота в анамнезі внутрішньоматкових втручань (вишкрібання стінок порожнини матки, гістероскопія, гістросальпінгографія) у пацієнок з клімактеричними порушеннями, що пов'язано з гінекологічною патологією, значною частотою артифіційних абортів і самовільних викиднів (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Репродуктивний анамнез пацієнок основної когорти (n, %)

Наслідки вагітності	Основна когорта		P
	I II група (n=138)	K (n=50)	
	абс. (%)	абс. (%)	
Не вагітніли	25 (18,1)*	4 (8,0)	P=0,0469
Вагітніли	113 (81,9)	46 (92,0)	
Самовільні викидні до 22 тижнів	32 (28,3)*	4 (8,0)	P=0,0004
Одні пологи в анамнезі	48 (42,5)*	1 (2,0)	P<0,00001
Двоє пологів в анамнезі	28 (24,8)	–	
Троє пологів в анамнезі	10 (8,9)	2 (5,0)	
Ускладнені пологи	60 (53,1)	5 (10,0)	P<0,00001
Позаматкова вагітність	5 (3,6)	2 (4,0)	

Примітка: P – достовірність відмінностей між основними групами і контролем

Водночас слід відзначити, що 25 (18,1 %) жінок до моменту включення у дослідження не вагітніли, з них 18 (13,0 %) тривалий час без ефекту лікувалися з приводу безпліддя, у тому числі зі зверненням до допоміжних репродуктивних технологій.

Пацієнтки основної когорти при первинному зверненні висловлювали скарги на приливи жару – 131 (94,9 %), нічну пітливість – 121 (87,7 %), головний біль – 64 (46,4 %), порушення сну (утруднене засинання, часті пробудження) – 79 (57,2 %), депресію – 56 (40,6 %), дратівливість – 93 (67,4 %), плаксивість – 49 (35,5 %), когнітивні порушення – 42 (30,4 %), напади серцебиття – 71 (51,5 %), втомлюваність – 68 (49,3 %), біль у м'язах, суглобах – 49 (35,5 %). Тільки 34 (24,6 %) назвали одну з перерахованих скарг, у решти мали місце поєднані клімактеричні симптоми (рис. 3.1).

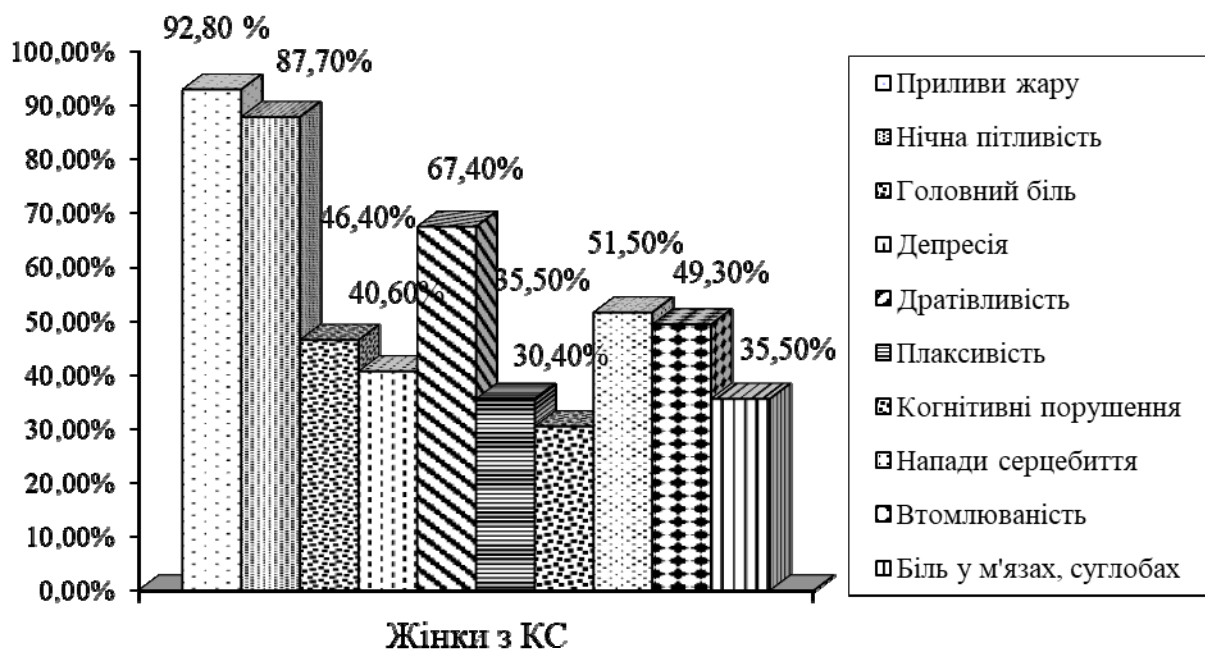


Рис. 3.1. Структура скарг пацієнток перименопаузального віку з клімактеричним синдромом

З віком інтенсивність клімактеричних розладів на тлі зростання дефіциту естрогенів закономірно зростає. Однак нами з'ясовано, що якщо бальна оцінка припливів жару у жінок 40-45 і 46-55 років достовірно не

зростає, то з віком більшої інтенсивності набувають порушення сну ($p=0,0106$), сонливість ($p<0,00001$), напади серцебиття в спокої ($p=0,0471$), втомлюваність ($p<0,00001$), когнітивні порушення ($p<0,00001$), збільшення маси тіла ($p<0,00001$), вдвічі більш вираженими стають порушення сечовипускання і атрофічні процеси піхви ($p<0,00001$) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Оцінка вираженості клімактеричних симптомів у жінок I та II груп
основної когорти (бали, $M \pm m$)**

Симптоми	Основна когорта		P
	40-45 років (n=46)	46-50 років (n=82)	
	абс. (%)	абс. (%)	
Припливи	2,40 ± 0,13	2,67 ± 0,11	
Порушення сну	1,89 ± 0,11	2,10 ± 0,08*	P=0,0106
Сонливість	1,54 ± 0,09	2,24 ± 0,09*	P<0,00001
Пітливість	2,57 ± 0,09	2,84 ± 0,10*	P=0,0469
Напади серцебиття в спокої	1,85 ± 0,11	2,10 ± 0,10	P=0,0471
Головний біль	1,48 ± 0,09	1,60 ± 0,10	
Втомлюваність	1,83 ± 0,10	2,84 ± 0,11*	P<0,00001
Зниження пам'яті, неуважність	1,57 ± 0,11	2,72 ± 0,12*	P<0,00001
Дратівливість, плаксивість	1,74 ± 0,10	2,24 ± 0,09*	P<0,00001
Депресія	2,30 ± 0,10	2,10 ± 0,10	
Зміни лібідо	0,91 ± 0,09	1,60 ± 0,10*	P<0,00001
Ожиріння	1,37 ± 0,08	2,14 ± 0,09*	P<0,00001
Біль у м'язах, суглобах	1,75 ± 0,09	2,24 ± 0,11*	P=0,0008
Порушення сечовипускання	0,84 ± 0,09	1,60 ± 0,10*	P<0,00001
Сухість піхви	0,74 ± 0,11	1,60 ± 0,10	P<0,00001

Примітка: * вірогідна різниця між пацієнтками з КС різного віку

Відсутність клімактеричних розладів зі 188 жінок основної когорти зазначили тільки 50 (26,6 %) пацієнток. Середнім віком настання менопаузи в Україні вважається 48 ± 2 роки, то у 118 (62,8 %) досліджуваних перша поява клімактеричної симптоматики випереджувала цей вік в середньому на $5,5 \pm$

2,9 року, а частка жінок перименопаузального віку з екстрагенітальною патологією серед них складала 77 (65,3 %) випадків.

Першу появу клімактеричних симптомів у віці 40-41 рік відзначили 29 (21,0 %) жінок, у 42-43 роки – 28 (20,3 %), у 44-45 років – 35 (25,4 %), у 46-47 років – 26 (18,8 %), у віці 48 років і більше – 20 (14,5 %) пацієнток (рис. 3.2).

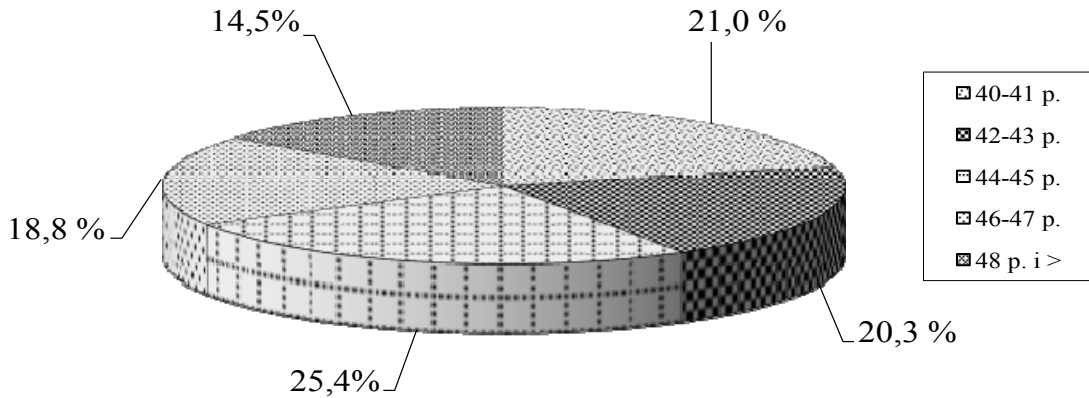


Рис. 3.2. Вік першої появи клімактеричних симптомів у пацієнток основної когорти (%)

За модифікованим менопаузальним індексом (ММІ) важкість КС у жінок I основної групи (пацієнтки з екстрагенітальною патологією) вірогідно перевищувала такі у жінок II групи (порівняння).

Сумарна оцінка у пацієнток I групи за ММІ ступенів тяжкості КС складала 23, 48 і 72 бали при 16, 39 і 63 відповідно у II групі ($p < 0,05$) (табл. 3.10).

Отже, екстрагенітальна патологія збільшує ризик тяжкого перебігу КС – ВР=5,305 (95 % ДІ 2,425-11,603, NNT 2,246).

Таблиця 3.10

Показники ММІ у пацієток I і II клінічних груп на момент включення у дослідження (Me, min-max)

ММІ (симптоми)	Групи основної когорти					
	I група (n=80)			II група (n=58)		
	Слабкий (n=12)	Помірний (n=23)	Тяжкий (n=45)	Слабкий (n=22)	Помірний (n=30)	Тяжкий (n=6)
Нейровегетативні	15 (10-19)	27 (25-30)	38 (32-44)	11 (10-12)	22 (21-28)	32 (32-33)
Метаболічні	5 (1-7)	10 (10-14)	16 (14-19)	2 (1-3)	9 (8-12)	15 (15-16)
Психоемоційні	3 (2-7)	11 (10-14)	18 (15-22)	3 (1-5)	8 (8-12)	16 (15-17)
Сума (бали)	23	48	72	16	39	63

Аналіз менструальної функції жінок основної когорти, який проводився на основі вивчення менструальних календарів пацієток, показав, що за 6-12 місяців до і на момент включення у дослідження, регулярний менструальний цикл у фізіологічних межах (в середньому $27,6 \pm 1,8$ днів з тривалістю менструальної кровотечі $4,5 \pm 1,1$ дня) мав місце у 43 (86,0 %) контрольної групи і тільки у 26 (18,8 %) жінок з КС ($p < 0,00001$) (табл. 3.11).

Варіабельний МЦ виявлявся у 29 (36,3 %) жінок із КС і екстрагенітальною патологією (I група) і 19 (32,8 %) пацієток II групи без екстрагенітальної патології ($p > 0,05$).

Звертало на себе увагу, що у жінок із екстрагенітальною патологією та клімактеричними порушеннями у 1,6 раза частіше спостерігалась вторинна аменорея.

Рання менопауза (до 45 років) настала у 9 (6,5 %) пацієток основної когорти – у 7 (8,7 %) пацієток I групи і 2 (3,4 %) – II групи порівняння, тобто за наявності екстрагенітальної патології у 2,6 раза частіше (табл. 3.11).

**Характеристика менструальної функції жінок основної когорти
на момент включення у дослідження (n, %)**

Показники менструального циклу	Групи основної когорти		
	I група (n=80)	II група (n=58)	K (n=50)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Регулярний МЦ ($27,6 \pm 1,8$ днів)	10 (12,5)* $P_1 < 0,00001$	16 (27,6)* $P_2 < 0,00001$	43 (86,0)
Варіабельний МЦ (стабільна різниця послідовних циклів на $8,8 \pm 1,3$ днів)	29 (36,3) $P_1 = 0,0024$	19 (32,8)* $P_2 = 0,0181$	7 (14,0)
Опсоменорея	23 (28,8)	16 (27,6)	–
Вторинна аменорея	11 (13,7)	5 (8,6)	–
Менопауза до 45 років	7 (8,7)	2 (3,4)	–

Примітка: * P_1 – вірогідність відмінності між першою і контрольною групою; P_2 – вірогідність відмінності між другою і контрольною групою.

Таким чином, зміна менструальної функції розвинулась у 48 (34,8 %) жінок обстеженої когорти до появи перших клімактеричних симптомів (у середньому за $10,25 \pm 3,12$ місяців). Поява варіабельності МЦ на сьогодні розглядається як маркер, який дає підставу відносити таких пацієток до ранньої стадії періоду менопаузального переходу за шкалою STRAW 10 [74, 154] та зумовлювати початок активної профілактики ранніх і пізніх менопаузальних порушень. Кореляційний аналіз між порушеннями менструального циклу у 39-41 рік і настанням ранньої менопаузи показав, що існує прямий сильний статистично значимий ($p < 0,00001$) зв'язок між порушеннями МЦ за типом опсоменореї і вторинної аменореї у пізньому репродуктивному періоді (39-41 рік) і ранньою менопаузою (коефіцієнт

кореляції Спірмена $\rho=0,742$), а відносний ризик складає $VR=2,198$, 95 % ДІ 0,474-10,192; NNT 22,544.

Враховуючи отримані клініко-параклінічні характеристики жінок основної когорти, нами був проаналізовано проведення заходів з профілактики менопаузальних порушень. Як показали результати опитування, до включення у дослідження консультації зі зміни способу життя у період менопаузального переходу (дієта, дозовані фізичні навантаження, відмова від куріння) отримували менше половини жінок основних клінічних груп і тільки 20,0 % тих, що входили до контрольної групи (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Аналіз заходів з профілактики менопаузальних розладів у жінок основної когорти до включення у дослідження (n, %)

Заходи профілактики менопаузальних розладів	Групи основної когорти		
	I група (n=80)	II група (n=58)	K (n=50)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Консультації щодо дієти, дозованих фізичних навантажень	38 (47,5)*	25 (43,1)*	10 (20,0)
Рекомендації щодо проведення мамографії	56 (70,0)	44 (75,9)	39 (78,0)
Рекомендації щодо прийому МГТ	12 (15,0)	8 (13,8)	–
Рекомендації прийому холекальциферолу, кальцію	27 (33,8)	19 (32,8)	10 (20,0)
Призначення фітопрепаратів	27 (33,8)*	17 (29,3)*	5 (10,0)
Призначення вітамінмінеральних комплексів	41 (51,3)*	21 (36,2)	18 (36,0)
Призначення седативних препаратів	27 (33,8)	13 (22,4)	–

Примітка: * $p<0,05$ між основними групами і контролем

З приводу змін менструального циклу (варіабельність МЦ, опсоменорея, вторинна аменорея) до гінеколога зверталось лише 18 (22,5 %) пацієнок I групи і 15 (25,9 %) – II групи. При затримці менструації самостійно використовували тест-смужки для виключення небажаної вагітності 39 (28,3 %) жінок основної когорти.

Застосування ефективних методів контрацепції зазначили тільки 82 (43,6 %) пацієнтки – менше половини жінок основної когорти, які живуть регулярним статевим життям (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Використання методів запобігання небажаної вагітності пацієнтками основної когорти, які живуть статевим життям (n, %)

Методи контрацепції	Групи основної когорти		
	I група (n=80)	II група (n=58)	K (n=50)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
КГК	8 (10,0)	10 (17,2)	10 (20,0)
ВМК	12 (15,0)	8 (13,8)	10 (20,0)
Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом	5 (6,3)	3 (5,2)	7 (14,0)
Природні методи визначення фертильності	9 (11,3)	7 (12,1)	4 (8,0)
Бар'єрні методи (презерватив)	24 (30,0)	13 (22,4)	10 (20,0)
Не використовують методи контрацепції	15 (18,8)	11 (19,0)	5 (10,0)
Не живуть статевим життям	7 (8,8)	6 (10,3)	4 (8,0)

Незважаючи на те, що у перименопаузальному періоді зростає ризик непланованої вагітності, не використовували методи контрацепції 31 (16,5 %) пацієнок основної когорти. Звертало на себе увагу, що природні методи визначення фертильності за наявності порушень МЦ продовжували використовувати 20 (10,6 %) учасниць дослідження (табл. 3.13).

Резюме до розділу 3

Встановлено, що клімактеричний синдром різного ступеня тяжкості діагностується у 73,4 % пацієток у віці 40-55 років.

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 та вищому рівню стресу й розглядатися як предиктор гормональних порушень і передчасного старіння репродуктивної системи.

Екстрагенітальну патологію діагностовано у 57,9 % жінок з клімактеричними розладами, серед якої найбільш поширеними були захворювання серцево-судинної системи (40,0 %), захворювання шлунково-кишкового тракту (28,8 %), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (23,8 %), ендокринна патологія (20,0 %), залізодефіцитна анемія (16,3 %), при цьому спостерігалась наявність в однієї пацієнтки декількох екстрагенітальних захворювань (2,2).

Як наслідок постійного проживання у йоддефіцитному Західному регіоні України, у 23,8 % пацієток I групи, 15,5 % – II групи і 10,0 % контрольної групи мав місце дифузний зоб I-II ст., однак функціональний стан ЩЗ до включення у дослідження був визначений тільки у 39 (20,7 %) жінок основної когорти, хоча як гіпотиреоз, так і гіпертиреоз за відсутності корекції можуть впливати на розвиток і важкість клімактеричного синдрому.

В основних клінічних групах (I і II) переважали пацієтки з надлишковою масою тіла (53,0 %) та ожирінням I ст. (40,5 %) відповідно.

У пацієток з 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 пацієток з 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 ступеня КС та ожиріння (незалежно від віку і 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 важкого клімактеричного синдрому у жінок перименопаузального віку $BP=1,394$ (95 % ДІ 1,088-1,786; NNT 4,646).

Раннє менархе мало місце у 18,1 % пацієток з 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 % пацієток з КС в анамнезі мала місце дисгормональна доброякісна патологія репродуктивних органів, 81,2 % – запальні захворювання нижніх відділів генітального тракту і органів малого тазу.

Основними скаргами пацієток з КС були приливи жару (92,8 %), нічна пітливість (87,7 %), головний біль (46,4 %), порушення сну (утруднене засинання, часті пробудження) (57,2 %), 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 поява клімактеричної симптоматики випереджувала вік настання менопаузи в Україні в середньому на $5,5 \pm 2,9$ років, а частка з екстрагенітальною патологією серед них склала 65,3 %.

За модифікованим менопаузальним індексом важкість КС у жінок з екстрагенітальною патологією вірогідно перевищувала таку у жінок групи порівняння, відповідно сумарна оцінка ММІ складала 23, 48 і 72 бали при 16, 39 і 63 ($p<0,05$). Отже, екстрагенітальна патологія збільшує ризик важкого перебігу КС – $BP=5,305$ (95 % ДІ 2,425-11,603, NNT 2,246).

Зміна менструальної функції розвивається в середньому за 6-12 місяців до появи перших клімактеричних симптомів. Варіабельний МЦ мав місце у 29 (36,3 %) жінок із КС і екстрагенітальною патологією (І група) і 19 (32,8 %) пацієток II групи без екстрагенітальної патології ($p>0,05$).

Крім того, вдалося з'ясувати, що у жінок із екстрагенітальною патологією та клімактеричними порушеннями у 1,6 раза частіше спостерігалась вторинна аменорея.

Рання менопауза (до 45 років) настала у 9 (6,5 %) пацієток основної когорти – у 7 (8,7 %) I групи і 2 (3,4 %) – II групи порівняння, тобто за наявності екстрагенітальної патології у 2,6 раза 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 цієї категорії пацієток складає $VR = 2,198$, 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 [154, 244] та зумовлювати початок активної профілактики ранніх і пізніх менопаузальних порушень.

Констатовано недостатнє використання пацієтками перименопаузального віку надійних методів контрацепції – всього 43,6 %. Недостатня увага надається менеджменту жінок зрілого віку з метою запобігання розвитку ранніх і пізніх менопаузальних розладів, що визначає актуальність пропонованого дослідження.

Матеріали даного розділу висвітлено у наступних наукових працях:

• 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.

• 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.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ, ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ ВІТАМІНОМ D У ЖІНОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРІОДУ З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Особливістю функціонування репродуктивної системи є поступове фізіологічне згасання її функцій – спочатку зниження репродуктивної здатності, а після 45-50 років порушення менструальної та гормональної функцій [74, 215]. Більш ранній початок і розвиток інволюційних змін можуть негативно впливати на здатність адаптації організму до нових умов існування, що проявляється розвитком клімактеричного синдрому різного ступеня тяжкості, погіршенням перебігу екстрагенітальної патології [119, 218]. Тому дослідження особливостей гормональної функції репродуктивної системи у жінок з ранньою появою клімактеричних розладів за наявності соматичної патології є вкрай важливим для обґрунтування адекватних профілактично-лікувальних заходів.

4.1. Особливості гормонального балансу жінок основної когорти

Аналіз гормонального балансу проводили у зіставленні з характеристикою етапів старіння репродуктивної системи, яка сьогодні представлена в результатах 10-річних великих когортних досліджень – STRAW + 10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) [74, 178, 232].

Згідно із сучасними уявленнями, важливим для визначення фази перименопаузи є оцінка стану оваріального резерву на основі віку жінки, регулярності МЦ, рівнів ФСГ, АМГ, морфофункціонального стану яєчників (об'єм, кількість антральних фолікулів на 2-3 день МЦ, рівень АМГ незалежно від дня МЦ) [22, 25, 106]. Як показали проведені нами дослідження, у жінок основної когорти з КС спостерігається значний розкид показників рівнів досліджуваних гормонів у сироватці крові (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Рівні гонадотропних і стероїдних гормонів яєчників
у жінок основної когорти (M±σ)**

Гормони	Клінічні групи		
	I група (n=80)	II група (n=58)	Контроль (n=50)
ФСГ мОд/л	22,83±5,42 P ₁ =0,0254	17,56±2,13 P ₂ =0,0021	10,45±0,72
ЛГ мОд/л	17,91±4,28 P ₁ >0,05	15,26±2,26 P ₂ >0,05	11,12±0,98
Естрадіол пмоль/л	287,53±21,45 P ₁ <0,00001	322,44±18,74 P ₂ <0,00001	429,36±11,32
Пролактин (нг/мл)	19,4±5,3 P ₁ >0,05	14,4±0,9 P ₂ >0,05	12,3±1,4
АМГ (нг/мл)	0,82±0,06 P ₁ <0,00001	1,05±0,23 P ₂ =0,0015	1,88±0,11
Тестостерон (нмоль/л)	2,12±0,04 P ₁ >0,05	1,68±0,06 P ₂ >0,05	1,55±0,04

Примітка: P₁ – вірогідність відмінностей між I групою та контролем

P₂ – вірогідність відмінностей між II групою та контролем

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 пацієток I та II груп вірогідно не відрізнялися від рівнів ЛГ в учасниць контрольної групи (табл. 4.1), що узгоджується з даними інших дослідників щодо більш пізнього підвищення рівня ЛГ у жінок перименопаузального періоду [19, 25, 119]. В обох клінічних групах спостерігалось зниження рівня естрадіолу, що стимулює підвищення продукції ФСГ (табл. 4.1).

Дослідження рівня АМГ, який розглядається як перспективний маркер прогнозу настання менопаузи в найближчі чотири роки, показало вірогідне зменшення його рівня у жінок із КС, що було більш вираженим у пацієток І групи з екстрагенітальною патологією – $0,82 \pm 0,06$ нг/мл ($p < 0,00001$ порівняно з контролем) при $1,05 \pm 0,23$ нг/мл у пацієток ІІ групи ($p = 0,0015$ порівняно з контролем) (табл. 4.1).

Однак оцінка оваріального резерву базується не тільки на визначенні рівнів ФСГ, а й на використанні інших параметрів, зокрема регулярності МЦ, що і було нашим наступним кроком в оцінці етапів старіння репродуктивної системи пацієток основної когорти (табл. 4.2).

Аналіз отриманих показників засвідчив, що рівень гонадотропних і статевих стероїдних гормонів у перименопаузі корелює з характером порушень МЦ: прямий сильний статистично значимий ($p < 0,00001$) зв'язок, коефіцієнт кореляції Спірмена $r = 0,967$.

Звертало на себе увагу, що у жінок перименопаузального віку з КС основної когорти при регулярному МЦ за відсутності вірогідних змін рівнів ФСГ, ЛГ і пролактину (порівняно з контрольною групою) спостерігається вірогідне зниження рівня естрадіолу ($p < 0,00001$) порівняно з пацієтками контрольної групи без клімактеричних порушень, яке стає більш вираженим у пацієток із вторинною аменореєю та ранньою менопаузою, особливо у жінок з наявною екстрагенітальною патологією ($203,46 \pm 11,24$ пмоль/л та $157,11 \pm 8,25$ пмоль/л відповідно).

У жінок із КС І і ІІ груп при варіабельному МЦ відзначено зростання рівня ФСГ ($17,66 \pm 2,82$ та $17,56 \pm 1,43$ мОд/л відповідно) ($p = 0,0171$ та $p < 0,00001$ порівняно із контролем) при відсутності зростання рівнів ЛГ (табл. 4.2).

Отримані показники узгоджуються з даними інших дослідників, однак водночас нами встановлено тенденцію до зниження рівня естрадіолу, що пояснює розвиток клімактеричних порушень [27, 215].

**Рівні гонадотропних і стероїдних гормонів яєчників
у жінок основної когорти залежно від регулярності МЦ (М±Σ)**

Показники МЦ/ клінічні групи		Гонадотропні та стероїдні гормони яєчників			
		ФСГ мОд/л	ЛГ мОд/л	Пролактин нг/мл	Естрадіол пмоль/л
Регулярний МЦ	I n=10	12,44±1,14 P>0,05	12,45±1,18 P>0,05	14,4±1,3 P>0,05	*280,18±11,65 P<0,00001
	II n=16	12,16± 1,08 P>0,05	12,16±0,46 P>0,05	14,2±0,8 P>0,05	*320,15±12,76 P<0,00001
	K n=43	10,45±0,72	11,12±0,98	12,3±1,4	429,36±11,32
Варіабель- ний МЦ	I n=27	*17,66±2,82 P<0,00001	*3,56±0,88 P>0,05	18,6±3,3 P>0,05	*276,22±18,22 P<0,00001
	II n=24	*17,56±1,43 P<0,00001	13,16±1,16 P>0,05	14,9±1,2 P>0,05	*302,14±28,14 P=0,0001
Опсомено- рея	I n=25	*21,34±3,32 P=0,0016	*18,25±2,18 P=0,0038	*19,6±1,3 P=0,0002	*228,53±14,15 P<0,00001
	II n=11	*19,22±1,22 P<0,00001	*17,12±1,36 P=0,0007	*18,2±1,2 P=0,0022	*282,65±19,12 P<0,00001
Вторинна аменорея	I n=11	*25,14±3,35 P=0,0001	*21,76±2,28 P=0,0001	*20,6±2,2 P=0,0024	*203,46±11,24 P<0,00001
	II n=5	*21,16±1,08 P<0,00001	*19,12±1,06 P<0,00001	*18,6±1,2 P=0,0013	*278,14± 8,96 P<0,00001
Менопауза	I n=7	*28,26±3,33 P<0,00001	*23,46±0,72 P<0,00001	*22,4±1,8 P<0,00001	*157,11± 8,25 P<0,00001
	II n=2	*25,14±0,86 P<0,00001	*23,26±0,14 P<0,00001	*20,5±0,8 P<0,00001	*164,42± 6,16 P<0,00001

Примітка: * вірогідність відмінностей між показниками I і II груп і контролем

Кореляційний аналіз взаємозв'язку рівнів ФСГ і стероїдних гормонів яєчників (естрадіолу) засвідчив наявність оберненого помітного статистично значимого зв'язку ($p=0,000000$) між досліджуваними ознаками (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = -0,669$).

У 26 (18,8 %) жінок віком від 40 до 55 років (основна когорта) за наявності скарг, характерних для клімактеричного синдрому, 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.

Згідно з критеріями STRAW+10 рання стадія переходу в менопаузу характеризується зростанням варіабельності тривалості МЦ (стабільна різниця на $\pm 9,8$ днів в межах 10 послідовних циклів з моменту першого циклу, збільшеного за тривалістю), коливаннями рівня ФСГ з тенденцією до його підвищення в фолікулінову фазу та низькими рівнями АМГ. Наведена характеристика стосується 51 (37,0 %) пацієнтки основної когорти з клімактеричними порушеннями, які перебували на ранній стадії -2 періоду менопаузального переходу.

Подальший аналіз змін МЦ і гормонального балансу пацієнток стосовно критеріїв STRAW+10 показав, що 52 (37,7 %) з тих, котрі входили до основної когорти, перебувають у пізньому етапі перехідного періоду (стадія -1), який відрізняється появою опсоменореї та вторинної аменореї та характеризується вираженими коливаннями рівня гонадотропних і стероїдних гормонів яєчника. При цьому показники рівня ФСГ можуть підвищуватися до меж діапазону, характерного для менопаузи (≥ 25 мОд/л) або перебувати в рамках інтервалу значень пізнього репродуктивного періоду (табл. 4.2).

Серед обстеженої когорти пацієнток з клімактеричними порушеннями у 9 (6,5 %) з них гормональні і клінічні характеристики свідчили про

настання ранньої менопаузи, що за критеріями STRAW+10 відповідає ранній постменопаузі – стадії + 1a, + 1b, яка орієнтовно триває 2 роки (рис. 4.1).

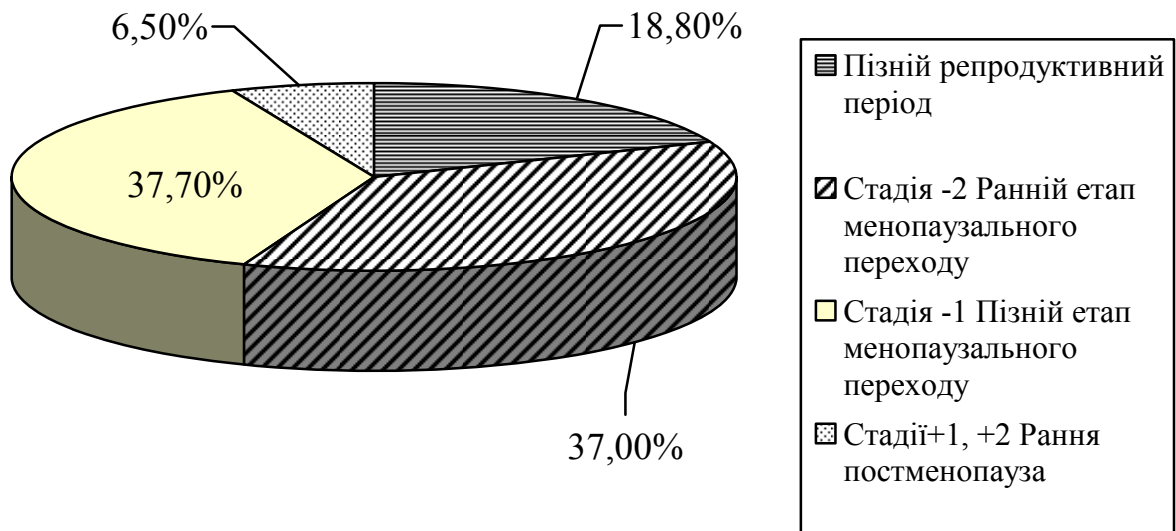


Рис. 4.1. Розподіл пацієток основної когорти відповідно критеріям STRAW+10 (%)

Підсумовуючи, констатуємо, що обстежена когорта жінок перименопаузального віку 40-55 років з клінічними проявами клімактеричного синдрому за гормональними характеристиками, характеристиками менструального циклу відповідно критеріїв STRAW+10 є неоднорідною; і це необхідно враховувати при розробці профілактично-лікувальних заходів для попередження ранніх і пізніх менопаузальних розладів.

Значна увага була приділена дослідженню функції щитоподібної залози (ЩЗ), враховуючи поширеність дифузного зобу серед пацієток основної когорти та схожість клінічних проявів клімактеричного синдрому і гіпотиреозу, зокрема, схильності до набряків, сонливості, когнітивних порушень.

За даними ультразвукографічного обстеження і визначення рівня антитіл до тиропероксидази (АТПО), аутоімунний тиреодит було

діагностовано у 23 (28,8 %) пацієток I клінічної групи, при цьому середній рівень АТПО склав $144,8 \pm 29,5$ од. (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Дослідження функціонального стану щитоподібної залози
жінок основної когорти ($M \pm \sigma$)**

Параметри	Клінічні групи		
	I група (n=80)	II група (n=58)	Контроль (n=50)
Дифузний зоб I-II ст.	19 (23,8 %)	9 (15,5 %)	8 (10,0 %)
ТТГ мМО/л ($M \pm \sigma$)	$3,68 \pm 1,56$ $P_1 = 0,0254$	$3,12 \pm 0,86$ $P_2 = 0,0021$	$2,86 \pm 0,72$
ТТГ 0,4 – 4,0 мМО/л (абс., %)	66 (82,5)	58 (100,0)	50 (100,0)
ТТГ 0,4 – 2,5 мМО/л (абс., %)	30 (45,5)	26 (44,8)	31 (62,0)
ТТГ > 4,0 мМО/л (абс., %)	14 (17,5)	–	–
АТПО (од) > 35 од. (абс., %)	23 (28,8)	–	–
АТПО (од) > 35 од. ($M \pm \sigma$)	$144,8 \pm 29,5$	–	–

Левотироксин за призначенням ендокринолога отримували 7 (8,8 %) пацієток I групи у зв'язку з діагностованим до включення у дослідження маніфестним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Нами встановлено, що низько нормальний рівень ТТГ був виявлений тільки у 30 (45,5 %) жінок з рівнем ТТГ від 0,4 до 4,0 мМО/л, натомість у 14 (17,5 %) досліджуваних I групи мав місце субклінічний гіпотиреоз, що вимагало перегляду тактики їх ведення.

Аналіз перебігу клімактеричного синдрому у зіставленні з отриманими даними щодо дисфункції ЩЗ засвідчив, що у 21 (91,3 %) пацієтки з аутоімунним тиреоїдитом мала місце тяжка форма клімактеричних порушень, відповідно відносний ризик тяжкого ступеня КС при субклінічному гіпотиреозі склав $VP=2,002$ 95 % ДІ 1,468-2,730 NNT 2,189.

4.2. Аналіз забезпеченості організму вітаміном D жінок перименопаузального періоду з екстрагенітальною патологією досліджуваної когорти

Згідно з останніми даними, недостатній рівень вітаміну D є одним із чинників передчасного старіння і розвитку захворювань, які сьогодні розглядаються як «хвороби цивілізації» (серцево-судинна патологія, цукровий діабет, остеопороз тощо) [29, 35, 44, 96, 101, 188]. Водночас на сьогодні накопичено достатньо даних щодо впливу вітаміну D на функцію репродуктивної системи [59, 73, 79, 158]. Так, на забезпеченість організму жінок вітаміном D впливають клімато-географічні особливості місця проживання (інсоляція), вік, метаболічні особливості, екстрагенітальна патологія, соціальні чинники тощо, що визначає актуалізацію проведення дослідження із врахуванням зазначених чинників [104, 116, 157, 160, 187].

Дослідження рівня 25 (ОН) D у сироватці крові пацієнток основної когорти показало, що достатній рівень вітаміну D (рівень 25 (ОН) D у сироватці крові $37,5 \pm 5,5$ нг/мл) визначався у 16 (8,5 %) жінок, у 49 (26,1%) – виявлено нестачу вітаміну D (рівень 25 (ОН) D у сироватці крові $24,6 \pm 3,2$ нг/мл), а у 123 (65,4 %) – дефіцит вітаміну D (рівень 25 (ОН) D у сироватці крові $14,2 \pm 6,8$ нг/мл), з останніх у 88 (71,5 %) жінок – тяжкий дефіцит з рівнем 25 (ОН) D у сироватці крові $8,7 \pm 1,2$ нг/мл (рис. 4.2).

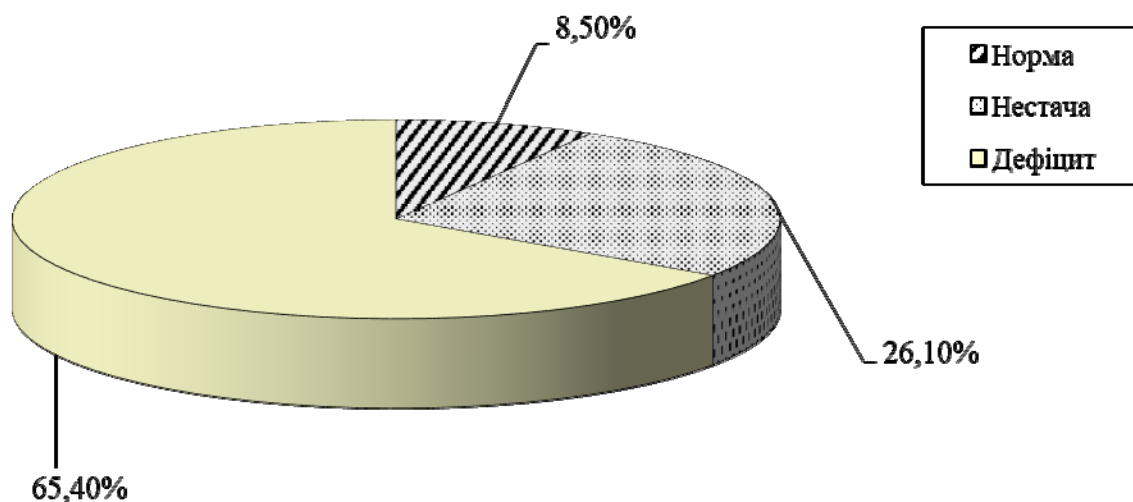


Рис. 4.2. Розподіл пацієнток основної когорти за рівнем 25 (ОН) D у сироватці крові (%)

Як свідчать результати дослідження, особливою групою ризику нестачі вітаміну D є жінки перименопаузального періоду з екстрагенітальною патологією, оскільки до вікових змін – збільшення маси тіла, зміни шкірних покривів, додаються інші чинники, скорочення часу інсоляції, тривале перебування у закритих приміщеннях тощо, що зменшує синтез вітаміну D в організмі.

При цьому основна частка жінок з достатнім рівнем і нестачею вітаміну D входили до контрольної групи (рис. 4.3).

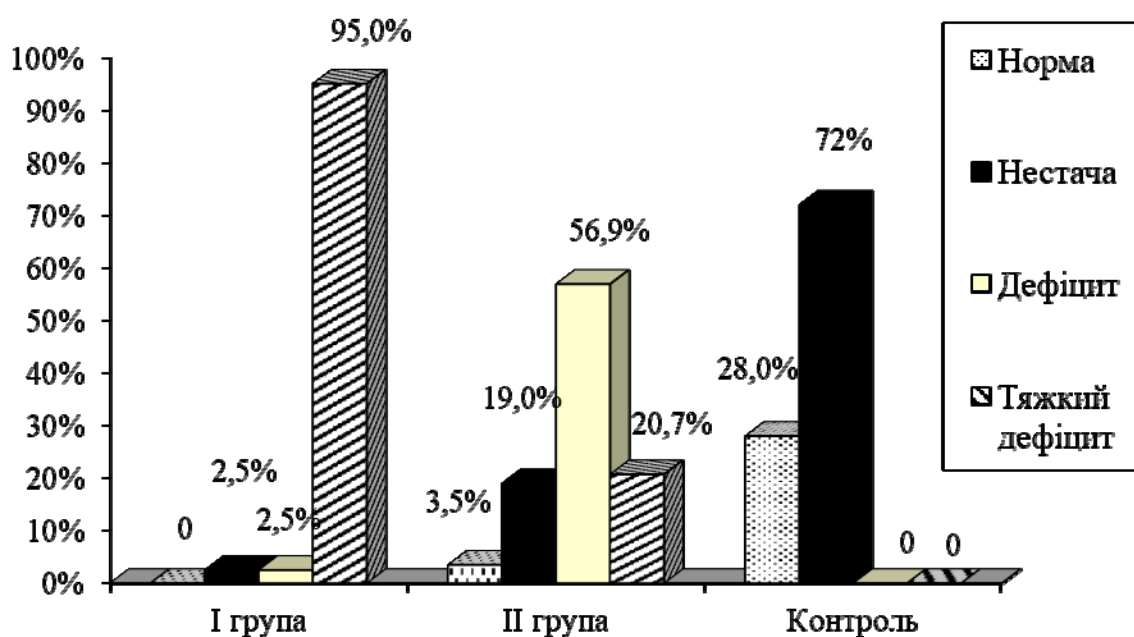


Рис. 4.3. Частота різних рівнів 25 (ОН) D у сироватці крові пацієток I, II і контрольної груп основної когорти (%)

Серед пацієток з КС і екстрагенітальною патологією (I група) переважали жінки з тяжким дефіцитом вітаміну D – 76 (95,0 %) ($p < 0,00001$ порівняно з II групою), що вимагає вжиття адекватних заходів для коригування шляхом призначення прийому відповідних доз холекальциферолу згідно даних доказової медицини (табл. 4.4).

**Рівні 25(OH) D у сироватці крові пацієток I, II і контрольної груп
(n, %)**

Рівень 25(OH) D у сироватці крові	Клінічні групи		
	I група (n=80)	II група (n=58)	Контроль (n=50)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
37,5 ± 5,5 нг/мл	–	2 (3,5) P ₂ =0,0004	14 (28,0)
24,6 ± 3,2 нг/мл	2 (2,5) P ₁ <0,00001	11 (18,9) P ₂ <0,00001	36 (72,0)
14,2 ± 6,8 нг/мл	2 (2,5) P ₃ <0,00001	33 (56,9)	–
8,7 ± 1,2 нг/мл	76 (95,0) P ₃ <0,00001	12 (20,7)	–

Примітка: вірогідність відмінностей P₁ – між I групою і контролем; P₂ – між II групою і контролем; P₃ – між I і II групою

Взаємозв'язок концентрації вітаміну D і ожиріння характеризується двосторонньою спрямованістю.

З одного боку, ожиріння є фактором дефіциту вітаміну D, що пов'язано з низкою причин: у жировій тканині створюється депо вітаміну D, що зменшує його концентрацію у крові; люди, які страждають на ожиріння, переважно ведуть малорухливий спосіб життя та недостатньо перебувають на сонці.

З іншого боку, дефіцит вітаміну D розглядається як фактор ризику накопичення жирової тканини. Аналіз взаємозв'язку дефіциту вітаміну D та ІМТ показав вірогідний зв'язок ожиріння та дефіциту вітаміну D (табл. 4.5).

Враховуючи двосторонній взаємозв'язок нестачі/дефіциту вітаміну D та ожиріння проведена перевірка гіпотези за критерієм χ^2 , що ожиріння

впливає на розвиток дефіциту вітаміну D. Розраховане значення χ^2 склало 174,949 при рівні значимості $p < 0,001$, що дозволило підтвердити наявність прямого дуже сильного зв'язку – коефіцієнт пов'язаності Пірсона $C = 0,982$ між досліджуваними критеріями.

Таблиця 4.5

Розподіл пацієнток основної когорти з дефіцитом вітаміну D та ІМТ

ІМТ	Клінічні групи								
	І група (n=80)			ІІ група (n=58)			К (n=50)		
	D-статус організму пацієнток								
	НЧ	Д	ТД	Н	НЧ	Д	ТД	Н	НЧ
Норма	–	–	–	2 (3,5)	–	–	–	14 (28,0)	
Надлишкова маса тіла	2 (2,5)	2 (2,5)	38 (47,5)	–	11 (19,0)	21 (36,2)	–	–	36 (72,0)
Ожиріння I	–	–	33 (41,3)	–	–	12 (20,7)	10 (17,2)	–	–
Ожиріння II	–	–	5 (6,2)	–	–	–	2 (3,5)	–	–

Примітка: Н – норма рівня вітаміну D; НЧ – нестача вітаміну D; Д – дефіцит вітаміну D; ТД – тяжкий дефіцит вітаміну D.

Водночас перевірено гіпотезу щодо впливу нестачі/дефіциту вітаміну D на поширеність у жінок перименопаузального віку із КС екстрагенітальної патології, зокрема, анемії, серцево-судинних захворювань, патології шлунково-кишкового тракту, остеопорозу за критерієм χ^2 .

Щоб встановити взаємозв'язок дефіциту вітаміну D із ризиком розвитку у жінок перименопаузального віку із КС перерахованих захворювань, розраховані значення для:

- анемії $\chi^2 = 2,076$ ($p = 0,150$) – зв'язок слабкий за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C = 0,172$;

- серцево-судинних захворювань $\chi^2 = 98,278$ ($p < 0,001$) із сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C = 0,924$;

- метаболічного синдрому $\chi^2=25,067$ ($p<0,001$) із відносно сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,485$;
- захворювань шлунково-кишкового тракту $\chi^2=17,616$ ($p<0,001$) із відносно сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,414$;
- остеопорозу $\chi^2=46,335$ ($p<0,001$) із сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,629$.

Отже, дефіцит вітаміну D становить значний ризик розвитку серцево-судинної патології, метаболічного синдрому, захворювань шлунково-кишкового тракту, остеопорозу у жінок перименопаузального віку з КС.

Резюме до розділу 4

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 (І група), так і за відсутності ЕГП (ІІ група) був вірогідно вищим за показники контрольної групи ($p=0,0254$ і $p=0,0021$ відповідно).

Рівні ЛГ у пацієток І та ІІ 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 періоду [19, 25, 119]. В обох клінічних групах спостерігалось зниження рівня естрадіолу, що стимулює підвищення продукції ФСГ. Дослідження рівня АМГ, який розглядається як перспективний маркер прогнозу настання менопаузи в найближчі чотири роки показало вірогідне зменшення його рівня у жінок із КС, що було більш вираженим у пацієток І групи з екстрагенітальною патологією – $0,82\pm 0,06$ нг/мл ($p<0,00001$ порівняно із контролем) при $1,05\pm 0,23$ нг/мл у пацієток ІІ групи ($p=0,0015$ порівняно з контролем).

Аналіз отриманих показників засвідчив, що рівень гонадотропних і статевих стероїдних гормонів у перименопаузі корелює з характером

порушень МЦ: прямий сильний статистично значимий ($p < 0,00001$) зв'язок, коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = 0,967$.

Звертало на себе увагу, що у жінок перименопаузального віку з КС основної когорти при регулярному МЦ за відсутності вірогідних змін рівнів ФСГ, ЛГ і пролактину (порівняно з контрольною групою) спостерігається вірогідне зниження рівня естрадіолу ($p < 0,00001$) порівняно з пацієнтками контрольної групи без клімактеричних порушень, яке стає більш вираженим у пацієнок із вторинною аменореєю та ранньою менопаузою, особливо у жінок з наявною екстрагенітальною патологією ($203,46 \pm 11,24$ пмоль/л та $157,11 \pm 8,25$ пмоль/л відповідно).

У жінок із КС I і II груп при варіабельному МЦ відмічено зростання рівня ФСГ ($17,66 \pm 2,82$ та $17,56 \pm 1,43$ мОд/л відповідно) ($p = 0,0171$ та $p < 0,00001$ порівняно із контролем) при відсутності зростання рівнів ЛГ.

Отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників, однак водночас нами встановлено тенденцію до зниження рівня естрадіолу, що пояснює розвиток клімактеричних порушень [27, 103, 215].

Кореляційний аналіз взаємозв'язку рівнів ФСГ і стероїдних гормонів яєчників (естрадіолу) засвідчив наявність оберненого помітного статистично значимого зв'язку ($p = 0,000000$) між досліджуваними ознаками (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = - 0,669$).

У 26 (18,8 %) жінок віком від 40 до 55 років (I і II клінічні групи) за наявності скарг, характерних для клімактеричного синдрому, 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.

Згідно з критеріями STRAW+10, рання стадія переходу в менопаузу характеризується зростанням варіабельності тривалості МЦ (стабільна різниця на $\pm 9,8$ днів в межах 10 послідовних циклів з моменту першого циклу, збільшеного за тривалістю), коливаннями рівня ФСГ з тенденцією до

його підвищення в фолікулінову фазу та низькими рівнями АМГ. Наведена характеристика стосується 51 (37,0 %) пацієнтки I і II групи, які перебували на ранній стадії -2 періоду менопаузального переходу.

На пізньому етапі перехідного періоду (стадія -1), який відрізняється розвитком опсоменореї та вторинної аменореї, характеризуються вираженими коливаннями рівня гонадотропних і стероїдних гормонів яєчника згідно критеріїв STRAW+10 перебувало 52 (37,7 %) пацієнтки I і II групи. При цьому показники рівня ФСГ можуть підвищуватися до меж діапазону, характерного для менопаузи (≥ 25 мОд/л) або перебувати в рамках інтервалу значень пізнього репродуктивного періоду.

Серед обстеженої когорти пацієнток з клімактеричними порушеннями у 9 (6,5 %) жінок гормональні і клінічні характеристики відповідали за критеріями STRAW+10 ранній постменопаузі – стадії + 1a, + 1b, які орієнтовно тривають 2 роки.

Отже, обстежена когорта жінок перименопаузального віку 40-55 років з клінічними проявами клімактеричного синдрому та екстрагенітальною патологією за гормональними характеристиками, характеристиками менструального циклу відповідно критеріїв STRAW+10 є неоднорідною, що необхідно враховувати при розробці профілактично-лікувальних заходів для попередження ранніх і пізніх менопаузальних розладів.

Дослідження рівня 25 (ОН) D у сироватці крові пацієнток основної когорти показало, що достатній рівень вітаміну D (рівень 25 (ОН) D у сироватці крові $37,5 \pm 5,5$ нг/мл) визначався у 16 (8,5 %) жінок, у 49 (26,1 %) – виявлено нестачу вітаміну D (рівень 25 (ОН) D у сироватці крові $24,6 \pm 3,2$ нг/мл), а у 123 (65,4 %) – дефіцит вітаміну D (рівень 25 (ОН) D у сироватці крові $14,2 \pm 6,8$ нг/мл), з останніх у 88 (71,5 %) жінок – тяжкий дефіцит з рівнем 25 (ОН) D у сироватці крові $8,7 \pm 1,2$ нг/мл. При цьому основна частка жінок з достатнім рівнем і нестачею вітаміну D входили до контрольної групи.

Серед пацієток з КС і екстрагенітальною патологією (І група) переважали жінки з тяжким дефіцитом вітаміну D – 76 (95,0 %) ($p < 0,00001$ порівняно з II групою).

Аналіз взаємозв'язку дефіциту вітаміну D та ІМТ показав вірогідний зв'язок ожиріння та дефіциту вітаміну D. Перевірка гіпотези за критерієм χ^2 , щодо впливу ожиріння на розвиток дефіциту вітаміну D, підтвердив наявність прямого дуже сильного зв'язку – коефіцієнт пов'язаності Пірсона $C=0,982$ при $\chi^2=174,949$ ($p < 0,001$).

Водночас 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 встановлення взаємозв'язку дефіциту вітаміну D із ризиком розвитку у жінок перименопаузального віку із КС анемії розраховане значення $\chi^2=2,076$ ($p=0,150$) – зв'язок слабкий за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,172$; серцево-судинних захворювань $\chi^2=98,278$ ($p < 0,001$) із сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,924$; метаболічних порушень $\chi^2=25,067$ ($p < 0,001$) із відносно сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,485$; захворювань шлунково-кишкового тракту $\chi^2=17,616$ ($p < 0,001$) із відносно сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,414$; остеопорозу $\chi^2=46,335$ ($p < 0,001$) із сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,629$.

Дефіцит вітаміну D становить значний ризик розвитку серцево-судинної патології, метаболічного синдрому, захворювань шлунково-кишкового тракту, остеопорозу у жінок перименопаузального віку з КС.

Серед пацієток з КС і екстрагенітальною патологією (І група) переважають з тяжким дефіцитом вітаміну D – 76 (95,0 %) ($p < 0,00001$ порівняно з II групою).

Доведено взаємозв'язок дефіциту вітаміну D із ризиком розвитку у жінок перименопаузального віку із КС серцево-судинних захворювань

($\chi^2=98,278$ ($p<0,001$), сильний зв'язок за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,924$); метаболічних порушень ($\chi^2=25,067$ ($p<0,001$), відносно сильний зв'язок за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,485$); захворювань шлунково-кишкового тракту ($\chi^2=17,616$ ($p<0,001$), відносно сильний зв'язок за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,414$); остеопорозу ($\chi^2=46,335$ ($p<0,001$), сильний зв'язок за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,629$).

Обстежена когорта жінок перименопаузального віку 40-55 років за характеристиками менструального циклу, гормональним балансом і клінічними проявами клімактеричного синдрому відповідно до критеріїв STRAW+10 є неоднорідною: стан 26 (18,8 %) із них відповідав пізньому репродуктивному періоду; 51 (37,0 %) пацієнтки – ранній стадії -2 періоду менопаузального переходу; 52 (37,7 %) – пізньому етапу перехідного періоду (стадія -1), а 9 (6,5 %) жінок ранній постменопаузі – стадії + 1a, + 1b, що необхідно враховувати при розробці диференційованих профілактично-лікувальних заходів для попередження ранніх і пізніх менопаузальних розладів.

Матеріали розділу висвітлено у наступних наукових працях:

- 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.

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

- 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.

РОЗДІЛ 5

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ, МЕТАБОЛІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ЖІНОК ІЗ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В ПЕРІОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДУ

5.1. Метаболічні характеристики жінок основної когорти

Викладені у попередніх розділах дані свідчать, що при зниженні гормонопродукуючої функції яєчників у 73,4 % пацієток у віці 40-55 років мають місце різні клінічні прояви зростаючого дефіциту естрогенів, збільшення маси тіла, частоти екстрагенітальної патології, зокрема, серцево-судинної, захворювань шлунково-кишкового тракту тощо.

Більшість досліджень, у яких вивчалися збільшення у перехідний період маси тіла жінок, викликане гормональними змінами, продемонстрували схильність пацієток до розвитку метаболічних порушень, які проявляються дисліпідемією, інсулінорезистентністю, зростанням активності фібриногену тощо, що ще більше усугубляється за наявності дефіциту вітаміну D [4, 23, 43, 47, 193, 227, 257, 272].

У жінок перименопаузального віку досліджуваної когорти, поряд із загальними факторами ризику, такими як обтяжений анамнез, харчування, ожиріння, низька фізична активність, доведено наявність впливу двох важливих факторів ризику метаболічних порушень – наростання дефіциту естрогенів та нестача/дефіцит вітаміну D, що спонукало нас до вивчення деяких метаболічних характеристик даної верстви жінок [117, 121].

За результатами анкетування з використанням опитувальника, у пацієток основної когорти проведено оцінку ризику дефіциту магнію, клінічні прояви якого можуть маскувати або посилювати вегето-судинні, психоемоційні та обмінно-ендокринні прояви клімактеричного синдрому. Оцінку ризику дефіциту магнію проводили за параметрами суми балів

заповненої анкети: 0-29 балів – ризику дефіциту магнію не має, 30-50 балів – група ризику дефіциту магнію; ≥ 51 балу – висока ймовірність дефіциту магнію. Використання опитувальника для встановлення дефіциту магнію уможливило вичвити значну поширеність ризику магнієвого дефіциту, що узгоджується з рекомендаціями провідних експертів щодо переваг клінічної діагностики дефіциту магнію [9, 72, 119].

Як показали результати анкетування, ризик дефіциту магнію був найвищим – 19 (23,7 %) у жінок I основної групи з КС та ЕГП порівняно з показниками учасниць контрольної групи – 2 (4,0 %) ($p=0,0004$).

Ризик дефіциту магнію у пацієток II групи з КС був дещо нижчим, ніж у тих, що входили до I групи (9, 15,5 %) і вірогідно перевищував такий у жінок контрольної групи (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Оцінка ризику дефіциту магнію пацієток основної когорти (n,%)

Бали	Групи основної когорти		
	I група (n=80)	II група (n=58)	Контроль (n=50)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
0-29 балів	17 (21,3) $P_1 < 0,00001$	27 (46,6) $P_3 = 0,0017$	30 (60,0) $P_2 > 0,05$
30-50 балів	44 (55,0) $P_1 = 0,0318$	22 (37,9) $P_3 = 0,0448$	18 (36,0) $P_2 > 0,05$
≥ 51 балу	19 (23,7) $P_1 = 0,0004$	9 (15,5) $P_3 > 0,05$	2 (4,0) $P_2 = 0,0383$

Примітка: P_1 – вірогідність відмінності між показниками I групи і контролем;

P_2 – вірогідність відмінності між показниками II групи і контролем;

P_3 – вірогідність відмінності між показниками I і II груп

Важливість вивчення ризику дефіциту магнію у жінок перименопаузального віку з нестачею/дефіцитом вітаміну D пояснюється тим, що гідроксилування вітаміну D в печінці та нирках є магній-залежним

процесом, відповідно, дефіцит магнію може потенціювати зниження рівня гормону D. Водночас проведення корекції дефіциту вітаміну D за наявності нескоригованого магнієвого дефіциту зумовлює недостатню ефективність лікувальних заходів, що слід враховувати при проведенні корекції клімактеричних розладів.

Дослідження показників системи гемостазу не виявило вірогідних негативних змін досліджених параметрів у пацієток основної когорти (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Показники системи гемостазу пацієток основної когорти
(Me, min – max)**

Показники	Групи основної когорти		
	I група (n=80)	II група (n=58)	Контроль (n=50)
Фібриноген (г/л)	3,7 (2,8-3,9)	3,3 (2,6-3,9)	2,9 (2,1-3,1)
Протромбіновий час (с)	13,0 (11,4-13,6)	12,1 (11,1-12,8)	10,8 (11,0-11,8)
Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) (%)	1,0 (0,99-1,1)	1,0 (0,92-1,1)	0,99 (0,88-1,1)
Активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) (с)	30,2 (21,4-31,9)	30,6 (28,0-30,9)	28,7 (25,6-29,2)

Примітка: $p > 0,05$ – вірогідність відмінності між показниками клінічних груп

Чимало сучасних досліджень переконливо свідчить, що відносний ризик гіперхолестеринемії у жінок віком 20-74 років з високим ІМТ є вірогідно вищим, ніж в осіб аналогічного віку з нормальною масою тіла [235, 251, 272], що було підставою для дослідження ліпідного і вуглеводного обміну у пацієток перименопаузального віку основної когорти.

За більшістю визначених показників вірогідних відмінностей у жінок основних груп порівняно із контрольною встановлено не було. Однак дисліпідемія була виявлена у 59 (73,8 %) жінок I групи з КС і ЕГП, у 25 (43,1 %) – II групи та 8 (16,0 %) – контрольної групи (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Метаболічні характеристики жінок основної когорти (Me, min-max)

Метаболічні характеристики	Групи основної когорти		
	I група (n=80)	II група (n=58)	K (n=50)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Білірубін загальний (мкмоль/л)	12,5 (11,2-13,5)	10,2 (9,8-11,6)	11,4 (9,4-12,4)
Аланінамінотрансфераза (U/I)	23,1 (22,0-24,6)	22,3 (22,0-24,2)	22,4 (22,0-24,0)
Аспаргатамінотрансфераза (U/I)	21,5 (20,0-22,2)	20,9 (19,0-21,4)	20,6 (19,2-20,6)
Холестерин загальний (ммоль/л)	7,4* (5,4-7,8)	6,7* (4,8-7,0)	5,1 (4,7-5,6)
ЛПВЩ (мкмоль/л)	1,27* (1,12-1,30)	1,67* (1,22-2,0)	2,13 (1,52-2,4)
ЛПНЩ (мкмоль/л)	4,90* (4,50-5,1)	3,82* (2,32-4,92)	3,16 (1,29-4,60)
Тригліцериди (мкмоль/л)	0,96 (0,5-1,7)	0,76 (0,5-1,6)	0,88 (0,5-1,7)
Глюкоза натще (мкмоль/л)	5,9 (5,3-6,6)	5,4 (5,2-5,8)	5,3 (5,2-5,4)
Індекс НОМА	2,5* (2,5-3,5)	2,2 (1,9-2,5)	1,9 (1,8-2,2)

Примітка: * $p < 0,05$ – вірогідність відмінності між показниками I і II груп порівняно із контролем

Дисліпідемія характеризувалась підвищеним рівнем холестерину – Ме 7,4; 5,4-7,8 ммоль/л у пацієток I групи, Ме 6,7; 4,8-7,0 ммоль/л – II групи та Ме 5,1; 4,7-5,6 ммоль/л – контрольної групи; підвищеним рівнем ліпопротеїдів низької щільності та недостатнім рівнем ліпопротеїдів високої щільності. У жодної з пацієтки основної когорти не біло виявлено підвищеного рівня тригліцеридів, що суперечить встановленню діагнозу метаболічного синдрому у 7 (8,8 %) пацієток I клінічної групи, оскільки вони не отримували відповідної терапії. У 10 (7,3 %) пацієток основної когорти виявлено підвищення рівня глюкози у крові натще, що стало підставою для поглибленого обстеження в ендокринолога для виключення або підтвердження цукрового діабету. За даними обстеження у 4 (5,0 %) жінок I групи діагностовано переддіабет, їм надано відповідні рекомендації.

Підсумовуючі отримані результати, слід зазначити, що метаболічні порушення у 1,9 раза частіше виявляються у жінок перименопаузального віку з КС і екстрагенітальною патологією, які мають дефіцит вітаміну D, що підтверджено кореляційно-регресійним аналізом – множинний коефіцієнт кореляції $R=0,27447284$ ($p=0,005058$).

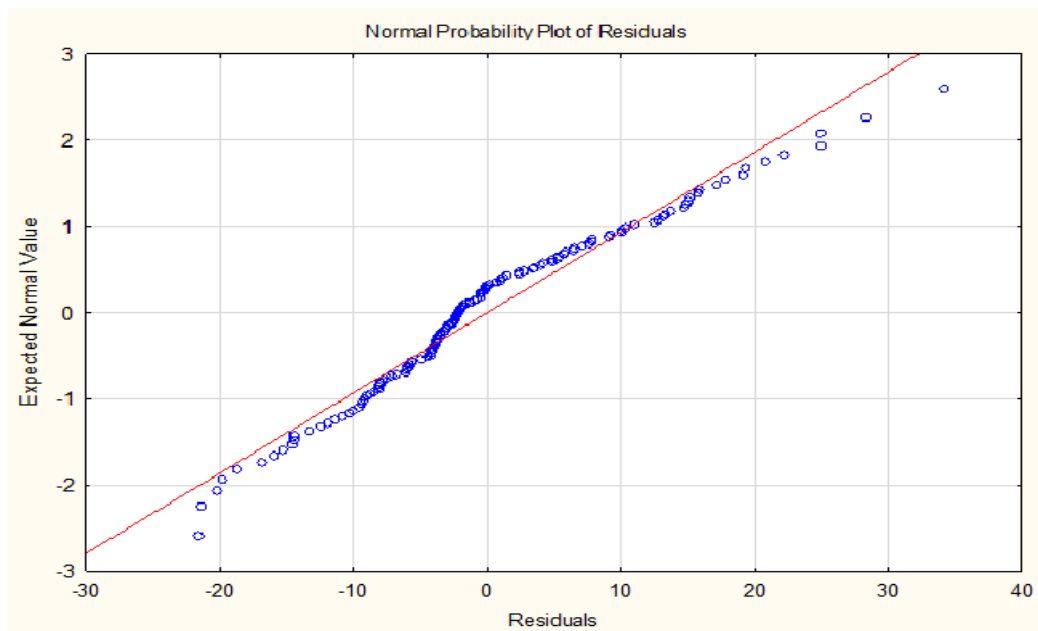


Рис. 5.1. Кореляція метаболічних порушень та нестачі/дефіциту вітаміну D у жінок основної когорти

Дефіцит вітаміну D вважають самостійним чинником ризику серцево-судинних захворювань, оскільки він, за даними літератури, справляє захисний вплив на ендотелій судин, шляхом виявлення протизапального й антисклеротичного ефекту, запобігає гіпертрофії клітин серцевого м'язу, сприяє регуляції ангіотензин-альдостеронової системи [94, 98, 101, 129, 142].

Зазначене є підставою для рекомендацій щодо перевірки D-статусу організму жінкам перехідного віку з огляду на важливість саплементації холекальциферолом для збереження здоров'я, однак необхідно відмітити, що до включення у дане дослідження обстеження для визначення свого D-статусу самостійно або за рекомендаціями лікарів проходили лише 72 (38,3 %) жінки основної когорти.

5.2. Морфофункціональний стан репродуктивної системи

Комплексне обстеження жінок основної когорти показало значну поширеність гінекологічних захворювань у пацієток віком 40+ з клімактеричними порушеннями і особливо екстрагенітальною патологією (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Гінекологічні захворювання жінок основної когорти у період менопаузального переходу (n, %)

Гінекологічні захворювання	Групи основної когорти	
	I група (n=80)	II група (n=58)
	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3
Опсоменорея	25 (31,3)* P=0,0474	11 (19,0)
Вторинна аменорея	11 (13,8)	5 (8,6)
Менопауза до 45 років	7 (8,8)	2 (3,4)
АМК-О	8 (10,0)	4 (6,9)

Продовження таблиці 5.4

1	2	3
ДДМЗ	35 (43,8)	19 (32,8)
Генітальний ендометріоз	9 (11,3)	6 (10,3)
Аденоміоз	7 (8,8)	4 (6,9)
Лейоміома матки	8 (10,0)	5 (8,6)
Синдром вагінальних виділень	52 (65,0) P=0,0306	27 (46,6)
ХЗЗОМТ	6 (7,5)	2 (3,5)
Фонова патологія шийки матки	16 (20,0)	10 (17,2)
Безпліддя	6 (7,5)	4 (6,9)

Примітка: * P – достовірність відмінностей між I та II групою

За даними клінічного та ультразвукового дослідження органів малого тазу, мамографії, у пацієток із клімактеричними порушеннями діагностовано дисгормональну дисплазію молочних залоз (2 категорія за системою BI-RADS) 35 (43,8 %) і 19 (32,8 %) (I і II клінічні групи відповідно), генітальний ендометріоз – 9 (11,3 %) і 6 (10,3 %), аденоміоз – 7 (8,8 %) і 4 (6,9 %), лейоміому матки – 8 (10,0 %) і 5 (8,6 %) (I і II клінічні групи відповідно) (табл. 5.4).

Порівняння частоти гінекологічних захворювань, перенесених пацієнтками основної групи і групи порівняння в репродуктивному віці і періоді менопаузального переходу, показало тенденцію до зростання дисгормональної патології репродуктивних органів і патології нижнього відділу генітального тракту, при зменшенні частоти запальних захворювань органів малого тазу (рис. 5.2).

У період менопаузального переходу у жінок основної когорти з клімактеричними порушеннями порівняно з репродуктивним періодом зросла частота порушень менструального циклу (опсоменореї з 10,9 % до 26,1 %, $p=0,001$); дисгормональної дисплазії молочних залоз (з 26,1 % до

39,1 %, $p=0,0205$); синдрому вагінальних виділень (з 44,2 % до 57,3 %, $p=0,0287$), одночасно зі зменшенням частоти запальних захворювань органів малого тазу (з 21,7 % до 5,8 %, $p=0,0001$) (рис. 5.2).

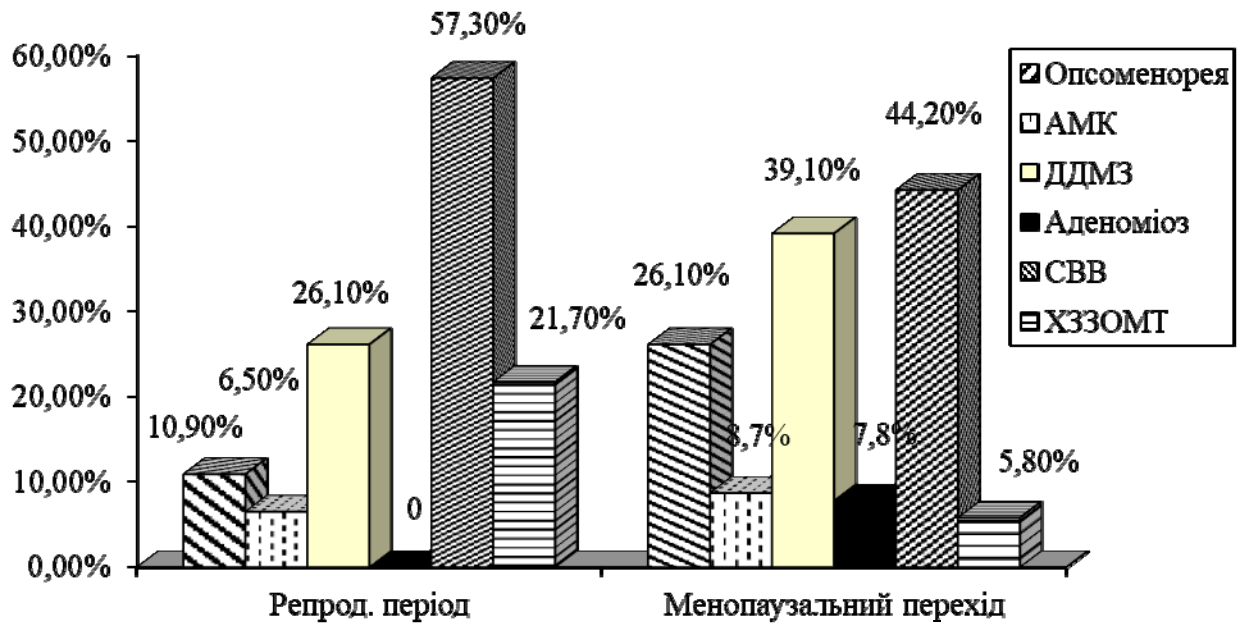


Рис. 5.2. Динаміка змін частоти гінекологічної патології пацієнток з КС у пізньому репродуктивному віці та періоді менопаузального переходу (%)

Аналізуючи причини синдрому вагінальних виділень (СВВ) у жінок з клімактеричними порушенням, нами були оцінені їхні скарги у зіставленні з даними вивчення вагінального здоров'я та результатами бактеріоскопічного обстеження. Серед 79 пацієнток із СВВ на періодичну печію та свербіж скаржились 35 (44,3 %) пацієнток, 26 (32,9 %) – на наявність сироподібних виділень, свербіж, 18 (22,8 %) – на сухість піхви.

Бактеріальний вагіноз (БВ) діагностовано у 31 (39,2 %) пацієнтки із синдромом вагінальних виділень, у 18 (22,8 %) – неспецифічний вагініт, у 8 (10,1 %) – рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз (ВВК), у 22 (27,9 %) не було дисбіотичних і запальних процесів піхви при поодиноких лактобактеріях у мазках вагінальних виділень, характерних для пацієнток із атрофічними змінами слизової піхви (рис. 5.3).

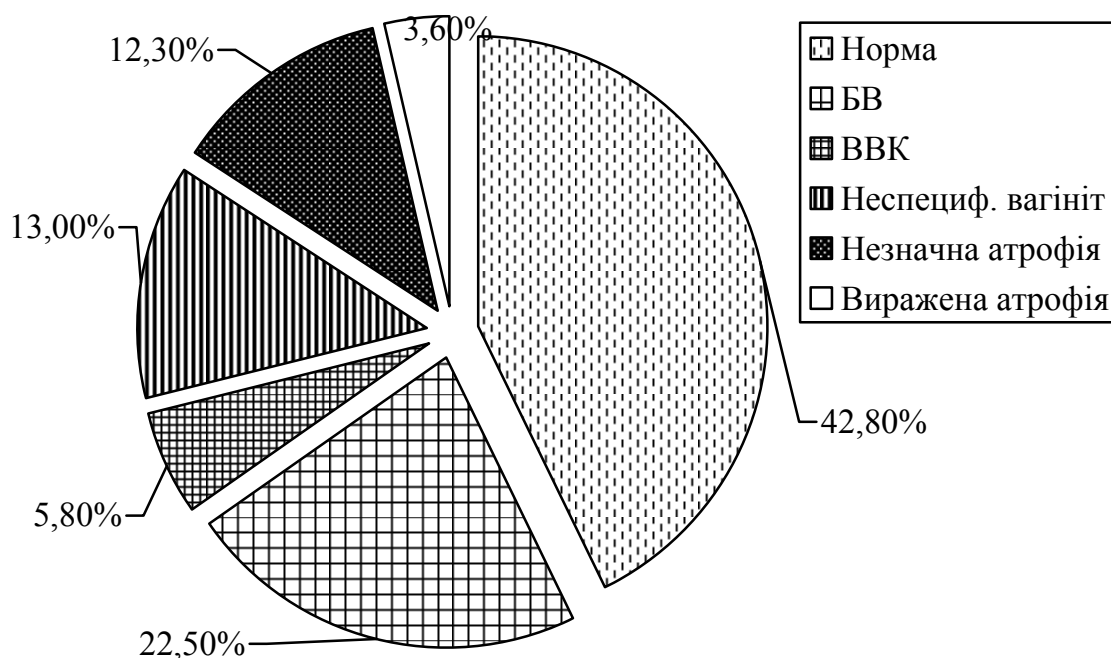


Рис. 5.3. Стан вагінального здоров'я жінок основної когорти з КС (%)

Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень інших авторів, які засвідчили залежність розвитку запальних і атрофічних процесів слизових нижнього відділу генітального тракту від віку та гормонального балансу пацієнок [10, 21, 24, 25, 176, 194].

Виявлена динаміка частоти гінекологічної патології в період менопаузального переходу та встановлене за даними ретроспективного аналізу недостатнє охоплення жінок даної когорти онкопрофілактичними оглядами вимагає розробки та впровадження своєчасних діагностичних і профілактичних заходів для визначення показань і протипоказань до проведення відповідної терапії і зменшення тяжкості клімактеричного синдрому.

5.3. Оцінка якості життя жінок із КС та екстрагенітальною патологією в період менопаузального переходу

При розробці та впровадженні профілактично-лікувальних заходів важливо мати інструменти, які дозволять отримати як об'єктивну оцінку ефективності запропонованих заходів, так і самооцінку пацієнтками свого стану [52]. На сьогодні з метою оцінки важкості захворювання, визначення ефективності методів лікування та реабілітації у сучасній медичній практиці все ширше застосовується поняття «якості життя, пов'язаної зі здоров'ям» (Health-related quality of life) [84, 201].

Нами для оцінки якості життя жінок основної когорти з КС та екстрагенітальною патологією в період менопаузального переходу застосовано короткий опитувальник здоров'я SF-12, який є зручним для використання у клінічній практиці і дозволяє провести оцінку психічної та фізичної компоненти якості життя пацієнток [263]. Результати заповнених анкет підраховували у балах за шкалами, максимальний сумарний бал – 100 свідчить про найбільш високу якість життя.

Опитувальник SF-12 включав 12 запитань до респондентів:

1. Як в загальному Ви оцінюєте Ваше здоров'я?
3. Чи Ваш стан здоров'я на даний час перешкоджає Вам у виконанні певних дій впродовж дня? Якщо перешкоджає, то наскільки?
 - 3b. Помірна фізична діяльність, така як пересування стола, миття підлоги (або підмітання), праця в саду, городі;
 - 3d. Підйом на декілька поверхів сходами.
4. Наскільки часто за останній тиждень Ви мали будь-які з перерахованих труднощів у виконанні своєї роботи або іншої щоденної діяльності через Ваш фізичний стан?
 - 4b. Зробили менше, ніж хотіли;
 - 4c. Були обмежені у деяких видах.

5. Наскільки часто за останній тиждень у Вас виникали будь-які з наведених проблем у виконанні своєї роботи або іншої щоденної діяльності внаслідок емоційних проблем (пригніченість, неспокій).

5b. Зробили менше, ніж хотіли;

5c. Виконували роботу чи займались іншою діяльністю менш старанно, ніж звичайно.

8. Наскільки наявність болю за останній тиждень була перешкодою у Вашій звичній діяльності (включаючи роботу за межами дому і домашню роботу)?

9. Як Ви почували себе впродовж останнього тижня.

Скільки часу протягом останнього тижня Ви...

9d. Почувалися спокійно та врівноважено?

9e. Були сповнені енергії?

9f. Були засмучені та пригнічені?

10. Як часто за останній тиждень фізичний стан здоров'я або емоційні проблеми порушували Вашу соціальну активність і бажання спілкування з друзями, родичами тощо?

Оцінка фізичного здоров'я базувалась на відповідях на запитання 1, 3b, 3d, 4b, 4c, 8, ментального – відповідях на запитання 5b, 5c, 9d, 9e, 9f, 10.

Найнижча оцінка стану фізичного здоров'я мала місце у пацієток I основної групи як порівняно з контрольною ($p < 0,00001$), так і II групою порівняння ($p = 0,0058$) (табл. 5.5).

Вірогідної відмінності між основними групами в оцінці стану свого психічного здоров'я пацієтками не визначено, хоча в обох групах ця компонента загальної оцінки якості життя була вірогідно нижчою, ніж у пацієток аналогічного віку контрольної групи ($p < 0,00001$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Показники якості життя пацієнок основної когорти в період
менопаузального переходу за SF-12 (бали, $M \pm \sigma$)**

Компонент	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 $P_2 < 0,00001$	88,6 ± 3,3 $P_3 = 0,0058$
Психічне здоров'я	35,7 ± 4,9 $P_1 < 0,00001$	42,2 ± 3,7 $P_2 < 0,00001$	77,2 ± 4,2 $P_3 > 0,05$
Загальна оцінка якості життя	38,7 ± 5,7 $P_1 < 0,00001$	51,8 ± 3,1 $P_2 < 0,00001$	82,9 ± 3,8 $P_3 = 0,0454$

Примітка: P_1 – вірогідність відмінності між I групою і контролем; P_2 – вірогідність відмінності між II групою і контролем; P_3 – вірогідність відмінності між I і II групою.

Таблиця 5.6

**Показники якості життя пацієнок основної когорти в період
менопаузального переходу за SF-12 у віковому аспекті ($M \pm \sigma$)**

Віковий склад груп основної когорти (роки)		Складові стану здоров'я		
		Фізична	Психічна	Сумарна оцінка
I група (n=80)	40-44 (n=11)	42,8 ± 4,7	34,5 ± 2,2	38,7 ± 3,5
	45-49 (n=36)	42,3 ± 5,4	35,9 ± 3,9	39,1 ± 4,7
	50-55 (n=33)	39,9 ± 7,8	37,0 ± 6,2	38,5 ± 7,0
II група (n=58)	40-44 (n=9)	61,8 ± 1,4	42,2 ± 4,7	51,8 ± 3,1
	45-49 (n=26)	60,3 ± 3,3	41,1 ± 2,8	50,7 ± 3,1
	50-55 (n=23)	61,9 ± 3,0	42,8 ± 2,2	52,4 ± 2,6
Контроль (n=50)	40-44 (n=7)	89,8 ± 2,1	78,3 ± 4,9	85,4 ± 3,5
	45-49 (n=22)	88,3 ± 3,7	77,4 ± 4,1	82,9 ± 3,9
	50-55 (n=21)	86,9 ± 2,8	76,1 ± 3,7	81,5 ± 3,3

Значне зацікавлення викликала порівняльна оцінка фізичної, психічної складових і загального стану здоров'я жінок основної когорти у віковому аспекті (табл. 5.6). Помічено, що у жінок I основної групи показники фізичної активності виказували тенденцію до зниження на відміну від психічної складової якості життя, тоді як у вікових групах жінок контрольної групи за всіма компонентами простежувалась тенденція до зниження якості життя порівняно із середніми показниками (табл. 5.6).

Отже, клімактеричний синдром і екстрагенітальна патологія значно впливають на якість життя жінок періоду менопаузального переходу [185]. Відносний ризик погіршення якості життя порівняно із жінками без клімактеричного синдрому й екстрагенітальної патології зростає більш ніж у 8 разів (BP=8,55, 95 % ДІ 5,003-14,610, NNT 1,192), що слід враховувати в оцінці ефективності профілактично-лікувальних заходів.

Резюме до 5 розділу

У пацієнок із клімактеричними порушеннями діагностовано дисгормональну дисплазію молочних залоз (2 категорія за системою BI-RADS) 35 (43,8 %) і 19 (32,8 %) (I і II клінічні групи відповідно), генітальний ендометріоз – 9 (11,3 %) і 6 (10,3 %), аденоміоз – 7 (8,8 %) і 4 (6,9 %), лейоміому матки – 8 (10,0 %) і 5 (8,6 %) (I і II клінічні групи відповідно) при зростанні дисгормональної патології репродуктивних органів і патології нижнього відділу генітального тракту, при зменшенні частоти запальних захворювань органів малого тазу порівняно із репродуктивним періодом.

Ризик дефіциту магнію був найвищим у жінок I основної групи з КС та ЕГП – 19 (23,7 %) порівняно з показниками жінок контрольної групи – 2 (4,0 %) ($p=0,0004$). Ризик дефіциту магнію у пацієнок II групи з КС був дещо нижчим, ніж у тих, що входили до I групи (9, 15,5 %) і вірогідно перевищував такий у жінок контрольної групи.

Дисліпідемія була виявлена у 59 (73,8 %) жінок I групи з КС і ЕГП, у 25 (43,1 %) пацієнок II групи та 8 (16,0 %) жінок контрольної групи та характеризувалась підвищеним рівнем холестерину – Me 7,4; 5,4-7,8 ммоль/л

у пацієнок I групи, Me 6,7; 4,8-7,0 ммоль/л у жінок II групи та 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 10 (7,3 %) пацієнок основної когорти виявлено підвищення рівня глюкози у крові натще, за даними обстеження у 4 (5,0 %) жінок I групи діагностовано переддіабет.

Метаболічні порушення у 1,9 раза частіше виявляються у жінок перименопаузального віку з КС і екстрагенітальною патологією, які мають дефіцит вітаміну D, що підтверджено кореляційно-регресійним аналізом – множинний коефіцієнт кореляції $R=0,27447284$ ($p=0,005058$).

Найнижча оцінка стану фізичного здоров'я мала місце у пацієнок I основної групи порівняно як з контрольною ($p<0,00001$), так і II групою порівняння ($p=0,0058$), однак вірогідної відмінності між основними групами в оцінці стану свого психічного здоров'я пацієнтками не визначено, хоча в обох групах ця компонента загальної оцінки якості життя була вірогідно нижчою, ніж у пацієнок аналогічного віку контрольної групи ($p<0,00001$).

Клімактеричний синдром і екстрагенітальна патологія значно впливають на якість життя жінок періоду менопаузального переходу, при цьому відносний ризик погіршення якості життя порівняно із жінками без клімактеричного синдрому й екстрагенітальної патології зростає більш ніж у 8 разів ($BP=8,55$, 95 % ДІ 5,003-14,610, NNT 1,192).

Матеріали даного розділу висвітлено у таких наукових працях:

• 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.

• 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.

•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.

•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.

РОЗДІЛ 6

**ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИНЦИПІВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО
МЕНЕДЖМЕНТУ ПАЦІЄНТОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ
З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА КЛІМАКТЕРИЧНИМИ
ПОРУШЕННЯМИ, ВПРОВАДЖЕННЯ ТА ОЦІНКА ЙОГО
ЕФЕКТИВНОСТІ**

При розробці диференційованих профілактично-лікувальних заходів для попередження ранніх і пізніх менопаузальних розладів ми враховували, що основна когорта жінок віком від 40 до 55 років за характеристиками менструального циклу, гормональним балансом і клінічними проявами клімактеричного синдрому є неоднорідною відповідно до критеріїв STRAW+10: пізній репродуктивний період у 26 (18,8 %) жінок, 51 (37,0 %) – ранній період менопаузального переходу (стадія -2), 52 (37,7 %) – пізній етап перехідного періоду (стадія -1), 9 (6,5 %) жінок – рання постменопауза (стадії + 1a, + 1b).

Враховуючи недоліки обстеження пацієнток перименопаузального віку, виявленими за даними ретроспективного та проспективного дослідження, ми, базуючись на світових і вітчизняних рекомендаціях щодо ведення жінок зрілого віку, пропонуємо передбачати обов'язкове визначення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові, рівня ТТГ на етапі їх консультування.

Консультування жінок основної когорти включало надання рекомендацій щодо харчування, фізичної активності та менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Профілактично-лікувальні заходи були диференційовані залежно від анамнезу, наявності ожиріння, метаболічних порушень, проявів і тяжкості клімактеричного синдрому, характеру порушень менструального циклу, гінекологічної патології та вподобань пацієнтки щодо МГТ. Отже, передбачувані профілактично-лікувальні заходи мають бути спрямовані на вирішення трьох різних завдань – контроль

менструального циклу, запобігання небажаній вагітності та покращення якості життя, яке знижується внаслідок розвитку вазомоторних, психосоматичних та метаболічних порушень клімактеричного синдрому. Залежно від комплексу профілактично-лікувальних заходів, які отримували пацієнтки у I і II групах, були виділені підгрупи. Пацієнтки IA (n=54) та IIA (n=36) підгруп велись на основі розроблених персоніфікованих лікувально-профілактичних заходів, ведення пацієнток IB (n=26) і IIB (n=22) підгруп відповідало рутинній клінічній практиці.

Для всіх пацієнток I-A і II-A підгруп комплекс профілактично-лікувальних засобів передбачав прийом:

1. *Холекальциферолу* у таблетованій формі 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.

2. *Мелатоніну* по 3 мг 1 раз/добу за 40 хвилин до сну впродовж трьох місяців. Включення мелатоніну у комплекс лікувально-профілактичних заходів базувалось на його доведених фармакологічних властивостях. Мелатонін гальмує синтез гонадотропінів та інших гормонів аденогіпофізу (кортикотропного, тиреотропного та соматотропного), виявляє протитривожну й антидепресивну дію, знижує рівень загального холестерину та концентрацію атерогенних фракцій ліпопротеїдів в крові, бере участь у регуляції артеріального тиску у спокої та при психоемоційному навантаженні. Згідно з останніми даними, мелатоніну притаманні виражені антиоксидантні властивості, що зумовлює його мембраностабілізуючу дію, захисний вплив на ендотелій, поліпшує мікроциркуляцію. Мелатонін розглядають як стресопротектор серцево-судинної системи, патологія якої займає провідні позиції у жінок перименопаузального періоду. З огляду на те, що більше половини обстежених пацієнток з клімактеричними розладами скаржилися на порушення сну, важливою є властивість мелатоніну сприяти нормалізації нічного сну, прискоренню засинання, на загал сприяє

підвищенню фізичної та розумової активності, відповідно сприяє покращенню якості життя.

3. *Біологічно активної добавки*, яка містить збалансований склад компонентів у двох видах капсул, що діють відповідно до властивостей компонентів і багатогранно впливають на організм, впродовж трьох місяців щодня під час прийому їжі вранці 2 червоні капсули, ввечері – 1 сріблясту капсулу. Червоні капсули містять екстракт зеленого чаю (у його складі є поліфеноли, зокрема епігаллокатехіна галлат), який справляє протективний вплив на розлади пам'яті та уваги; антиоксиданти вітамін С, бета-каротин, селен та цинк; хром (відповідає за контроль маси тіла, оскільки відіграє важливу роль у вуглеводному і ліпідному обміні; масло огіркової трави (містить поліненасичені жирні кислоти Омега-6, особливо гамма-ліноленову). Сріблясті капсули – це екстракт виноградних кісточок (багатий на поліфеноли, антиоксидант, сприяє поліпшенню мікроциркуляції, виведенню рідини); риб'ячий хрящ (складається з протейнового комплексу глікозаміногліканів; вітаміни групи В (В2, В5 і В6), біотин (входить до складу ферментів, що регулюють білковий, жировий і вуглеводний обмін); мідь, залізо, риб'ячий жир (містить Омега-3 – докозагексаєнову й ейкозапентаєнову поліненасичені жирні кислоти).

4. *Лікарський засіб*, в одній таблетці якого є магнію цитрату 618,43 мг (відповідає 100 мг магнію) і піридоксину гідрохлорид 10 мг по 2 таблетки двічі на добу впродовж 1 місяця.

Комбінований гормональний контрацептив, який має в своєму складі естрадіолу валерат і дієногест отримували 29 (53,7 %) пацієнок I-A групи і 27 (75,0 %) – II-A групи, що дозволяло вирішувати одночасно проблему захисту від небажаної вагітності, регулювання МЦ та протекторного впливу на клімактеричні розлади за рахунок вмісту натурального естрогену (естрадіолу валерат).

Менопаузальну гормональну терапію висловили бажання приймати 34 (37,8 %) пацієнок IA і IIA підгруп, у яких не виявлено протипоказань до

застосування МГТ. З них 25 жінок отримували комбіновану пероральну МГТ, що містить 2,0 мг 17 β -естрадіолу та 10 мг дидрогестерону впродовж 6 місяців в безперервному циклічному режимі з переходом на препарат МГТ з 1 мг 17 β -естрадіолу і 10 мг дидрогестерону в аналогічному режимі, а 9 пацієнок з ранньою менопаузою – в безперервному режимі комбіновану менопаузальну гормональну терапію лікарським засобом, що містить 1,0 мг 17 β -естрадіолу та 10 мг дидрогестерону.

Пацієнтки I-Б і II-Б підгруп відмовились від рекомендованої менопаузальної гормональної терапії. Комплекс профілактично-лікувальних засобів для пацієнок I-Б і II-Б підгруп передбачав прийом:

1. *Холекальциферолу* у таблетованій формі у дозі 4000 МО/добу при нестачі/дефіциті вітаміну D до досягнення рівня 25(OH) D 30-40 нг/мл з подальшим прийомом 2000 МО/добу у безперервному режимі;

2. *Лікарського засобу*, що містить 32,5 мг сухого екстракту кореневища циміцифуги (*Cimicifuga Racemosa*), який має естрогеноподібний ефект, виявляє седативні властивості, позитивно впливає на вегетативну нервову систему та психічний статус, по 1 таблетці на добу (ввечері).

3. *Дидрогестерону* по 10 мг двічі на добу з 16 по 25 день МЦ впродовж 6 місяців отримували 25 пацієнок з метою нормалізації менструального циклу.

Із IB і IIB підгруп 32 (66,7 %) пацієнтки як метод запобігання небажаній вагітності використовували застосування презервативів (бар'єрний метод), 8 (16,6 %) жінок продовжили використання внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом, 8 (16,6 %) – мідьвмісні ВМК.

Пацієнткам основної когорти з синдромом вагінальних виділень, спричинених змішаним вагінітом і вульвовагінальним кандидозом, проводилась топічна терапія лікарським засобом у вагінальних супозиторіях, які містять активний інгредієнт фентиконазол (600 мг), спектр антибактеріальної активності якого включає грампозитивні аеробні бактерії, дріжджові гриби і простіші. Вагінальні свічки з фентиконазолом

призначались на три дні поспіль, незалежно від МЦ. При бактеріальному вагінозі проводилась топічна терапія лікарським засобом у вагінальних капсулах, 1 капсула якого містить 355 мг кліндаміцину гідрохлориду (еквівалентно 300 мг кліндаміцину) по 2 капсули на добу вагінально впродовж 6 діб. Контроль виліковності проводився згідно з чинними рекомендаціями.

Критеріями ефективності були зменшення тяжкості клімактеричних симптомів і покращення якості життя жінок, які оцінювались за ММІ та повторним заповненням опитувальника SF-12 через 6 місяців застосування розроблених профілактично-лікувальних комплексів.

Оцінка ступеня тяжкості клімактеричного синдрому у пацієток ІА і ІІА підгруп через 6 місяців диференційованої терапії показала виражену позитивну динаміку у ІА і ІІА підгруп (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Ступінь тяжкості клімактеричного синдрому у пацієток І-А і ІІ-А підгруп через 6 місяців диференційованої терапії (n, %)

Підгрупи основної когорти		Ступінь тяжкості клімактеричного синдрому			
		Відсутність КС	Слабкий	Помірний	Тяжкий
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
І А (n=54)	До терапії	–	4 (7,4)	12 (22,2)	38 (70,4)
	Через 6 місяців	4 (7,4)	36 (66,7)*	6 (11,1)	8 (14,8)*
ІІ А (n=36)	До терапії	–	2 (5,6)	28 (77,8)*	6 (16,7)
	Через 6 місяців	7 (19,4)	21 (58,3)*	6 (16,7)	2 (5,6)

Примітка: * – $p < 0,00001$ вірогідність відмінностей відносно стану до проведення терапії

Застосування запропонованого профілактично-лікувального комплексу з включенням гормональної терапії типу 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 11 (12,2 %) пацієнток не висловлювали жодних скарг, характерних для клімактеричного синдрому (табл. 6.1).

Отже, можна стверджувати, що застосування диференційованого персоналізованого профілактично-лікувального комплексу допомогло зменшити прояви клімактеричного синдрому у 80 (88,9 %) пацієнток. Аналіз перебігу перименопаузального періоду у пацієнток підгруп І-Б і ІІ-Б показав, що частота тяжкого клімактеричного синдрому не змінилась у 14 (29,2 %) з низ, і тільки у 2 (4,2 %) пацієнток відмічена відсутність КС. Натомість частота тяжкого ступеня клімактеричних розладів, як і частота помірної тяжкості КС вірогідно не змінилась (табл. 6.2), що свідчить про недостатню ефективність застосування фітоестрогенів для подолання КС, особливо у жінок з екстрагентаальною патологією та надлишковою масою тіла і ожирінням.

Таблиця 6.2

Ступінь тяжкості клімактеричного синдрому у пацієнток І-Б і ІІ-Б підгруп через 6 місяців диференційованої терапії (n, %)

Підгрупи основної когорти		Ступінь тяжкості клімактеричного синдрому			
		Відсутність КС	Слабкий	Помірний	Тяжкий
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
І Б (n=26)	До терапії	–	8 (30,8)	11 (42,3)	7 (26,9)
	Через 6 місяців	1 (3,8)	10 (38,5)	8 (30,1)	7 (26,9)
ІІ Б (n=22)	До терапії	–	20 (90,9)	2 (9,1)	–
	Через 6 місяців	1 (4,6)	20 (90,9)	1 (4,6)	–

Примітка: $p > 0,05$ відносно стану до проведення терапії

Враховуючи розбіжності існуючих рекомендацій щодо саплементації холекальцифролом для жінок перименопаузального періоду, оцінку D-статусу проводили через 1, 3 і 6 місяців. Як показали дослідження, найбільш виражений і швидкий ефект спостерігався у пацієток з тяжким дефіцитом D, які отримували лікувальну дозу холекальциферолу (5600 МО/добу) (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Рівні 25 (ОН) D у сироватці крові пацієток I групи при диференційованій дотації вітаміну D (холекальциферолу) (n, %)

Рівень 25(ОН)D у сироватці крові	Клінічні групи і підгрупи основної когорти					
	IA підгрупа (n=54)			IB підгрупа (n=36)		
	До	Через 3 міс.	Через 6 міс.	До	Через 3 міс.	Через 6 міс.
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
>30 нг/мл	–	–	16(29,6)	–	–	–
29,9 – 20,0 нг/мл	–	20(37,0)	32(59,3) P ₂ =0,0184	2 (5,6)	2(5,6)	8 (22,2) P ₄ =0,0387
19,9 – 10,0 нг/мл	2 (3,7)	14(26,0) P ₁ =0,0007	6 (11,1) P ₂ =0,0444	–	8(22,2)	18(50,0) P ₄ =0,0114
<10,0 нг/мл	52(96,3)	20(37,0) P ₁ <0,00001	–	34(94,4)	26(72,2) P ₃ =0,0091	10(27,7) P ₄ <0,00001

Примітка: P1 – вірогідність відмінностей у IA підгрупі між показниками до і через 3 місяці лікування;

P2 – вірогідність відмінностей у IA підгрупі між показниками через 3 і 6 місяців лікування;

P3 – вірогідність відмінностей у IB підгрупі між показниками до і через 3 місяці лікування;

P4 – вірогідність відмінностей у IB підгрупі між показниками через 3 і 6 місяців лікування.

Поширеність тяжкого дефіциту у підгрупах Б знизилась до 10 (27,7 %) випадків при відсутності такого у ІА підгрупі, в якій вже через три місяці частота тяжкого дефіциту вітаміну D зменшилась у 2,6 разів (табл. 6.3), а через 6 місяців серед жінок, які отримували 5600 МО/добу холекальциферолу у 16 (29,6 %) рівень 25 (ОН) D відповідав показникам норми – $36,4 \pm 2,3$ нг/мл. При цьому за аналогічний період тільки у 8 (22,2 %) пацієнток ІБ підгрупи, які отримували 4000 МО/добу холекальциферолу, вдалося досягти рівня нестачі вітаміну D – $26,3 \pm 3,8$ нг/мл (табл. 6.3).

Слід зазначити, що коли добова доза холекальциферолу 4000 МО не призводить до покращення D-статусу організму, то ні про жодний позитивний вплив 800 МО/добу говорити не доводиться. Це узгоджується з думкою значної кількості науковців, що висловлюються в останні роки [37, 55, 59, 93, 99, 104, 146, 163, 186, 204].

Аналіз менструальної функції пацієнток основної когорти, які отримували диференційовані профілактично-лікувальні заходи, засвідчив, що найбільш ефективним методом регуляції МЦ в неоднорідній когорті жінок перименопаузального віку (з поправкою на тих, які приймають МГТ) є застосування комбінованих гормональних контрацептивів, що містять натуральні естрогени (табл. 6.4).

Застосування КГК з натуральним естрогеном у пацієнток з нерегулярним МЦ в перименопаузальному періоді виявилась у 1,3 рази ефективніше, ніж прийом гестагенів у другу фазу МЦ (табл.6.4). До того ж останні не впливали на вираженість клімактеричного синдрому, дисхроноз гонадотропних гормонів, що вимагало застосування альтернативної менопаузальної терапії з використанням фітоестрогенів.

Таблиця 6.4

Оцінка регулярності МЦ при застосуванні профілактично-лікувальних заходів у пацієток I і II груп основної когорти (n; %)

Показники менструального циклу	Підгрупи груп основної когорти			
	I А і II А (n=56)		I Б і II Б (n=25)	
	До лікування	Через 6 місяців	До лікування	Через 6 місяців
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Регулярний МЦ	6 (10,7) $P_1 < 0,00001$	56 (100,0)	9 (25,0) $P_2 < 0,00001$	19 (76,0)
Варіабельний МЦ	35 (62,5)	–	13 (52,0) $P_2 = 0,0143$	5 (20,0)
Опсоменорея	15 (26,7)	–	3 (12,0) $P_2 > 0,05$	1 (4,0)

Примітка: P_1 – вірогідність відмінностей у I-А і II-А підгрупах між показниками до і через 6 місяців лікування; P_2 – вірогідність відмінностей у I-Б і II-Б підгрупах.

Оцінка якості життя жінок основної когорти з клімактеричним синдромом після 6 місяців застосування диференційованих персоналізованих профілактично-лікувальних комплексів продемонструвала вірогідне покращення у пацієток I-А і II-А підгруп порівняно як з пацієтками I-Б і II-Б підгруп, так із вихідними показниками (табл. 6.5).

Найбільш показовим було покращення психічної складової якості життя у пацієток I-А і II-А підгруп – $68,6 \pm 1,6$ при $49,7 \pm 2,5$ ($p < 0,00001$) у пацієток I-Б і II-Б підгруп ($p < 0,00001$) і I групи $35,7 \pm 4,9$ ($p < 0,00001$), що, відповідно, визначало вірогідне підвищення ними загальної оцінки якості свого життя (табл. 6.5).

**Показники якості життя пацієнток основної когорти
в період менопаузального переходу через 6 місяців застосування
диференційованих персоналізованих профілактично-лікувальних
комплексів за SF-12 ($M \pm \sigma$)**

Компонент	Групи основної когорти			
	I А і II А підгрупи (n=90)	I Б і II Б підгрупи (n=48)	I група (n=80)	II група (n=58)
Фізичне здоров'я	59,8 ± 3,2 P ₁ = 0,0191 P ₂ <0,00001	51,3 ± 1,6 P ₃ >0,05 P ₅ =0,0011	41,7 ± 6,5	61,3 ± 2,5 P ₄ >0,05
Психічне здоров'я	68,6 ± 1,6 P ₁ <0,00001 P ₂ <0,00001	49,7 ± 2,5 P ₃ =0,0123 P ₅ =0,0476	35,7 ± 4,9	42,2 ± 3,7 P ₄ <0,00001
Загальна оцінка якості життя	64,2 ± 2,4 P ₁ <0,00001 P ₂ <0,00001	50,5 ± 2,1 P ₃ =0,0271 P ₅ >0,05	38,7 ± 5,7	51,8 ± 3,1 P ₄ =0,002

Примітка: P₁ – вірогідність відмінності між показниками IA-IIA підгруп і IB-ІІБ підгруп; P₂ – вірогідність відмінності між показниками IA-IIA підгруп і I групи; P₃ – вірогідність відмінності між показниками IB-ІІБ підгруп і I групи; P₄ – вірогідність відмінності між показниками IA-IIA підгруп і II групи; P₅ – вірогідність відмінності між показниками IB-ІІБ підгруп і II групи.

Резюме до розділу 6

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 раза, при цьому відповідно зросла частка жінок, яких турбували лише слабкі

прояви КС, а 12,2 % пацієток не висловлювали жодних скарг, характерних для клімактеричного синдрому.

Застосування диференційованого персоналізованого профілактично-лікувального комплексу дало можливість покращити перебіг перименопаузального періоду у 88,9 % пацієток. Натомість у 29,2 % пацієток, менеджмент яких відповідав рутинній клінічній практиці, залишились прояви тяжкого клімактеричного синдрому. Тільки у 4,2 % із них відмічена відсутність КС, що свідчить про недостатню ефективність застосування фітоестрогенів для подолання КС, особливо у жінок з екстрагентальною патологією та надлишковою масою тіла і ожирінням.

Частота тяжкого дефіциту вітаміну D у пацієток ІБ підгрупи, які отримували 4000 МО/добу холекальциферолу через 6 місяців знизилась до 27,7 %. Водночас у пацієток 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 (ОН) D відповідав показникам норми – $36,4 \pm 2,3$ нг/мл. За аналогічний період тільки у 22,2 % пацієток ІБ підгрупи, які отримували 4000 МО/добу холекальциферолу, вдалося досягти рівня нестачі вітаміну D – $26,3 \pm 3,8$ нг/мл.

Аналіз менструальної функції пацієток основної когорти, які отримували диференційовані профілактично-лікувальні заходи засвідчив, що найбільш ефективним методом регуляції МЦ в неоднорідній когорті пацієток 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 пацієток І-А і ІІ-А підгруп порівняно як із вихідними показниками, так і порівняно з пацієтками І-Б і ІІ-Б підгруп. Найбільш

показовим було поліпшення психічної складової якості життя у пацієнток I-A і II-A підгруп – $68,6 \pm 1,6$ при $49,7 \pm 2,5$ ($p < 0,00001$) у пацієнток I-B і II-B підгруп ($p < 0,00001$) і жінок I групи при включенні у дослідження $35,7 \pm 4,9$ ($p < 0,00001$). Отже, застосування диференційованого персоналізованого профілактично-лікувального комплексу забезпечує покращення психічної компоненти якості життя у 1,9 разів, фізичної компоненти – у 1,4 рази, загальної якості життя у 1,7 разів.

Матеріали розділу висвітлено у наступних наукових працях:

• 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.

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

• 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.

• 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.

• 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.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тенденція до збільшення тривалості життя спостерігається сьогодні у всьому світі (Воронцова А.В. і співав., 2017; Дубосарська З.М., 2018; Татарчук Т.Ф. і співав., 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 в період менопаузи (Гладун О.М. і співав., 2019; Мука Т. et al., 2016). За розрахунком експертів, до 2025 року кожна друга жінка буде старшою 45 років, а в Україні нині близько 28,0 % населення – 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 і якості життя (Вдовиченко Ю.П. і співав., 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 (Сметнік В.П., 2014; Хамошина М.Б. і співав., 2015; Суханова А.А. і співав., 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 в різних регіонах світу, а групу особливого ризику D-дефіциту складають жінки старшого віку з екстрагенітальною патологією і надлишковою масою тіла (Поворознюк В.В. і співав., 2016; Булавенко О.В. і співав., 2018; Nurpponen 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 низку вітчизняних і закордонних рекомендацій щодо ведення жінок у менопаузі (Татарчук Т.Ф. і співав., 2016; Baber R.J. et al., 2016; De Villiers T.J. et al., 2016), однак відсутні чіткі рекомендації стосовно профілактики і лікування порушень періоду менопаузального переходу, особливо у жінок із раннім розвитком клімактеричного синдрому та екстрагенітальною патологією (Чукаєва І.І. і співав., 2018; Єрмоленко Т.О., 2019; Nakano K. et al., 2012; Santoro N. et al.; Krzyżanowska M., Górecka K., 2021). Крім того, на сьогодні обмежені дані щодо використання та оцінки ефективності надання медичної допомоги саме жінкам перименопаузального віку з екстрагенітальною 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 пацієток з клімактеричним синдромом (КС), екстрагенітальною патологією (ЕГП) та дефіцитом вітаміну D для покращення перебігу перименопаузального періоду, якості життя й профілактики пізніх менопаузальних ускладнень, що визначає актуальність проведення відповідних наукових досліджень.

Згідно з методологією і дизайном 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 I-P групу віднесли 345 жінок перименопаузального віку, яким з приводу гінекологічної патології проводились операційні втручання та маніпуляції. До II-P групи – 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.

До проспективного дослідження (другий етап) було залучено 188 жінок у віці менопаузального переходу (середній вік $47,3 \pm 1,7$ років), які склали основну когорту – 138 пацієнток із КС і 50 без гінекологічної та екстрагенітальної патології, у яких були відсутні скарги на клімактеричні порушення. Першу (I) (основну) групу склали 80 жінок із КС та ЕГП, другу (II) групу (порівняння) – 58 жінок з КС без екстрагенітальної патології. До контрольної групи 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 I і II групах були виділені підгрупи. Пацієнтки I-A (54) та II-A (36) підгруп велись на основі розроблених персоніфікованих лікувально-профілактичних заходів, ведення пацієнток I-B (26) і II-B (22) підгруп відповідало рутинній клінічній практиці.

Критеріями включення до дослідження були: вік від 40 до 55 років, наявність клімактеричного синдрому та інформована згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення були наявність ВІЛ-інфекції, позитивної RW, туберкульозу, неопластичних процесів будь-якої локалізації, важка екстрагенітальна патологія, ожиріння III ст., хірургічна менопауза, залежність від психоактивних речовин, категорія 3 за системою BI-RADS при

мамографії молочних залоз, непереносимість лікарських засобів, які застосовуються в дослідженні.

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

Консультації жінок основної когорти включало рекомендації щодо харчування та фізичної активності. Для всіх пацієнок I-A і II-A 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 упродовж 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 1 місяця. Комбінований гормональний контрацептив, який містить естрадіолу валерат і дієногест отримували 53,7 % пацієнок I-A групи і 75,0 % – II-A 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 17 β -естрадіолу і 10 мг дидрогестерону або 1мг 17 β -естрадіолу і 10 мг дидрогестерону) в безперервному режимі отримували 37,8 % пацієнок IA і IIA підгруп.

Пацієнтки I-B і II-B 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 пацієнок з метою нормалізації менструального циклу. Як метод запобігання небажаної вагітності, 66,7 % пацієнок І-Б і ІІ-Б підгруп використовували бар'єрний метод, 16,6 % жінок – внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом, 16,6 % – мідьмісні 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.

Клініко-лабораторне обстеження пацієнок відбувалося 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). Стандартне лабораторне обстеження включало групу крові та резус-фактор, загальний аналіз крові та сечі, глюкозу крові, ліпідограму, індекс НОМА, коагулограму, цитологічне та бактеріоскопічне дослідження мазків з шийки матки. Ступінь тяжкості клімактеричного синдрому оцінювали за допомогою модифікованого менопаузального індексу (ММІ). Комплексне обстеження

включало дослідження гормонального балансу пацієнок; рівня 25 (ОН) D у сироватці крові; оцінку системи гемостазу та ризику дефіциту магнію; бактеріоскопічне дослідження виділень з піхви й оцінку індексу вагінального здоров'я; ультразвукове дослідження органів малого тазу, мамографію та оцінку якості життя жінок з використанням опитувальника SF-12.

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 клінічній практиці отримують тільки 15,4 % пацієнок. 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 онкопrevenції (відсутність регулярного проведення мамографії у 36,4 % і профілактичних гінекологічних оглядів у 56,7 % випадків).

На етапі проспективного дослідження встановлено, що клімактеричний синдром різного ступеня тяжкості виявляється у 73,4 % пацієнок 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 як 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 тенденцією до зростання порівняно з ретроспективною когортою, при цьому на одну пацієнтку припадало 2,2 випадки соматичної

патології. Як наслідок постійного проживання у йоддефіцитному регіоні України, у 23,8 % пацієток I групи, 15,5 % – II групи і 10,0 % контрольної групи мав місце дифузний зоб I-II ст. В основних клінічних групах переважали пацієтки з надлишковою масою тіла (52,9 %), ожирінням I ст. (40,6 %) і II ст. (5,1 %).

У пацієток 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 пацієток 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 ступеня 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 $VP=1,394$ (95 % ДІ 1,088-1,786; NNT 4,646).

Раннє менархе мало місце у 18,1 % пацієток 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 % пацієток 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 пацієток 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 $5,5 \pm 2,9$ 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 % пацієток 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 % пацієток основної когорти – у 8,7 % пацієток I групи і 3,4 % – II групи порівняння, тобто за наявності екстрагенітальної патології розвивалась у 2,6 раза 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 цієї категорії пацієток складає $BP = 2,198$, 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 патологією (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 – $BP = 5,305$ (95 % ДІ 2,425 – 11,603, NNT 2,246).

Відзначено 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 пацієток I та II груп вірогідно не

різнилися від рівнів ЛГ у жінок контрольної групи, що узгоджується з даними інших дослідників щодо більш пізнього підвищення рівня ЛГ у жінок перименопаузального періоду (Дубоссарская З.М., 2018; Єфіменко О.О., 2019; Cao Zh.et al., 2020). 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 пацієток І групи з ЕГП – $0,82 \pm 0,06$ нг/мл ($p < 0,00001$ порівняно із контролем) при $1,05 \pm 0,23$ нг/мл у пацієток ІІ групи ($p = 0,0015$ порівняно з контролем).

Аналіз отриманих даних засвідчив, що рівень гонадотропних і статевих стероїдних гормонів у перименопаузі корелює з характером порушень МЦ – прямий сильний статистично значимий ($p < 0,00001$) зв'язок, коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = 0,967$. 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 пацієтками контрольної групи, більш виражене у пацієток І групи з вторинною аменореєю та ранньою менопаузою ($203,46 \pm 11,24$ пмоль/л та $157,11 \pm 8,25$ пмоль/л відповідно). Уже при варіабельному МЦ у жінок із КС І і ІІ груп відмічено зростання рівня ФСГ ($17,66 \pm 2,82$ та $17,56 \pm 1,43$ 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 $\rho = - 0,669$).

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 % пацієток перебували на пізньому етапі перехідного періоду (стадія -1), який відрізняється появою опсоменореї та вторинної аменореї та 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.

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

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

Серед пацієток з КС і екстрагенітальною патологією (I група) переважали особи 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 $\chi^2=174,949$ ($p < 0,001$).

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 $\chi^2=2,076$ ($p=0,150$) – зв'язок слабкий за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,172$; серцево-судинних захворювань $\chi^2=98,278$ ($p<0,001$) із сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,924$; метаболічного синдрому $\chi^2=25,067$ ($p<0,001$) із відносно сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,485$; захворювань шлунково-кишкового тракту $\chi^2=17,616$ ($p<0,001$) із відносно сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,414$; остеопорозу $\chi^2=46,335$ ($p<0,001$) із сильним зв'язком за коефіцієнтом пов'язаності Пірсона $C=0,629$. Отже, дефіцит вітаміну D становить значний ризик розвитку серцево-судинної патології, метаболічних порушень, захворювань шлунково-кишкового тракту, остеопорозу у жінок перименопаузального віку з КС. У 43,8 % і 32,8 % жінок I і II групи 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 і II групи відповідно), та зазначено зростання дисгормональної патології репродуктивних органів при зменшенні частоти запальних захворювань органів малого тазу порівняно із репродуктивним періодом.

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 % пацієток II групи та 16,0 % жінок контрольної групи, яка характеризувалась підвищеним рівнем холестерину – Me 7,4 (5,4-7,8 ммоль/л) у пацієток 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, на що вказують інші дослідники [151, 216, 229, 235].

У 7,3 % пацієток 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 значною мірою впливають на якість життя жінок періоду менопаузального переходу. Відносний ризик погіршення якості життя порівняно із жінками без клімактеричного синдрому й екстрагенітальної патології зростає більш ніж у 8 разів ($BP=8,55$, 95 % ДІ 5,003-14,610, NNT 1,192), що зазначають й інші дослідники (Szadowska-Szlachetka Z.C. і співав., 2019).

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 % пацієток не висловлювали жодних скарг, характерних для клімактеричного синдрому; уможливило полегшити перебіг перименопаузального періоду у 88,9 % пацієток. Натомість у 29,2 % досліджуваних, менеджмент яких відповідав рутинній клінічній практиці, залишились прояви тяжкого клімактеричного синдрому, тільки у 4,2 % пацієток спостережено відсутність КС, що свідчить про недостатню ефективність застосування фітоестрогенів для подолання КС, особливо у жінок з екстрагенітальною патологією та надлишковою масою тіла і ожирінням.

Частота тяжкого дефіциту вітаміну D у пацієток ІБ підгрупи, які отримували 4000 МО/добу холекальциферолу через 6 місяців знизилась до 27,7 %. Водночас у пацієток 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 (ОН) D відповідав показникам норми – $36,4 \pm 2,3$ нг/мл. За аналогічний період тільки у 22,2 % пацієток ІБ підгрупи, які отримували 4000 МО/добу холекальциферолу, вдалося досягти рівня нестачі вітаміну D – $26,3 \pm 3,8$ нг/мл.

Аналіз менструальної функції пацієток основної когорти, які отримували диференційовані профілактично-лікувальні заходи, засвідчив, що найбільш ефективним методом регуляції МЦ в неоднорідній когорті пацієток 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 пацієток І-А і ІІ-А підгруп порівняно як з вихідними показниками, так і з пацієтками І-Б і ІІ-Б підгруп. Найбільш показовим було покращення психічної складової якості життя у пацієток І-А і ІІ-А підгруп – $68,6 \pm 1,6$ при $49,7 \pm 2,5$ ($p < 0,00001$) у пацієток І-Б і ІІ-Б підгруп ($p < 0,00001$) і жінок І групи при включенні у дослідження $35,7 \pm 4,9$ ($p < 0,00001$).

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

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 персоналізованого 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 % пацієток 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 ступеня тяжкості виявляється у 73,4 % пацієток 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 $BP=1,394$ (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 $5,5 \pm 2,9$ років.

3. Встановлено, що варіабельний менструальний цикл в період менопаузального переходу має місце у 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 настає у 2,6 раза частіше. Існує прямий сильний статистично значимий ($p < 0,00001$) зв'язок між порушеннями МЦ у 39-41 рік і ранньою менопаузою (коефіцієнт кореляції Спірмена $r=0,742$), а

відносний ризик ранньої менопаузи у даної категорії пацієнок складає $BP=2,198$, 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 ($0,82\pm 0,06$ нг/мл ($p<0,00001$ порівняно із контролем) при $1,05\pm 0,23$ нг/мл у пацієнок 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 % пацієнок.

6. Встановлено, що серед пацієнок з клімактеричним синдромом і екстрагенітальною патологією переважають пацієнтки з тяжким дефіцитом вітаміну D – 95,0 % ($p<0,00001$). 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 $\chi^2=46,335$ ($p<0,001$), 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 ($BP=8,55$, 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 % пацієток. 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 (ОН) D $36,4 \pm 2,3$ нг/мл. Використання для регуляції МЦ гормональних контрацептивів, що містять натуральні естрогени, в неоднорідній когорті пацієток перименопаузального віку з клімактеричним синдромом, екстрагенітальною і гінекологічною патологією є у 1,3 раза 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 раза, фізичної компоненти – у 1,4 раза, загальної якості життя у 1,7 раза.

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 цієї 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акушерство та гінекологія: національне керівництво. Т.3: Неоперативна гінекологія. За ред. Запорожана ВМ. К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 928 с.
2. Андреева ЕН, Шереметьева ЕВ, Чеботникова ТВ, Доница ЕЮ, Пархоменко ИМ. Оценка влияния гормональной терапии в постменопаузе на психологический статус женщины с климактерическим синдромом. Проблемы репродукции. 2008;4:95-98.
3. Балан ВЕ, Тихомирова ЕВ. Менопаузальная гормонотерапия: максимальная польза при минимальных рисках. Медицинский алфавит. 2018;1-6(343):6-9.
4. Балан ВЕ. Менопауза как фактор риска кардиометаболических расстройств. Женская консультация. 2019;02:4-6
5. Балацька НІ. Дефіцит вітаміну D, вторинний гіперпаратиреоз та показники мінеральної щільності кісткової тканини у жінок різного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012;2:53-6. http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2012_2_16.
6. Барила НІ. Функціональний стан хворих із хронічною серцевою недостатністю при дефіциті вітаміну D. Art of medicine. 2019;2(10):6-13.
7. Бобрик МІ, Резніченко ВМ. Менеджмент дефіциту вітаміну D – актуальні рекомендації клінічних настанов. Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. 2019;4:82-90.
8. Булавенко ОВ, Татарчук ТФ, Коньков ДГ. Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога. Репродуктивна ендокринологія. 2018;1(39):38-44.
9. Бурчаков ДИ, Кузнецова ИВ. Признаки дефицита магния и повышенного риска акушерских осложнений: диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2017;4 (44):17-21.

10. Вдовиченко ЮП, Глазкова ИБ. Коррекция нейроэндокринных и урогенитальных расстройств при климактерическом синдроме на фоне экстрагенитальной патологии. Репродуктивное здоровье женщины. 2006;2(26):30-31.

11. Вдовиченко ЮП, Гурженко ЕЮ. Нарушение и принципы диагностики сексуальной функции женщин перименопаузального возраста. Здоровье мужчины. 2017;4(63):84-94.

12. Винокурова ЕА, Городничева ИЕ, Киселева МА. Эффективность менопаузальной гормональной терапии у женщин с менопаузальным синдромом. Доктор.Ру. 2020;19(1):38-41. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-38-41.

13. Вміст вітаміну D – важливий показник стану здоров'я жінок у період менопаузи. Рациональна фармакотерапія. 2018;4:35-8.

14. Воронцова АВ, Звычайный МА, Обоскалова ТА, Прохорова ОВ. Этап «консультирования» женщин перименопаузального возраста – необходимое условие для оптимизации тактики. Уральский мед. журн. 2017;6(150):10-17.

15. Гладун ОМ, редактор. Населення України. Демографічний вимір якості життя: кол. моногр.; НАН України, Ін-т демографії та соціальних досліджень імені М.В. Птухи. Київ; 2019. 396с.

16. Громова ОА, Торшин ИЮ, Томилова ИК, Ощепкова ЕВ. Возможна ли профилактика кальцификации сосудов препаратами кальция и витамина D₃? Экспертное мнение. 2011;3-11:17-24.

17. Демографічний щорічник «Населення України» за 2020 рік. Київ, Державна служба статистики України, 2021. Режим доступу http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/index.asp

18. Древаль АВ, Крюкова ИВ, Барсуков ИА, Тевосян ЛХ. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы). Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017;1:64-9.

19. Дубоссарская ЗМ. Концептуальная модель необходимости преодоления климактерических расстройств (Клиническая лекция). Здоровье женщины. 2018;6(132):109-112.

20. Дубоссарская ЮА. Сравнительная характеристика эффективности лечения климактерических расстройств гормональными фитостероидсодержащими лекарственными средствами. Медицина сегодня и завтра. 2004;3:147-151.

21. Дубоссарская ЮА. Эффективность гормональной реабилитации женщин при естественной и искусственной менопаузе. Медицина сегодня и завтра. 2001;4:131-132.

22. Дубоссарська ЮО. Клінічні прояви клімактеричного синдрому та гормональний профіль у жінок з гіпотиреозом у перименопаузі. Медичні перспективи. 2001;6(4):80-82.

23. Єрмоленко Т.О. Лавриненко Г.Л. Особливості перебігу клімактеричного періоду у жінок з гіперпролактинемією. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2001;1:123-125.

24. Єрмоленко Т.О., Лавриненко Г.Л. Мікробіоценоз піхви у різні вікові періоди життя жінок. Український медичний альманах. 2004;7(2):197-201.

25. Єфіменко О.О. Профілактика. Діагностика та лікування перименопаузальних розладів у жінок. [Автореферат дисертації]. Київ: Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»; 2019. 40 с.

26. Зелинский АА, Ермоленко ТА, Самсонова ВВ, Шаповал НВ, Чумак В. Оптимизация терапии климактерического синдрома в перименопаузе. Здоровье женщины. 2012;8(72):27-32.

27. Ильясова НА, Бурлев ВА. Клинические и эндокринные особенности менструального цикла женщин. Гинекология. 2015;17(6):17-21.

28. Камышников ВС. Методы клинических лабораторных исследований. МЕДпресс. 2018. – 736 с.

29. Кежун ЛВ, Янковская ЛВ, Ляликов СА, Курбат МН. Суточный профиль артериального давления при восполнении дефицита/недостаточности витамина D у женщин с артериальной гипертензией в раннем постменопаузальном периоде. Гродненского государственного медицинского университета. 2014;3:112-116.

30. Кирющенков ПА, Шмаков РГ, Андамова ЕВ, Тамбовцева МА. Алгоритм клиничко-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике. Акушерство и гинекология. 2013;(1):101-106.

31. Кишакевич ІТ. Особливості патогенезу остеопорозу у жінок у період природної менопаузи. Здоровье женщины. 2016;7:131-132.

32. Кишакевич ІТ. Природна менопауза у різні вікові періоди: якість життя і тактика лікувально-профілактичних заходів. Здоровье женщины. 2015;4:141-144. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2015_4_36

33. Коваленко ВН, Талаева ТВ, Братусь ВВ. Метаболический синдром: природа, механизмы развития, возможности системной энзимотерапии в его профилактике и лечении. Журн. НАМН України. 2011;17(2):158-173.

34. Козак ХВ. До питання корекції перименопаузальних розладів у жінок з екстрагенітальною патологією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ, 2020;Випуск37:144-57.

35. Козак ХВ. Роль дефіциту вітаміну D у виникненні патології жінок перименопаузального віку. Здоров'я жінки. 2018;5(131):76-9.

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

37. Комісаренко ЮІ, Бобрик МІ, Сідорова ІВ, Бурка ОА. Вітамін D: потенціал клінічних рішень у практиці лікаря. Репродуктивна ендокринологія. 2014;6(20):105-108.

38. Кузнецова ИВ. Гормональная терапия в переходном периоде жизни женщины. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(22):14-22. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-22-14-22

39. Кузнецова ИВ. Менопаузальные симптомы и расстройства сна у женщин: возможности альтернативной терапии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(1):85-91. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11012.
40. Кшнясева СК, Константинова ОД. Немедикаментозный подход к лечению климактерического синдрома. *Уральский медицинский журнал*. 2015;5:29-34.
41. Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина; 2011. 480с.
42. Мазуров ВИ, Сергеева АА, Трофимов ЕА. Роль препаратов кальция в комплексном лечении постменопаузального остеопороза. *Медицинский совет*. 2016;05:50-55.
43. Маличенко СБ, Волкова ВА, Халидова КК. Системные изменения в климактерии. Постменопаузальный синдром: дефицит кальция и витамина D. *Клин. Геронтология*. 2008;3:54-62.
44. Масік НП. Вітамін D – дефіцит/недостатність у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2013; 20:118-21.
45. Менструальный переход: клинические и эндокринные особенности. *Женская консультация*. 2019;02:8-9.
46. Михальчук ЛМ. Цукровий діабет типу 2 – захворювання, що може бути пов'язане з дефіцитом вітаміну D. *Проблеми остеології*. 2013;16(1):45-52.
47. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Київ: Четверта хвиля; 2007. 56 с.
48. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (акушерство, гинекология и перинатология). Пересмотр Х. ВОЗ. Женева; 2004. 268 с.
49. Москаленко ВФ, редактор. *Біостатистика: підручник*. К.: Книга плюс; 2009. 184с.

50. Назаренко ЕГ. Магний и женская репродуктивная система. Медицинский совет. 2019;7:119-25. doi: 10.21518/2079-701X-2019-7-119-125.
51. Населення України за 2019 рік. Демографічний щорічник. Київ, Державна служба статистики України, 2020. Режим доступу: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2020/zb/10/zb_nas_2019.pdf
52. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп»; 2007. 320с.
53. Озерская ИА, редактор. Эхография в гинекологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательский дом Видар-М; 2013. 564с.
54. Орловський ВФ, Гордіна МА. Вплив дефіциту вітаміну Д на механізми розвитку ішемічної хвороби серця в поєднанні з метаболічним синдромом (огляд літератури). Вісник СумДУ. Серія «Медицина». 2012;2:99-109.
55. Паньків ІВ. Вплив величини маси тіла на вміст вітаміну Д у населення Прикарпатського регіону. Буковинський медичний вісник. 2016;20(4):131-4.
56. Пигарова ЕА, Петрушкина АА. Неклассические эффекты витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2017;20(3):90-101. <https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101>.
57. Пирогова ВІ, Шурпяк СО, Малачинська МЙ. Оцінка ефективності корекції клімактеричного синдрому в жінок перименопаузального періоду з репродуктивними порушеннями в анамнезі. Репродуктивна ендокринологія. 2017;5(37):65-68.
58. Пирогова ВІ, Шурпяк СО, Місюра АГ. Корекція якості життя жінок перименопаузального періоду. Здоровье женщины. 2010;10(56):151-154.
59. Пирогова ВІ, Шурпяк СО, Ошуркевич ОО, Жемела НІ, Охабська П. Роль вітаміну D у збереженні здоров'я жінок і сучасні принципи корекції D-статусу організму. Здоровье женщины. 2018;9(135):44-49.
60. Пирогова ВІ, Козак ХВ. Особливості менеджменту періоду менопаузального переходу у жінок з екстрагенітальною патологією. Збірник

наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ, 2019; Випуск №36:128-133.

61. 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):74-8.

62. Поворознюк ВВ, Паньків ІВ. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів Буковини та Прикарпаття. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;4:22-5.

63. Поворознюк ВВ, Резниченко НА, Майлян ЭА. Основные экстраскелетные эффекты витамина D. Проблемы остеології. 2014;17(3):22-8.

64. Поворознюк ВВ, Синенький ОВ, Балацька НІ, Синенька МЮ. Дефіцит та недостатність вітаміну D серед населення Львівської області. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;5:20-4.

65. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2013-2014 роки. Київ: ЦМС МОЗ України, 2015. 328с.

66. Прилепская ВН, Ледина АВ. Постменопаузальный остеопороз. Гинекология. 2008;10 (3):8-10.

67. Прилепская ВН, Радзинский ВЕ, Богатова НК. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. Гинекология. 2016;1:1-7.

68. Применение Фемостона при климактерических расстройствах и сопутствующих заболеваниях. Мед. аспекты здоровья женщины. 2008;3(1):56-58.

69. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні: Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011, м. Київ [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://akusherstvo.ltd.ua/files/417.pdf>.

70. Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Шестакова ИГ. [и др.]. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов. Доктор. Ру. 2015;14(115):32-37.

71. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва. 2002.132с.

72. Сенчук АЯ, Чермак П, Суханова АА. Магній. Біологічна роль і застосування в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Київ: видавництво «Фенікс», 2018. – 104 с.
73. Силина НК, Дюмина АА. Роль витамина D в здоровье женщины. Обзор международных исследований. Слово о здоровье. 2018;5:26-9.
74. Сметник ВП. Старение репродуктивной системы женщины: клиничко-гормональное обоснование стадий, терминология. Доктор.Ру. 2014;12(100):13-16.
75. Суханова АА, Гервазюк ОИ. Современные аспекты ведения женщин в климактерический период. Здоровье женщин. 2016;5(111):108-113.
76. Сухих ГТ, Сметник ВП, Андреева ЕН, Балан ВЕ, Гависова АА, Григорян ОР. [и др.]. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Пробл. репродукции. 2018;24(S6):727-56.
77. Татарчук ТФ, Ефименко ОА. Современные подходы к лечению постменопаузального остеопороза. Новости медицины и фармации. 2013;3:444-447.
78. Татарчук ТФ, Єфіменко ОО, Булавенко ОВ, Пирогова ВІ. [та ін.]. Індивідуалізація підходів до ведення пацієнток у період менопаузального переходу. Репродуктивна ендокринологія. 2018;3(41):8-11.
79. Татарчук ТФ, Дейнюк КД, Занько ОВ, Юско ПІ, Тарнопольська ВО. Вітамін D-дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки. Репродуктивна ендокринологія. 2018;3(41):50-3.
80. Теория и практика эндокринной гинекологии. Под ред. проф. З.М. Дубоссарской. «Лира». – 2010, 398-418.
81. Тобі де Вільєрс, Татарчук ТФ, Дубоссарська Ю.О. та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. Репродуктивна ендокринологія. 2016;1(27):1-15.
82. Хамошина МБ, Кузнецова ИВ, Шестакова ИГ. Великолепный век. Здоровье женщины после 40 – сохранить и преумножить. Status Praesens. 2015;6(29):94-102.

83. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта». Принята на 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964, с дальнейшими принятыми изменениями [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://rostgmu.ru/wp-content/uploads/2014/12/WMA_Helsinki.pdf (дата обращения : 12.10.2017).

84. Чабан ОС. Якість життя пацієнта з позицій медичної психології. Мистецтво лікування. 2008;5(51):40-43.

85. Чекман ІС, Горчакова НО, Бережний ВВ, Давидюк АВ, Романько МР. Фармакологія вітаміну D. Современная педиатрия. 2017;2(82):28-36.

86. Чукаева ИИ, Самородская ИВ, Ларина ВН. Сочетанная патология: дискуссионные вопросы терминологии, учета и влияния на выбор тактики ведения пациента. Терапевт. архив. 2018;8:125-30. DOI: 10.26442/terarkh2018908125-130

87. Шилін ДЕ. Вітамін-гормон D в клініці ХХІ століття: плейотропные ефекти і лабораторна оцінка. Клінічна лабораторна діагностика. 2010;12:17-23.

88. Шишкин АН, Худякова НВ, Смирнов ВВ, Никитина ЕА. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе. Вестник СПбГУ. Сер. 11. 2013;3:39-56.

89. Шурпак СА. Эффективность и безопасность МГТ в зависимости от типа, пути введения эстрогенов и вида прогестерона. Анализ данных клинических исследований и международных рекомендаций. Репродуктивна ендокринологія. 2017;6(38):72-78.

90. Щербіна ІМ, Потапова ІБ, Липко ЛІ, Скробач ОІ. Корекція опорно-рухових порушень у жінок в перименопаузі. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;(1):152-155. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10204>

91. Юренева СВ. Переходный период. Цели, которые мы выбираем, и эффективность, которую мы ожидаем. Женская консультация. 2019;02:10-12.

92. Яковец СМ, Лызикова ЮА. Медико-биологические аспекты климактерия. Проблемы здоровья и экологии. 2013;1(35):51-57.
93. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem*. 2013 Feb;59(2):381-91. doi: 10.1373/clinchem.2012.193003.
94. Albert CM, Cook NR, Pester J, Moorthy MV, Ridge C, Danik JS. [et al.]. Effect of Marine Omega-3 Fatty Acid and Vitamin D Supplementation on Incident Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar16;325(11):1061-73. doi:10.1001/jama.2021.1489.
95. Allison MA, Manson JE, Aragaki A. [et al.]. Vasomotor symptoms and coronary artery calcium in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:1136-45.
96. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *International J Endocrinology*. 2010;18. doi: 10.1155/2010/351385.
97. Alvarez J, Wasse H, Tangpriche V. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease: A systematic review. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):118-27. doi:10.4161/derm.20014.
98. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL. [et al.]. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 2010 Oct 1;106(7):963-8. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.027.
99. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R. [et al.]. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec; 12(2):127-36. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.007.
100. Archer DF, Sturdee DW, Baber R. [et al.]. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now? *Climacteric*. 2011;14:515-28.
101. Arora P, Song Y, Dusek J, Plotnikoff G, Sabatine MS, Cheng S. [et al.]. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the daylight

trial. *Circulation*. 2015 Jan 20;131(3):254-62. doi: 10.1161/circulationaha.114.011732.

102. ASRM Practice Committee Menopausal Transition. *Fertil Steril*. 2008;90(Suppl.3):S61-S65.

103. Augoulea A, Moros M, Lykeridou A, Kaparos G, Lyberi R, Panoulis K. Psychosomatic and vasomotor symptom changes during transition to menopause. *Prz. Menopauzalny*. 2019 Jun;18(2):110-15. doi:10.5114/pm.2019.86835.

104. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jan;2(1):76-89. doi:10.1016/S2213-8587(13)70165-7.

105. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT. [et al.]. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern. Med*. 2015;175(4):531-9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8063

106. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016 Apr;19(2):109-50. doi:10.3109/13697137.2015.1129166.

107. Bachmann GA, Notelovitz M, Kelly SJ, et al. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexuality*. 1992;8:3-8.

108. Barnett K, Mercer S, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.

109. Bellia A, Garcovich C, D'Adamo M. [et al.]. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Intern Emerg Med*. 2013 Feb;8(1):33-40. doi:10.1007/s11739-011-0559-x.

110. Berga SL, Garovic VD. Barriers to the Care of Menopausal Women. *Mayo Clinic proceedings*. 2019 Feb;94(2):191-3. doi:10.1016/j.mayocp.2018.12.016.

111. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009;94(1):26-34.

112. Boeckstaens S, Dewalheyns S, Heremans R, Vikram R, Timmerman D. [et al.]. Signs and symptoms associated with uterine cancer in pre- and postmenopausal women. *Heliyon*. 2020 Nov4;6(11):e05372. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05372.
113. Boivin J, Takefman J, Braverman A. The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Human Reproduction*. 2011;26(8):2084-91.
114. Broder AR, Tobin JN, Putterman C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and non-autoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2010 Oct 14;12(5):R191. doi:10.1186/ar3161.
115. Bucharles S, Barberato SR, Stinghen AEM. [et al.]. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. *J. Ren. Nutr*. 2011. doi: 10.1053/j.jrn. 2011.07.001.
116. Burgaz A, Orsini N, Latsen SC. [et al.]. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2011 Apr;29(4):636-45. doi:10.1097/HJH.0b013e32834320f9.
117. Burger H. The Menopausal Transition—Endocrinology. *J Sex Med*. 2008;5:2266-73.
118. Cagnacci A, Cannoletta M, Palma F. [et al.]. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause. *J. Climacteric*. 2012;15:157-162.
119. Cao Zh, Lu K, Chen J, Fang G. Advances in the Pathogenesis of Perimenopausal Syndrome. *Proceedings Anticancer Research*. 2020;4(3):18-24.
120. Chagas CEA, Borges MC, Martini LA. [et al.]. Focus on Vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2012 Jan;4(1):52-67. doi:10.3390/nu4010052.

121. Correa-Rodríguez M, González-Ruiz K, Rincón-Pabón D. [et al.]. Normal-Weight Obesity Is Associated with Increased Cardiometabolic Risk in Young Adults. 2020;12(4):1106.
122. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA. [et al.]. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:524-34.
123. Cutolo M, Plebani M, Shoenfeld Y, Adorini L, Tincani A. Vitamin D endocrine system and the immune response in rheumatic diseases. *Vitam Horm.* 2011;86:327-51. doi:10.1016/B978-0-12-386960-9.00014-9.
124. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J. [et al.]. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis International.* 2010;21(7):1151–1154. doi:10.1007/s00198-010-1285-3.
125. De Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Cerdas PS, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric.* 2016 Aug;19(4):313-5. doi:10.1080/13697137.2016.1196047.
126. De Villiers TJ, Pines A, Panay N [et al.]. On behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013;16:316-37.
127. Dekker JM, Girman C, Rhodes T. [et al.]. Metabolic Syndrome and 10–year cardiovascular disease risk in the Hoorn study. *Circulation.* 2005;112:666-673. doi:10.1161/circulationaha.104.516948.
128. Delamater L, Santoro N. Management of the perimenopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2018;61(3):419-32. doi:10.1097/GRF.0000000000000389.
129. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H. [et al.]. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all – cause and cardiovascular mortality. *Archives of internal medicine.* 2008;168(12):1340-1349. doi:10.1001/archinte.168.12.1340.

130. Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus*. 2015;4:65.
131. Dubnov-Raz G, Pines A, Berry EM. Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity. *Climacteric*. 2007;10 (Suppl 2):38-41.
132. Dutton P, Rymer J. Physiology of the Menstrual Cycle and Changes in the Perimenopause. In: Panay N, Briggs P, Kovacs G, editors. *Managing the Menopause*. Cambridge: Cambridge University Press; 2020:1-11. doi:10.1017/9781108869102.002.
133. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM., Houston Miller N. [et al.]. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology American/Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25suppl.2):S76-99. DOI: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1
134. Engelsen O. The Relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients*. 2010 May;2(5):482-95. doi: 10.3390/nu2050482.
135. Ferrell RJ, Simon JA, Pincus SM [et al.]. The length of perimenopausal menstrual cycles increases later and to a greater degree than previously reported. *Fertil Steril*. 2006;86 (3):619-24.
136. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC. [et al.]. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1228-30. doi:10.2337/diacare.28.5.1228.
137. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD. [et al.]. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007 May;49(5):1063-9. doi:10.1161/hypertensionaha.107.087288.
138. Franco LP, Morais CC, Cominetti C. Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications. *Nutrition reviews*. 2016;74(9):558-570.

139. Franco OH, Muka T, Colpani V. [et al.]. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2015;81(3):353-61. doi:10.1016/j.maturitas.2015.04.016.
140. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2014;142:115-120.
141. Fung GJ, Steffen LM, Zhou X, Harnack L, Tang W. [et al.]. Vitamin D intake is inversely related to risk of developing metabolic syndrome in African American and white men and women over 20 year: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jul;96(1):24-9. doi:10.3945/ajcn.112.036863.
142. Ganji V, Zhang X, Shaikh N. [et al.]. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:225-233. doi:10.3945/ajcn.111.013516.
143. Gass MLS, Maki P, Shifren JL, Schnatz PF, Kaunitz AM. [et al.]. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older. *Menopause.* 2015;22(7):685-6. doi:10.1097/GME.0000000000000491.
144. Ginde A, Scragg R, Schwartz RS. [et al.]. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J. American Geriatrics Society.* 2009;57(9):1595-1603. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02359.x.
145. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch. Intern. Med.* 2008 Jun 9;168(11):1174-80. doi: 10.1001/archinte.168.11.1174.
146. Glueck CJ, Jetty V, Rothschild M, Duhon G, Shah P, Prince M. [et al.]. Associations between Serum 25-hydroxyvitamin D and Lipids, Lipoprotein Cholesterols, and Homocysteine. *North American Journal of Medical Sciences.* 2016 Jul;8(7):284-90. doi:10.4103/1947-2714.187137.

147. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res.* 2012 Jan;32(1):223-36.
148. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF. [et al.]. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause.* 2018 May;25(5):520-30. doi:10.1097/gme.0000000000001033.
149. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends in cardiovascular medicine.* 2016;26(4):364-373.
150. Gupta C, Prakash D, Gupta S. Phytoestrogens as pharma foods. *Adv. Food Technol. Nutr. Sci. Open J.* 2016;2 (1):19-31.
151. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, DeBoer MD. Progression of metabolic syndrome severity during the menopausal transition. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(8):pii: e003609. DOI: 10.1161/JAHA.116.003609
152. Gursoy AY, Kiseli M, Caglar GS. Melatonin in aging women. *Climacteric.* 2015;18:1-7.
153. Hale GE, Zhao X, Hughes CL [et al.]. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3060-7.
154. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012;19(4):387-395.
155. Harlow SD, Cain K, Crawford S [et al.]. Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3432-8.
156. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. The GBD 2015 Obesity Collaborators* The New England Journal of Medicine. 2017, June 12. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.
157. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA. [et al.]. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical

practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi:10.1210/jc.2011-0385.

158. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J Clin. Nutr.* 2008;87(4):1080-1086. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S.

159. Hyppönen E, Berry D, Cortina-Borja M. [et al.]. 25-Hydroxyvitamin D and Pre-Clinical Alterations in Inflammatory and Hemostatic Markers: A Cross Sectional Analysis in the 1958 British Birth Cohort. *PLoS One.* 2010;5:10801.

160. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;85(3):860-8. doi:10.1093/ajcn/85.3.860.

161. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2010.

162. Iram S., Musonda P., Ewies A.A. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? A retrospective non comparative study of 3006 women. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biology* 2010;148(1):86-89.

163. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL. [et al.]. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension.* 2011 Jan;57(1):63-9. doi:10.1161/hypertensionaha.110.160929.

164. Jairajpuri ZS, Rana S, Jetley S. Atypical uterine bleeding- Histopathological audit of endometrium. A study of 638 cases. *Al Ameen J Med Sci* 2013;6(1):21-8.

165. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, Xia QQ, Qi J, Chen JC. Vitamin D Supplementation in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Cardiol.* 2016 Jan;39(1):56-61. doi:10.1002/clc.22473.

166. Jorde R, Haug E, Figenschau Y. [et al.]. Serum levels of vitamin D and haemostatic factors in healthy subjects: the Tromsø study. *Acta haematologica.* 2007; 117(2):91-7. doi:10.1159/000097383.

167. Kamal AS Al-Shoumer, Thamer M Al-Essa. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes*. 2015;6(8):1057-64. doi:10.4239/wjd.v6.i8.1057.
168. Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*. 2013 Dec 3;128(23):2517-31. doi:10.1161/circulationaha.113.002654.
169. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens*. 2018 Jun 22;24:9. doi:10.1186/s40885-018-0094-4.
170. Kim SH, Oh JE, Song DW. [et al.]. The factors associated with Vitamin D deficiency in community dwelling elderly in Korea. *Nutr. Res. Pract*. 2018;12(5):387-95. doi:10.4162/nrp.2018.12.5.387.
171. Krzyżanowska M, Górecka K. Women's knowledge on the menopausal transition in relation to their socio-economic status. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2021;20(2):105-111. doi:10.5114/pm.2021.106891.
172. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375:794-8.
173. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F. [et al.]. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013;12:CD001395.
174. Leu AM, Lehtinen-Jacks S, Zetterberg H, Sundh V. [et al.]. Low vitamin D status in relation to cardiovascular disease and mortality in Swedish women – Effect of extended follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017 Dec;27(12):1143-51. doi:10.1016/j.numecd.2017.10.013.
175. Lips P, Lips P, Hosking D, Lippuner K. [et al.]. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J. Intern. Med*. 2006; 260: 245-254. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01685.x.

176. Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ. [et al.] Prevention of diseases after Menopause. *Climacteric*. 2014;17:540-556.
177. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008;18:1307-1318. DOI 10.1007/s00330-008-0863-7
178. Mansfield PK, Carey M, Anderson A [et al.]. Staging the menopausal transition: data from the TREMIN Research Program on Women's Health. *Womens Health Issues*. 2004;14(6):220-6.
179. Margolis KL, Martin LW, Ray RM. [et al.]. A Prospective Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels, Blood Pressure, and Incident Hypertension in Postmenopausal Women. *Am. J. Epidemiol*. 2012 Jan 1;175(1):22-32. First published online: November 29, 2011. doi:10.1093/aje/kwr274.
180. Martin KJ, Gonzalez EA. Vitamin D and the kidney. *Mo Med*. 2012;109(2):124-126.
181. Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Bain C. [et al.]. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am. J Clin. Nutr*. 2011 July;94(1):95-103. doi: 10.3945/ajcn.111.015552.
182. Matsui S, Yasui T, Tani A. [et al.] Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women. *J. Climacteric*. 2014;17:191-196.
183. Matthias W, HolickMF. Vitamin D – effects on Skeletal and Extraskkeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111-48.
184. Mercurio G, Zoncu S, Cherchi A, Rosano G.M. Can menopause be considered an indepen-dentrisk factor for cardiovascular disease? *Ital. Heart J*. 2010;2(10):719-727.
185. Michelson H, Bolund C, Brandberg Y. Multiple chronic health problems are negatively associated with health related quality of life (HRQOL) irrespective of age. *Qual Life Res*. 2000;9(10):1093-104. doi:10.1023/a:1016654621784.

186. Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, van Hemert AM. [et al.]. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry*. 2014 Apr;19(4):444-51. doi: 10.1038/mp.2013.36.
187. Mithal A, Wahl D, Bonjour J. [et al.]. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis International*. 2009;20(11):1821-1821. doi:10.1007/s00198-009-1030-y.
188. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Jun;14(3):209-18. doi:10.1007/s11906-012-0262-y.
189. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S [et al.]. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157417. doi:10.1371/journal.pone.0157417.
190. Nakano K, Pinnow E, Flaws JA. [et al.]. Reproductive history and hot flashes in perimenopausal women. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(4):433-439.
191. Nilsson PM, Tuomilehto J, Ryden L. The metabolic syndrome. What is it and how should it be managed? *European journal of preventive cardiology*. 2019;26(2):33-46.
192. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155-74;quiz1173-4. doi:10.1097/GME.0000000000000546
193. Nykonenko OS, Chmul KO, Nykonenko AO, Osaulenko VV, Efimenko NF. Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis. *Zaporozhye medical journal*. 2018;20(1):31-5. doi:10.14739/2310-1210. 2018.1.121880.
194. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas*. 2009;63:315-318.
195. Pankiv IV. Risk factors of vitamin D deficiency among Ukrainian women in Carpathian region. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018;14(1):47-50.

196. Pankiv IV. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and arterial stiffness in patients with hypothyroidism. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2018;14(7):668-72. doi:10.22141/2224-0721.14.7.2018.148774.
197. Parandavar N, N. Parandavar K, Keshtgar A S. [et al.]. The Effect of Melatonin on Climacteric Symptoms in Menopausal Women; A Double-Blind, Randomized Controlled, Clinical Trial. *Iran. J. Public. Health*. 2014;43(10):1405-1416.
198. Patricia GW, William B, Howie-Esquivel J. Does Sufficient Evidence Exist to Support a Causal Association between Vitamin D Status and Cardiovascular Disease Risk? An Assessment Using Hill's Criteria for Causality. *Nutrients*. 2014 Sep;6(9):3403-30. doi:10.3390/nu6093403.
199. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *J. Inflamm.* 2008 Jul24;5:10. doi:10.1186/1476-9255-5-10.
200. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Grübler M, Verheyen N. Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors: a Randomized Controlled Trial. *Hypertension*. 2015 Jun;65(6):1195-201. doi:10.1161/hypertensionaha.115.05319.
201. Pines A, Sturdee D.W., Machennan A.H. Качество жизни и роль гормональной терапии в период менопаузы. *Здоровье женщины*. 2014;2(88):32-34.
202. Pittas AG, Harris SS, Stark PC. [et al.]. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 2007;30:980-986. doi:10.2337/dc06-1994.
203. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(6):2017-29. doi:10.1210/jc.2007-0298.
204. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M. [et al.]. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at

risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64:319-327. doi:10.5603/ep.2013.0012.

205. Povoroznyuk VV, Balatska NL, Muts VY, Klymovytsky F, Synenky O. Deficyty i niedobory witaminy D w populacji Ukrainy. *Standardy Medyczne – Pediatria – Warszawa.* 2012;9:584-589.

206. Practice Bulletin No.141: Management of Menopausal Symptoms. *ObstetGynecol.* 2014;123:202-216.

207. Priyanka P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: a review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2016;10(2):105-112.

208. Qaseem A, Forcica MA, McLean RM. [et al.]. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med (Annals.org).* May 8, 2017.

209. Qi D, Nie XL, Wu S, Cai J. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Mar30;12(3):e0174298. doi:10.1371/journal.pone.0174298.

210. Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K. [et al.] Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J.* 2015 Jun;3(3):294-302. doi:10.1177/2050640615572176.

211. Reed SD, Guthrie KA, Newton KM et al. Menopausal quality of life: RCT of yoga, exercise, and omega-3 supplements. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;210(3):244.

212. Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P [et al.]. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age (Dordr).* 2014;36(1):265-74.

213. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA. [et al.] Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013Apr;29(4):305-13. doi:10.1185/03007995.2013.766162.
214. Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C. [et al.] Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet.* 2015;385:2400-9.
215. Robertson DM, Hale GE, Fraser IS [et al.]. A proposed classification system for menstrual cycles in the menopause transition based on changes in serum hormone profiles. *Menopause.* 2008;15 (6):1139-44.
216. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic advances in cardiovascular disease.* 2017;11(8):215-225.
217. Rueda S, Fernández-Fernández C, Romero F, Martínez de OJ, Vidal J. Vitamin D, PTH, and the metabolic syndrome in severely obese subjects. *Obes. Surg.* 2008 Feb;18(2):151-4. doi:10.1007/s11695-007-9352-3.
218. Santoro N. [et al.]. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):497-515.
219. Saulicz M, Saulicz E, Knapik A. [et al.]. Impact of physical activity and fitness on the level of kinesiophobia in women of perimenopausal age. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny.* 2016;15(2):104-11. doi:10.5114/pm.2016.61193.
220. Savonitto S, Ferri L, Colombo D. Perimenopause vasomotor symptoms, coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction during menopause: the cardiologist's perspective. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny.* 2018;17(2):53-6. doi:10.5114/pm.2018.77301.
221. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G. [et al.]. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;83:754-759.

222. Schlögl M, Holick MF. Vitamin D and neurocognitive function. *Clin Interv Aging*. 2014 Apr 2;9:559-68. doi:10.2147/CIA.S51785.
223. Shahrokhi SZ. [et al.]. Role of vitamin D in female reproduction. *Clin Chim Acta*. 2016 Apr 1;455:33-8. doi:10.1016/j.cca.2015.12.040.
224. Shariati-Sarabi Z, Rezaie HE, Milani N, Rezaie FE, Rezaie AE. Evaluation of bone mineral density in perimenopausal period. *Arch Bone Jt Surg*. 2018 Jan;6(1):57-62. doi:10.1016/j.mayocp.2018.12.016.
225. Shen L, Ji HF. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J*. 2015 Aug 1; 14:76. doi:10.1186/s12937-015-0063-7.
226. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F. [et al.] The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One*. 2013;8(7):e65174.
227. Snezhitskiy VA, Yankovskaya LV, Povorozniuk VV. [et al.]. Vitamin D deficiency/insufficiency among residents of the Western Region of Belarus suffering from cardiovascular pathology. *Standardy Medyczne. Pediatria – Warszawa*. 2012;9:577-582.
228. Soto-Rodríguez A, Leirós-Rodríguez R, García-Soidan JL, García-Liñeira J. Relationship between cardiovascular parameters and body mass index in perimenopausal women. *International J Medical and Surgical Sciences*. 2021;8(2):1-13. doi:10.32457/ijmss.v8i2.1443.
229. Stachowiak G, Pertynski T, Pertynska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Prz Menopauzalny*. 2015;14 (1):59-64.
230. Starfield B, Lemke KW, Bernhardt T. Comorbidity: Implications for the Importance of Primary Care in Case Management. *Ann Fam Med*. 2003;1(1):8-14. doi:10.1370/afm.1.
231. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0,5 mg 17 β -oestradiol and 2,5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from

a double-blind, controlled study. *Maturitas*. 2010;67(3):227-32. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.07.00

232. STRAW+10, International Menopause Society (IMS). *Climacteric*. 2012;15:1-10.

233. Sturdee DW, Hunter MS, Maki PM [et al.]. The menopausal hot flush: a review. *Climacteric*. 2017;20(4):296-305.

234. Sturdee DW, Pines A, on behalf of the IMS Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011;14:302-20.

235. Suliga E, Koziel D, Ciesla E. [et al.]. Factors Associated with Adiposity, Lipid Profile Disorders and the Metabolic Syndrome Occurrence in Premenopausal and Postmenopausal Women. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0154511.

236. Sutton-Tyrrell K, Wildman R, Matthews K [et al.]. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation*. 2005;111:1242-9.

237. Svartberg J, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Vasomotor symptoms and mortality: the Rancho Bernardo Study. *Menopause*. 2009;16:888-91.

238. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, [et al.]. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378:804-14.

239. Szadowska-Szlachetka ZC, Stasiak E, Leziak A, Irzmańska-Hudziak A, Łuczyk M. [et al.]. Intensity of menopausal symptoms and quality of life in climacteric women. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2019 Dec;18(4):217-21. doi:10.5114/pm.2019.93113.

240. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R. [et al.]. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2010 Jun;39(2):419-46. doi:10.1016/j.ecl.2010.02.013.

241. Tamanna S, Geraci SA. Major sleep disorders among women: (women's health series). *Southern Medical Journal*. 2013 August;106(8):470-478.
242. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2011;21(8):891-6. doi:10.1089/thy.2009.0200.
243. Tang B.M., Eslick C.D., Nowson C. [et al.]. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older; a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:657-666.
244. Taylor SM, Kinney AM, Kline JK. Menopausal transition: predicting time to menopause for women 44 years or older from simple questions on menstrual variability. *Menopause*. 2004;11(1):40-8.
245. Teng Y, Tao Shao Li. Correlation between the modified Kupperman Index and the Menopause rating Scale in Chinese women. *Patient preferences and Adherence*. 2013:223.
246. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF [et al.]. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause* 2016;23:1067-74.
247. Thakare V, Yadav P, Dubey L. Effect of Vitamin D Supplementation in Systemic Hypertension in Tertiary Care Teaching Hospital, Navi-Mumbai. *IJPPR. Human*. 2017;9(4):71-9.
248. Thickett DR, Moromizato T, Litonjua AA. [et al.]. Association between prehospital vitamin D status and incident acute respiratory failure in critically ill patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open Resp Res*. 2015;2:e000074. doi:10.1136/bmjresp-2014-000074.
249. Thomas F, Renaud F, Benefice E [et al.]. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants. *Hum Biol*. 2001;73(2):271-90.
250. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E [et al.]. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause*. 2017;24:886-93.

251. Thurston RC, Johnson BD, Shufelt CL [et al.]. Menopausal symptoms and cardiovascular disease mortality in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Menopause*. 2017;24:126-32.
252. Thurston RC, Sutton-Tyrell K, Everson-Rose SA [et al.]. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease. Findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*. 2008;118:1234-40.
253. Toffol E, Kalleinen N, Haukka J. [et al.]. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause*. 2014;21(5):493-500.
254. Topliss DJ. Clinical Update in Aspects of the Management of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2016;31(4):493-9. doi:10.3803/EnM.2016.31.4.493.
255. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and Hypertension: Current Evidence and Future Directions. *Hypertension*. 2010 Nov; 56(5):774-9. doi:10.1161/hypertensionaha.109.140160.
256. van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet*. 2006 Feb18;367(9510):550-551. doi:10.1016/S0140-6736(06)68198-1.
257. Veloudi P, Jones G, Sharman JE. Effectiveness of Vitamin D Supplementation for Cardiovascular Health Outcomes. *Pulse*. 2016;4:193-207. doi:10.1159/000452742.
258. Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J. [et al.]. Is plasma 25(OH) D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population? *Endocrine*. 2010 Oct;38(2):235-42. doi:10.1007/s12020-010-9379-4.
259. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – A randomized, placebo-controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2010 Feb;103(4):549-55. doi:10.1017/S0007114509992017.

260. Wallace E, Guthrie B, Lewi C, Fahey T, Smith S. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ*. 2015;350:h176. doi: 10.1136/bmj.h176.
261. Wallace WHB, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS ONE*. 2010;5(1):e8772.
262. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL. [et al.]. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11. doi:10.1161/circulationaha.107.706127.
263. Ware, John E., Susan D. Keller, Mark Kosinski. SF-12: How to score the SF-12 physical and mental health summary scales. Health Institute, New England Medical Center, 1995.
264. Wei ZN, Kuang JG. Vitamin D deficiency in relation to the poor functional outcomes in nondiabetic patients with ischemic stroke. *Biosci Rep*. 2018 Mar 5;38(2):BSR20171509. doi:10.1042/BSR20171509.
265. Wen H, Baker JF. Vitamin D, immunoregulation and rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2011 Mar;17(2):102-7. doi:10.1097/RHU.0b013e31820edd18.
266. Wilson PW, Meigs JB. Cardiometabolic risk: a Framingham perspective. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2008;32(2):17-20. doi:10.1038/ijo.2008.30.
267. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M. [et al.]. The effect of different doses of vitamin D3 on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2010 Oct;53(10):2112-9. doi:10.1007/s00125-010-1838-1.
268. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT. [et al.]. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2011 Dec5;347(1-2):106-20. doi:10.1016/j.mce.2011.08.016.
269. Wolpe Simas LA, Bianchet Zanatta LC, Moreira CA. [et al.]. Body composition and nutritional and metabolic parameters in postmenopausal women sufficient, insufficient and deficient in vitamin D. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63/3:265-71. doi:10.20945/2359-3997000000121.

270. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res.* 2014 May29;7:69-87. doi:10.2147/JIR.S63898.
271. Zhang M, Holman CD, Price SD. [et al.]. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ.* 2009 Jan7;338:a2752. doi:10.1136/bmj.a2752.
272. Ziaei S, Mohseni H. Correlation between Hormonal Statuses and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women. *J Family & Reproductive Health.* 2013;7(2):63-66.
273. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res.* 2016 Mar24;21:14. doi:10.1186/s40001-016-0208-y.

ДОДАТКИ**ДОДАТОК А****СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 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 із 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.

ДОДАТОК Б

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) (*тези «Дефіцит вітаміну D як кофактор патології перименопаузального періоду»*);

– 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) (*доповідь «Оцінка ефективності застосування вітаміну D у жінок з екстрагенітальною патологією та перименопаузальними розладами»*);

– науково-практичній конференції «Репродуктивне здоров'я жінки в реаліях сучасного світу» (Львів, 4-6 квітня 2017); (тези, доповідь *«Особливості D-статусу жінок перименопаузального віку, мешканок Львівської області»*);

– Всеукраїнській науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 1-2 березня 2018); (*доповідь «Особливості корекції перименопаузальних порушень у жінок з екстрагенітальною патологією»*);

– 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 Грищенко В.І.) (Київ, 20-21 вересня 2018) (*доповідь «Коморбідні стани і гінекологічна патологія»*);

– розширеному міжкафедральному засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, травень 2021).