

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

СОКОЛ Інна Вікторівна

УДК 618.173-092-036

ДИСЕРТАЦІЯ

**Нові аспекти патогенезу і оцінки ефективності лікування жінок з
клімактеричним синдромом у перименопаузі**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я» Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Сокол І.В.

Науковий керівник – Говсеєв Дмитро Олександрович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Сокол І.В. Нові аспекти патогенезу і оцінки ефективності лікування жінок з клімактеричним синдромом у перименопаузі.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2023.

Зміст анотації

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей перебігу перименопаузи у жінок з клімактеричним синдромом для підвищення ефективності діагностики та лікування на основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Третину свого життя жінка перебуває в менопаузі. Перименопауза є перехідним періодом життя жінки з великим коливанням статевих гормонів. Відомі методи діагностики складаються з комплексу інструментальних та лабораторних методів досліджень, також важливим є обстеження імунологічних маркерів. Тому, впровадження нових методик діагностики допомогло б в диференційному підході до лікування клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі.

Метою даної роботи є підвищення ефективності діагностики і лікування клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі на основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження:

1. Вивчити частоту та особливості клінічного перебігу клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі.

2. Встановити основні чинники клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі.
3. Визначити основні особливості діагностики клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі.
4. Аналізувати та надати оцінку рівня анти-HSP60 антитіл в період лікування клімактеричного синдрому.
5. Удосконалити та оцінити ефективність диференційного підходу та розробити алгоритм щодо тактики ведення жінок в перименопаузі на фоні різних варіантів перебігу клімактеричного синдрому.

Відповідно до мети дослідження та для вирішення поставлених завдань, робота виконувалась в 4 етапи. Перший етап передбачав проведення проспективного дослідження анамнестичних та клініко-лабораторних даних 158 пацієток з клімактеричним синдромом в перименопаузі, які проходили обстеження та лікування.

Для визначення ефективності лікування клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі було задіяно 158 пацієток. Всі пацієтки були розподілені на 2 групи:

– 1 група (основна група) склала 80 пацієток (середній вік – 50 років), які погодились на лікування та отримували його за стандартною схемою (комбіноване лікування у циклічному режимі (естрогени (17 β -естрадіол) + гестагени (дидрогестерон));

– 2 група (група порівняння) склала 78 жінок (середній вік – 50,5 років), які відмовились від лікування за наявності естроген-дефіцитного стану.

На другому етапі дослідження було проведено відбір для проведення лікування пацієток, що включав: аналіз клініко–анамнестичної характеристики та аналіз лабораторних і інструментальних досліджень.

Відповідно мети та поставлених задач пацієток долучали згідно критеріїв включення/виключення.

Критерії включення до дослідження: жінки у яких, з'явилися перші клімактеричні симптоми (зміна менструального циклу, симптоми естроген-дефіцитного стану) до двох років після останньої, самостійної менструації та вік від 45 до 53 років.

Критерії виключення з дослідження: пацієнтки, що мали екстрагенітальну патологію (захворювань серцево-судинної системи, порушень згортання крові, вірусних гепатитів, неврологічних порушень, онкологічних захворювань, тощо).

Також жінки в групах не відрізнялись по характеру роботи, професійним шкідливостям, способом життя та жодна пацієнтка не мала протипоказань до запропонованої гормональної терапії.

На третьому етапі дослідження пацієнткам проводилось опитування згідно анкети здоров'я менопаузи (NAMS Menopause Health Questionnaire) (додаток 1) для виявлення клімактеричних порушень та встановлення їх ступеню тяжкості і особливостей клінічного перебігу. Отримані дані з опитувальника проаналізовані, що враховують анамнез хвороби та життя, сімейний анамнез, гінекологічно-акушерсько-сексуальний анамнез та клінічні прояви клімактеричних порушень з оцінкою ступеня вираженості. Проаналізовано лабораторні, імунологічні та інструментальні дані досліджень та факт наявного чи відсутнього лікування з метою визначення факторів впливу на КС.

На четвертому етапі дослідження розроблено алгоритм, який дозволяє визначити групу жінок, що мають загрозу виникнення клімактеричного синдрому для проведення адекватного лікування на підставі вивчення клініко-анамнестичних критеріїв, вивчення рівнів антитіл (IgG) до білків теплового шоку та гормонального профілю. Виконано впровадження результатів дослідження в клінічну практику.

Використовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, імунологічні, інструментальні, цитологічні, анкетування, математично-статистичні.

Дизайн проведеного дослідження було схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Проведене дослідження не містило підвищеного ризику для суб'єктів дослідження і виконувалось з урахуванням дійсних біоетичних правил та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів, протокол №126 від 13.11.2019 року.

Проспективне дослідження включало 158 жінок у віці від 45 до 53 років, з яких 80 пацієнок увійшло до 1-ої основної групи (середній вік 50 років). До 2-ої групи порівняння увійшло 78 пацієнок (середній вік 50,5 років). В результаті проведеного проспективного дослідження був проведений аналіз факторів ризику для встановлення їх значимості на успішність лікування. Також проведено дослідження впливу на прояви клімактеричного синдрому ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroEl в залежності від наявності або відсутності лікування.

Наукова новизна одержаних результатів

Вивчено акушерсько-гінекологічно-сексуальний анамнез у жінок з клімактеричним синдромом в перименопаузі, виявлено фактори ризику та встановлено їх значимість, щодо впливу на успішність лікування клімактеричного синдрому.

Вивчено загально-клінічні, ендокринологічні, інструментальні та імунологічні маркери у жінок з клімактеричним синдромом в перименопаузі, яким проводилось чи не проводилось лікування.

Вивчення результатів досліджень маркерів клітинного стресу (рівнів антитіл до Hsp60 та GroEl) дозволило визначити показання до включення даної методики в комплексне дослідження пацієнок для диференційного підходу до лікування клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі.

Вперше вивчено та проведено порівняльну та диференційно-діагностичну оцінку для підвищення ефективності діагностики та лікування на

основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Встановлено, що виходячи із рівня білка теплового шоку можна провести ефективне лікування та корекцію шляхом підбору відновлюючих схем, а в комплексі провести диференційну діагностику з симптомами клімактерію та інших соматичних захворювань.

Практичне значення одержаних результатів

Практична значимість дисертаційної роботи полягає в тому, що в результаті проведених досліджень ефективність запропонованого методу діагностики забезпечить контроль успішності лікування та методу лікування враховуючи високу кореляцію між лабораторними і клінічними даними.

Запропонований метод діагностики дозволяє провести ефективне патогенетично обґрунтоване лікування та корекцію проявів клімактеричного синдрому шляхом підбору відновлюючих схем виходячи із рівня антитіл до білка теплового шоку.

Комплексне використання факторів, а саме рівня АМГ та рівня антитіл до бактеріального гомолога GroE1, надасть можливість провести раціональне і максимально ефективне лікування клімактеричного синдрому у період перименопаузи.

Використовувати для диференційного підходу до лікування клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі запропонований метод діагностики, а саме вимірювання рівнів антитіл до людського білку теплового шоку HSP60 та його бактеріального гомолога GroE1.

ВИСНОВКИ

1. Проблема клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі на сьогодні є актуальною, адже дуже часто зустрічається та має значний негативний вплив на якість життя жінки. В результаті проведеного дослідження встановлено, що частота та особливості клінічного перебігу клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі співпадає зі світовими результатами. А саме 46-55 років, що є перименопаузальним клімактеричним періодом, який зумовлений поступовим згасанням функції яєчників.

2. При аналізі даних отриманих в ході дослідження встановлено, що частота клімактеричного синдрому більша у жінок, що в анамнезі мають з антропометричних показників - підвищений індекс маси тіла, а саме у 1-й групі 21,8 (17,9–25,9), а у 2-й групі 25,4 (21,8–28,0), ($p < 0,001$); з даних акушерсько-гінекологічного анамнезу - більший паритет пологів, що в основній групі склала 2 (1-2) пологів, а у групі порівняння 1 (1-3) пологи, ($p = 0,024$) та час відсутності менструації, що склала у 1-ї групи 5 місяців (4-7 місяців), а у пацієток 2-ї групи 6 місяців (5-9 місяців), ($p = 0,033$); з психосоматичного стану - наявність суїцидальних думок, що склала 1 (1,3%) пацієнтка основної групи та 8 (10,0%) пацієток групи порівняння, ($p = 0,034$); із загального анамнезу - підвищення артеріального тиску, так в 1-й групі це 3 (3,8%) пацієнтки та 24 (30%) пацієнтки 2-ї групи, ($p < 0,001$); із сексуального анамнезу - перенесені інфекції - це в основній групі 20 (25,6%) пацієток та 5 (6,2%) пацієток у групі порівняння, ($p = 0,001$). Інші чинники не мають суттєвого впливу, а отже отримані дані є репрезентативними для дослідження клінічної значущості покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів.

3. Вивчаючи особливості діагностики клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі встановлено, що фактори, а саме ендокринні та імунологічні, як монофактори не мають впливу. В ході дослідження за оцінкою стану ендокринної системи впливу лікування на вазомоторні та загальнофізичні прояви клімактеричного синдрому було виявлено, що немає

інформативного показника, впливу лікування на психопатологічні прояви клімактеричного синдрому є АМГ, ВШ=0,14 (95% ДІ 0,04–0,51) та при впливі лікування на уrogenітальні та сексуальні прояви клімактеричного синдрому також є АМГ, ВШ=3,81 (95% ДІ 1,13–12,8). Таким чином для прогнозування ефективності лікування жінок під час перименопаузи проявів клімактеричного синдрому з ендокринних факторів є АМГ, рівень якого корелює і з клінічними проявами, і з тяжкістю перебігу.

4. Рівень антитіл (IgG) до людського білку теплового шоку (HSP60) демонструє, що є не тільки проявом клінічного стресу організму, а й може корелювати між тяжкістю перебігу клімактеричного синдрому, рівнем АМГ та рівнем бактеріального гомолога (GroEl). При дослідженні імунологічних маркерів впливу лікування на вазомоторні прояви клімактеричного синдрому є рівень антитіл до GroEl, ВШ=0,994 (95% ДІ 0,987-1,000), впливу лікування на психопатологічні прояви клімактеричного синдрому також є рівень антитіл до GroEl, ВШ=0,989 (95% ДІ 0,984–0,996), впливу лікування на загальнофізичні, уrogenітальні та сексуальні прояви клімактеричного синдрому немає інформативного показника. Отже, за ходом лікування клімактеричного синдрому можна слідкувати за правильністю підбору лікування виходячи з рівня антитіл до GroEl.

5. Характерним для жінок в перименопаузі є підвищення рівнів гонадотропних гормонів (ФСГ та ЛГ) та суттєве зниження рівня АМГ. Всі ці гормональні зміни поглиблюються при різних клінічних проявах клімактеричного синдрому. Отже, в комплекс обстежень жінок, окрім визначення рівня ФСГ та ЛГ і шкал оцінки клімактерію, обов'язково ввести визначення рівня АМГ та білків теплового шоку, а саме рівня антитіл до GroEl. Адже в комплексі вони складають модель клінічної картини важкості клімактерію, що може бути індивідуальним підбором схем лікування виходячи з вихідного рівня та визначення рівня по ходу лікування жінки.

6. Надання пріоритетності поєднаному комплексному обстеженню жінок з клімактеричним синдромом в перименопаузі з використанням патогенетично

обґрунтованими схемами лікування клімактерію, з усуненнями порушень та досягненням стійкого терапевтичного ефекту, дасть можливість покращити стан пацієнок для діагностики та контролю ефективності лікування і створить основу для жінкоорієнтованої допомоги в системі охорони здоров'я для України.

Ключові слова: клімактерій, перименопауза, клімактеричний синдром, замісна гормональна терапія, HSP60, GroEl.

SUMMARY

Sokol I.V. New aspects of pathogenesis and evaluation of the effectiveness of treatment of women with climacteric syndrome in perimenopause.

The dissertation on competition of a scientific degree of the Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the speciality 222 "Medicine", - Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2023.

Annotation content

The dissertation is devoted to the study of the features of the course of perimenopause in women with climacteric syndrome in order to increase the efficiency of diagnosis and treatment based on the improvement and implementation of the algorithm of diagnostic and therapeutic and preventive measures.

A woman spends a third of her life in menopause. Perimenopause is a transitional period of a woman's life with a large fluctuation of sex hormones. Known diagnostic methods consist of a complex of instrumental and laboratory research methods, and the examination of immunological markers is also important. Therefore, the introduction of new diagnostic methods would help in a differential approach to the treatment of climacteric syndrome in perimenopausal women.

The purpose of this work is to increase the effectiveness of diagnosis and treatment of climacteric syndrome in women in perimenopause based on the improvement and implementation of the algorithm of diagnostic and therapeutic and preventive measures.

Objectives of the study:

1. To study the frequency and features of the clinical course of climacteric syndrome in perimenopausal women.
2. To establish the main factors of climacteric syndrome in women in perimenopause.
3. To determine the main features of the diagnosis of climacteric syndrome in women in perimenopause.

4. Analyze and provide an estimate of the level of anti-HSP60 antibodies during the treatment of climacteric syndrome.
5. To improve and evaluate the effectiveness of the differential approach and to develop an algorithm regarding the management tactics of women in perimenopause against the background of various variants of the course of the climacteric syndrome.

Following the purpose of the study and to solve the tasks, the work was performed in 4 stages. At the first stage, involved conducting a prospective study of the anamnestic and clinical laboratory data of 158 patients with climacteric syndrome in perimenopause who underwent examination and treatment.

To determine the effectiveness of treatment of climacteric syndrome in perimenopausal women, 158 patients were involved. All patients were divided into 2 groups:

- 1-st group (main group) consisted of 80 patients (average age – 50 years), who agreed to treatment and received it according to the standard scheme (combined treatment in cyclic mode (estrogens (17 β -estradiol) + progestogens (dydrogesterone));
- group 2 (comparison group) consisted of 78 women (average age - 50.5 years) who refused treatment due to estrogen deficiency.

At the second stage of the study, the selection for the treatment of patients was carried out, which included: analysis of clinical and anamnestic characteristics and analysis of laboratory and instrumental studies.

According to the goals and objectives, patients were included according to the inclusion/exclusion criteria.

Criteria for inclusion in the study: women who had the first climacteric symptoms (menstrual cycle change, symptoms of estrogen deficiency) up to two years after the last, independent menstruation and age from 45 to 53 years.

Exclusion criteria from the study: patients with extragenital pathology (diseases of the cardiovascular system, blood coagulation disorders, viral hepatitis, neurological disorders, oncological diseases, etc.).

Also, the women in the groups did not differ in the nature of work, occupational hazards, and lifestyle, and no patient had contraindications to the proposed hormonal therapy.

At the third stage of the study, the patients were surveyed according to the NAMS Menopause Health Questionnaire (Appendix 1) to identify menopausal disorders and establish their degree of severity and features of the clinical course. The data obtained from the questionnaire were analyzed, taking into account medical and life anamnesis, family anamnesis, gynecological-obstetrical-sexual anamnesis and clinical manifestations of climacteric disorders with an assessment of the severity. Laboratory, immunological and instrumental research data and the fact of the presence or absence of treatment were analyzed in order to determine the factors affecting climacteric syndrome.

At the fourth stage of the study, an algorithm was developed that allows to identify a group of women who are at risk of menopausal syndrome for adequate treatment based on the study of clinical and anamnestic criteria, the study of the levels of antibodies (IgG) to heat shock proteins and the hormonal profile. Implementation of research results into clinical practice has been carried out.

The following research methods were used: general clinical, laboratory, immunological, instrumental, cytological, questionnaire, mathematical and statistical.

The design of the conducted study was approved by the commission on bioethical expertise and ethics of scientific research at the National Medical University named after O.O. Bogomolets. The conducted research did not contain an increased risk for the research subjects and was carried out taking into account valid

bioethical rules and scientific standards for conducting clinical research involving patients, protocol No. 126 dated 11/13/2019.

The prospective study included 158 women aged 45 to 53 years, of which 80 patients were included in the 1st main group (average age 50 years). The 2nd comparison group included 78 patients (average age 50.5 years). As a result of the conducted prospective study, an analysis of risk factors was carried out to establish their significance for the success of treatment. A study of the influence of endocrine factors on the manifestations of the climacteric syndrome and the role of the level of antibodies to HSP60 and GroEl depending on the presence or absence of treatment was also conducted.

The scientific novelty of the obtained results.

The obstetric-gynecological-sexual anamnesis of women with climacteric syndrome in perimenopause was studied, risk factors were identified and their significance was determined in terms of the influence on the success of treatment of climacteric syndrome.

General clinical, endocrinological, instrumental and immunological markers were studied in women with climacteric syndrome in perimenopause who were or were not treated.

Studying the results of research on markers of cellular stress (antibody levels to Hsp60 and GroEl) made it possible to determine the indications for the inclusion of this technique in a comprehensive study of patients for a differential approach to the treatment of climacteric syndrome in perimenopausal women.

For the first time, comparative and differential-diagnostic assessment was studied and carried out to increase the efficiency of diagnosis and treatment based on the improvement and implementation of the algorithm of diagnostic and therapeutic and preventive measures.

It was established that based on the protein level of heat shock, it is possible to carry out effective treatment and correction by selecting restorative schemes, and

in the complex to carry out differential diagnosis with symptoms of menopause and other somatic diseases.

The practical significance of the results obtained.

The practical significance of the dissertation work is that as a result of the conducted research, the effectiveness of the proposed diagnostic method will ensure the control of the success of the treatment and the treatment method, taking into account the high correlation between laboratory and clinical data.

The proposed diagnostic method allows effective pathogenetically based treatment and correction of climacteric syndrome manifestations by selecting restorative schemes based on the level of antibodies to the heat shock protein.

The complex use of factors, namely the level of antimullerian hormone and the level of antibodies to the bacterial homologue GroEl, will provide an opportunity to carry out rational and maximally effective treatment of climacteric syndrome in the period of perimenopause.

To use the proposed diagnostic method for a differential approach to the treatment of climacteric syndrome in perimenopausal women, namely, measuring the levels of antibodies to the human heat shock protein HSP60 and its bacterial homologue GroEl.

CONCLUSIONS

1. The problem of climacteric syndrome in women in perimenopause is relevant today, because it occurs very often and has a significant negative impact on a woman's quality of life. As a result of the conducted research, it was established that the frequency and features of the clinical course of the climacteric syndrome in perimenopausal women coincide with the global results. Namely, 46-55 years, which is the perimenopausal climacteric period, which is caused by the gradual fading of ovarian function.

2. When analyzing the data obtained during the study, it was established that the frequency of climacteric syndrome is higher in women who have a history of anthropometric indicators - an increased body mass index, namely in the 1st group 21.8 (17.9–25.9), and in the 2nd group 25.4 (21.8–28.0), ($p < 0.001$); from the obstetric and gynecological anamnesis - greater parity of births, which in the main group was 2 (1-2) births, and in the comparison group 1 (1-3) births, ($p = 0.024$) and the period of absence of menstruation, which was 15 months (4-7 months) in the 2nd group, and 6 months (5-9 months) in the patients of the 2nd group ($p = 0.033$); from the psychosomatic condition - the presence of suicidal thoughts, which was 1 (1.3%) patient of the main group and 8 (10.0%) patients of the comparison group, ($p = 0.034$); from the general anamnesis - increased blood pressure, so in the 1st group it is 3 (3.8%) patients and 24 (30%) patients of the 2nd group, ($p < 0.001$); from sexual anamnesis - transferred infections - this is in the main group of 20 (25.6%) patients and 5 (6.2%) patients in the comparison group, ($p = 0.001$). Other factors do not have a significant impact, and therefore the obtained data are representative for the study of the clinical significance of a step-by-step, pathogenetically-based algorithm of treatment and diagnostic measures.

3. Studying the peculiarities of diagnosis of climacteric syndrome in women in perimenopause, it was established that factors, namely endocrine and immunological, as monofactors have no influence. In the course of the study, assessing the state of the endocrine system, the effect of treatment on the vasomotor

and general physical manifestations of the climacteric syndrome, it was found that there is no informative indicator, the effect of treatment on the psychopathological manifestations of the climacteric syndrome is antimullerian hormone, $VS = 0.14$ (95% CI 0.04–0, 51) and with the effect of treatment on urogenital and sexual manifestations of the climacteric syndrome, there is also antimullerian hormone, $VS=3.81$ (95% CI 1.13–12.8). Thus, for predicting the effectiveness of the treatment of women during perimenopause of the manifestations of the climacteric syndrome, one of the endocrine factors is antimullerian hormone, the level of which correlates with both the clinical manifestations and the severity of the course.

4. The level of antibodies (IgG) to the human heat shock protein (HSP60) shows that it is not only a manifestation of clinical stress of the organism, but also can be correlated between the severity of the course of the climacteric syndrome, the level of antimullerian hormone and the level of the bacterial homologue (GroEl). In the study of immunological markers of the effect of treatment on the vasomotor manifestations of the climacteric syndrome, there is a level of anti-GroEl antibodies, $VS = 0.994$ (95% CI 0.987-1.000), the effect of treatment on the psychopathological manifestations of the climacteric syndrome is also a level of anti-GroEl antibodies, $VS = 0.989$ (95% CI 0.984–0.996), there is no informative indicator of the effect of treatment on general physical, urogenital, and sexual manifestations of the climacteric syndrome. Therefore, the course of treatment of climacteric syndrome can be followed by the correct selection of treatment based on the level of anti-GroEl antibodies.

5. Characteristic for women in perimenopause is an increase in the levels of gonadotropic hormones (follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone) and a significant decrease in the level of antimullerian hormone. All these hormonal changes deepen with various clinical manifestations of the climacteric syndrome. Therefore, in addition to determination of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels and menopause assessment scales, determination of the level of antimullerian hormone and heat shock proteins, namely the level of

antibodies to GroEl, must be included in the complex of women's examinations. After all, in the complex they form a model of the clinical picture of the severity of menopause, which can be an individual selection of treatment regimens based on the initial level and determination of the level during the course of the woman's treatment.

6. Giving priority to a combined comprehensive examination of women with climacteric syndrome in perimenopause using pathogenetically justified climacteric treatment schemes, with the elimination of violations and the achievement of a sustainable therapeutic effect, will provide an opportunity to improve the condition of patients for diagnosis and control the effectiveness of treatment and will create a basis for women-oriented care in the health care system health for Ukraine.

Key words: menopause, perimenopause, climacteric syndrome, hormone replacement therapy, HSP60, GroEl.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Сокол ІВ, Говсєєв ДО, Макаренко МВ, Чермак П. Оптимізація лікування жінок з клімактеричним синдромом у перименопаузі з використанням рівню антитіл до HSP60. Медичні науки: історія, сучасність, майбутнє, досвід ЄС: тези в збірнику до міжнародної науково-практичної конференції, 27–28 вересня 2019 року, м. Влоцлавек, Республіка Польща; 2019:61-64.
2. Sokol IV, Govsieiev DO, Mahmood Ahmad, Venckivska IB, Ginzburg VG, Berestoviy VO, Berestoviy OO. The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). Медичні перспективи. 2021;26(1):54-62 (Web of Science)
3. Sokol IV, Govsieiev DO, Martych AM, Berestoviy VO, Martynova LI, Gromova OL. The role of endocrine factors and heat shock proteins (HSP60 and GROEL) in predicting the effectiveness of treatment of climacteric syndrome. World of Medicine and Biology. 2022;3(81):178-182 (Web of Science)
4. Сокол І.В., Говсєєв Д.О. Роль білків теплового шоку в прогнозуванні перебігу клімактеричного синдрому. Здоров'я жінки. 2022;4(161):43-48.
5. Сокол І.В., Говсєєв Д.О. Роль ендокринних факторів та маркерів клітинного стресу у прогнозуванні ефективності лікування клімактеричного синдрому в період перименопаузи. Здоров'я жінки. 2023;5(162):17-21.

ЗМІСТ

| | |
|---|-----------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 21 |
| ВСТУП | 23 |
| РОЗДІЛ 1. ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ ЖІНКИ В ПЕРІОД КЛІМАКТЕРІЮ, СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (огляд літератури) | 29 |
| 1.1 Визначення та класифікація клімактерію | 29 |
| 1.2 Епідеміологія клімактерію | 32 |
| 1.3 Основи фізіології клімактерію | 33 |
| 1.4 Ендокринологія клімактерію | 34 |
| 1.5 Клімактеричні прояви у менопаузальних жінок | 36 |
| 1.6 Підходи до діагностики жінок у клімактерії..... | 42 |
| 1.7 Підходи до лікування жінок у клімактерії | 44 |
| 1.8 Профілактика настання клімаксу | 48 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 50 |
| 2.1 Методологічний підхід, дизайн та об’єм дослідження | 50 |
| 2.2. Методи обстеження пацієнток | 55 |
| 2.3 Лікування пацієнток | 57 |
| 2.4 Методи статистичної обробки..... | 58 |
| РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ЗА ДАНИМИ АНТОПОМЕТРІЇ, АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНО- СЕКСУАЛЬНОГО АНАМНЕЗУ, ШКІДЛИВИХ ЗВИЧОК ТА ЗАГАЛЬНОГО АНАМНЕЗУ | 59 |
| РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НА СИМПТОМАТИКУ ЕНДОКРИННИХ ФАКТОРІВ ТА РОЛІ РІВНЯ АНТИТІЛ ДО HSP60 ТА | |

| | |
|--|-----|
| GROEL В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ ЛІКУВАННЯ | 69 |
| 4.1 Дослідження впливу на вазомоторні прояви ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroE1 в залежності від наявності або відсутності лікування | 71 |
| 4.2 Дослідження впливу на психопатологічні прояви ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroE1 в залежності від наявності або відсутності лікування | 77 |
| 4.3 Дослідження впливу на загальнофізичні прояви ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroE1 в залежності від наявності або відсутності лікування | 83 |
| 4.4 Дослідження впливу на урогенітальні та сексуальні прояви ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroE1 в залежності від наявності або відсутності лікування | 88 |
| РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 95 |
| ВИСНОВКИ | 103 |
| Практичні рекомендації | 106 |
| Список використаних джерел..... | 109 |
| ДОДАТКИ | 132 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АМГ – антимюлерів гормон

АСТ - аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

ВООЗ- всесвітня організація охорони здоров'я

ВР – відношення ризику

ВШ – відношення шансів

ГАМК - гама-аміно-масляна кислота

ДІ – довірчий інтервал

ЗГТ – замісна гормональна терапія

Ер – еритроцити

Е2 - естрадіол

ІВЗ - індексу вагінального здоров'я

ІМТ – індекс маси тіла

ІФР-I - інсуліноподібний фактор росту I

КПТ - Когнітивно-поведінкова терапія

КС – клімактеричний синдром

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

MHB - міжнародне нормалізоване відношення

ОМТ – органи малого тазу

ТТГ – тиреотропний гормон

Тр – тромбоцити

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

GroE1 - білок-шаперонін родини молекулярних шаперонів

Нб – гемоглобін

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

HSP – heat shock protein

MRS - Menopause Rating Scale

SWAN - Study of Women's Health Across the Nation

STRAW - Stages of Reproductive Aging Workshop

ВСТУП

Актуальність теми

Проблема клімактерію вже протягом багатьох десятиліть актуальна не лише для гінекологів, але і для лікарів інших спеціальностей [165]. Клімактеричний синдром є симптомокомплексом, що характеризує несприятливу адаптацію організму жінки до фізіологічного або оперативного вимкнення функції яєчників [30]. Клімактеричний синдром характеризується вегето-судинними, нервово-психічними і обмінно-трофічними симптомами. Тому клімактеричний синдром частіше проявляється в перименопаузі, бо саме цей період пов'язують зі зміною гормонального фону жінки, а саме – з коливанням, а згодом і стійким зниженням рівня естрогенів. Враховуючи ці дані найбільш патогенетично обґрунтованим методом лікування, яке спрямоване на ключові механізми формування клімактеричних ускладнень є замісна гормональна терапія, яка застосовується у всьому світі [166].

Сучасні методи діагностики клімактеричного синдрому складаються з комплексу інструментальних та лабораторних методів досліджень, які визначають морфологію, гормональний та імунобіохімічний рівні, що корелюють з важкістю перебігу патологічного клімактерію. Визначення імунних маркерів клітинного гомеостазу також є одним з перспективних напрямків у визначенні патологічного перебігу фізіологічних процесів. Існує багато запально-імунних маркерів, які відіграють важливу прогностичну роль в сучасній медицині, особливо в пери-та постменопаузі. Зокрема один з маркерів аутоімунного процесу є білок теплового шоку (HSP60), який є найбільш вивченим за рахунок його присутності як у внутрішньо- так і у позаклітинному просторі. Виробництво білків теплового шоку супроводжується раптовим підвищенням внутрішньоклітинної температури та будь-яким іншим типом клітинного стресу. В свою чергу наявність

природного HSP60 людини на поверхні клітини або тканини може призвести до аутоімунної реакції. Особливо цікавою проблемою є можливий вплив постменопаузальної недостатності продукції статевих гормонів і замісної терапії на стан відповіді імунокомпетентних клітин [74]. Тому вивчення змін рівнів антитіл до HSP60 може стати надійним маркером, як перебігу так і компенсації порушень нервово-вегетативного стану у перименопаузі.

Вищезазначене диктує необхідність глибокого та всебічного вивчення представленої проблеми.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна наукова робота в рамках комплексної державної теми «Перинатально–материнські аспекти в акушерській практиці та актуальні питання імунології жіночого здоров'я» (№ держреєстрації 0119U100601) виконана на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Мета дослідження - підвищення ефективності діагностики і лікування клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі на основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження:

1. Вивчити частоту та особливості клінічного перебігу клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі.
2. Встановити основні чинники клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі.
3. Визначити основні особливості діагностики клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі.
4. Аналізувати та надати оцінку рівня анти-Hsp60 антитіл в період лікування клімактеричного синдрому.

5. Удосконалити та оцінити ефективність диференційного підходу та розробити алгоритм щодо тактики ведення жінок в перименопаузі на фоні різних варіантів перебігу клімактеричного синдрому.

Об'єкти дослідження – жінки з клімактеричним синдромом в перименопаузі, які погодились чи відмовились від лікування. Предмет дослідження – клінічний перебіг, лабораторні, імунологічні особливості перебігу клімактеричного синдрому в перименопаузі.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні методи дослідження: анкетування, аналіз скарг, збір анамнезу, об'єктивне обстеження, визначення антропометричних показників, клінічні, імунологічні, цитологічні, ендокринологічні, інструментальні.

2. Спеціальні методи дослідження: проведення твердофазного імуноферментного аналізу вмісту антитіл (IgG) до білків теплового шоку (Hsp60) та їх бактеріального гомолога GroEl. Проведено математично-статистичний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів

Вивчено акушерсько-гінекологічно-сексуальний анамнез у жінок з клімактеричним синдромом в перименопаузі, виявлено фактори ризику та встановлено їх значимість, щодо впливу на успішність лікування клімактеричного синдрому.

Вивчено загально-клінічні, ендокринологічні, інструментальні та імунологічні маркери у жінок з клімактеричним синдромом в перименопаузі, яким проводилось чи не проводилось лікування.

Вивчення результатів досліджень маркерів клітинного стресу (рівнів антитіл до Hsp60 та GroEl) дозволило визначити показання до включення даної методики в комплексне дослідження пацієток для диференційного підходу до лікування клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі.

Вперше вивчено та проведено порівняльну та диференційно-діагностичну оцінку для підвищення ефективності діагностики та лікування на

основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Встановлено, що виходячи із рівня білка теплового шоку можна провести ефективне лікування та корекцію шляхом підбору відновлюючих схем, а в комплексі провести диференційну діагностику з симптомами клімактерію та інших соматичних захворювань.

Практичне значення одержаних результатів

Практична значимість дисертаційної роботи полягає в тому, що в результаті проведених досліджень ефективність запропонованого методу діагностики забезпечить контроль успішності лікування та методу лікування враховуючи високу кореляцію між лабораторними і клінічними даними.

Запропонований метод діагностики дозволяє провести ефективне патогенетично обґрунтоване лікування та корекцію проявів клімактеричного синдрому шляхом підбору відновлюючих схем виходячи із рівня антитіл до білка теплового шоку.

Комплексне використання факторів, а саме рівня АМГ та рівня антитіл до бактеріального гомолога GroE1, надасть можливість провести раціональне і максимально ефективне лікування клімактеричного синдрому у період перименопаузи.

Використовувати для диференційного підходу до лікування клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі запропонований метод діагностики, а саме вимірювання рівнів антитіл до людського білку теплового шоку HSP60 та його бактеріального гомолога GroE1.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом сумісно з науковим керівником було обрано тему дисертаційного дослідження, розроблено та складено план на основну стратегію виконання роботи. Дисертантом визначено актуальність, мету, завдання та розроблено дизайн дослідження. Автором особисто опрацьовано наукову літературу за темою дисертації та написано її огляд. Автором особисто проведено формування груп обстеження пацієнток. Дисертантом

виконано клініко-параклінічне дослідження хворих з використанням анкетування. Автором особисто проведено обстеження з отриманням матеріалу для дослідження, заплановані клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження. На основі отриманих результатів проведено підбір лікування. Автором самостійно, із застосуванням сучасних комп'ютерних програм, проведено статистичну оцінку отриманих результатів, написано всі розділи дисертації та за участю наукового керівника, сформульовано висновки і практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в лікарську практику. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано наукові статті. Дисертант самостійно оформив дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено та засіданнях кафедри акушерства та гінекології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2020, 2021).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 5 наукових праць, з яких 2 англomовні статті у періодичному науковому виданні іншої держави, 2 статті опубліковано у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України та 1 тези в збірнику до міжнародної науково-практичної конференції в Польщі.

Обсяг і структура дисертації

Дисертація викладена на 145 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів і методів дослідження, 2 розділи власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 12

таблицями та 7 рисунками. Список літератури містить 169 джерел, який займає 23 сторінки. Додатки займають 12 сторінок.

РОЗДІЛ 1.

ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ ЖІНКИ В ПЕРІОД КЛІМАКТЕРІЇ, СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

(огляд літератури)

1.1 Визначення та класифікація клімактерію

Економічно розвинуті країни на сьогодні стоять перед серйозною проблемою, як соціальною так і медичною, а саме зміною вікової піраміди [100]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 10% серед усієї популяції Землі складають жінки саме клімактеричного віку. Кожного року кількість жінок, що старші 50-ти років зростає. З одного боку це зростання пов'язане зі збільшенням тривалості життя, а з іншого з раннім настанням менопаузи.

Менопауза – це стійка відсутність менструацій внаслідок втрати фолікулярної функції яєчників [163]. Середній вік припинення менструації у жінок становить 51,5 років [5]. Причиною менопаузи є зниження гормонів яєчників [164]. Коли яєчники перестають працювати рівень естрогену падає, у жінки з'являються скарги, такі як зміна менструального циклу, вазомоторні, соматичні та психологічні скарги, порушення сну, статеві розлади, розлади сечостатевої системи, остеопороз та серцево-судинні захворювання.

Слово “клімакс” перекладається з грецької мови як сходи і показує період переходу з одного вікового періоду в наступний [101]. Робочою групою з вивчення етапів старіння репродуктивної системи жінок (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW) в 2001 р. була створена класифікація періодів життя жінки [43]. Критерії були запропоновані для висвітлення етапів функціонування репродуктивної системи жінок, з

підліткового віку до настання менопаузи, а згодом і до постменопаузи. Згідно них (STRAW, 2001 р.) життя дорослої жінки поділено на три періоди: репродуктивний період, перехідний період (перименопауза) та період пост менопаузи [21]. Перименопауза є перехідним періодом життя жінки від фертильного життя до менопаузи під дією великих змін статевих гормонів. Середня тривалість перименопаузи становить 5 років [21], а середній вік початку порушення менструального циклу становить 47,5 років [22]. Перименопаузальний перехід включає ряд фізіологічних змін, які викликають в основному, дискомфорт та впливають на якість життя жінки [160]. Під час перименопаузи цикли у жінки стають коротшими та поодинокими, або наявна відсутність менструації протягом 12 місяців після останньої менструації [6]. Перименопауза поділяється на ранню та пізню стадії. Рання стадія починається за кілька років до менопаузи і характеризується змінами менструального циклу (тривалість циклу 7 днів та більше), підвищенням рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), низькими рівнями антимюлерового гормону (АМГ) та інгібіну В. Пізня стадія починається приблизно за 1-3 роки до менопаузи і характеризується тривалістю циклу 60 днів і більше, високим рівнем ФСГ з низькими рівнями АМГ та інгібіну В і з частими вазомоторними симптомами [9]. Постменопауза – це період, що починається після 12 місяців від останньої менструації та триває до старості. Постменопауза класифікується також на ранню та пізню. Рання постменопауза це період від 2 років до менопаузи і через 3-6 років менопаузи, що характеризується аменореєю і наявністю частими вазомоторними симптомами з низькими рівнем АМГ та інгібіну В з варіюванням ФСГ від високого рівня до стабільного. Пізня постменопауза також характеризується урогенітальною атрофією.

Три періоди в межах критеріїв STRAW мають сім етапів, а центральною в системі визначення стадій є менопауза, яка була позначена як нульова точка – тобто умовна стадія 0 – менопауза. Останньому

менструальному циклу (від -5 до -1) передують п'ять етапів i (від $+1$ до $+2$) передують два періоди після нього. Репродуктивний інтервал охоплюють стадії від -5 до -3 , перехід до менопаузи охоплює стадії від -2 до -1 і стадії від $+1$ до $+2$ охоплює постменопаузу. Менопаузальний перехід (від -2 до -1) починається зі зміни тривалості менструального циклу, підвищення рівня ФСГ і закінчується останнім менструальним циклом. Рання постменопауза ($+1$) - це 5 років після останнього менструального циклу та додатково поділена на сегменти «а» та «b». Сегмент «а» - це перші 12 місяців після останнього менструального циклу, а сегмент «b» - це наступні 4 роки після останнього менструального циклу. Пізня постменопауза ($+2$) має різну тривалість, оскільки вона закінчується смертю жінки. Критерії STRAW визначають перименопаузу (від -2 до $+1a$) як таку, що закінчується через 12 місяців після останнього менструального циклу. Також було запропоновано терміни перименопауза та клімактеричний період зробити синонімами за значенням і використовувати для пацієнтів, а не для наукових робіт, відповідно до рекомендацій BOOZ [43].

В 2011 р. робоча група експертів STRAW (STRAW +10) переглянула всі критерії з урахуванням нових наукових досягнень і були більш точно визначені параметри менструального циклу в пізньому репродуктивному, ранньому та пізньому перехідних періодах.

Система визначення стадій STRAW + 10 запропонувала розділити пізню репродуктивну стадію (-3) на дві стадії ($-3b$). Зробили це, щоб розпізнавати найменші зміни в менструальному циклі, а також для зменшення циклу на стадії $-3a$ [44]. Нові рекомендації включали пропозиції, надані ReSTAGE Collaboration, запропонували використовувати як більш точні критерії менструального циклу для опису раннього (-2) і пізнього (-1) переходу до менопаузи [45]. Ранній менопаузальний перехід (-2) можна відрізнити від пізньої репродуктивної стадії ($-3a$) через підвищену тривалість менструального

циклу. Пізній менопаузальний перехід (– 1) відзначається інтервалом аменореї більше або рівним 60 дням, на додаток до підвищеного рівня ФСГ понад 25 МО/л. (44,46) Ранню постменопаузу (+ 1) додатково поділяли на три стадії (+ 1a, + 1b, + 1c), щоб враховувати постійне підвищення ФСГ і зниження рівня естрадіолу протягом 2 років після останнього менструального циклу, при цьому + 1a відповідає 12 місяцям після останнього менструального циклу, тобто кінець перименопаузи та + 1b відноситься до року при стабільно високому рівні ФСГ і низькому рівні естрадіолу (+ 1c).

Клімактеричний період є фізіологічним, але лише 20 % жінок не відчувають проблем у перименопаузальному віці, а більш ніж у 50 % жінок виникають різні розлади внаслідок зниження продукції естрогенів [24].

1.2 Епідеміологія клімактерію

Природна менопауза - це аменорея протягом хоча б 12 місяців після останньої менструації, за умови, що немає патологічних або хірургічних причин її виникнення [13]. По віку природну менопаузу класифікують на: передчасну (до 40 років) [14], ранню (від 40 до 44 років) [15], нормальну (від 45 до 55 років) [16] та пізню (понад 55 років) [17]. Також доведено, що передчасна та рання менопаузи підвищують ризик раку молочної залози та збільшують смертність (18,19), тоді як пізня менопауза пов'язана з більшою тривалістю життя [17].

Стан харчування також впливає на «вік» менопаузи. Доведено, що астенічні жінки вступають в менопаузу на 4 роки раніше [25]. Інші дослідження показують, що антропометричні дані жінки також можуть впливати на час настання менопаузи [26, 27]

Також один з відомих факторів ризику настання ранньої менопаузи є паління. У жінок, що палять менопауза настає в середньому на один-два роки

раніше, ніж у жінок, що не палять, [28] так як при палінні екзогенні речовини метаболізують естроген швидше. Окрім цього, компоненти сигаретного диму, такі як ароматичні вуглеводні, можуть прискорюють старіння ооцитів [29].

За міжнародними дослідженнями виявлено зв'язок «віку» природної менопаузи з репродуктивними факторами, такими як менархе, паритет [20] та прийом оральних контрацептивів [21]. Однак використання оральних контрацептивів не було постійно пов'язане з менопаузою. А за даними деяких дослідників, чим більший паритет тим пізніше настає менопауза.

На основі досліджень є припущення, що зменшення «віку» менопаузи насамперед є результатом збільшення швидкості атрезії ооцитів.

1.3 Основи фізіології клімактерію

Основою репродуктивного старіння жінки є виснаження фолікулярного апарату яєчників. Загальновідомим фактом є те, що запас ооцитів і фолікулів починає знижуватися ще до народження дівчинки та триває до менопаузи. При зниженні (від 100 до 1000) кількості фолікулів в яєчнику до певної величини та коли припиняється їх процес дозрівання і настає фізіологічна менопауза. Експресія рецепторів до гонадотропінів знижується із виснаженням фолікулів, що в свою чергу спричиняє зниження чутливості яєчників і скорочення частоти овуляторних циклів. Зниження і припинення фертильності, прискорення процесів атрофії фолікулів, поступове зниженням концентрації Е2, АМГ, інгібіну В, поступальне підвищення рівня ФСГ характеризують фізіологічні зміни в організмі жінки. Важливу роль в розвитку клімактеричного синдрому відіграє мелатонін, який виробляє шишковидна залоза, адже бере участь в координації гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових зв'язків. А велика кількість симптомів клімактеричного синдрому обумовлена наявністю естрогенових рецепторів у різних органах і системах [86, 87, 97, 98, 99].

До факторів настанням ранньої менопаузи відносяться: тютюнопаління, стрес, відсутність пологів, хронічні запальні процеси геніталій, поєднані дисгормональні розлади, оперативні втручання на органах репродуктивної системи, гістеректомія.

До факторів настанням пізньої менопаузи відносяться: генетичні чинники, високий індекс маси тіла, використання комбінованих оральних контрацептивів [88, 93, 94].

1.4 Ендокринологія клімактерію

Ендокринологія клімактеричного переходу складна і значно варіює від жінки до жінки. Зниження кількості фолікулів яєчників (від атрезії або овуляції) лежить в основі репродуктивного старіння і відбувається протягом усього життя жінки. Патогенез менопаузального переходу полягає у тому, що у період репродуктивного старіння фолікулярна фаза скорочується і при цьому секреція ФСГ та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів збільшується, а рівень інгібіну В знижується [161, 23]. При цьому вміст ФСГ значно перевищує показник ЛГ [39]. Деякі автори стверджують, що інгібін і активін мають велике значення в процесі прискореного виснаження яєчників [40]. Відомий інгібін двох видів (А та В) і активін трьох видів (А, АВ і В). Також доведено, що інгібін має негативний зворотний ефект на продукцію ФСГ. Зростання рівня ФСГ до падіння вироблення інгібіну В антральними фолікулами згідно гіпотези D.M. Robertson є причиною виснаження фолікулярного запасу яєчників. Деякі автори вважають, що секреція ЛГ не пов'язана з рівнем інгібіну, тому підвищення ЛГ менш виражене та виникає пізніше, ніж ФСГ [41]. Дослідники розцінюють як ранній біохімічний критерій виснаження функції яєчників саме зниження рівня інгібіну В у фолікуліновій фазі циклу [42]. Це порушення системи зворотного зв'язку є складним і передбачає зміну з переважно нормальними овуляційними циклами до овуляторних або ановуляторних

циклів. Але не дивлячись на загальне зменшення кількості фолікулів під час менопаузального переходу, збільшення ФСГ стимулює залишкові фолікули яєчників і зберігає нормальний рівень сироваткового естрадіолу до пізнього періоду клімактеричного переходу.

Деякі автори вважають, що єдиним маркером яким можна користуватись є антимюлерів гормон [165], що відображає пул незростаючих фолікулів або тих, що перебувають у стані спокою [35, 48, 49]. Зміни в гіпофізі рівня гонадотропіну та АМГ можуть призвести до періодичних змін овуляції та мінливість тривалості циклу, що є характерним для клімактеричного переходу [159]. Гонадотропіни регулюють секрецію стероїдних гормонів яєчників (естрадіол, прогестерон і тестостерон) та пептидних гормонів (інгібіни А і В). Рівні інгібіну В паралельні кількості фолікулам яєчників, що розвиваються. АМГ виробляється гранульозними клітинами яєчника незалежно від гонадотропінів.

Також є дані, що говорять про те, що ще одним маркером оваріального резерву та менопаузального переходу може стати інсуліноподібний фактор росту I (ІФР-I) [49]. На заміну ФСГ може бути визначення вагінального рН, адже відображає естрогенну насиченість організму, для оцінки менопаузального стану жінки [50].

Отже, характерними зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковому циклі для перименопаузи є: виснаженість фолікулярного апарату яєчників, зниження в крові естрадіолу, підвищення в крові ФСГ, зниження секреції інгібіну, зниження частоти овуляторних циклів та зниження фертильності.

На перебіг перименопаузи впливає не тільки ендокринна система, адже імунна регуляція відіграє безпосередню роль у генеруванні клінічної картини. Відхилення в імунній регуляції, а саме зсув її у автоімунну агресію спричиняє виникнення внутрішньоклітинного стресу. А доповненням до діагностичних заходів можуть бути імунні маркери внутрішньоклітинного стресу. Білок

теплого шоку людини HSP60 може бути одним із таких маркерів [73]. HSP60 – еволюційно консервативний шаперон мітохондріального походження, який забезпечує правильну укладку клітинних білків у мітохондріях за допомогою кошаперона HSP10, а під час стресу попереджає їх неправильне згортання та агрегацію. Білки теплового шоку в здоровому організмі знаходяться внутрішньоклітинно, беруть участь у рефолдингу білків, забезпеченні внутрішньоклітинного гомеостазу, а під час запальних процесів ці білки експресуються на поверхні клітини [153]. Встановлено, що шаперон є антигеном-мішенню при автоімунних захворюваннях, також йому притаманні імунорегуляторні властивості, де він може відігравати як про- так і протизапальну роль залежно від мікрооточення в органі-мішені, внаслідок чого він є важливим антигеном гомеостазу [154]. HSP60 має бактеріальний гомолог GroE1, який експресується на поверхні таких мікроорганізмів як *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumonia*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Helicobacter pylori* та інших збудників. Імунна система організму продукує антитіла до GroE1, що перехресно реагують з HSP60 і потенціюють автоімунну відповідь [74, 75]. Існують дані досліджень, які стверджують, що є зв'язок між внутрішньоклітинним стресом та впливом естрогенів. Так, відомо, що замісна гормональна терапія (ЗГТ) зменшує рівень титру антитіл до HSP60 [76].

Отже, можна припустити, що існує можливий вплив перименопаузальної недостатності продукції статевих гормонів і ЗГТ на стан відповіді імунокомпетентних клітин. Тому для перебігу і компенсації клімактеричної симптоматики в період перименопаузи є вивчення змін рівнів антитіл до HSP60 та Groe1, що може стати надійним маркером.

1.5 Клімактеричні прояви у менопаузальних жінок

Під час менопаузального переходу відбуваються гормональні зміни, що впливають на багато біологічних систем. Саме тому, симптоми менопаузи

включають розлади центральної нервової системи, зміни в обміні речовин, ваги, серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату; атрофії сечостатевих органів і шкіри, і також сексуальна дисфункція. Фізіологічною основою цих проявів є дефіцит естрогену [1].

Під час перименопаузи жінка може страждати від ряду симптомів внаслідок зміни гормонального фону, що формують основні симптоми і має назву клімактеричний синдром [30, 162]. Майже 90% жінок звертаються до лікарів з питанням як полегшити ці симптоми [2].

Розрізняють гострі симптоми естрогенової недостатності та її віддалені наслідки. До гострих (клімактеричних) симптомів відносяться: вазомоторні прояви (припливи, нічна пітливість, серцебиття, лабільність артеріального тиску), психопатологічні прояви (емоційна лабільність, депресивні стани, тривога, дратівливість, порушення сну, погіршення пам'яті та концентрації уваги), загальнофізичні прояви (головний біль, біль у м'язах та суглобах, свербіж шкіри), уrogenітальні і сексуальні прояви (вагінальний свербіж, печія, сухість і диспареунія, часте сечовипускання, зниження лібідо) [7, 30]. До віддалених наслідків естрогенової недостатності відносяться: остеопороз, серцево-судинні захворювання, когнітивні розлади.

Вазомоторні симптоми є найпоширенішими симптомами менопаузи. Їх поширеність коливається в межах 30-75% [4]. Найчастішими симптомами є припливи і нічна пітливість. Прилив - це раптове розширення судин обличчя та шиї, що триває від кількох секунд до декількох хвилин, також супроводжується рясним потовиділенням та тахікардією. Найбільш часто приливи виникають вночі або під час стресу. Частота виникнення приливів може коливатися від декількох на день до однієї кожні кілька хвилин [30]. Дослідження доводять, що 30-70% жінок страждають на приливи [10]. По даним підрахунку в середньому 3,5 приливів за ніч має жінка і приблизно у 70% випадків викликає прокидання вночі, що значно знижує якість сну та підсилює роздратованість [11]. Є дані, які стверджують, що у жінок в

перименопаузі звужується термальна зона, яка сигналізує організму, що не треба включати систему терморегуляції, внаслідок чого відбувається потовиділенням та периферична вазодилатація. І саме лікування естрогенами зменшує прояви вазомоторних симптомів та розширює термонеутральну зону [12]. Поширеність вазомоторних симптомів різна за етнічним та культурним походженням і складає від 18% до 46% жінок у менопаузі. Поширеність та інтенсивність припливів також змінюється протягом менопаузального переходу, найбільший у період пізньої перименопаузи та ранньої постменопаузи. Середній вік початку менопаузи становить 51,5 (45-55) років, а середня тривалість вазомоторних симптомів становить 7,4 років, але може зберігатися у 10% жінок протягом 10 років і більше після менопаузи.

Найчастішими психопатологічними симптомами є перепади настрою, тривога, депресія та поганий сон. Майже половина жінок під час менопаузи страждає на ці симптоми. Перепади настрою зумовлені змінами в активності серотоніну після зниження естрогену, а з іншого боку можуть бути спричиненні такими симптомами менопаузи, як приливи та нічна пітливість. Депресивні розлади включають як фізичні, так і психологічні симптоми. Перименопаузальна депресія проявляється болем у м'язах, збільшенням ваги, низьким рівнем енергії, зниженням самооцінки, відчуттям замкнутості, когнітивними порушеннями та зниженням лібідо. Перименопаузальна депресія проявляється більш м'яким перебігом у порівнянні з депресією жінок не в менопаузі [8].

Багато жінок скаржаться на порушення сну під час менопаузи. Згідно з дослідженням Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), поширеність розладів сну збільшується з віком. Поширеність розладів сну коливається від 16% до 42% під час пременопаузи, від 39% до 47% у жінок під час перименопаузи і від 35% до 60% у жінок у постменопаузі [31]. Проявами розладів сну у жінок в період менопаузи є засинання, часте пробудження та/або раннє ранкове пробудження [32]. Мелатонін відіграє важливу роль у

циркадному ритмі, особливо щодо початку та підтримки сну через блоковий механізм збудження. Рівень мелатоніну знижується з роками, але не завжди пов'язаний з менопаузою. Рівень мелатоніну знижуються з віком жінки перед менопаузою, але потім з роками знову зростає [33].

Депресивні розлади більш поширені серед жінок ніж серед чоловіків. За даними літератури депресія у жінок виникає частіше адже залежить від репродуктивного віку жінки [79, 80]. Найбільший ризик виникнення депресії підвищується під час вагітності, після пологів та у період пери менопаузи [78, 81]. За різними даними у жінок під час менопаузи частота виникнення депресії коливається від 26% до 42% [82].

Наша шкіра обумовлена впливом на неї фізичних факторів та ультрафіолетових промінів, але окрім цього шкіра є однією з головних органів-мішеней для дії естрогенів, так як має рецептори естрогенів і здатна їх активно метаболізувати [83, 84, 85]. У жінок після 40 років відбувається зниження рівня розростання клітин та зменшення кількості кровоносних судин, внаслідок чого починається поступова атрофія епідермісу, яка призводить до атрофії дерми [93]. Під впливом естрогенів в шкірі збільшується вмісту колагену та відбувається зниження його метаболізму, внаслідок підвищеної активності фібробластів та рівня полімеризації глікозамінгліканів [86]. Підвищується синтез гіалуронової кислоти, тим самим поліпшуються гідроскопічні якості дерми [86, 87]. Під дією естрогенів посилюється трофіка волосся та нігтів, а ще збільшується секреція потових і сальних залоз [88, 89, 90]. Надмірна кількість андрогенів під час менопаузи може призводити до виникнення акне, легкого гірсутизму та/або гіпертрихозу [94].

Характерним для клімактеричного періоду також є порушення з боку суглобів та зв'язкового апарату. З'являються чи наростають поліартралгії, швидко прогресує остеоартрит, що призводить до деформацій, наростає нестабільність зв'язкового апарату і збільшується схильність до втрати

рівноваги і падінь. Внаслідок дефіциту естрогенів і розвивається остеоартрит. Естрогени, своєю прямою та непрямою дією, здійснюють вплив на хондроцити. При дефіциті естрогенів відбуваються запально-дегенеративні зміни в суглобових хрящах та ерозивний процес у субхондральній кістці, що і призводить до розвитку остеоартриту [30].

В клімактеричному періоді виникають ще й стоматологічні проблеми внаслідок порушення стану кісткової тканини та кісткового метаболізму, а саме: пародонтит, пародонтоз, випадіння зубів, остеопоротичні зміни щелеп [95].

Урогенітальні і сексуальні розлади у жінок клімактеричного періоду найчастіше проявляються диспареунією, вагінальною сухістю, зниженням лібідо та частим сечовипусканням. Існує зв'язок між рівнем стероїдних гормонів та атрофічними змінами слизової піхви [103]. Із зменшенням естрогенів слизова оболонка піхви стає більш сухою та не такою складчатою, через що вона стає тонкою і вразливою до пошкоджень, її рН підвищується до 6-8 [102]. Через менопаузальний перехід та коливання гормонів в крові є поштовхом до нетримання сечі. Також є думка, що нетримання сечі розвивається внаслідок набору маси тіла у жінок середнього віку через підвищення внутрішньочеревного тиску.

Для підбору методу лікування потрібно встановити діагноз та оцінити ступінь важкості клінічної ситуації. Найбільш розповсюдженим тестом є визначення індексу вагінального здоров'я (ІВЗ). Для його розрахунку необхідно оцінити: еластичність, цілісність та вологість епітелію піхви, наявність трансудату та рівень рН вагінальних виділень. Всі показники оцінюються по шкалі від 1 до 5. При оцінці 25 індекс вагінального здоров'я означає нормальний стан епітелію піхви, при оцінці 15 і менше – про атрофічні зміни епітелію піхви [53]. А в 2015 році був запропонований індекс вагінального здоров'я для розрахунку: розміри і об'єм великих та малих статевих губ та клітора, стан присінку піхви, забарвлення слизової оболонки

та шкіри вульви, дискомфорт чи біль під час сексу, та додаткові ознаки (виразки, петехії). Оцінка розраховується по шкалі від 0 до 3. При оцінці від 0 до 7 характеризується незначною атрофією, від 7 до 14 – помірна атрофія, та 14 і більше – важка атрофія [77].

Окрім клімактеричних розладів ще є одна проблема, яка варта уваги – це ожиріння. За літературними даними швидкість метаболізму уповільнюється на 4-5% після 48 років. Це явище називають гормональним порушенням [54]. У період клімактерію відбувається падіння базального рівня метаболізму, що і є причиною набору ваги і проблемами з схудненням. Гіперандрогенія у жінок в перименопаузі зумовлює розвиток вісцерального ожиріння, що формує метаболічні порушення. У жінок, що мають ожиріння, при високому рівні ФСГ та низькій концентрації естрогенів у крові приливи відмічаються частіше, приблизно на 4 роки [55]. Існує зв'язок між рівнем естрадіолу та об'ємом жирової тканини. Високий індекс маси тіла (ІМТ) асоційований із низьким рівнем естрадіолу у ранній перименопаузі та високим рівнем естрогену в подальшому. Тому ожиріння є залежним фактором ризику важкого перебігу клімактеричного синдрому.

Ще одна проблема для жінок менопаузального віку це метаболічний синдром. Діагностичні критерії метаболічного синдрому за Міжнародною Федерацією Діабету:

- окружність талії більше 80 см в поєднанні з 2 чи більше інших показників;
- систолічний артеріальний тиск (АТ) більше 130 мм рт. ст. та/або діастолічний АТ більше 85 мм рт. ст.;
- низький рівень ліпопротеїдів високої щільності <1,3 ммоль/л;
- гіпертригліцеридемія, рівень тригліцеридів >1,7 ммоль/л;
- гіперглікемія, рівень глюкози в плазмі крові натще \geq 6,1 ммоль/л [59].

За проведеними дослідженнями жінки з метаболічним синдромом незадоволені собою і це може спричиняти психопатологічні прояви у жінок менопаузального періоду.

Менопаузальний остеопороз може розвиватися у третини жінок у період перименопаузи та постменопаузи. При дефіциті естрогенів відбувається погіршення кісткової тканини, що призводить до підвищення числа й активності остеокластів [96]. Погіршення кісткової тканини у клімактерії має 2 фази: швидку й повільну. Швидка фаза проявляється протягом перших 5-ти років постменопаузи, коли в хребті втрачається близько 3-5% кісткової тканини щорічно. Повільна фаза починається з 55 і більше років та характеризується втратою 0,5-1% кісткової тканини щорічно.

Менопауза є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, що запускає в організмі жінки каскад патологічних змін, а саме: розвиток артеріальної гіпертензії, дисліпідемій, ожиріння, виникнення інсулінорезистентності, підвищення рівня ліпідів у крові, збільшення симпатoadреналового тону, порушення ендотеліальної функції, запальні судинні реакції. При цьому рівень загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності збільшується, а рівень ліпопротеїнів високої щільності – знижується.

1.6 Підходи до діагностики жінок у клімактерії

Діагностичні заходи спрямовані на виявлення чи підтвердження діагнозу менопаузальних розладів у жінок. Методи діагностики складаються з комплексу інструментальних та лабораторних методів досліджень.

Починати необхідно із збору детального анамнезу, а саме дати останньої менструації, менопаузальних симптомів та їх впливу на якість життя, також з'ясувати анамнез щодо супутніх захворювань, проведеного раніше лікування та його ефективності. Особлива увага в сімейному анамнезі приділяється:

тютюнопалінню, наявністю у найближчих родичів раку молочної залози та/або яєчників, наявністю тромбозів в анамнезі у жінки або її близьких родичів, остеопорозу. Найчастіше для цього використовують розроблені анкети для подальшої їх оцінки або використовують міжнародну шкалу MRS (Menopause Rating Scale) з оцінки симптомів менопаузи. Обов'язкове використання критеріїв STRAW+10 для визначення стадій репродуктивного старіння за допомогою обов'язкових, додаткових і описових критеріїв.

Наступним етапом є фізикальний огляд, що включає визначення: ІМТ, окружності талії, АТ – так як ожиріння та гіпертонічна хвороба є суттєвими чинниками ризику кардіоваскулярних ускладнень ЗГТ; гінекологічне обстеження (огляд шийки матки в дзеркалах, бімануальне дослідження, мазок по Папаніколау, цитологічне обстеження) [38].

В контексті лабораторної діагностики клімактеричного синдрому (КС) першою є ендокринна система. АМГ являється важливим маркером, який відображає кількість незростаючих фолікулів або тих, що знаходяться у стані спокою [35]. Зниження АМГ починається за 5 років до початку менопаузи, що й відповідає віку початку пери менопаузи [36]. Ще одним важливим маркером діагностики є фолікулостимулюючий гормон. У період перименопаузи рівень ФСГ епізодично підвищується, внаслідок того, що фолікулярний пул яєчників вимагає більш посиленої стимуляції для формування преовуляторного фолікула. Зниження оваріального резерву згодом призводить до підвищення міжменструального інтервалу. Але продовження менструального циклу не виникає раптово, так як овуляторні цикли чергуються з ановуляторними, що призводить до гормональних скачків, що прямо відображається на самопочутті жінки. Визначення рівнів ФСГ дає можливість контролювати динамічні зміни оваріального резерву [37]. Також додатковими лабораторними обстеженнями є: цукор крові, якщо є фактори ризику цукрового діабету – проводити 2-годинний глюкозотолерантний тест із 75 грамами глюкози, глікозильований гемоглобін, інсулін із підрахунком індексу інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin

Resistance), ліпидограма, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), коагулограма, тиреотропний гормон (ТТГ) [30]. Важливим також є обстеження імунологічних маркерів - HSP60 - є одним із них. Це білок теплового шоку, який є маркером клітинного стресу і для оцінки імуно-запальних процесів є корисним в період перименопаузи, так як є ствердження про контакт між впливом естрогенів та внутрішньоклітинним стресом [76].

Обов'язковими є інструментальні дослідження, в які входять: трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу з визначенням товщини та структури ендометрія та/або біопсія (пайпель біопсія або гістероскопія ендометрія) для виключення патології ендометрія у випадку будь-яких кров'янистих виділень або маткової кровотечі у жінок під час застосування ЗГТ та для прогнозування оваріального резерву [38]. Необхідним також є проведення мамографії (для виключення патологій молочних залоз), УЗД з доплерометрією каротидних та стегнових артерій з вимірюванням комплексу інтима-медіа (проводиться індивідуально, при наявності факторів ризику тромбозів, варикозної хвороби), електрокардіограма (ЕКГ). При підвищеному ризику остеопорозу та переломів у жінок необхідно визначати мінеральну щільність кісткової тканини за допомогою методу подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії DEXA) або денситометрії [30].

1.7 Підходи до лікування жінок у клімактерії

Питання щодо корекції клімактеричних проявів на сьогодні є актуальним, адже серед цієї категорії пацієток не існує єдиних рекомендацій ані щодо вибору правильної тактики ведення, ані лікування через невизначеність можливих механізмів розвитку ранніх клімактеричних порушень у жінок.

Багато вчених підтримують саме негормональний метод лікування клімактеричних розладів, [70, 71, 72] а ще це може бути єдиним варіантом

лікування для жінок з протипоказаннями до терапії естрогенами або прогестагенами.

Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) є одним з сучасних методів психотерапії. Основана вона на усвідомленні, що при багатьох психологічних проблемах спотворене сприйняття реальності, а ще неадекватні дії у відповідь на існуючі проблеми [59]. За даними обстежень КПТ зменшила суб'єктивну частоту нічного потовиділення в середньому на 39% і знизилась вазомоторні симптоми [60].

Гіпноз. Керівництво NAMS рекомендує гіпноз для лікування вазомоторних симптомів. На основі рандомізованих контрольованих досліджень демонструється статистично значуще зниження в частоті суб'єктивних і об'єктивних вазомоторних симптомів [61, 62].

Дієта. Систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень зроблено висновок, що дієтичні або додаткові фітоестрогени помірно покращують приливи та сухість піхви [63].

Вагінальні симптоми, такі як сухість і диспареунія, є частим проявом у жінок у пери- та постменопаузі, що впливають на статеве життя. Найефективнішим усуненням цих проблем є використання вагінального (місцево) естрогену, вагінальних зволожувачів та лубрикантів [64, 65, 66].

Препарати з гормоноподібною дією (тиболон) – є синтетичним стероїдом, що має андрогенні, гестагенні і естрогенні властивості. За ефективністю лікування вазомоторних і урогенітальних симптомів не відрізняється від ЗГТ, а також збільшує мінеральну щільність кісткової тканини і є ефективним у профілактиці остеопорозу.

Рослинні препарати(фітоестрогени/фітогормони) у вигляді селективних модуляторів рецепторів естрогену, але природного

походження і натуральних препаратів. Сюди входять препарати екстракту сої, червоної конюшини та інші, що містять ізофлавоноїди, які впливають на продукцію, метаболізм і біологічну активність статевих гормонів. Вони мають слабку естрогенну дію і зменшують ступінь тяжкості проявів клімактеричного синдрому.

Тамоксифен і ралоксифент – мають хороший позитивний вплив на зниження проявів вазомоторних симптомів, також незначний вплив на кісткове ремоделювання та позитивний ефект на вагінальний епітелій. Також для корекції настрою, поліпшення сну і пам'яті [69].

Протисудомний препарат габапентин може використовуватися для жінок із клімактеричними розладами. Було відмічено зниження частоти та інтенсивності вазомоторних симптомів (приливів, серцебиття і головного болю) [66, 67, 68].

Мелатонін – біологічно активний пептид, який знижує тривогу та депресію. Має позитивний ефект у зв'язку з переважанням вегетосудинних і психо-емоційних порушень у менопаузальних пацієнток [69].

Та все ж “золотим стандартом” у лікуванні клімактеричного синдрому вважається патогенетично обґрунтована та високоефективна замісна гормональна терапія [56, 57, 58]. Мета ЗГТ – частково вирівняти знижену функцію яєчників при наявному дефіциті статевих гормонів, використовуючи при цьому оптимальні дози гормональних препаратів, що покращують загальний стан хворих жінок і профілактують пізні обмінні порушення [34]. Також можливий підбір терапії з урахуванням стану здоров'я жінки, наявності супутніх захворювань, і звичайно режиму ЗГТ (типу, дози, шляху введення і побічних ефектів) [34].

Але не завжди можна призначати ЗГТ. Наприклад, жінкам після раку молочної залози призначати ЗГТ не можна, чи якщо після відміни ЗГТ відновилися симптоми, або страх гормональних препаратів у жінок.

Тому може знадобитись негормональна терапія.

Менопаузальна гормонотерапія має наступні схеми: [34]

I – монотерапія естрогенами або прогестагенами (естрогени трансдермально або перорально). Дозволено жінкам після тотальної гістеректомії. Однак при субтотальній гістеректомії та при гістеректомії з приводу ендометріозу рекомендовано вживати естроген-гестагенні препарати ЗГТ у безперервному режимі (17 β -естрадіол + дидрогестерон).

II – комбінована терапія (естрогени з прогестагенами) приймаються в циклічному режимі при інтактній матці. Двофазні пероральні препарати призначаються у фазі менопаузального переходу або в перименопаузі – безперервний циклічний режим (наприклад, 17 β -естрадіол + дидрогестерон 1/10, 2/10) або переривчастий циклічний режим. Жінкам в перименопаузі з інтактною маткою також можна призначити трансдермально пластир або гелі з естрогенами впродовж 4 тижнів з обов'язковим додаванням прогестагенів протягом останніх 12-14 днів в циклічному режимі (дидрогестерон 10 мг/доба або мікронізований прогестерон 200 мг/доба). Для менструальноподібної реакції робиться перерва на 5-7 днів.

III – монофазна комбінована терапія (естрогени з прогестагенами) в постменопаузі приймається у безперервному режимі. Дозволено жінкам в постменопаузі з інтактною маткою. Призначаються комбіновані монофазні низькодозовані пероральні препарати (17 β -естрадіол + дидрогестерон 1/5, 0,5/2,5; естрадіол/дроспіренон), а також тиболон. При використанні естрогенів трансдермально (пластир або гель) додають прогестагени в безперервному режимі в зменшеній дозі (дидрогестерон 5 мг/доба або мікронізований прогестерон 100 мг/ доба).

Вплив ЗГТ на різні органи і системи:

- уrogenітальна система - ЗГТ усуває зміни в сечостатевому тракті,

спричинені недостатністю естрогенів, а саме полегшуються вагінальні симптоми;

- шкіра - ЗГТ гальмує колаген та еластин, поліпшує секрецію сальних та потових залоз, покращує трофіку волосся і нігтів, судин шкіри. За даними досліджень, жінки, які отримують ЗГТ мають потовщення шкіри, в порівнянні з жінками, які не отримують лікування; [91, 92, 90]

- кісткова тканина - ЗГТ ефективна в попередженні погіршення кісткової тканини, знижує частоту переломів, які обумовлені остеопорозом. Також ЗГТ може бути як одним із препаратів першої лінії для профілактики і лікування остеопоротичних переломів;

- серцево-судинна система - ЗГТ може посприяти зниженню частоти розвитку ішемічної хвороби серця, за умови початку використання ЗГТ протягом перших 10 років менопаузи. Також доведено, що ЗГТ внаслідок сприятливої дії на судинну функцію може сприяє зменшенню ризику розвитку серцево-судинних ускладнень;

- вплив на масу тіла - своєчасна терапія естрогенами чинить профілактичний вплив на розподіл жирової тканини і формування абдомінального/вісцерального типу ожиріння. У жінок, що мають ожиріння краще надавати перевагу трансдермальним естрогенам і прогестагенам, так як не мають андрогенних і глюкокортикоїдних властивостей.

1.8 Профілактика настання клімаксу

Будь-яка жінка хоче відтермінувати час настання клімаксу та зберегти при цьому свою привабливість та звичний ритм життя. Якщо опиратись на періоди менопаузи, то концепція профілактики є простою та логічною [105]. Тому найкращий спосіб профілактики – це своєчасно підібрані індивідуальні профілактичні дії.

Профілактика для жінок у віці 18-35 років передбачає ведення правильного способу життя. Обов'язковим є заняття спортом чи іншою фізичною активністю (навантаження змінюється залежно від віку), збалансоване харчування, стежити за вагою і загальним станом здоров'я, захищати себе від стресів та берегти нервову систему, відмовитися від паління, мінімізувати вживання алкоголю, спати не менше 7-8 годин на добу. Профілактика для жінок у віці 36-65 років передбачає також дотримання правильного способу життя, обов'язковим є виконання фізичних вправ низької або середньої інтенсивності та приймати натуральні вітамінні комплекси. Після 66 років жінкам показана підтримувальна терапія, приймати натуральні вітамінні комплекси, виконувати легкі фізичні вправи під контролем лікаря і звичайно дотримання правильного способу життя. За необхідності призначається коригувальна або замісна гормональна терапія [104], тому що жінка в будь-якому віці має право бути красивою, бажаною і здоровою. Однак, на сьогодні не існує єдиної схеми ефективного лікування клімактеричного синдрому та, нажаль, відсутні критерії ефективності призначеної терапії.

Вищезгадане свідчить про актуальність дослідження нових підходів до лікувально-діагностичних заходів, щодо ведення пацієток з клімактеричним синдромом. Так, метою дійсного дослідження стало поліпшення та введення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, який направлений на підвищення ефективності діагностики і лікування клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методологічний підхід, дизайн та об'єм дослідження

Робота виконувалася протягом 2019-2023 років у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (ректор університету – Член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор Ю.Л. Кучин), на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри д.мед.н., професор Д.О. Говсєєв). Основні клінічні, лабораторні та функціональні дослідження проводились на базах: КНП «Київський міський пологовий будинок №5» м. Київ (директор – д.мед.н., професор Д.О. Говсєєв). Вивчення показників імуноферментного аналізу здійснювалось у медико–лабораторному центрі ТОВ «НДІ «Життя»» (завідувач – д.біо.н., професор П.В. Погрібний).

Дизайн дослідження – проспективне, відкрите, контрольоване дослідження пацієток з клімактеричним синдромом в перименопаузі, яке включало чотири етапи:

І етап досліджень

На першому етапі було проведено проспективне дослідження анамнестичних та клініко-лабораторних даних 158 пацієток з клімактеричним синдромом в перименопаузі, які проходили обстеження та лікування згідно Національного консенсусу щодо ведення пацієток в клімактерії у період (жовтень 2019 р. – жовтень 2021 р.). Встановлення діагнозу «перименопауза», обстеження та лікування проводилось згідно Національного консенсусу щодо ведення пацієток у клімактерії [30] та чинних наказів МОЗ України: №417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» [167] та діючих клінічних протоколів у межах теми.

Для визначення ефективності лікування клімактеричного синдрому у перименопаузі всі пацієнтки були розподілені на 2 групи:

- до 1 групи (основна група) увійшло 80 пацієток, які погодились на лікування та отримували його за стандартною схемою (комбіноване лікування у циклічному режимі (естрогени (17 β -естрадіол) + гестагени (дидрогестерон));
- до 2 групи (група порівняння) увійшло 78 жінок, які відмовились від лікування за наявності естроген-дефіцитного стану.

II етап досліджень

Другий етап дослідження передбачав відбір для проведення лікування пацієток згідно з удосконаленим, покроковим, патогенетично-обґрунтованим алгоритмом лікувально-діагностичних заходів. Він включав: аналіз клініко–анамнестичної характеристики та аналіз лабораторних і інструментальних досліджень. До дослідження було залучено 158 жінок, з яких 80 увійшли до 1-ої групи основної (середній вік – 50 років). До 2-ої – групи порівняння включено 78 пацієток (середній вік – 50,5 років). Відповідно мети та поставлених задач пацієнтів долучали згідно критеріїв включення/виключення. Також жінки в групах не відрізнялись по характеру роботи, професійним шкідливостям та способом життя.

Критерії включення до дослідження: жінки у яких, з'явилися перші клімактеричні симптоми (зміна менструального циклу, симптоми естроген-дефіцитного стану) до двох років після останньої, самостійної менструації та вік від 45 до 53 років.

Критерії виключення з дослідження: пацієнтки, що мали екстрагенітальну патологію (захворювань серцево-судинної системи, порушень згортання крові, вірусних гепатитів, неврологічних порушень, онкологічних захворювань, тощо).

Жодна пацієнтка не мала протипоказань до запропонованої гормональної терапії.

Всім пацієнткам з двох груп було проведено:

- Анкета здоров'я менопаузи (NAMS Menopause Health Questionnaire) (додаток 1) для з'ясування клінічних проявів клімактеричних порушень, анамнезу хвороби та життя, сімейного анамнезу, гінекологічно-акушерсько-сексуального анамнезу, а саме, в гінекологічному анамнезі: початок менархе, наявність в анамнезі гінекологічних операцій, періоду відсутності менструації; в акушерському анамнезі: кількість вагітностей, пологів, абортів; в сексуальному анамнезі: сексуальна активність, втрата сексуального інтересу, втрата збудження, біль при статевому акті та кров'янисті виділення після статевого акту.
- Також було враховано шкідливі звички та проведено аналіз попередньої медичної документації;
- Фізикальний огляд із вимірюванням маси тіла, зросту та індексу маси тіла;
- Крім загальноклінічного обстеження, всі пацієнтки пройшли гінекологічне дослідження, що включало: огляд зовнішніх статевих органів, шийки матки в дзеркалах, бімануальне дослідження за стандартною методикою із визначенням положення, розмірів, щільності, рухливості матки та додатків, глибини склепінь і характеру виділень, проводився мазок з піхви на флору та цитологічне дослідження.
- Лабораторні дослідження із визначенням показників: загального аналізу крові (Ер, Нь, Тр, лейкоцити), біохімічних показників (глюкоза крові, АЛТ, АСТ, холестерин) коагулограми (фібриноген, МНВ), гормонального профілю (АМГ, ФСГ, ЛГ, ТТГ) проводились у лабораторіях, що ліцензовані МОЗ України;
- Проводилось дослідження імунологічних маркерів, а саме рівня антитіл (IgG) до Hsp60 та GroE1 за допомогою непрямого твердофазного імуоферментного аналізу, що є маркером клітинного стресу і може бути використаним для оцінки імуно-запальних процесів в період перименопаузи;

- Інструментальні методи дослідження включали: УЗД ОМТ (для виключення гіперплазії ендометрія, кіст яєчників, лейоміом матки) та мамографію (для виключення патологій молочних залоз).

III етап досліджень

Пацієнткам проводилось анкетування (додаток 1) для виявлення клімактеричних порушень та встановлення їх ступеню тяжкості і особливостей клінічного перебігу. Дані, отримані при заповненні анкети проаналізовані, що враховують анамнез хвороби та життя, сімейний анамнез, гінекологічно-акушерсько-сексуальний анамнез та клінічні прояви клімактеричних порушень з оцінкою ступеня вираженості. Ступінь вираженості кожного клінічного прояву оцінювався за 5-ти бальною шкалою: відсутній (0 б.), легка вираженість (1 б.), помірна вираженість (2 б.), сильна вираженість (3 б.), дуже сильна вираженість (4 б.), надсильна вираженість (5 б.). Також проаналізовано лабораторні, імунологічні та інструментальні дані досліджень та факт наявного чи відсутнього лікування з метою визначення факторів впливу на клімактеричний синдром.

IV етап досліджень

Розроблено алгоритм, який дозволяє визначити групу жінок, що мають загрозу виникнення клімактеричного синдрому для проведення адекватного лікування згідно Національного консенсусу щодо ведення пацієнток у клімактерії. Виконано впровадження результатів дослідження в клінічну практику. Дизайн дослідження наведено на рис. 2.1.

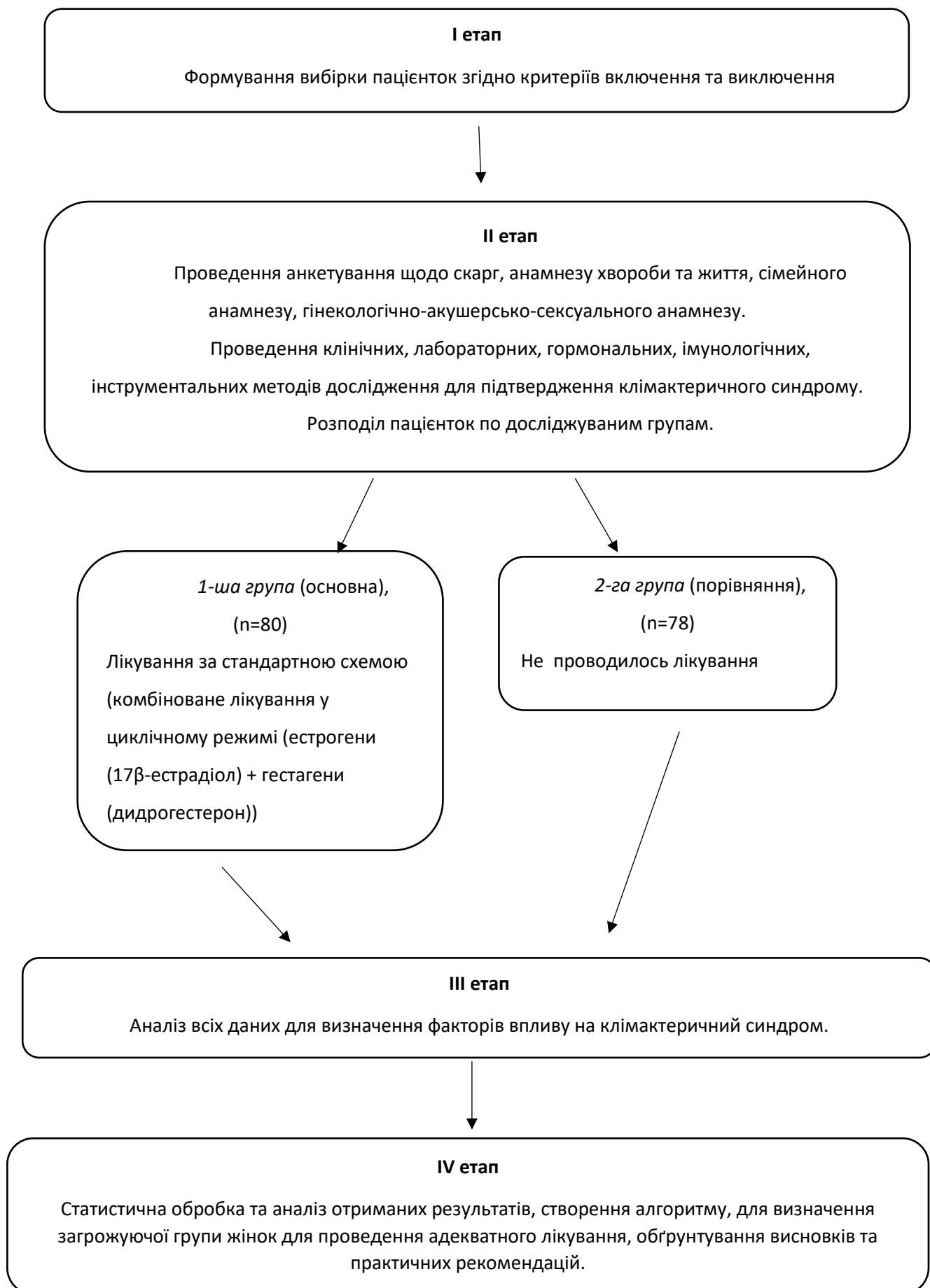


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Організація та проведення досліджень проводились із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki 1964 – 2000) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (від 04.04.1997 р.) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики». Протокол дослідження та форми первинної документації затверджено Комісією з медичної етики при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця протокол №126 від 13.11.2019 року із висновком про відповідність роботи сучасним вимогам біоетики та морально–етичних норм. Всі процедури, включаючи збір персональних даних, проводились лише після підписання поінформованої добровільної згоди.

2.2. Методи обстеження пацієнток

З метою визначення гінекологічної і соматичної патології проводився збір анамнестичних даних шляхом анкети здоров'я менопаузи (додаток 1). Приділялась увага гінекологічному анамнезу: особливостям менструального циклу, періоду відсутності менструації та акушерському анамнезу: кількість вагітностей, пологів та абортів. Також оцінювався сексуальний анамнез, а саме сексуальна активність, втрата сексуального інтересу, втрата збудження, біль при статевому акті та кров'янисті виділення після статевого акту. Було враховано шкідливі звички, загальний анамнез та сімейний анамнез.

Забір цільної крові для визначення рівнів антитіл (IgG) до Hsp60 та Groel проводили з периферичної вени натще. Забір крові проводився двічі у вакуумні пробірки Vacutainer для отримання сироватки крові і

центрифугували протягом 15 хв зі швидкістю 1600 об./хв. Відібрану сироватку розливали в пробірки «Епендорф». Заготовлені зразки заморожували та зберігали в низькотемпературній морозильній камері ProfiLine Nation Lab (Німеччина) при $T -70^{\circ}\text{C}$, повторне заморожування чи розморожування не допускались. Подальше одномоментне дослідження всіх зразків проведено за стандартними методиками у суворій відповідності до інструкцій виробника.

Дослідження отриманих рівнів білків та антитіл (IgG) до Hsp60 та GroE1 проводили за допомогою непрямого твердофазного імуноферментного аналізу. На I етапі відбувається адгезія антигена до плоскодонного планшета. Антиген, розчинений у PBS до концентрації 5 мкг/мл розносили 8-ми канальними самплерами у лунки ПВХ (полівінілхлоридного) фірми Nunc (Данія) по 100 мкл/лунку. Далі інкубували антиген на пластику протягом ночі (приблизно 20 годин) при температурі $+4^{\circ}\text{C}$. Після цього видаляли антиген, що не зв'язався, із лунок та шестикратно промивали 300 мкл/лунку за допомогою натрій-фосфатного буферу (PBS) з 0,1% детергентом Tween-20 (PBST), на шостий раз PBST залишали у лунках. Промивали за допомогою вошера StatFax 2600 (Awareness Technology, США).

На другому етапі відбувається блокування вільних сайтів зв'язування. Стріпи з лунками, заповненими PBST, інкубували протягом ночі (приблизно 20 годин) при температурі $+4^{\circ}\text{C}$. Далі видаляли PBST з лунок та шестикратно промивали 300 мкл/лунку PBST за допомогою StatFax 2600 (Awareness Technology, США).

На третьому етапі відбувається інкубація з первинними та вторинними антитілами. Вносили у відповідні лунки 100 мкл сироватки та інкубували 1 годину при $+37^{\circ}\text{C}$. Після інкубації видаляли PBST з антитілами, які не зв'язалися, з лунок та шестикратно промивали 300 мкл/лунку PBST. У лунки вносили по 100 мкл вторинних кон'югованих антикролячих антитіл (Sigma, США) у розведенні 1:1000.

Видаляли PBST з антитілами, які не зв'язалися, з лунок та шестикратно промивали 300 мкл/лунку PBST. На останньому етапі імуноферментного

аналізу відбувається визначення антитіл. Вносили робочий розчин субстрату (ABTS A1888–5G (Sigma, Canada) – 5 мг; цитратний буфер, pH=4,8 – 2,5 мл; H₂O₂ 60% – 5 мкл; дистильована вода – 7,5 мл) по 100 мкл у одну лунку.

Вимірювали поглинання лунок при довжині хвилі 405 нм без диференційного фільтра з використанням бланка на мікропланшетному рідері Chromate Microplate Reader (“Awareness Technology”, США) з часом експозиції 10 хвилин.

2.3 Лікування пацієнок

В основній групі застосовували замісну гормональну терапію. Метою ЗГТ є частково компенсувати знижену функцію яєчників при існуючому дефіциті статевих гормонів, при цьому використовуючи оптимальні дози гормональних препаратів, які покращують загальний стан і забезпечують профілактику пізніх обмінних порушень і не супроводжуються побічними ефектами.

Підбір ЗГТ визначають з урахуванням стану здоров'я і супутніх захворювань жінки, що визначені Національним консенсусом щодо ведення пацієнок у клімактерії. Алгоритм призначення ЗГТ наведено на рис. 2.2.

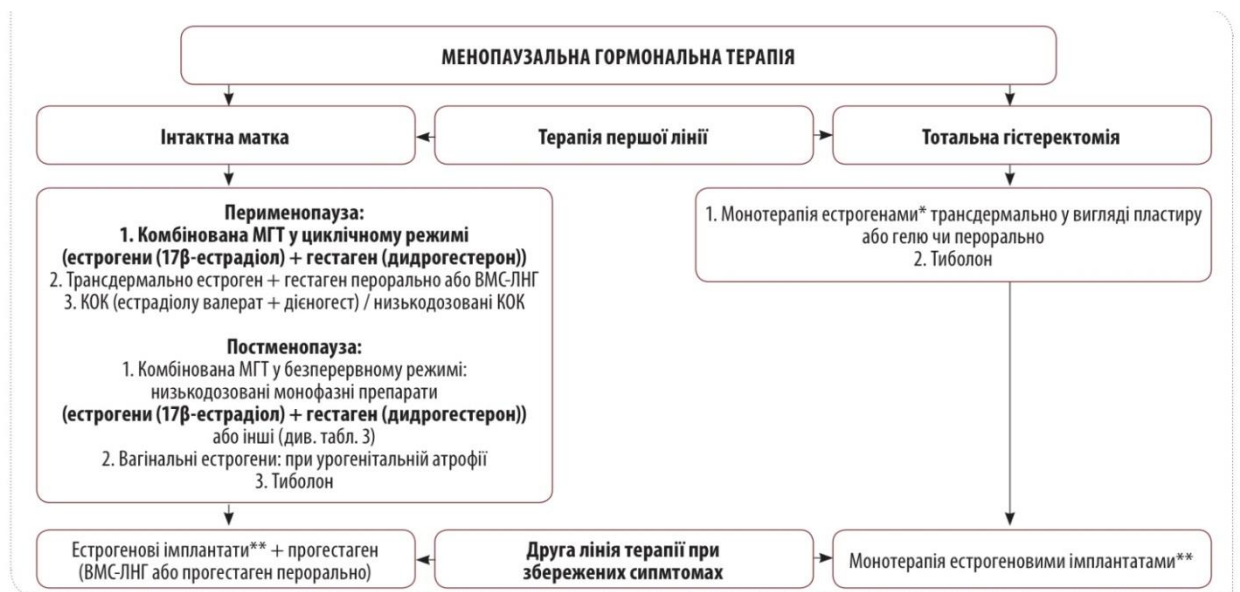


Рис. 2.2 Алгоритм призначення ЗГТ

В даному дослідженні вибрано режим менопаузальної гормонотерапії - комбінована терапія в циклічному режимі при інтактній матці (естрогени (17 β -естрадіол) + гестагени (дидрогестерон)). Алгоритм лікування в даному дослідженні представлений на рис. 2.3.

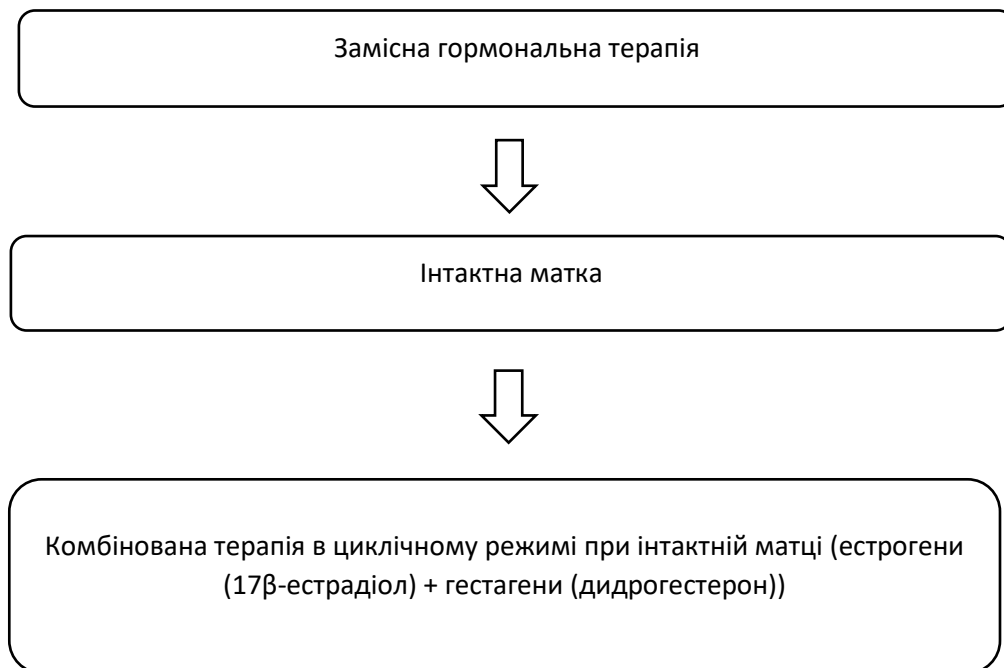


Рис. 2.3. Алгоритм лікування

Всі пацієнтки основної групи отримували комбіновану терапію в циклічному режимі (естрогени (17 β -естрадіол) + гестагени (дидрогестерон)). Під час проведення дослідження не було відмічено жодного епізоду ускладнення, пов'язаного з проведеною гормональною терапією. Запропоноване лікування проводилось після згоди жінки на гормональну терапію.

2.4 Методи статистичної обробки

Аналіз результатів проводився в пакеті EZR v. 1.61 (R version 4.2.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013;48:452–458. doi:10.1038/bmt.2012.24].

Для кількісних величин за критерієм Шапіро-Уїлка проводилася перевірка закону розподілу на нормальність. У випадку нормального закон розподілу розраховували параметри розподілу: середнє значення (\bar{x}) показника та стандартне відхилення ($\pm SD$), - для порівняння двох груп використано критерій Стьюдента. У випадку закону розподілу відмінного від нормального розраховано медіанне значення (Me) показника та міжквартильний інтервал ($QI-QIII$), для порівняння використано критерій Манна-Уїтні. Для категоріальних величин розрахована абсолютна та відносна (%) частоти. Для порівняння двох груп використано точний критерій Фішера.

Для аналізу зв'язку ризику не досягнення ефекту лікування жінок з факторними ознаками було використано метод побудови та аналізу однофакторних а багатофакторних моделей логістичної регресії. Оцінка сили зв'язку результуючої та факторної ознаки проводилася за показником відношення шансів (ВШ), розраховано 95% довірчий інтервал показника (95% ДІ). Якість моделі оцінювалася шляхом побудови кривих операційних характеристик (ROC-кривих), розрахована площа під кривою (AUC) та її (95% ДІ).

Критичний рівень значущості для всіх тестів $\alpha = 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ЗА ДАНИМИ АНТОПОМЕТРІЇ, АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНО- СЕКСУАЛЬНОГО АНАМНЕЗУ, ШКІДЛИВИХ ЗВИЧОК ТА ЗАГАЛЬНОГО АНАМНЕЗУ

На початку дослідження у пацієнок з клімактеричним синдромом в перименопаузі було проведене проспективне обстеження (з 2019 р. по 2021 р.) 158 жінок у віці від 45 до 53 років: 80 пацієнок (основна група), що погодились на лікування та 78 пацієнок (група порівняння), що відмовились від лікування. Групи були співставними за віком (середній вік в основній групі склав 50 років, а в групі порівняння – 50,5 років). За початок періоду перименопаузи приймали зміну менструального циклу та наявності симптомів естроген-дефіцитного стану до двох років після останньої самостійної менструації.

Враховуючи останнє, першим кроком в ході дослідження був проведений аналіз факторів, а саме: загальний анамнез, антропометричні дані, акушерсько-гінекологічно-сексуальний анамнез та наявність шкідливих звичок. Дана оцінка щодо жінок з клімактеричним синдромом у перименопаузі 1 та 2 групи спостереження.

В таблиці 3.1 представлені значення показників: віку, зросту, маси тіла, індексу маси тіла, кількості вагітностей, пологів та абортів, менархе, час відсутності менструації.

У ході дослідження не було виявлено відмінностей між групами за показниками віку, зросту, маси тіла, кількості вагітностей та абортів, менархе, в двох групах пацієнок ($p > 0,05$), окрім ІМТ, паритету пологів та часу відсутності менструацій, а отже отримані дані є репрезентативними для дослідження клінічної значущості лікувально-діагностичних заходів.

Отже, першою відмінною ознакою є ІМТ. У 1-ї групи він склав, в середньому, 21,8 (17,9–25,9), а у 2-й групі - 25,4 (21,8–28,0), $p < 0,001$. Спираючись на ці дані, можна зробити висновок, що жінки в перименопаузі мають вищий ІМТ. Перименопаузальний період є важливим, адже в організмі жінки відбувається багато змін, особливо через дефіцит естрогену. [120]. Давно визнано, що естроген є основним фактором, що регулює розвиток і відкладення жиру у жінок. Він має прямий вплив на адипоцити, пригнічує при цьому ліпогенез, та має метаболічні ефекти на інші органи-мішені, які і регулюють жирову тканину. Також естроген має центральний вплив на споживання їжі та витрати енергії, що сприяє його загальному інгібуючому впливу на відкладення жиру [137]. В період перименопаузи поступово зменшується кісткова маса та безжирова маса тіла, зменшуються витрати енергії, збільшується жирова тканина та вісцеральний жир, також ризик серцево-судинних та метаболічних захворювань (наприклад, інсулінорезистентність та дисліпідемія). В світовій літературі описані дослідження, що вивчали про вплив ІМТ у жінок в період перименопаузи на ефективність лікування ЗГТ. Проте їхні результати відрізняються в різних країнах світу, тому для подальшого аналізу в роботі необхідно враховувати ІМТ на ефективність лікування жінок з клімактеричним синдромом у перименопаузі.

Наступною відмінною ознакою є паритет пологів. Так, у основній групі він склав, в середньому, 2 (1-2), а у групі порівняння – 1 (1-3), $p = 0,024$. Відомо, що чим більше у жінки стресових подій було у житті, тим більше клімактеричних симптомів вона має в період перименопаузи. Пологи можна вважати одним із самих стресових подій у житті жінки [138]. Існує гіпотеза, що паритет вагітностей та пологів впливає на перебіг клімактеричних симптомів, тоді як жінки, що не народжували сприймають перименопаузу як нормальний період в своєму житті та можуть мати менше клімактеричних

проявів або взагалі не мати їх [139]. Отже, цю відмінну ознаку необхідно враховувати при подальшому аналізі.

Також однією з відмінних ознак у обстежених пацієнок є час відсутності менструацій. Так у пацієнок 1 групи склала, в середньому, 5 місяців (4-7 місяців), а у пацієнок 2 групи – 6 місяців (5-9 місяців), $p=0,033$. Останній менструальний цикл відбувається в рамках поступового процесу фізіологічних змін, що відбуваються одночасно з віком. Функція яєчників і секреція гормонів регулюються віссю гіпоталамус-гіпофіз-яєчники. Основним фактором, що впливає на перехід від регулярних менструацій до перименопаузи (до останньої самостійної менструації), є кількість фолікулів яєчників [150]. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я менопауза це постійне припинення менструації внаслідок втрати фолікулярної активності яєчників [151]. Відбувається зниження чутливості до гормонів гіпофіза, які і відповідають за роботу яєчників. Фолікули перестають рости і синтезувати естрогени, внаслідок цього перестають дозрівати яйцеклітини, що і призводять до збою менструального циклу.

Аналіз отриманих даних свідчить, що середні значення факторних ознак у пацієнок з клімактеричним синдромом у перименопаузі, згідно отриманих нами даних, знаходяться в межах норми. Для подальшого аналізу впливу факторних ознак на ефективність лікування жінок з клімактеричним синдромом у перименопаузі необхідно враховувати ІМТ, паритет пологів та час відсутності менструацій, оскільки ці факторні ознаки є відмінними у двох обстежених групах.

Таблиця 3.1

Антропометричні показники та дані акушерсько-гінекологічного анамнезу обстежених пацієнок

| Показник | Основна група, n=80 | Група порівняння, n=78 | Рівень значимості відмінності, p |
|----------|---------------------|------------------------|----------------------------------|
|----------|---------------------|------------------------|----------------------------------|

| | | | |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Вік, роки | 50 (45–52) | 50,5 (48–52) | 0,066 |
| Зріст, см | 168 (165–172) | 169 (166–176) | 0,176 |
| Вага, кг | 74,5±10,2 | 76,6±9,9 | 0,200 |
| ІМТ | 21,8 (17,9–25,9) | 25,4 (21,8–28,0) | <0,001 |
| Паритет вагітностей, кількість | 2 (2–3) | 3 (2–3) | 0,110 |
| Паритет, кількість | 2 (1–2) | 3 (1–3) | 0,024 |
| Аборти, кількість | 0 (0–1) | 1 (0–1) | 0,632 |
| "Менархе", вік | 12 (11–13) | 12 (11–13) | 0,561 |
| Відсутність менструацій, місяці | 6 (5–9) | 5 (4–7) | 0,033 |

Примітки: У випадку нормального закону розподілу представлено середнє значення () показника та стандартне відхилення ($\pm SD$), для порівняння використано критерій Стьюдента. У випадку закону розподілу відмінного від нормального представлено медіанне значення (Me) показника та міжквартильний інтервал ($Q_I - Q_{III}$), для порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Для подальшої оцінки наявності відмінностей між групами основною та порівняння було проаналізовано наступні ознаки сексуального анамнезу (сексуальна активність, втрата інтересу, втрата збудження, втрата сексуальних реакцій, біль при статевому акті), перенесені інфекції та шкідливі звички (паління, вживання алкоголю, вживання наркотиків) (табл. 3.2).

В результаті аналізу факторних ознак у жінок двох груп, не було виявлено статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). Зокрема, варто зауважити, що 20 (25,6%) пацієнок 1 групи та 5 пацієнок (6,2%) 2 групи мали перенесені інфекції, $p = 0,001$. При інфекціях змінюється рН піхви. Проведені раніше дослідження показують, що вагінальний рН без перенесених інфекцій $\leq 4,5$ під час репродуктивного віку, та $> 4,5$ до менархе та після менопаузи [140]. Існують дослідження, які висвітлюють, що пацієнтки в менопаузі, які не отримували ЗГТ мають підвищений рН піхви, а у більшості пацієнок в період

менопаузи, які отримували ЗГТ, вагінальний рН>4,5 вказує на низький рівень циркулюючого естрадіолу [141]. Так при підвищеному рН може бути низький рівень циркулюючого естрогену і давати неадекватну відповідь вагінального епітелію на естрогенну терапію.

Таблиця 3.2

Сексуальний анамнез та шкідливі звички обстежених пацієнток

| Показник | | Основна група, n=80 | Група порівняння, n=78 | Рівень значимості відмінності |
|-------------------------------|-----|------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Сексуальна активність | ні | 30 (38,5) | 21 (26,2) | 0,126 |
| | так | 48 (61,5) | 59 (73,7) | |
| Втрата сексуального інтересу | ні | 49 (62,8) | 38 (47,5) | 0,057 |
| | так | 29 (37,2) | 42 (52,5) | |
| Втрата сексуального збудження | ні | 65 (83,3) | 68 (85,0) | 0,830 |
| | так | 13 (16,7) | 12 (15,0) | |
| Втрата сексуальних реакцій | ні | 67 (85,9) | 64 (80,0) | 0,399 |
| | так | 11 (14,1) | 16 (20,0) | |
| Біль при статевому акті | ні | 68 (87,2) | 65 (81,2) | 0,384 |
| | так | 10 (12,8) | 15 (18,8) | |
| Перенесені інфекції | ні | 58 (74,4) | 75 (93,7) | 0,001 |
| | так | 20 (25,6) | 5 (6,2) | |
| Паління | ні | 43 (55,1) | 39 (48,7) | 0,431 |
| | так | 35 (44,9) | 41 (51,2) | |

| | | | | |
|---------------------|-----|-----------|-----------|--------|
| Вживання алкоголю | ні | 74 (94,9) | 75 (93,7) | >0,999 |
| | так | 4 (5,1) | 5 (6,2) | |
| Вживання наркотиків | ні | 75 (96,2) | 74 (92,5) | 0,495 |
| | так | 3 (3,8) | 6 (7,5) | |

Примітки: Для порівняння використано точний критерій Фішера.

Наступним етапом роботи була оцінка наявності відмінностей між основною групою та групою порівняння наступних факторів загального анамнезу: мігрень, діабет, підвищення артеріального тиску, хвороби щитовидної залози, бронхіальна астма, перенесений інсульт, артрит, перенесений серцевий напад, біль м'язів та суглобів, біль у грудях, хвороби печінки, хвороби жовчного міхура, судоми, випадіння волосся, варикозне розширення вен, нетримання сечі, хвороби шкіри, хвороби молочних залоз, анемія, переломи, онкологічні захворювання (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Загальний анамнез обстежених пацієнток

| Показник | | Основна група, n=80 | Група порівняння, n=78 | Рівень значимості відмінності, p |
|-----------------------------------|-----|------------------------|---------------------------|--|
| Мігрень | ні | 70 (89,7) | 71 (88,7) | >0,999 |
| | так | 8 (10,3) | 9 (11,3) | |
| Цукровий діабет | ні | 74 (94,6) | 73 (91,2) | 0,534 |
| | так | 4 (5,1) | 7 (8,8) | |
| Підвищення артеріального тиску | ні | 75 (96,2) | 56 (70,0) | <0,001 |
| | так | 3 (3,8) | 24 (30,0) | |
| | ні | 75 (96,2) | 70 (87,5) | 0,079 |

| | | | | |
|----------------------------|-----|------------|-----------|--------|
| Хвороби щитовидної залози | так | 3 (3,8) | 10 (12,5) | |
| Бронхіальна астма | ні | 77 (98,7) | 77 (96,2) | 0,620 |
| | так | 1 (1,3) | 3 (3,7) | |
| Перенесений інсульт | ні | 73 (93,6) | 73 (91,2) | 0,766 |
| | так | 5 (6,4) | 7 (8,8) | |
| Артрит | ні | 74 (94,9) | 72 (90,0) | 0,369 |
| | так | 4 (5,1) | 8 (10,0) | |
| Перенесений серцевий напад | ні | 78 (100,0) | 78 (97,5) | 0,497 |
| | так | 0 (0,0) | 2 (2,5) | |
| Біль м'язів та суглобів | ні | 69 (88,5) | 69 (86,2) | 0,812 |
| | так | 9 (11,5) | 11 (13,8) | |
| Біль у грудях | ні | 70 (89,7) | 73 (91,2) | 0,791 |
| | так | 8 (10,3) | 7 (8,8) | |
| Хвороби печінки | ні | 69 (88,5) | 73 (91,2) | 0,607 |
| | так | 9 (11,5) | 7 (8,8) | |
| Хвороби жовчного міхура | ні | 55 (70,5) | 57 (71,2) | >0,999 |
| | так | 23 (29,5) | 23 (28,7) | |
| Судоми | ні | 73 (93,6) | 70 (87,5) | 0,278 |
| | так | 5 (6,4) | 10 (12,5) | |
| Випадіння волосся | ні | 75 (96,2) | 79 (98,7) | 0,364 |
| | так | 3 (3,8) | 1 (1,3) | |
| Варикозне розширення вен | ні | 68 (87,2) | 65 (81,2) | 0,385 |
| | так | 10 (12,8) | 15 (18,8) | |

| | | | | |
|--------------------------|-----|-----------|-----------|--------|
| Нетримання сечі | ні | 71 (91,0) | 67 (83,7) | 0,232 |
| | так | 7 (9,0) | 13 (16,3) | |
| Хвороби шкіри | ні | 62 (79,5) | 58 (72,5) | 0,354 |
| | так | 16 (20,5) | 22 (27,5) | |
| Хвороби молочних залоз | ні | 59 (75,6) | 67 (83,7) | 0,238 |
| | так | 19 (24,4) | 13 (16,3) | |
| Анемія | ні | 75 (96,2) | 76 (95,0) | >0,999 |
| | так | 3 (3,8) | 4 (5,0) | |
| Переломи | ні | 56 (71,8) | 68 (85,0) | 0,053 |
| | так | 22 (28,2) | 12 (15,0) | |
| Онкологічні захворювання | ні | 72 (92,3) | 69 (86,2) | 0,305 |
| | так | 6 (7,7) | 11 (13,8) | |

Примітки: Для порівняння використано точний критерій Фішера.

Отримані результати в ході дослідження свідчать про відсутність впливу загального анамнезу на перименопаузу, окрім підвищення артеріального тиску, а саме, в середньому, у 3 (3,8%) пацієток основної групи та 24 (30%) у пацієток групи порівняння, $p < 0,001$. Вплив артеріального тиску можна охарактеризувати тим, що різке падіння рівня циркулюючого естрогену може сприяти підвищенню артеріального тиску через активацію ренін-ангіотензинової системи та симпатичної нервової системи [142]. Крім того, жінки, що мають клімактеричні прояви, а саме вазомоторні симптоми, мають значно вищий артеріальний тиск, а ще підвищений циркулюючий загальний рівень холестерину та більший ІМТ, ніж жінки без проявів вазомоторних симптомів [143]. Доведено, що прийом жінками ЗГТ під час менопаузи зменшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, так як естроген має

сприятливий вплив, покращуючи ліпіди плазми, підтримуючи цілісність ендотеліальних клітин і сприяючи азоту виробництво оксиду [144, 145].

Наступним етапом роботи була оцінка психосоматичного стану жінок двох груп, а саме: втома, сонливість, запаморочення, депресія, суїцидальні думки (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Психосоматичний стан пацієнок

| Показник | | Основна група, n=80 | Група порівняння, n=78 | Рівень значимості відмінності, p |
|------------------|-----|------------------------|---------------------------|--|
| Втома | ні | 63 (80,8) | 65 (81,2) | >0,999 |
| | так | 15 (19,2) | 15 (18,8) | |
| Сонливість | ні | 74 (94,9) | 71 (88,7) | 0,247 |
| | так | 4 (5,1) | 9 (11,3) | |
| Запаморочення | ні | 71 (91,0) | 72 (90,0) | >0,999 |
| | так | 7 (9,0) | 8 (10,0) | |
| Депресія | ні | 70 (89,7) | 78 (97,5) | 0,055 |
| | так | 8 (10,3) | 2 (2,5) | |
| Депресивні стани | ні | 77 (98,7) | 72 (90,0) | 0,034 |
| | так | 1 (1,3) | 8 (10,0) | |

Примітки: Для порівняння використано точний критерій Фішера.

В результаті аналізу факторних ознак у жінок двох груп, а саме з оцінкою психосоматичного стану, не було виявлено статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). Хоча варто зауважити, що в середньому, 1 (1,3%) пацієнтка основної групи та 8 (10,0%) пацієнок порівняльної групи мали суїцидальні думки, $p = 0,034$, що могли вплинути на перебіг клімактеричного синдрому. В період перименопаузи для пояснення зміни настрою було використано кілька теорій. Одна з них нейробіологічна теорія, також відома як теорія відміни естрогену, яка стверджує, що гіпоестрогенний стан сприяє появі або погіршенню вже існуючих симптомів настрою у жінок в період перименопаузи, яким загрожує розвиток депресії. Через зміни в

репродуктивних гормонах симптоми настрою виникають вторинно [147]. Прихильники цієї теорії говорять, що естроген впливає на рівень мозку та метаболізм нейромедіаторів, таких як дофамін, норадреналін, β -ендорфін і серотонін, так як всі вони можуть впливати на емоційні шляхи [146]. Інші дослідження свідчать про те, що перименопауза є періодом більшої вразливості до психічних проблем [148, 149]. Дослідники виявили, що психологічний стрес, в тому числі і суїцидальні думки, під час переходу до менопаузи є тимчасовим для більшості жінок, але не для всіх [148].

Таким чином обстеження 158 жінок виявило, що враховуючи дані антопометрії, акушерсько-гінекологічно-сексуального анамнезу, шкідливих звичок та загального анамнезу не має відмінностей, окрім паритету пологів, часу відсутності менструації, ІМТ, підвищення артеріального тиску, перенесених інфекцій та суїцидальних думок, а отже отримані дані є репрезентативними для дослідження клінічної значущості покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НА СИМПТОМАТИКУ ЕНДОКРИННИХ ФАКТОРІВ ТА РОЛІ РІВНЯ АНТИТІЛ ДО HSP60 ТА GROEL В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ ЛІКУВАННЯ

За літературними даними кожна жінка старшої вікової групи третину свого життя проживає в гіпоестрогенному стані [1], що проявляється КС [30], що піддається корекції при використанні ЗГТ. Єдиним неспростовним доказом є те, що замісна гормональна терапія практично усуває КС, тоді як негормональні методи лікування наразі знаходяться на стадії оцінки [122]. Щодо естрогену, то не абсолютний рівень естрогену, а скоріше швидкість його зниження в плазмі крові визначає перименопаузу. Найчастіші прояви КС: вазомоторні (припливи, нічна пітливість, серцебиття, лабільність артеріального тиску), психопатологічні (емоційна лабільність, депресивні стани, тривога, дратівливість, порушення сну, погіршення пам'яті та концентрації уваги), загальнофізичні (головний біль, біль у м'язах та суглобах, свербіж шкіри), уrogenітальні та сексуальні (вагінальний свербіж, печія, сухість і диспареунія, часте сечовипускання, зниження лібідо). Цікаво, що всі жінки в перименопаузі мають низький рівень циркулюючого естрогену, але не всі мають клінічні прояви.

Для перименопаузи характерні зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, а саме: виснаження фолікулярного апарату, підвищення рівня ФСГ, зниження рівня естрадіолу, секреції інгібіну яєчниками, частоти овуляторних циклів та фертильності. Важливим маркером діагностики КС виступає ФСГ та АМГ. ФСГ підвищується, оскільки фолікулярний пул яєчників потребує більшої стимуляції для формування преовуляторного фолікула. АМГ відображає пул незростаючих або "спокійних" фолікулів [35]. Визначення ФСГ та АМГ в комбінації дає можливість оцінити динаміку виснаження та величину оваріального резерву [47].

Допоміжним в діагностиці також є обстеження імунологічних маркерів - HSP60 - є одним із них, який має бактеріальний гомолог GroEl. Імунною системою організму продукуються антитіла до GroEl, що можуть перехресно реагувати з HSP60 і викликати автоімунну відповідь [74, 75]. HSP60 - це білок теплового шоку, що є маркером клітинного стресу і може бути корисним для оцінки імуно-запальних процесів в період перименопаузи, оскільки є ствердження дослідників про зв'язок між внутрішньоклітинним стресом та впливом естрогенів [76]. Отже, не дивно, що під час перименопаузи деякі гомеостатичні функції, засновані на естроген-залежній експресії HSP60, починають руйнуватися.

Для аналізу даних всім 158 пацієнткам було проведено обстеження гормонального профілю (ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ) та дослідження рівня антитіл (IgG) до людського білку теплового шоку (HSP60) та його бактеріального гомолога (GroEl).

4.1 Дослідження впливу на вазомоторні прояви ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroEl в залежності від наявності або відсутності лікування

Одним із найчастіших проявів КС є вазомоторні прояви, а саме: припливи, нічна пітливість, серцебиття, лабільність артеріального тиску. Вазомоторні прояви є найпоширенішими під час менопаузи, їх поширеність коливається в межах 30-75%. Інтенсивність вазомоторних проявів може варіювати від легкого до важкого перебігу. І тому 16% пацієнток мають легкий перебіг, 33% жінок носять помірний перебіг та 51% жінок відзначають важкий перебіг [106, 107, 108].

На першому етапі проведено аналіз впливу наявності або відсутності лікування на перебіг вазомоторних проявів. Досягнення ефекту лікування оцінювалося за рівнем сумарної оцінки у пацієнток з вазомоторними проявами згідно анкети здоров'я менопаузи (NAMS Menopause Health Questionnaire)

(додаток 1) після проведеного лікування. При сумарній оцінці після проведення лікування використовувалися інтегральні показники, у разі наявності лікування 1 бал, а за його відсутності 0 балів. Так лікування було високоефективним у 34 пацієток, а в іншому випадку високий ефект лікування вважали не досягнутим у 120 пацієток.

Для аналізу зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами з факторними ознаками було використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. В якості факторних ознак було проаналізовано 9 показників: наявність або відсутність лікування, паритет, інтегральний показник вазомоторних проявів з урахуванням методу лікування, ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, антитіла до HSP60, антитіла до GroEl.

У (табл. 4.1) наведені результати однофакторного аналізу.

Таблиця 4.1

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами

| Факторна ознака | | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p | Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ) |
|---|-----|------------------------------|---|--|
| Лікування | Ні | Референтний | | |
| | Так | -3,17±0,75 | <0,001 | 0,04 (0,01–0,18) |
| Паритет | | 0,82±0,32 | 0,011 | 2,27 (1,20–4,27) |
| Інтегральний показник вазомоторних проявів з урахуванням методу лікування | | 0,78±0,15 | <0,001 | 2,17 (1,60–2,94) |
| ФСГ, на 100 mlU/mL | | 0,42±1,02 | 0,680 | – |
| ЛГ, на 10 mlU/mL | | -0,18±0,88 | 0,836 | – |

| | | | |
|-----------------------|--------------|--------------|---------------------|
| АМГ, на 1 нг/мл | -0,88±0,65 | 0,174 | – |
| ТТГ, на 1 mlU/L | -0,14±0,22 | 0,526 | – |
| антитіла до HSP60, нг | 0,023±0,053 | 0,670 | – |
| антитіла до GroEl, нг | -0,006±0,003 | 0,046 | 0,994 (0,987–1,000) |

Аналізуючи отримані дані виявлено, що при врахуванні непрямого зв'язку ФСГ зі зниженням функції яєчників свідчать про відсутність впливу рівнів ФСГ на результат лікування вазомоторних проявів. В результаті проведеного однофакторного аналізу (табл. 4.1) можна зробити висновок про відсутність зв'язку ($p > 0,05$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами по даним ендокринних факторів, а саме: ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ. При подальшому аналізі виявлено зниження ($p < 0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами для пролікованих жінок, ВШ=0,04 (95% ДІ 0,01–0,18) у порівнянні із групою не пролікованих жінок. Однак існують дослідження згідно літературних даних, за результатами яких демонструється помірне або значне зменшення вазомоторних проявів у жінок, що отримували лікування. За даними досліджень, ЗГТ практично усуває вазомоторні прояви, а при відміні лікування вазомоторні прояви, а саме приливи повертаються [122].

Наступним етапом дослідження був аналіз паритету пологів згідно анкети здоров'я менопаузи (NAMS Menopause Health Questionnaire) (додаток 1). В дослідженні виявлено зростання ($p < 0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами при більш високому рівні їх проявів, ВШ=2,17 (95% ДІ 1,60–2,94) на кожен пункт. Середня тривалість перименопаузи становить 5 років [111], а середній вік початку порушення менструального циклу - 47,5 років, [112] що співпадає з отриманими результатами. При більшому паритету пологів ризик не досягнення високого ефекту лікування у жінок з вазомоторними проявами зростає ($p = 0,011$), ВШ=2,27 (95% ДІ 1,20–4,27) на кожні пологи. Доведено, що жінки, які не народжували мають ранній вік менопаузи (49,0 років), ніж жінки,

які народжували (49,5), а середній «вік» менопаузи зростає зі збільшенням паритету пологів і становить 49,8 років у жінок, які мають три або більше пологів. За отриманими даними ця тенденція має статистичну значущість, адже чим більший паритет пологів, тим більша відсутність на результат лікування у жінок з вазомоторними проявами [20].

В подальшому було проаналізовано дані однофакторним аналізом (табл. 4.1), що говорять про відсутність зв'язку ($p > 0,05$) ризику не досягнення високого ефекту лікування по даним рівнів антитіл до HSP60. Процес регуляції менструального циклу не обмежується впливом ендокринної системи. Так вагомий внесок здійснює імунна система. Окрім вазомоторних проявів, в період перименопаузи відбуваються явища, що залучають механізми клітинного стресу. У таких процесах приймають участь маркери клітинного стресу, а саме білки теплового шоку. Також було виявлено нижчий ($p = 0,039$) ризик не досягнення високого ефекту лікування при більш високому рівні антитіл до GroE1, ВШ=0,994 (95% ДІ 0,987-1,000) на кожен нг. В літературі описані дослідження, одні з яких підтверджують отримані нами дані, а інші навпаки. Представлені результати в роботі Uint та ін. [121] метою якого було дослідити та оцінити вплив ЗГТ на імунну відповідь шляхом вимірювання рівнів плазми антитіл проти білків теплового шоку у жінок в постменопаузі. В результаті цього дослідження було виявлено підвищений рівень антитіл до HSP60 основної групи (лікованої) проти контрольної групи (не лікованої) після шестимісячної ЗГТ. Інше дослідження в роботі Agnieszka Rajtar-Ciosek та ін. [76], що досліджували вплив різних форм гормонів терапії на поведінку рівня антитіл проти HSP60 у здорових жінок у постменопаузі, і довели, що гормональна терапія сприяла значному зниженню рівня антитіл проти HSP60 у всіх обстежених групах проти контрольної групи. Наша імунна система організму продукує антитіла до GroE1, що перехресно реагують з HSP60 і потенціює автоімунну відповідь [74, 75]. Таким чином, в проведеному дослідженні, було виявлено статистично значимий вплив на ефективність

лікування вазомоторних проявів у період перименопаузи, [76] а саме бактеріальний гомолог GroE1.

На другому етапі аналізу дослідження для виявлення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком не досягнення ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами з використанням багатофакторних моделей логістичної регресії було проведено відбір показників значимо пов'язаних із результируючою ознакою.

Для відбору використано метод покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення $p < 0,1$ та порогом виключення $p > 0,2$). При проведенні аналізу із 8 факторів ризику було виділено 3 незалежні ознаки: наявність або відсутність лікування, інтегральний показник вазомоторних проявів з урахуванням методу лікування та рівень ТТГ.

Трифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик (Рис. 4.1) $AUC = 0,92$ (95% ДІ 0,86-0,96), що свідчить про наявність сильного зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами за ознаками (наявність або відсутність лікування та рівень ТТГ).

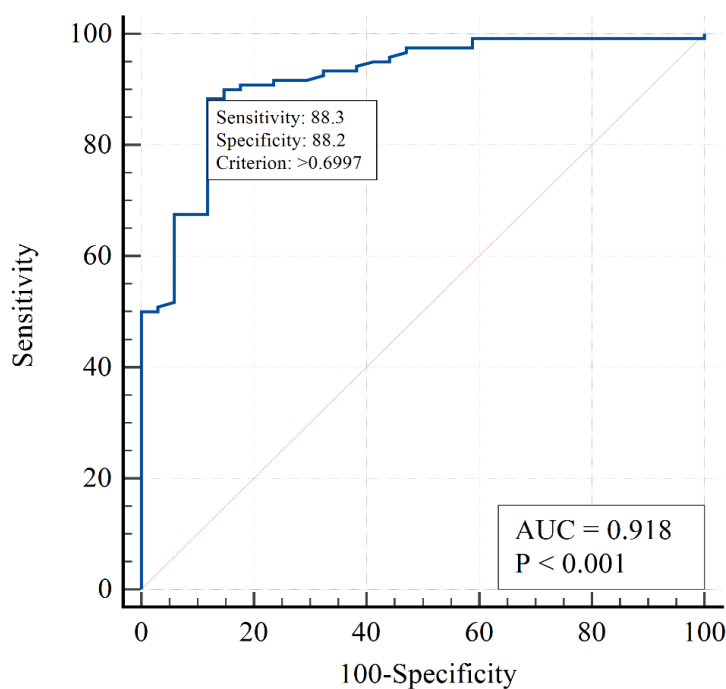


Рис. 4.1 Крива операційних характеристик трифакторної моделі прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування за вазомоторними проявами

В (табл. 4.2) наведено результати аналізу трифакторної моделі прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами.

Таблиця 4.2

Аналіз трифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику не досягнення ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами

| Факторна ознака | | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p | Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ) |
|---|-----|------------------------------|---|--|
| Лікування | Ні | Референтний | | |
| | Так | $-3,17 \pm 0,80$ | <0,001 | 0,04 (0,01-0,20) |
| Інтегральний показник вазомоторних проявів з урахуванням методу лікування | | $0,83 \pm 0,19$ | <0,001 | 2,30 (1,60–3,31) |
| ТТГ, на 1 нг/мл | | $-0,53 \pm 0,28$ | 0,061 | - |

В результаті проведеного багатофакторного аналізу (табл. 4.2) виявлено зниження ($p < 0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами для пролікованих пацієнок, ВШ= 0,04 (95% ДІ 0,01-0,20) у порівнянні із групою не пролікованих пацієнок (при стандартизації за рівнем ТТГ та інтегральним показником вазомоторних проявів з урахуванням методу лікування). Гіпоталамо-гіпофізарно-щитовидна вісь зазнає складних фізіологічних змін в період перименопаузи, саме тому робота щитоподібної залози залежить від віку [110]. У жінок в період перименопаузи концентрація

ТТГ у сироватці крові зростає з віком і чим старша жінка стає, тим більше це пов'язано з частотою виникнення гіпотиреозу [109] і іноді взагалі можна розцінити ці симптоми гіпотиреозу як КС. Таким чином, за отриманими даними можна говорити про відсутній вплив рівнів ТТГ на результат лікування вазомоторних проявів у період перименопаузи.

Так у ході дослідження було виявлено, що немає інформативного показника за оцінкою стану ендокринної системи, і показник рівня антитіл до HSP60 не впливає, а показник рівня антитіл до GroEl впливає на прогнозування ефективності лікування у жінок з вазомоторними проявами.

4.2 Дослідження впливу на психопатологічні прояви ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroEl в залежності від наявності або відсутності лікування

Наступна група проявів КС – це психопатологічні прояви. До них входять: емоційна лабільність, депресивні стани, тривога, дратівливість, порушення сну, погіршення пам'яті та концентрації уваги. Майже половина жінок під час перименопаузи скаржаться на ці симптоми. Психопатологічні прояви вважаються одними із ранніх проявів КС, що відбуваються за рахунок дисбалансу активності різних нейромедіаторних систем мозку [117]. В літературі описаний феномен ослаблення дофамінергічної нейромедіації на тлі відносної активації адренергічних процесів під час клімактерію. А наступним йде розлад діяльності катехоламінергічних систем, що відіграють ключову роль в підтриманні гомеостазу кровообігу та контролю артеріального тиску [118]. Також у розвитку психоемоційних порушень при клімактерії відіграє ослаблення ГАМК-ергічної нейромедіації, що є типовим і для старіння мозку, і для естроген-дефіцитного стану та пов'язане з ослабленням біосинтезу ГАМК і зі зменшенням ГАМК-рецепторного зв'язування. Саме такі порушення є підґрунтям формування реакцій тривожності, депресивних станів, дратівливості та емоційної лабільності, що характерні для КС [119].

В результаті аналізу було досліджено вплив наявності або відсутності лікування на перебіг у жінок психопатологічних проявів. Досягнення ефекту лікування оцінювалося за рівнем сумарної оцінки у пацієток з психопатологічними проявами згідно анкети здоров'я менопаузи (NAMS Menopause Health Questionnaire) (додаток 1) після проведеного лікування. При сумарній оцінці після проведення лікування використовувалися інтегральні показники, у разі відсутності лікування 0 балів, а за наявності лікування 1 бал. Так лікування було високоефективним у 64 пацієток, а в іншому випадку високий ефект лікування вважали не досягнутим у 90 пацієток.

Для аналізу зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування у жінок з психопатологічними проявами за факторними ознаками було використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. В якості факторних ознак було проаналізовано 10 показників: наявність або відсутність лікування, паритет, ІМТ, інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування, ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, антитіла до HSP60, антитіла до GroEl.

У (табл. 4.3) наведені результати однофакторного аналізу.

Таблиця 4.3

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами

| Факторна ознака | | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p | Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ) |
|-----------------|-----|------------------------------|---|--|
| Лікування | Ні | Референтний | | |
| | Так | -2,11±0,38 | <0,001 | 0,12 (0,06–0,26) |
| Паритет | | 0,42±0,25 | 0,084 | – |
| ІМТ | | 0,18±0,04 | <0,001 | 1,19 (1,10–1,30) |

| | | | |
|--|--------------|------------------|---------------------|
| Інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування | 0,55±0,12 | <0,001 | 1,73 (1,38–2,18) |
| ФСГ, на 100 mlU/mL | -0,004±0,009 | 0,635 | – |
| ЛГ, на 10 mlU/mL | -0,10±0,12 | 0,371 | – |
| АМГ, на 1 нг/мл | -1,97±0,66 | 0,003 | 0,14 (0,04–0,51) |
| ТТГ, на 1 mlU/L | 0,20±0,18 | 0,274 | – |
| антитіла до HSP60, нг | -0,015±0,027 | 0,567 | – |
| антитіла до GroEl, нг | -0,010±0,003 | 0,001 | 0,989 (0,984–0,996) |

При проведенному однофакторному аналізі (табл. 4.3) можна сказати про відсутність зв'язку ($p > 0,05$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами між групами за такими ознаками: наявність або відсутність лікування, ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, антитіла до HSP60. В ході аналізу виявлено зниження ($p < 0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами для пролікованих, ВШ=0,12 (95% ДІ 0,06–0,26) у порівнянні із групою не пролікованих жінок. При подальшому дослідженні виявлено зростання ($p < 0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок при більш високому рівні інтегрального показника психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування, ВШ=1,73 (95% ДІ 1,38–2,18) на кожен пункт.

В результаті дослідження встановлено, що при більш високому ІМТ ризик не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами зростає ($p < 0,001$), ВШ=1,19 (95% ДІ 1,10–1,30) на кожен 1 кг/м². Перименопаузальний період є дуже важливим для жінки, оскільки в її організмі відбувається багато змін, внаслідок дефіциту естрогену [120]. У цей період життя жінки поступово зменшується кісткова маса та безжирова маса тіла, внаслідок цього зменшуються витрати енергії і збільшується жирова тканина та вісцеральний жир. В літературі описані дослідження, що вивчали

чи відображає ІМТ у жінок в період перименопаузи ефективність лікування ЗГТ. Проте їхні результати відрізняються в різних країнах світу, внаслідок етнічної приналежності жінок. Проте, по даним проведеного нами дослідження, можемо говорити, що чим більший ІМТ жінки, тим менш ефективно лікування.

Наступним кроком при однофакторному аналізі було виявлено нижчий ($p=0,003$) ризик не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами при більш високому рівні АМГ, ВШ=0,14 (95% ДІ 0,04–0,51) на кожен 1 нг/мл.

Більшість вчених вважають, що показником оваріального резерву і маркером старіння репродуктивної системи може бути АМГ, який, як відомо, відображає пул незростаючих або «спокійних» фолікулів [35, 47, 48, 168]. Існує думка, що рівень АМГ не змінюється протягом менструального циклу, а його зниження в сироватці починається за 5 років до менопаузи, що і є «віком» початку пери менопаузи [37, 169]. Доведено, що при двократному послідовному визначенні АМГ визначається швидкість змін в овуляторному резерві [116]. Так, менший рівень АМГ на початку лікування жінок з психопатологічними проявами сприяє кращим результатам лікування, що можна пов'язати з «гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою» системою.

При подальшому однофакторному аналізі виявлено нижчий ($p=0,001$) ризик не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами при більш високому рівні антитіл до GroEl, ВШ=0,989 (95% ДІ 0,984–0,996) на кожен нг. Імунна система організму продукує антитіла до GroEl [74, 75]. Згідно літературних даними Agnieszka Rajtar-Ciosek та ін. визначили позитивний вплив менопаузальної гормональної терапії на стан ендотеліальної дисфункції. Отже, в ході проведеного нами дослідження було виявлено статистично значимий вплив на ефективність лікування психопатологічних проявів у період перименопаузи, а саме бактеріальний гомолог GroEl [76].

Другим етапом дослідження, для виявлення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами було використано метод побудови та аналізу багатфакторних моделей логістичної регресії. Було проведено відбір показників значимо пов'язаних із результуючою ознакою. Для відбору використано метод покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення $p < 0,1$ та порогом виключення $p > 0,2$). В результаті із 10 факторів ризику було виділено 4 незалежні ознаки: наявність або відсутність лікування, ІМТ, інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування та АМГ. Чотирифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик (Рис. 4.2) $AUC = 0,88$ (95% ДІ 0,81–0,92), що свідчить про наявність сильного зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами.

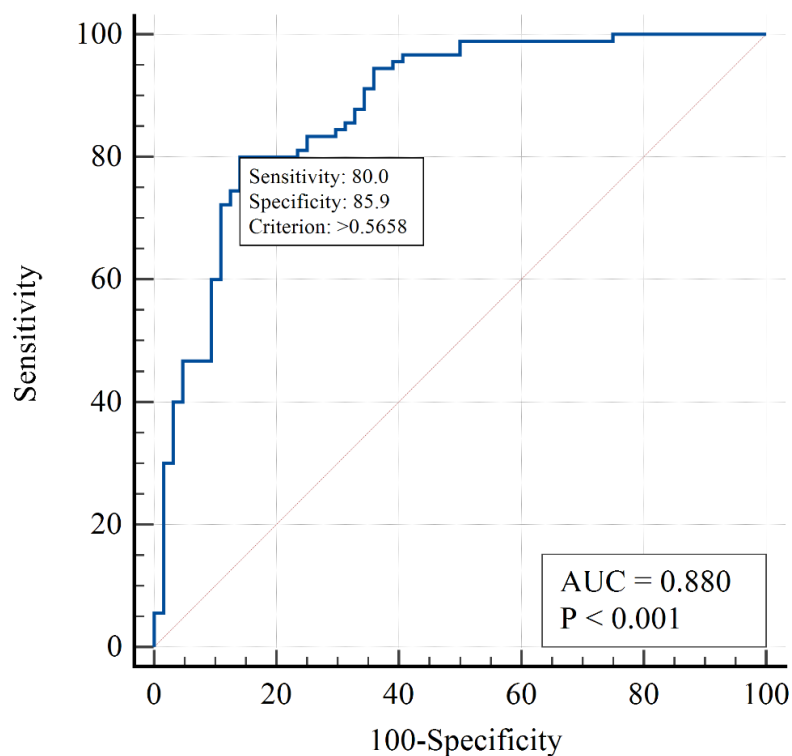


Рис. 4.2 Крива операційних характеристик чотирифакторної моделі прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування у жінок з психопатологічними проявами.

В (табл. 4.4) наведено результати аналізу чотирифакторної моделі прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами.

Таблиця 4.4

Аналіз чотирифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами

| Факторна ознака | | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p | Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ) |
|--|-----|------------------------------|---|--|
| Лікування | Ні | Референтний | | |
| | Так | -1,83±0,45 | <0,001 | 0,16 (0,07–0,39) |
| ІМТ | | 0,11±0,05 | 0,021 | 1,12 (1,02–1,24) |
| Інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування | | 0,49±0,14 | <0,001 | 1,63 (1,25–2,13) |
| АМГ, на 1 нг/мл | | -1,90±0,82 | 0,020 | 0,16 (0,07–0,39) |

В результаті проведеного багатофакторного аналізу (табл. 4.4) виявлено зниження ($p=0,039$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами для пролікованих пацієток, ВШ=0,16 (95% ДІ (0,07–0,39) у порівнянні із групою не пролікованих пацієток (при стандартизації за ІМТ, інтегральним показником психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування та рівнем АМГ). Таким чином, по результатам

проведеного дослідження можна говорити про вплив на лікування жінок з психопатологічними проявами всіх вищезазначених ознак в таблиці.

Отже, отримані результати свідчать, що інформативним показником за оцінкою стану ендокринної системи жінок з психопатологічними проявами є АМГ. Однак щодо імунної системи, то показник рівня антитіл до GroEl впливає, а рівень антитіл до HSP60 не впливає на прогнозування ефективності лікування жінок з психопатологічними проявами.

4.3 Дослідження впливу на загальнофізичні прояви ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroEl в залежності від наявності або відсутності лікування

Наступна група клімактеричних проявів це загальнофізичні прояви. Ця група включає: головний біль, біль у м'язах та суглобах, свербіж шкіри. Близько половини жінок вважають, що саме менопауза спричинила зміни шкіри і основним симптомом є сухість шкіри [123]. Під час перименопаузи починає поступово знижуватись рівень периферичного естрогену і коливається навколо нормального діапазону, оскільки посилюється ароматизація андрогенів, що призводить до коливань рівня шкірного сала. На початку перименопаузи може спостерігатися сухість шкіри, але спочатку вона може бути дещо компенсована гіпертрофією сальних залоз. Пізніше, коли вироблення шкірного сала помітно знижується, шкіра стає все більш сухою та свербить, а потім з'являється в'ялість та атрофія. Шкіра є основною мішенню для гормонів [124, 125], а рецептори естрогену у великій кількості присутні як в дермі, так і в епідермісі, і найбільш щільні в геніталіях, обличчі та нижніх кінцівках [126, 127]. Дефіцит естрогену змінює певні функції шкіри: порушення шкірного бар'єру, що спричиняє сухість шкіри через зниження вологості шкіри та зменшення вироблення шкірного сала [128, 129]. Також характерними симптомами загальнофізичних проявів є біль у м'язах та суглобах, або фіброміалгія. Існує теорія, що фіброміалгія та клімактеричний

синдром мають схожу епідеміологію, етіологію, симптоматику та терапію, що змушує припустити, що фіброміалгія не має успішного лікування, тоді як ЗГТ є високоефективною для лікування клімактеричного синдрому [130]. Саме тому, ЗГТ залишається найефективнішим методом лікування і одночасно захищає кісткову систему, а також покращує якість життя [131, 132].

В результаті аналізу було досліджено вплив наявності або відсутності лікування на перебіг у жінок загальнофізичних проявів. Досягнення ефекту лікування оцінювалося за рівнем сумарної оцінки у пацієток з психопатологічними проявами згідно анкети здоров'я менопаузи (NAMS Menopause Health Questionnaire) (додаток 1) після проведеного лікування. При сумарній оцінці після проведення лікування використовувалися інтегральні показники, у разі наявності лікування 1 бал, а за його відсутності 0 балів. Так лікування було високоефективним у 64 пацієток, а в іншому випадку високий ефект лікування вважали не досягнутим у 90 пацієток.

На першому етапі для аналізу зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з загальнофізичними проявами за факторними ознаками було використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. В якості факторних ознак було проаналізовано 10 показників: наявність або відсутність лікування, паритет, ІМТ, інтегральний показник загальнофізичних проявів з урахуванням методу лікування, ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, антитіла до HSP60, антитіла до GroE1.

У (табл. 4.5) наведені результати однофакторного аналізу.

Таблиця 4.5

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з загальнофізичними проявами

| Факторна ознака | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значимості | Показник відношення |
|-----------------|------------------------------|-------------------|---------------------|
|-----------------|------------------------------|-------------------|---------------------|

| | | відмінності | шансів моделі, | |
|---|-----|--------------|----------------|---|
| | | ВШ від 1, р | ВШ (95% ДІ) | |
| Лікування | Ні | Референтний | | |
| | Так | -0,51±0,33 | 0,121 | – |
| Паритет | | 0,02±0,23 | 0,915 | – |
| ІМТ | | -0,017±0,036 | 0,641 | – |
| Інтегральний показник загальнофізичних проявів з урахуванням методу лікування | | 0,18±0,11 | 0,088 | – |
| ФСГ, на 100 mlU/mL | | -0,015±0,009 | 0,090 | – |
| ЛГ, на 10 mlU/mL | | -0,021±0,020 | 0,287 | – |
| АМГ, на 1 нг/мл | | -0,24±0,58 | 0,675 | – |
| ТТГ, на 1 mlU/L | | 0,17±0,18 | 0,341 | – |
| антитіла до HSP60, нг | | -0,065±0,074 | 0,378 | – |
| антитіла до GroEl, нг | | -0,004±0,003 | 0,230 | – |

При проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок за загальнофізичними проявами за проаналізованими ознаками ($p > 0,05$).

Отже, проведений аналіз не виявив зв'язку ризику щодо досягнення ефекту лікування жінок за загальнофізичними проявами. Однак, є дослідження, що описують про досягнення ефекту лікування на загальнофізичні прояви, а саме сухість та свербіж шкіри, при використанні ЗГТ протягом 5 та більше років [133]. Серед інших досліджень, з літературних даних, доведено, що поліпшення текстури поверхні шкіри, гідратації, вмісту колагену в дермі та пружності було у жінок, які отримували ЗГТ або естроген трансдермально [134, 135, 136]. Тому і в проведеному нами дослідженні може бути така закономірність, а саме не досягнення ефекту від ЗГТ, враховуючи не таке тривале лікування, або має бути підібраний інший метод лікування.

На другому етапі аналізу для виявлення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком не досягнення високого ефекту лікування за загальнофізичними проявами було використано побудову багатofакторних моделей логістичної регресії. Відбір показників було проведено значимо пов'язаних із результуючою ознакою. Для відбору використано метод покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення $p < 0,1$ та порогом виключення $p > 0,2$). При проведенні аналізу було виділено 2 незалежні ознаки із 10 факторів ризику – це рівень ФСГ та інтегральний показник загальнофізичних проявів з урахуванням методу лікування. Аналізуючи отримані дані виявлено, що при врахуванні непрямої кореляції ФСГ - відсутній вплив його рівнів на результат лікування загальнофізичних проявів. Однак, згідно літературних даних, ЗГТ позитивно впливає на лікування шкірних симптомів, а отже і зниження рівнів ФСГ [133]. Але враховуючи проведені дослідження можемо говорити про відсутність впливу рівня ФСГ на наявність або відсутність лікування.

Двофакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик (Рис. 4.3) $AUC=0,66$ (95% ДІ 0,58–0,74), що свідчить про наявність слабкого зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з загальнофізичними проявами за рівнем ФСГ та інтегральним показником загальнофізичних проявів з урахуванням методу лікування.

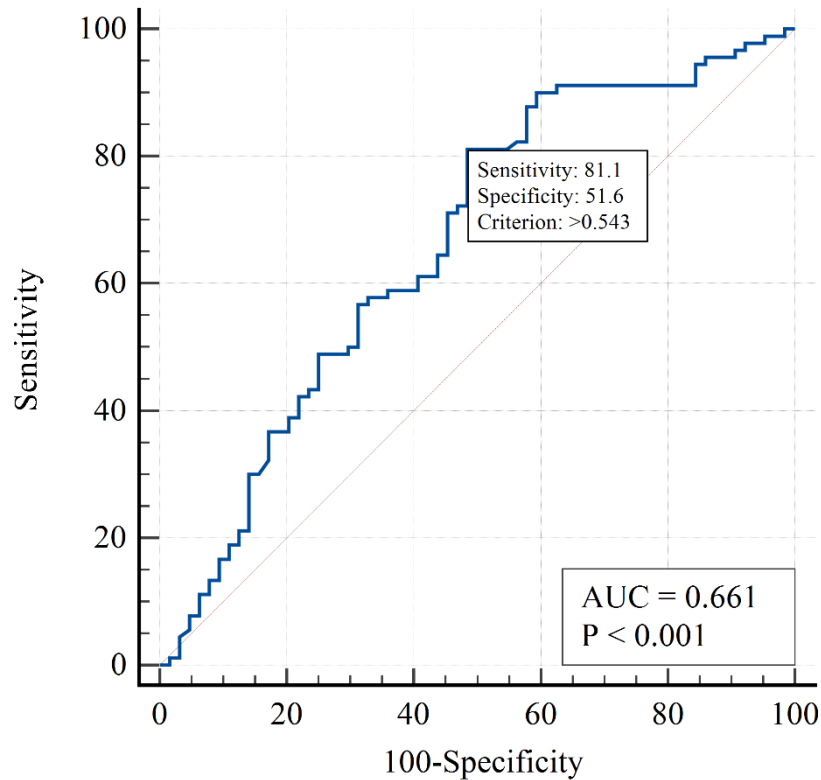


Рис. 4.3 Крива операційних характеристик двофакторної моделі прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з загальнофізичними проявами

В (табл. 4.6) наведено результати аналізу двофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з загальнофізичними проявами.

Таблиця 4.6

Аналіз двофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з загальнофізичними проявами

| Факторна ознака | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p | Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ) |
|-----------------|------------------------------|---|--|
| | | | |

| | | | |
|---|--------------|-------|---|
| Інтегральний показник загальнофізичних проявів з урахуванням методу лікування | 0,20±0,10 | 0,056 | – |
| ФСГ, на 100 mlU/mL | -0,018±0,009 | 0,055 | – |

При проведенному багатофакторному аналізу (Таблиця) можна говорити про відсутність зв'язку ($p>0,05$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з загальнофізичними проявами з наявністю або відсутністю лікування.

Так, в ході дослідження було виявлено, що немає найбільш інформативного показника для прогнозування ефективності лікування жінок під час перименопаузи з загальнофізичними проявами, як з боку ендокринних факторів, так і з боку показників рівня антитіла до HSP60 та GroEl.

4.4 Дослідження впливу на урогенітальні та сексуальні прояви ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroEl в залежності від наявності або відсутності лікування

Ще одна група клімактеричних проявів це урогенітальні та сексуальні. Вони включають: вагінальний свербіж, печію, сухість і диспареунію, часте і ургентне сечовипускання, зниження лібідо, що значно погіршує якість життя жінки в пері менопаузи [113, 114]. Нетримання сечі в жінок підвищується з віком: 25% жінок страждають від нетримання сечі, з них 7% вважають його значним та 50% жінок страждають від нетримання сечі при напрузі, 11% з них скаржаться на імперативне нетримання і 36% – на змішане нетримання [30]. Зі зменшенням естрогенів слизова оболонка піхви стає більш сухою та не такою складчатою та соковитою, через що вона стає тонкою, вразливою до пошкоджень та сприйнятливою до інфекцій, при цьому її рН підвищується до 6-8 [103, 113, 114, 115]. Також до цих змін можуть поєднатися зміни в тканинах

сечового міхура, уретри та в зв'язковому апараті і м'язах малого тазу. А в результаті цього можуть виникнути проблеми, що пов'язані з сечостатевою сферою.

На першому етапі дослідження проаналізовано вплив наявності або відсутності лікування на перебіг у жінок урогенітальних та сексуальних проявів. Досягнення ефекту лікування оцінювалося за рівнем сумарної оцінки у пацієнток з вазомоторними проявами згідно анкети здоров'я менопаузи (NAMS Menopause Health Questionnaire) (додаток 1) після проведеного лікування. При сумарній оцінці після проведення лікування використовувалися інтегральні показники, у разі наявності лікування 1 бал, а за його відсутності 0 балів. Так лікування було високоефективним у 85 пацієнток, а в іншому випадку високий ефект лікування вважали не досягнутим у 69 пацієнток.

Для аналізу зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами за факторними ознаками було використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. В якості факторних ознак було проаналізовано 10 показників: наявність або відсутність лікування, паритет, ІМТ, інтегральний показник урогенітальних та сексуальних проявів з урахуванням методу лікування, ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, антитіла до HSP60, антитіла до GroEl.

У (табл. 4.7) наведені результати однофакторного аналізу.

Таблиця 4.7

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами

| Факторна ознака | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p | Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ) |
|-----------------|------------------------------|---|--|
| | | | |

| Лікування | Ні | Референтний | | |
|--|-----|--------------|------------------|------------------|
| | Так | -1,17±0,34 | 0,001 | 0,30 (0,16–0,60) |
| Паритет | | -0,35±0,24 | 0,146 | – |
| ІМТ | | 0,001±0,036 | 0,975 | – |
| Інтегральний показник уrogenітальних та сексуальних проявів з урахуванням методу лікування | | 0,93±0,17 | <0,001 | 2,54 (1,80–3,57) |
| ФСГ, на 100 mlU/mL | | -0,016±0,009 | 0,077 | – |
| ЛГ, на 10 mlU/mL | | 0,006±0,009 | 0,535 | – |
| АМГ, на 1 нг/мл | | 1,34±0,62 | 0,031 | 3,81 (1,13–12,8) |
| ТТГ, на 1 mlU/L | | 0,15±0,18 | 0,412 | – |
| антитіла до HSP60, нг | | -0,031±0,044 | 0,482 | – |
| антитіла до GroEl, нг | | -0,005±0,003 | 0,120 | – |

В результаті проведеного однофакторного аналізу (табл. 4.7) можна сказати про відсутність зв'язку ($p > 0,05$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з уrogenітальними та сексуальними проявами за такими ознаками: наявність або відсутність лікування, паритет пологів, ІМТ, ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, антитіла до HSP60, антитіла до GroEl. Виявлено зниження ($p = 0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з уrogenітальними та сексуальними проявами для пролікованих, ВШ=0,30 (95% ДІ 0,16–0,60) у порівнянні із групою не пролікованих жінок. Вікові зміни у яєчниках, призводять до компенсаторного підвищення ФСГ, що використовується, як маркер старіння яєчників. Але використання цього маркера має свої обмеження, бо має непряму кореляцію зі зниженням функції яєчників. Так отримані нами результати свідчать про відсутність впливу рівнів ФСГ на результат лікування жінок з уrogenітальними та сексуальними симптомами в період перименопаузи. При подальшому аналізі в дослідженні

виявлено вищий ($p=0,031$) ризик не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами при більш високому рівні АМГ, $ВШ=3,81$ (95% ДІ 1,13–12,8) на кожен 1 нг/мл. Враховуючи те, що визначення перименопаузального статусу залежить від віку пацієнтки та анамнезу менструального циклу, подальша оцінка під час переходу до менопаузи має також включати інші маркери, зокрема, ЛГ та АМГ. Відомо, що АМГ зменшується протягом репродуктивного життя жінки та безпосередньо відображає фолікулярний резерв яєчників [115]. Коли жінки наближаються до менопаузи в неї знижується АМГ. Доведено, що два послідовні визначення АМГ використовуються для визначення швидкості зміни в овуляторному резерві, дозволяють передбачити вік менопаузи протягом приблизно 4 років [116]. Однак менший рівень АМГ на момент початку лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами сприяє кращим результатам терапії, що можна пов'язати з впливом на ланки зворотного зв'язку у вісі «яєчник-гіпофіз-гіпоталамус».

При аналізі маркерів клітинного стресу, а саме білків теплового шоку, що з досліджень мають позитивний вплив від менопаузальної гормональної терапії [76], то в дослідженні не було виявлено статистично значимого впливу на ефективність лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами під час перименопаузи.

Наступним кроком, для виявлення сукупності факторних ознак, пов'язаних із ризиком не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами було використано метод побудови та аналізу багатфакторних моделей логістичної регресії. Значимі ознаки виділені методом покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення $p<0,1$ та порогом виключення $p>0,2$). При проведенні аналізу із 10 факторів ризику було виділено 3 значимих ознаки: наявність або відсутність лікування, паритет, інтегральний показник урогенітальних та сексуальних проявів з урахуванням методу лікування. Трифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під

кривою операційних характеристик моделі (Рис. 4.4) $AUC = 0,87$ (95% ДІ 0,1–0,92), що свідчить про середньої ступінь сили зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами.

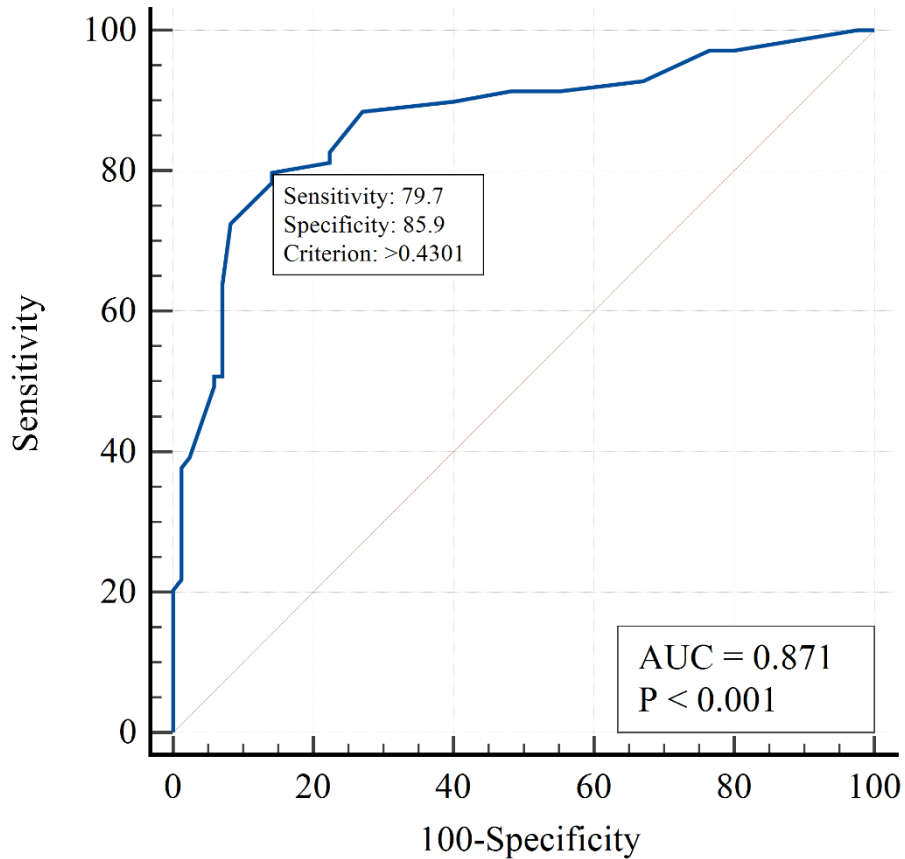


Рис. 4.4 Крива операційних характеристик трифакторної моделі прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами.

В (табл. 4.8) наведено результати аналізу трифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами.

Таблиця 4.8

Аналіз трифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами

| Факторна ознака | | Коефіцієнт моделі, $b \pm m$ | Рівень значимості відмінності ВШ від 1, p | Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ) |
|--|-----|------------------------------|---|--|
| Лікування | Ні | Референтний | | |
| | Так | -1,76±0,46 | <0,001 | 0,17 (0,07–0,42) |
| Паритет | | -0,65±0,31 | 0,037 | 0,52 (0,29–0,96) |
| Інтегральний показник урогенітальних та сексуальних проявів з урахуванням методу лікування | | 1,06±0,20 | <0,001 | 2,87 (1,95–4,25) |

При проведенні багатофакторного аналізу виявлено зниження ($p < 0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами для пролікованих, ВШ=0,17 (95% ДІ 0,07–0,42) у порівнянні із групою не пролікованих жінок. Отримані в ході аналізу результати свідчать про вплив паритету пологів та інтегральні показники урогенітальних та сексуальних проявів з урахуванням методу лікування.

Таким чином, проведений аналіз виявив, що при більшій кількості пологів в анамнезі жінки, за даними анкети здоров'я менопаузи (NAMS Menopause Health Questionnaire) (додаток 1) ризик не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами зростає ($p = 0,037$), ВШ=0,52 (95% ДІ 0,29–0,96) на кожні пологи. За отриманими даними (як і в підрозділі 4.1) ця тенденція має статистичну значущість, адже чим більша кількість пологів в анамнезі, тим більша відсутність на результат лікування у жінок з урогенітальними та сексуальними проявами [20].

Отже, отримані дані свідчать, що найбільш інформативним показником для прогнозування ефективності лікування жінок під час перименопаузи з урогенітальними та сексуальними проявами з ендокринних факторів є АМГ.

Однак, показники рівня антитіл до HSP60 та GroEl, не впливають на ефективність лікування уrogenітальних та сексуальних проявів.

Таким чином, в ході обстеження 158 пацієток було встановлено, що для прогнозування ефективності лікування жінок під час перименопаузи з чотирьох груп проявів КС з ендокринних факторів є АМГ. Щодо дослідження рівня антитіл (IgG) до людського білку теплового шоку (HSP60) та його бактеріального гомолога (GroEl), то показник GroEl має вплив на прогнозування ефективності лікування, тоді як HSP60 не впливає на ефективність лікування проявів КС у жінок в перименопаузі.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Організм кожної жінки унікальний, тому і менопауза відбувається у кожної по-своєму. Менопауза символізує кінець репродуктивного періоду і початок нового етапу життя жінки. На сьогодні, по даними ВООЗ, біля 10% усієї популяції Землі складають жінки клімактеричного віку [155]. Під час клімаксу у жінок відбуваються порушення в стані здоров'я, внаслідок чого знижується продуктивність праці та якість життя, адже середній вік настання менопаузи 51,5 років. Тому питання збереження і зміцнення здоров'я, покращення тривалості та якості життя жінок не втрачає актуальності.

Термін «менопауза» означає відсутність менструацій внаслідок втрати яєчникової функції. На сьогодні найбільш досліджуваним періодом менопаузи є перименопауза. Перименопауза – це період, коли у жінки з'являються перші ознаки КС (вазомоторні, психопатологічні, загальнофізичні, уrogenітальні або сексуальні) та відсутність менструації протягом 12 місяців після останньої нормальної менструації [156]. Взагалі клімактеричний період можна порівняти з підлітковим періодом, так як від перебігу першого і другого залежить якість життя та подальше здоров'я. В основі перименопаузи лежить зниження гормональної активності яєчників, що призводить до дефіциту естрогенів [157]. Особливістю перименопаузи є те, що більша частина жінок страждає на КС, які потребують специфічного лікування, деякі жінки знаходяться в компенсованому стані, та не потребують його, а є такі, яким необхідні лікувальні підходи для продовження фертильності [158]. Оскільки всі вікові зміни розпочинаються під час перименопаузи це потребує уваги лікарів, адже саме в цей час важливо підібрати правильне лікування для збереження здоров'я та покращення якості життя жінок.

Основою патогенезу менопаузи є репродуктивне старіння фолікулярної фази, при якій рівень секреції ФСГ та ЛГ підвищується, а рівень інгібіну В знижується. Багато авторів вважають, що репродуктивний вік жінки залежить від пулу яєчників. Саме тому існує думка, що тільки АМГ є маркером менопаузи, адже відображає пул незростаючих чи «сплячих» фолікулів. Імунна регуляція також має певну роль у формуванні клінічної картини. Під час перименопаузи відбувається зсув у автоімунну агресію, саме тому імунні маркери є доповненням у підході до діагностики. Одним із таких імунних маркерів може бути білок теплового шоку людини HSP60 [73].

Вищезазначене ставить перед нами необхідність поглибленого та всебічного дослідження представленої проблеми серед жіночого населення.

За мету було поставлено підвищити ефективність діагностики та лікування КС у жінок в період перименопаузи на основі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Враховуючи мету дослідження та для вирішення поставлених завдань, робота виконувалась в 4 етапи. Перший етап передбачав проведення проспективного дослідження анамнестичних та клініко–лабораторних даних 158 пацієнток з клімактеричним синдромом в перименопаузі, які проходили обстеження та лікування.

Для визначення ефективності лікування клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі було задіяно 158 пацієнток. Всі пацієнтки були розподілені на 2 групи:

– 1 група (основна група) складала 80 пацієнток (середній вік – 50 років), які погодились на лікування та отримували його за стандартною схемою (комбіноване лікування у циклічному режимі (естрогени (17 β -естрадіол) + гестагени (дидрогестерон));

– 2 група (група порівняння) склала 78 жінок (середній вік – 50,5 років), які відмовились від лікування за наявності естроген-дефіцитного стану.

На другому етапі дослідження було проведено відбір для проведення лікування пацієток, що включав: аналіз клініко–анамнестичної характеристики та аналіз лабораторних і інструментальних досліджень.

Відповідно мети та поставлених задач пацієток долучали згідно критеріїв включення/виключення.

Критерії включення до дослідження: жінки у яких, з'явилися перші клімактеричні симптоми (зміна менструального циклу, симптоми естроген-дефіцитного стану) до двох років після останньої, самостійної менструації та вік від 45 до 53 років.

Критерії виключення з дослідження: пацієтки, що мали екстрагенітальну патологію (захворювань серцево-судинної системи, порушень згортання крові, вірусних гепатитів, неврологічних порушень, онкологічних захворювань, тощо).

Також жінки в групах не відрізнялись по характеру роботи, професійним шкідливостям, способом життя та жодна пацієтка не мала протипоказань до запропонованої гормональної терапії.

На третьому етапі дослідження пацієткам проводилось опитування згідно опитувальника (NAMS Menopause Health Questionnaire) для виявлення клімактеричних порушень та встановлення їх ступеню тяжкості і особливостей клінічного перебігу. Отримані дані з опитувальника проаналізовані, що враховують анамнез хвороби та життя, сімейний анамнез, гінекологічно-акушерсько-сексуальний анамнез та клінічні прояви клімактеричних порушень з оцінкою ступеня вираженості. Проаналізовано лабораторні, імунологічні та інструментальні дані досліджень та факт наявного чи відсутнього лікування з метою визначення факторів впливу на КС.

На четвертому етапі дослідження розроблено алгоритм, який дозволяє визначити групу жінок, що мають загрозу виникнення клімактеричного синдрому для проведення адекватного лікування на підставі вивчення клініко–

анамнестичних критеріїв, вивчення рівнів антитіл (IgG) до білків теплового шоку та гормонального профілю. Виконано впровадження результатів дослідження в клінічну практику.

Всім 158 пацієнткам проводилось опитування згідно опитувальника для з'ясування анамнезу життя, анамнезу хвороби, сімейного анамнезу, гінекологічно-акушерсько-сексуального анамнезу та клінічних проявів клімактеричних порушень. В дослідженні був проведений аналіз факторів, а саме: антропометричні дані, загальний анамнез, акушерсько-гінекологічно-сексуальний анамнез та наявність шкідливих звичок.

Таким чином аналіз за показниками віку, зросту, маси тіла, кількості вагітностей та абортів, менархе в двох групах пацієнок ($p > 0,05$) не виявив відмінностей між групами. Однак в ході дослідження було виявлено відмінності у двох групах пацієнок по ІМТ, паритету пологів, часу відсутності менструацій, перенесених інфекцій, наявності підвищеного артеріального тиску та суїцидальних думок. Так, варто зауважити, що ІМТ в середньому у 1-ої групи склав 21,8 (17,9-25,9), а у 2-ій групі - 25,4 (21,8-28,0), $p < 0,001$. Паритет пологів в середньому у основній групі склав 2 (1-2), а у групі порівняння - 1 (1-3), $p = 0,024$. Час відсутності менструацій в середньому у пацієнок 1 групи склав 5 місяців (4-7 місяців), а у пацієнок 2 групи - 6 місяців (5-9 місяців), $p = 0,033$. Перенесені інфекції були у 20 (25,6%) пацієнок 1 групи та 5 (6,2%) пацієнок 2 групи, $p = 0,001$. Наявність підвищеного артеріального тиску у 3 (3,8%) пацієнок основної групи та 24 (30%) у пацієнок групи порівняння, $p < 0,001$. Та суїцидальні думки були у 1 (1,3%) пацієнтки основної групи та 8 (10,0%) пацієнок порівняльної групи, $p = 0,034$.

Аналіз отриманих даних свідчить, що середні значення факторних ознак знаходяться в межах норми. Отже, для ефективності лікування необхідно враховувати ці факторні ознаки, так як вони є відмінними у двох обстежених групах і є репрезентативними для дослідження клінічної значущості.

Для підвищення ефективності діагностики та лікування КС (вазомоторних, психопатологічних, загальнофізичних, урогенітальних або

сексуальних проявів) проводилось дослідження впливу ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroE1 в залежності від наявності або відсутності лікування.

Першою ознакою КС є вазомоторні прояви та проведено дослідження впливу ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroE1 в залежності від наявності або відсутності лікування. Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії виявив відсутність зв'язку ($p > 0,05$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами по даним ендокринних факторів, а саме ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ. Виявлено зниження ($p < 0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами для пролікованих жінок у порівнянні із групою не пролікованих жінок, ВШ=0,04 (95% ДІ 0,01–0,18).

Проаналізовано паритет пологів і виявлено зростання ($p < 0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами при більш високому рівні їх проявів, ВШ=2,17 (95% ДІ 1,60–2,94). При більшому паритету пологів ризик не досягнення високого ефекту лікування у жінок з вазомоторними проявами зростає ($p = 0,011$), ВШ=2,27 (95% ДІ 1,20–4,27).

Встановлено, що зв'язок ризику не досягнення високого ефекту лікування по даним HSP60 відсутній ($p > 0,05$). Також виявлено нижчий ($p = 0,039$) ризик не досягнення високого ефекту лікування при більш високому рівні GroE1, ВШ=0,994 (95% ДІ 0,987-1,000).

Дослідження багатфакторних моделей логістичної регресії встановило 3 незалежних ознаки: наявність або відсутність лікування, інтегральний показник вазомоторних проявів з урахуванням методу лікування та рівень ТТГ. Трифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик AUC=0,92 (95% ДІ 0,86-0,96). Та свідчить про наявність сильного зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами за ознаками (наявність або відсутність лікування та рівень ТТГ). Було виявлено зниження ($p < 0,001$)

ризика не досягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними проявами для пролікованих пацієнток у порівнянні із групою не пролікованих пацієнток $ВШ= 0,04$ (95% ДІ 0,01-0,20).

Другою ознакою КС є психопатологічні прояви та проведено дослідження впливу ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroE1 в залежності від наявності або відсутності лікування. Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії виявив відсутність зв'язку ($p>0,05$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами між групами за наявністю або відсутністю лікування, за даними ендокринних факторів: ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ та імунному фактору HSP60.

Виявлено зниження ($p<0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами для пролікованих у порівнянні із групою не пролікованих жінок, $ВШ=0,12$ (95% ДІ 0,06–0,26).

Проаналізовано ІМТ і встановлено, що при більш високому ІМТ ризик не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами зростає ($p<0,001$), $ВШ=1,19$ (95% ДІ 1,10–1,30).

Також було проаналізовано рівень інтегрального показника психопатологічних проявів. При дослідженні виявлено зростання ($p<0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок при більш високому рівні інтегрального показника психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування, $ВШ=1,73$ (95% ДІ 1,38–2,18).

При аналізі рівня GroE1 виявлено нижчий ($p=0,001$) ризик не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами при більш високому рівні, $ВШ=0,989$ (95% ДІ 0,984–0,996).

Дослідження багатфакторних моделей логістичної регресії встановило 4 незалежні ознаки: наявність або відсутність лікування, ІМТ, інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування та АМГ. Чотирифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,88$ (95% ДІ 0,81–0,92). Про це

свідчить наявність сильного зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами. В результаті багатофакторного аналізу виявлено зниження ($p=0,039$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з психопатологічними проявами для пролікованих пацієток у порівнянні із групою не пролікованих пацієток $ВШ=0,16$ (95% ДІ (0,07–0,39)).

Третьою ознакою КС є загальнофізичні прояви та проведено дослідження впливу ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroE1 в залежності від наявності або відсутності лікування.

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії виявив відсутність зв'язку ($p>0,05$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з загальнофізичними проявами.

Дослідження багатофакторних моделей логістичної регресії встановило 2 незалежні ознаки: рівень ФСГ та інтегральний показник загальнофізичних проявів з урахуванням методу лікування. Двофакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,66$ (95% ДІ 0,58–0,74). Вона свідчить про наявність слабого зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з загальнофізичними проявами за рівнем ФСГ та інтегральним показником загальнофізичних проявів з урахуванням методу лікування. В результаті проведеного багатофакторного аналізу виявлено відсутність зв'язку ($p>0,05$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з загальнофізичними проявами з наявністю або відсутністю лікування.

Четвертою ознакою КС є уrogenітальні та сексуальні прояви та проведено дослідження впливу ендокринних факторів та ролі рівня антитіл до HSP60 та GroE1 в залежності від наявності або відсутності лікування.

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії виявив відсутність зв'язку ($p>0,05$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з уrogenітальними та сексуальними проявами між групами за наявністю або

відсутністю лікування, паритетом пологів, ІМТ, за даними ендокринних факторів: ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ та імунним факторам HSP60 і GroEl.

Виявлено зниження ($p=0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами для пролікованих у порівнянні із групою не пролікованих жінок, ВШ=0,30 (95% ДІ 0,16–0,60).

Проаналізовано рівень АМГ та виявлено вищий ($p=0,031$) ризик не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами при більш високому рівні АМГ, ВШ=3,81 (95% ДІ 1,13–12,8).

Було проведено аналіз інтегрального показника урогенітальних та сексуальних проявів з урахуванням методу лікування. Виявлено зниження ($p=0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами для пролікованих у порівнянні із групою не пролікованих жінок, ВШ=0,30 (95% ДІ 0,16–0,60).

Дослідження багатфакторних моделей логістичної регресії встановило 3 незалежні ознаки: наявність або відсутність лікування, паритет пологів, інтегральний показник урогенітальних та сексуальних проявів з урахуванням методу лікування. Трифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0,87$ (95% ДІ 0,1–0,92). Про це свідчить середньої ступінь сили зв'язку ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами. В результаті проведення багатфакторного аналізу виявлено зниження ($p<0,001$) ризику не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами для пролікованих у порівнянні із групою не пролікованих жінок. ВШ=0,17 (95% ДІ 0,07–0,42). Також встановлено, що при більшій кількості пологів в анамнезі жінки ризик не досягнення високого ефекту лікування жінок з урогенітальними та сексуальними проявами зростає ($p=0,037$), ВШ=0,52 (95% ДІ 0,29–0,96).

Отримані дані в ході дослідження 158 пацієток встановили, що з ендокринних факторів саме АМГ є важливим для прогнозування ефективності лікування жінок з клімактеричними проявами під час перименопаузи. Щодо імунних маркерів, а саме рівня антитіл (IgG) до людського білку теплового шоку (HSP60) та його бактеріального гомолога (GroE1) на прогнозування ефективності лікування має вплив показник GroE1, а HSP60 не впливає на ефективність лікування у жінок в перименопаузі з клімактеричними проявами. Але клінічна роль молекулярних маркерів клітинного стресу потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Проблема клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі на сьогодні є актуальною, адже дуже часто зустрічається та має значний негативний вплив на якість життя жінки. В результаті проведеного дослідження встановлено, що частота та особливості клінічного перебігу клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі співпадає зі світовими результатами. А саме 46-55 років, що є перименопаузальним клімактеричним періодом, який зумовлений поступовим згасанням функції яєчників.

2. При аналізі даних отриманих в ході дослідження встановлено, що частота клімактеричного синдрому більша у жінок, що в анамнезі мають з антропометричних показників - підвищений індекс маси тіла, а саме у 1-й групі 21,8 (17,9–25,9), а у 2-й групі 25,4 (21,8–28,0), ($p < 0,001$); з даних акушерсько-гінекологічного анамнезу - більший паритет пологів, що в основній групі склала 2 (1-2) пологів, а у групі порівняння 1 (1-3) пологи, ($p = 0,024$) та час відсутності менструації, що склала у 1-ї групи 5 місяців (4-7 місяців), а у пацієток 2-ї групи 6 місяців (5-9 місяців), ($p = 0,033$); з психосоматичного стану - наявність суїцидальних думок, що склала 1 (1,3%) пацієнтка основної групи та 8 (10,0%) пацієток групи порівняння, ($p = 0,034$); із загального анамнезу - підвищення артеріального тиску, так в 1-й групі це 3 (3,8%) пацієнтки та 24 (30%) пацієнтки 2-ї групи, ($p < 0,001$); із сексуального анамнезу - перенесені інфекції - це в основній групі 20 (25,6%) пацієток та 5 (6,2%) пацієток у групі порівняння, ($p = 0,001$). Інші чинники не мають суттєвого впливу, а отже отримані дані є репрезентативними для дослідження клінічної значущості покрокового, патогенетично-обґрунтованого алгоритму лікувально-діагностичних заходів.

3. Вивчаючи особливості діагностики клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі встановлено, що фактори, а саме ендокринні та імунологічні, як монофактори не мають впливу. В ході дослідження за оцінкою стану ендокринної системи впливу лікування на вазомоторні та

загальнофізичні прояви клімактеричного синдрому було виявлено, що немає інформативного показника, впливу лікування на психопатологічні прояви клімактеричного синдрому є АМГ, ВШ=0,14 (95% ДІ 0,04–0,51) та при впливі лікування на уrogenітальні та сексуальні прояви клімактеричного синдрому також є АМГ, ВШ=3,81 (95% ДІ 1,13–12,8). Таким чином для прогнозування ефективності лікування жінок під час перименопаузи проявів клімактеричного синдрому з ендокринних факторів є АМГ, рівень якого корелює і з клінічними проявами, і з тяжкістю перебігу.

4. Рівень антитіл (IgG) до людського білку теплового шоку (HSP60) демонструє, що є не тільки проявом клінічного стресу організму, а й може корелювати між тяжкістю перебігу клімактеричного синдрому, рівнем АМГ та рівнем бактеріального гомолога (GroEl). При дослідженні імунологічних маркерів впливу лікування на вазомоторні прояви клімактеричного синдрому є рівень антитіл до GroEl, ВШ=0,994 (95% ДІ 0,987-1,000), впливу лікування на психопатологічні прояви клімактеричного синдрому також є рівень антитіл до GroEl, ВШ=0,989 (95% ДІ 0,984–0,996), впливу лікування на загальнофізичні, уrogenітальні та сексуальні прояви клімактеричного синдрому немає інформативного показника. Отже, за ходом лікування клімактеричного синдрому можна слідкувати за правильністю підбору лікування виходячи з рівня антитіл до GroEl.

5. Характерним для жінок в перименопаузі є підвищення рівнів гонадотропних гормонів (ФСГ та ЛГ) та суттєве зниження рівня АМГ. Всі ці гормональні зміни поглиблюються при різних клінічних проявах клімактеричного синдрому. Отже, в комплекс обстежень жінок, окрім визначення рівня ФСГ та ЛГ і шкал оцінки клімактерію, обов'язково ввести визначення рівня АМГ та білків теплового шоку, а саме рівня антитіл до GroEl. Адже в комплексі вони складають модель клінічної картини важкості клімактерію, що може бути індивідуальним підбором схем лікування виходячи з вихідного рівня та визначення рівня по ходу лікування жінки.

6. Надання пріоритетності поєднаному комплексному обстеженню жінок з клімактеричним синдромом в перименопаузі з використанням патогенетично обґрунтованими схемами лікування клімактерію, з усуненнями порушень та досягненням стійкого терапевтичного ефекту, дасть можливість покращити стан пацієнток для діагностики та контролю ефективності лікування і створить основу для жінкоорієнтованої допомоги в системі охорони здоров'я для України.

Практичні рекомендації

1. Прогнозування виникнення перименопаузальних порушень у жінок в клімактерії необхідно оцінювати враховуючи поєднані фактори (паритет, час відсутності менструації, ІМТ, підвищення артеріального тиску, перенесені інфекції та депресивні стани), які впливають на успішність лікування.

2. Враховуючи високу кореляцію між лабораторними і клінічними даними використовувати запропонований нами метод діагностики з метою контролю успішності лікування та методу лікування.

3. Використання запропонованого методу діагностики, а саме вимірювання рівнів антитіл до людського білку теплового шоку HSP60 та його бактеріального гомолога GroE1, для диференційного підходу до лікування клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі.

4. Найбільш чутливим методом діагностики клімактерію з ендокринних факторів, згідно проведеним нами дослідженням, є визначення рівня АМГ, який відображає резервну функцію яєчників, зменшення кількості якого призводить до періодичних змін овуляції та мінливість тривалості циклу, що є характерним для перименопаузи.

5. Визначення рівнів антитіл до білків теплового шоку, особливо бактеріального гомолога GroE1, є малоспецифічним, але надчутливим елементом, який в комплексі дозволяє провести диференційну діагностику з симптомами клімактерію та інших соматичних захворювань.

6. Запропонований метод діагностики дозволяє провести ефективне патогенетично обґрунтоване лікування та корекцію проявів клімактеричного синдрому шляхом підбору відновлюючих схем виходячи із рівня антитіл до білка теплового шоку.

7. Комплексне використання в діагностиці клімактеричного синдрому факторів рівня АМГ та рівня антитіл до бактеріального гомолога GroE1

надасть можливість провести раціональне і максимально ефективне лікування та профілактику клімактеричного синдрому у жінок в період перименопаузи.

Список використаних джерел

1. Troia L, Martone S, Morgante G, Luisi S. Management of perimenopause disorders: hormonal treatment. *Gynecological Endocrinology*. 2021;37(3):195-200. doi: [10.1080/09513590.2020.1852544](https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1852544). PMID:33263443
2. Wang Y, Wu JZ, Li Y, Qi X. Polysaccharides of fructus corni improve ovarian function in mice with aging-associated perimenopause symptoms. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019;2019. doi: [10.1155/2019/2089586](https://doi.org/10.1155/2019/2089586).
3. Gersak K, Gersak ZM, Turcin A. Reproductive aging: perimenopause and psychopathological symptoms. In: Drevenšek G. ed. *Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases*. 2018;95. doi: [10.5772/intechopen.74159](https://doi.org/10.5772/intechopen.74159).
4. Yisma E, Eshetu N, Ly S, Dessalegn B. Prevalence and severity of menopause symptoms among perimenopausal and postmenopausal women aged 30-49 years in Gulele sub-city of Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Womens Health*. 2017 Dec 8;17(1):124. doi: [10.1186/s12905-017-0484-x](https://doi.org/10.1186/s12905-017-0484-x).
5. Nagórska M, Sowa A, Wardak K, Lesińska-Sawicka M. Symptoms of menopause and health of women during perimenopause. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;(16;4):259–266. URI:<http://repozytorium.ur.edu.pl/handle/item/4495>
6. Kulkarni J, Gavrilidis E, Hudaib AR, Bleeker C, Worsley R, Gurvich C. Development and validation of a new rating scale for perimenopausal depression—the Meno-D. *Transl Psychiatry*. 2018 Jun 28;8(1):123. doi: [10.1038/s41398-018-0172-0](https://doi.org/10.1038/s41398-018-0172-0).
7. Delamater L, Santoro N. Management of the Perimenopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Sep;61(3):419-432. doi: [10.1097/GRF.0000000000000389](https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000389).

8. Hunter MS, Mann E. A cognitive model of menopausal hot flushes and night sweats. *J Psychosom Res.* 2010 Nov;69(5):491-501. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.04.005.
9. Thurston RC, Santoro N, Matthews KA. Are vasomotor symptoms associated with sleep characteristics among symptomatic midlife women? Comparisons of self-report and objective measures. *Menopause.* 2012 Jul;19(7):742-8. doi: 10.1097/gme.0b013e3182422973. PMID: 22415568
10. Kingma B, Frijns A, van Marken Lichtenbelt W. The thermoneutral zone: implications for metabolic studies. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012 Jan 1;4(5):1975-85. doi: 10.2741/e518. PMID: 22202013.
11. Utian WH. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climacteric.* 1999 Dec;2(4):284-6. doi: 10.3109/13697139909038088. PMID: 11915855.
12. Wu X, Cai H, Kallianpur A, Li H, Yang G, Gao J, Xiang YB, Ji BT, Yu-Tang, Zheng W, Shu XO. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One.* 2014 Mar 6;9(3):e89597. doi: 10.1371/journal.pone.0089597.
13. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015;18(4):483-91. doi: 10.3109/13697137.2015.1020484.
14. WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s (1994: Geneva, Switzerland). World Health Organization, Research on the Menopause in the 1990s: Report of a WHO Scientific Group, World Health Organization, 1996 [cited 2018 Aug. 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41841?show=full>
15. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, van der Schouw YT. Age at menopause, cause-specific mortality and

total life expectancy. *Epidemiology*. 2005 Jul;16(4):556-62. doi: 10.1097/01.ede.0000165392.35273.d4. PMID: 15951675.

16. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric*. 2016;19(1):27-36. doi: 10.3109/13697137.2015.1094784.

17. Gong D, Sun J, Zhou Y, Zou C, Fan Y. Early age at natural menopause and risk of cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15;203:115-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.092.

18. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, Chung HF, Anderson D, Kuh D, Sandin S, Giles GG, Bruinsma F, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, Cade JE, Burley V, Greenwood DC, Goodman A, Simonsen MK, Adami HO, Demakakos P, Weiderpass E. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod*. 2017 Mar 1;32(3):679-686. doi: 10.1093/humrep/dew350.

19. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, Lee JS, Thurston R, Vuga M, Harlow SD. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013 Jul 1;178(1):70-83. doi: 10.1093/aje/kws421.

20. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S, Verlaenen H, et al. A Modified Two-Step Screening Strategy for Gestational Diabetes Mellitus Based on the 2013 WHO Criteria by Combining the Glucose Challenge Test and Clinical Risk Factors. *J Clin Med*. 2018 Oct 13;7(10):351. doi: 10.3390/jcm7100351.

21. Kase NG. Impact of hormone therapy for women aged 35 to 65 years, from contraception to hormone replacement. *Gend Med*. 2009;6 Suppl 1:37-59. doi: 10.1016/j.genm.2009.02.001. PMID: 19318218.

22. Ferrell RJ, Simon JA, Pincus SM, Rodríguez G, O'Connor KA, Holman DJ, Weinstein M. The length of perimenopausal menstrual cycles increases later and to a greater degree than previously reported. *Fertil Steril*. 2006 Sep;86(3):619-24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.045. PMID: 16889776.
23. Su HI, Freeman EW. Hormone changes associated with the menopausal transition. *Minerva Ginecol*. 2009 Dec;61(6):483-9. PMID: 19942836; PMCID: PMC3823936.
24. Армашевская ОВ, Чучалина ЛЮ. Особенности состояния здоровья женщин зрелого возраста. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;1:57.
25. Scragg RFR. Menopause and reproductive span in rural Niugini. In: *Proceedings of the Annual Symposium of the Papua New Guinea Medical Society, Port Moresby*; 1973. p.126-44
26. MacMahon B, Worcester J. Age at menopause. United States--1960-1962. *Vital Health Stat 11*. 1966 Oct;(19):1-20. PMID: 5298639
27. Brand PC, Lehert PH. A new way of looking at environmental variables that may affect the age at menopause. *Maturitas*. 1978 Sep;1(2):121-32. doi: 10.1016/0378-5122(78)90019-1. PMID: 755957.
28. Baron JA. Smoking and estrogen-related disease. *Am J Epidemiol*. 1984 Jan;119(1):9-22. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113730. PMID: 6362403.
29. Mattison DR, Thorgeirsson SS. Smoking and industrial pollution, and their effects on menopause and ovarian cancer. *Lancet*. 1978 Jan 28;1(8057):187-8. doi: 10.1016/s0140-6736(78)90617-7. PMID: 74610.
30. де Вільєрс Т, Татарчук ТФ, Авраменко НВ, Булавенко ОВ, Габаль ВА, Бурлака ОВ, et al. National consensus on the management of patients in menopause. RE [Internet]. 2016Apr.5 [cited 2022Jun.26];(27):8-25. Available from:

<http://reproduct-endo.com/article/view/65586> doi: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.8-25>

31. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011 Sep;38(3):567-86. doi: 10.1016/j.ogc.2011.06.002. PMID: 21961720; PMCID: PMC3185248.

32. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res.* 2010 Feb;131:126-40. PMID: 20308738.

33. Okatani Y, Morioka N, Wakatsuki A. Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women: correlation with endogenous estrogen concentrations. *J Pineal Res.* 2000 Mar;28(2):111-8. doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.280207.x. PMID: 10709973.

34. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX(®) with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2012 Jan;90(1):1-13. doi: 10.1007/s00223-011-9544-7. Epub 2011 Nov 6. PMID: 22057815

35. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PloS one.* 2011;6(7):e22024. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022024> .

36. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR, Crandall C, Crawford S, Gold EB, Vuga M. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):746-54. doi: 10.1210/jc.2010-1746

37. Thackray VG, Mellon PL, Coss D. Hormones in synergy: regulation of the pituitary gonadotropin genes. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Jan 27;314(2):192-203. doi: 10.1016/j.mce.2009.09.003.

38. Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної

допомоги : затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17 червня 2022 року № 1039. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/37474-dn_1039_17_06_2022_dod.pdf

39. Hall JE. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Sep;44(3):485-96. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.010.

40. Robertson DM. Inhibins and activins in blood: predictors of female reproductive health? *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Aug 15;359(1-2):78-84. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.016.

41. van Noord PA, Dubas JS, Dorland M, Boersma H, te Velde E. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertil Steril.* 1997 Jul;68(1):95-102. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81482-3. PMID: 9207591.

42. de Melo AS, Dias SV, Cavalli R de C, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA, Ferriani RA, Vieira CS. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction.* 2015Jul;150(1):R11-24. doi: 10.1530/REP-14-0499. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25835506.

43. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Summary: Workshop on Stages of Reproductive Aging (STRAW). *Climacteric.* 2001;4(4):267-72. doi: [10.1080/cmt.4.4.267.272](https://doi.org/10.1080/cmt.4.4.267.272)

44. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1159-68. doi: 10.1210/jc.2011-3362.

45. Ambikairajah A, Tabatabaei-Jafari H, Hornberger M, Cherbuin N. Age, menstruation history, and the brain. *Menopause*. 2020 Oct 26;28(2):167-174. doi: 10.1097/GME.0000000000001688.
46. Harlow SD, Crawford S, Dennerstein L, Burger HG, Mitchell ES, Sowers MF; ReSTAGE Collaboration. Recommendations from a multi-study evaluation of proposed criteria for staging reproductive aging. *Climacteric*. 2007 Apr;10(2):112-9. doi: 10.1080/13697130701258838.
47. Dillon KE, Gracia CR. What is normal ovarian reserve? *Semin Reprod Med*. 2013 Nov;31(6):427-36. doi: 10.1055/s-0033-1356478.
48. Loh JS, Maheshwari A. Anti-Mullerian hormone--is it a crystal ball for predicting ovarian ageing? *Hum Reprod*. 2011 Nov;26(11):2925-32. doi: 10.1093/humrep/der271.
49. Sirotkin AV. Growth factors controlling ovarian functions. *J Cell Physiol*. 2011 Sep;226(9):2222-5. doi: 10.1002/jcp.22588.
50. Panda S, Das A, Singh AS, Pala S. Vaginal pH: A marker for menopause. *J Midlife Health*. 2014 Jan;5(1):34-7. doi: 10.4103/0976-7800.127789.
51. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016 Aug;19(4):349-56. doi: 10.1080/13697137.2016.1183624.
52. Frange C, Banzoli CV, Colombo AE, Siegler M, Coelho G, Bezerra AG, Csermak M, Naufel MF, Cesar-Netto C, Andersen ML, Girão MJBC, Tufik S, Hachul H. Women's Sleep Disorders: Integrative Care. *Sleep Sci*. 2017 Oct-Dec;10(4):174-80. doi: 10.5935/1984-0063.20170030
53. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, Rees M. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 2015 Nov;82(3):308-13. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.020.

54. Гресько МД. Особливості формування менопаузального метаболічного синдрому. *Buk. Med. Herald.* 2017;21(2:82:p.2):32-4. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.2.82.2.2017.51>
55. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, Villaseca P; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric.* 2012 Oct;15(5):419-29. doi: 10.3109/13697137.2012.707385.
56. Brotherston J. Contraception meets HRT: seeking optimal management of the perimenopause. *Br J Gen Pract.* 2015 Sep;65(638):e630-2. doi: 10.3399/bjgp15X686689.
57. Coelingh Bennink HJT, Foidart J-M J. Estetrol, a Fetal Steroid for the Treatment of Adults Reproduktionsmed. *Endokrinol [Internet].* 2015 [cited 2022 Feb 19];12 (4):399-403. Available from: <https://www.kup.at/kup/pdf/13118.pdf>
58. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Lacroix AZ et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-Term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 2018 Jan 1;73(1):22-4. doi: 10.1097/01.ogx.0000527868.87744.14
59. Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. *Menopause.* 2012 Jul;19(7):749-59. doi: 10.1097/gme.0b013e31823fe835. PMID: 22336748.
60. Stefanopoulou E, Hunter MS. Does pattern recognition software using the Bahr monitor improve the sensitivity, specificity, and concordance of ambulatory skin conductance monitoring of hot flushes? *Menopause.* 2013 Nov;20(11):1133-8. doi: 10.1097/GME.0b013e3182894f6d. PMID: 23591256.
61. Elkins G, Marcus J, Stearns V, Perfect M, Rajab MH, Ruud C, Palamara L, Keith T. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes

among breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 1;26(31):5022-6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6389. Epub 2008 Sep 22. PMID: 18809612; PMCID: PMC2652097.

62. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, Stawis AN, Flynn KA, Dyar M, Johnson DB, Atherton PJ, Diekmann B, Loprinzi CL. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3278-83. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6379.

63. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, Oliver-Williams C, Muka T. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Jun 21;315(23):2554-63. doi: 10.1001/jama.2016.8012. PMID: 27327802.

64. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A; ATAC Trialistsa9 Group. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Dec;100(3):273-84. doi: 10.1007/s10549-006-9260-6. Epub 2006 Jun 21. PMID: 16944295.

65. Farrell R. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;359:e93-6. doi:10.1097/AOG.0000000000001351. PMID:26901334.

66. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011 Apr;117(4):922-927. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182118790. PMID: 21422866.

67. Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross S, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*.

2008 Mar-Apr;15(2):310-8. doi: 10.1097/gme.0b013e3180dca175. PMID: 17917611.

68. Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, Goulis DG. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2009 Feb;31(2):221-35. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.02.006. PMID: 19302896.

69. Johns C, Seav SM, Dominick SA, Gorman JR, Li H, Natarajan L, Mao JJ, Irene Su H. Informing hot flash treatment decisions for breast cancer survivors: a systematic review of randomized trials comparing active interventions. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Apr;156(3):415-26. doi: 10.1007/s10549-016-3765-4. PMID: 27015968; PMCID: PMC4838539.

70. Clarke TC, Black LI, Stussman BJ, Barnes PM, Nahin RL. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002-2012. *Natl Health Stat Report*. 2015 Feb 10;(79):1-16. PMID: 25671660; PMCID: PMC4573565.

71. Kushnir V, Darmon S, Barad D, Weghofer A, Gleicher N. Effects of dehydroepandrosterone (DHEA) supplementation on sexual function in order premenopausal infertile women. *Fertility and Sterility*. 2018;110(4):e23. doi:[10.1016/j.fertnstert.2018.07.081](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.081)

72. Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhé HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2016 Mar 15;6(3):e756. doi: 10.1038/tp.2016.29.

73. Makarenko M, Govsiev D, Vorona R, Tsisarenko A, Vasil'tchuk O, Pavlyuk O, Yakovenko L, Kroupska I, Pogribna A, Sidorik L. Identification and characterization of antibodies against human Hsp60 at pregnancy. *Health of woman*. 2016;(8):75-77. doi: <https://doi.org/10.15574/HW.2016.114.75>.

74. Partyka Ł, Hartwich J, Kieć-Wilk B, Polus A, Wybrańska I, Dembińska-Kieć A. Miażdzyca procesem autoimmunologicznym? [Is atherosclerosis an autoimmunological process?]. *Przegl Lek.* 2001;58(12):1067-70. Polish. PMID: 12041024.

75. Berestoviy V, Mahmood A, Venckivska I, Ginzburg V, Sokol I, Berestoviy O, Govsieiev D. The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). *Med. perspekt.* [Internet]. 2021Mar.26 [cited 2022Jun.26];26(1):54-62. Available from: <http://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/227733>

76. Rajtar-Ciosek A, Kacalska-Janssen O, Zmaczyński A, Wyroba J, Tomczyk R, Wiatr J, Gałuszka-Bednarczyk A, Bereza T, Milewicz T, Krzysiek J. Reduction in the level of antibodies against heat shock proteins 60 during different hormonal protocols in postmenopausal women. *Prz Menopauzalny.* 2015 Dec;14(4):218-22. doi: 10.5114/pm.2015.56402.

77. Nappi RE, Palacios S, Panay N, Particco M, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric.* 2016 Apr;19(2):188-97. doi: 10.3109/13697137.2015.1107039.

78. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med.* 2011 Sep;41(9):1879-88. doi: 10.1017/S003329171100016X. Epub 2011 Feb 9. Erratum in: *Psychol Med.* 2011 Oct;41(10):2238. PMID: 21306662

79. Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011 Sep;38(3):609-25. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.011. PMID: 21961723; PMCID: PMC3197240.

80. Toffol E, Kalleinen N, Urrila AS, Himanen SL, Porkka-Heiskanen T, Partonen T, Polo-Kantola P. The relationship between mood and sleep in different female reproductive states. *BMC Psychiatry*. 2014 Jun 16;14:177. doi: 10.1186/1471-244X-14-177. PMID: 24935559; PMCID: PMC4071019.
81. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:90-8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.06.001.
82. Gordon JL, Girdler SS, Meltzer-Brody SE, Stika CS, Thurston RC, Clark CT, Prairie BA, Moses-Kolko E, Joffe H, Wisner KL. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. *Am J Psychiatry*. 2015 Mar 1;172(3):227-36. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14070918.
83. Shahrads P, Marks R. The effects of estrogen on the skin. In: Campbell S., ed. *The management of the menopause and postmenopausal years*. Lancaster: MTP Press;1976. p. 243-251.
84. Weinstein GD, Frost P, Hsia SL. In vitro interconversion of estrone and 17-beta-estradiol in human skin and vaginal mucosa. *J Invest Dermatol*. 1968 Jul;51(1):4-10. doi: 10.1038/jid.1968.84. PMID: 4385496.
85. Rauramo L. Effect of castration and oral estradiol valerate and estriol succinate therapy on the epidermis. In: Campbell S., ed. *The management of the menopause and postmenopausal years*. Lancaster: MTP Press;1976. p. 253-262
86. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, van Santbrink EJ, Apperloo MJ, Weijmar Schultz WC, Hoek A. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2008 Jan-Feb;15(1):23-31. doi: 10.1097/gme.0b013e3180f6108c. PMID: 18257141.

87. Kalantaridou SN, Calis KA, Vanderhoof VH, Bakalov VK, Corrigan EC, Troendle JF, Nelson LM. Testosterone deficiency in young women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5):1475-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.028. PMID: 17070197.

88. Castelo-Branco C, Blümel JE, Chedraui P, Calle A, Bocanera R, Depiano E, et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause*. 2006;13(4):706-12. doi: 10.1097/01.gme.0000227338.73738.2d.

89. Mishra GD, Kuh D. Health symptoms during midlife in relation to menopausal transition: British prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e402. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e402>

90. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, Shen S, Cain VS, Ory M, Greendale GA. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009 May-Jun;16(3):442-52. doi: 10.1097/gme.0b013e3181948dd0.

91. van Look PF, Lothian H, Hunter WM, Michie EA, Baird DT. Hypothalamic-pituitary-ovarian function in perimenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977 Jul;7(1):13-31. doi: 10.1111/j.1365-2265.1977.tb02936.x. PMID: 328187.

92. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. 2006 Jul;96(7):1226-35. doi: 10.2105/AJPH.2005.066936.

93. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, Skurnick J. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol*. 2001 May 1;153(9):865-74. doi: 10.1093/aje/153.9.865. PMID: 11323317

94. Qiu C, Chen H, Wen J, Zhu P, Lin F, Huang B, Wu P, Lin Q, Lin Y, Rao H, Huang H, Liang J, Li L, Gong X, Peng S, Li M, Chen L, Tang K, Chen Z, Lin L, Lu J, Bi Y, Ning G, Chen G. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1612-21. doi: 10.1210/jc.2012-2919. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23471979.
95. Мазур ИП, Поворознюк ВВ. Костная система и заболевания пародонта. *Современная стоматология.* 2002;3:32–40
96. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
97. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):3847-53. doi: 10.1210/jc.2005-0212.
98. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2832-8. doi: 10.1210/jcem.85.8.6740. PMID: 10946891.
99. Judd HL, Lucas WE, Yen SS. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1974 Mar 15;118(6):793-8. doi: 10.1016/0002-9378(74)90490-6. PMID: 4815860.
100. Яковец СМ, Лызикова ЮА. Медико-биологические аспекты климактерия. *Проблемы здоровья и экологии.* 2013;(1):51-7.

101. Lumsden MA. The NICE Guideline - Menopause: diagnosis and management. *Climacteric*. 2016 Oct;19(5):426-9. doi: 10.1080/13697137.2016.1222483.
102. Davis SR, Jane F. Sex and perimenopause. *Aust Fam Physician*. 2011 May;40(5):274-8. PMID: 21597543.
103. Goldstein I, Dicks B, Kim NN, Hartzell R. Multidisciplinary overview of vaginal atrophy and associated genitourinary symptoms in postmenopausal women. *Sex Med*. 2013 Dec;1(2):44-53. doi: 10.1002/sm2.17.
104. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, Lumsden MA, Mack WJ, Shapiro S, Baber RJ. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric*. 2014 Oct;17(5):540-56. doi: 10.3109/13697137.2014.933411.
105. Lobo RA, Gompel A. Management of menopause: a view towards prevention. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jun;10(6):457-470. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00269-2.
106. Tatarchuk TF, Yefymenko OA, Islamova AO. Menopause: a new look at an old problem. *RE [Internet]*. 2013Nov.14 [cited 2022Jun.26];(9):7-12. Available from: <http://reproduct-endo.com/article/view/30132> doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2013.9.7-12>
107. Lokshin VN, Petrenko AA, Arefyeva NE. Influence of the reproductive system diseases on the quality of women life. *Russian Messenger for Obstetrician-Gynecologist*. 2005;5(1):52-5.
108. Tatarchuk TF, Yefymenko OA. Principles of diagnostics, prevention and treatment of menopausal disorders. *Journal of Ukrainian Medical Elite*. 2009;4(10):24–9.
109. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and

ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Aug;93(8):2998-3007. doi: 10.1210/jc.2008-0167.

110. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4575-82. doi: 10.1210/jc.2007-1499.

111. Mishra GD, Cooper R, Tom SE, Kuh D. Early life circumstances and their impact on menarche and menopause. *Womens Health (Lond).* 2009 Mar;5(2):175-90. doi: 10.2217/17455057.5.2.175. PMID: 19245355; PMCID: PMC3287288.

112. Pan M, Pan X, Zhou J, Wang J, Qi Q, Wang L. Update on hormone therapy for the management of postmenopausal women. *Biosci Trends.* 2022 Mar 11;16(1):46-57. doi: 10.5582/bst.2021.01418. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35013031.

113. Gass M, Larson J, Cochrane B, Manson JE, Lane D, Barnabei V, Ockene J, Stefanick ML, Mouton C. Sexual activity and vaginal symptoms in the postintervention phase of the Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials. *Menopause.* 2018 Mar;25(3):252-264. doi: 10.1097/GME.0000000000000994. PMID: 29112594; PMCID: PMC5821577.

114. Birhaeuse M, Genazzani AR, ed. Pre-menopause, Menopause and Beyond. Volume 5: Frontiers in Gynecological Endocrinology. Springer; 2018. 327 p. ISSN 2197-8743 (electronic) ISBN 978-3-31963540-8 (eBook) doi: 10.1007/978-3-319-63540-8.

115. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, Khan SA. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;215(6):704-11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.045.

116. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Boorman DW, Gracia CR. Contribution of the rate of change of antimüllerian hormone in estimating time to

menopause for late reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1254-9.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1139.

117. Ragimova VV, Alieva EM, Sultanova SG. Specific features of climacteric syndrome in postmenopausal women in modern conditions. *Здоровье женщины [Zdorov'e zhenshhiny]*. 2018;1:68-72. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2018_1_16

118. Kolesnikova E, Iaresko M. Features of heart rate variability in perimenopausal women. *Вісник Вінницького національного медичного університету [Visnik Vinnic'kogo nacional'nogo universitetu]*. 2015;2(19):374-9. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu_2015_19_2_27

119. Dnistrianskaya AP. Complex correction clinical manifestations perimenopausal period in women. *Здоровье женщины [Zdorov'e zhenshhiny]*. 2014;10:157-62. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2014_10_42

120. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*. 1996 Feb 1;143(3):228-39. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008733. PMID: 8561156.

121. Uint L, Gebara OC, Pinto LB, Wajngarten M, Boschov P, da Luz PL, Gidlund M. Hormone replacement therapy increases levels of antibodies against heat shock protein 65 and certain species of oxidized low density lipoprotein. *Braz J Med Biol Res*. 2003 Apr;36(4):491-4. doi: 10.1590/s0100-879x2003000400011.

122. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:115-20. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.08.010.

123. Leitch C, Doherty V, Gebbie A. Women's perceptions of the effects of menopause and hormone replacement therapy on skin. *Menopause Int*. 2011 Mar;17(1):11-3. doi: 10.1258/mi.2011.011002. PMID: 21427418.

124. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2019;116:135-70. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.01.001.

125. Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, Skobowiat C, Zmijewski M, Li W, Janjetovic Z, Postlethwaite A, Zouboulis CC, Tuckey RC. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013 Sep;137:107-23. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.006.

126. Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, Al-Azzawi F, Lyon CC, O'Driscoll J, Messenger AG. Oestrogen receptor beta is the predominant oestrogen receptor in human scalp skin. *Exp Dermatol.* 2003 Apr;12(2):181-90. doi: 10.1034/j.1600-0625.2003.120209.x. PMID: 12702147.

127. Reus TL, Brohem CA, Schuck DC, Lorencini M. Revisiting the effects of menopause on the skin: Functional changes, clinical studies, in vitro models and therapeutic alternatives. *Mech Ageing Dev.* 2020 Jan;185:111193. doi: 10.1016/j.mad.2019.111193.

128. El Mohtadi M, Whitehead K, Dempsey-Hibbert N, Belboul A, Ashworth J. Estrogen deficiency - a central paradigm in age-related impaired healing? *EXCLI J.* 2021 Jan 11;20:99-116. doi: 10.17179/excli2020-3210. PMID: 33510594; PMCID: PMC7838826.

129. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol.* 2013 Apr 1;5(2):264-70. doi: 10.4161/derm.23872. PMID: 24194966; PMCID: PMC3772914.

130. Chedraui P, Blümel JE, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, Danckers L, et al. Impaired quality of life among middle aged women: a multicentre Latin American study. *Maturitas.* 2008 Dec 20;61(4):323-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.09.026.

131. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American

Menopause Society. *Menopause*. 2017 Jul;24(7):728-53. doi: 10.1097/GME.0000000000000921. PMID: 28650869.

132. Schneider HPG, Birkhäuser M. Quality of life in climacteric women. *Climacteric*. 2017 Jun;20(3):187-94. doi: 10.1080/13697137.2017.1279599.

133. Wolff EF, Narayan D, Taylor HS. Long-term effects of hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. *Fertil Steril*. 2005 Aug;84(2):285-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.062. PMID: 16084862.

134. Santoro N. Using Antimüllerian Hormone to Predict Fertility. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1333-4. doi: 10.1001/jama.2017.14954. PMID: 29049571

135. Rzepecki AK, Murase JE, Juran R, Fabi SG, McLellan BN. Estrogen-deficient skin: The role of topical therapy. *Int J Womens Dermatol*. 2019 Mar 15;5(2):85-90. doi: 10.1016/j.ijwd.2019.01.001. PMID: 30997378; PMCID: PMC6451761.

136. Piérard GE, Humbert P, Berardesca E, Gaspard U, Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C. Revisiting the cutaneous impact of oral hormone replacement therapy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:971760. doi: 10.1155/2013/971760.

137. Swinburn BA, Craig PL, Daniel R, Dent DP, Strauss BJ. Body composition differences between Polynesians and Caucasians assessed by bioelectrical impedance. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996 Oct;20(10):889-94. PMID: 8910091.

138. Woods NF, Mitchell ES. Pathways to depressed mood for midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Res Nurs Health*. 1997 Apr;20(2):119-29. doi: 10.1002/(sici)1098-240x(199704)20:2<119::aid-nur4>3.0.co;2-n. PMID: 9100742.

139. Hess R, Olshansky E, Ness R, Bryce CL, Dillon SB, Kapoor W, Chang CC, Matthews KA. Pregnancy and birth history influence women's experience of

menopause. *Menopause*. 2008 May-Jun;15(3):435-41. doi: 10.1097/gme.0b013e3181598301. PMID: 18188135.

140. Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 May;190(5):1272-7. doi: 10.1016/j.ajog.2003.12.015. PMID: 15167829.

141. Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ, Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Jun;176(6):1270-5; discussion 1275-7. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70345-4. PMID: 9215184.

142. Taddei S. Blood pressure through aging and menopause. *Climacteric*. 2009;12 Suppl 1:36-40. doi: 10.1080/13697130903004758. PMID: 19811239.

143. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health*. 2018 Mar;24(1):44-9. doi: 10.1177/2053369117749675.

144. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321.

145. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605. PMID: 9718051

146. Rasgon N, Shelton S, Halbreich U. Perimenopausal mental disorders: epidemiology and phenomenology. *CNS Spectr*. 2005 Jun;10(6):471-8. doi: 10.1017/s1092852900023166. PMID: 15908901.

147. Schmidt PJ, Rubinow DR. Menopause-related affective disorders: a justification for further study. *Am J Psychiatry*. 1991 Jul;148(7):844-52. doi: 10.1176/ajp.148.7.844. PMID: 2053622.

148. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, Sommer B, Cordal A, Powell L, Ganz PA, Sutton-Tyrrell K. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health*. 2001 Sep;91(9):1435-42. doi: 10.2105/ajph.91.9.1435. PMID: 11527777; PMCID: PMC1446800.

149. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jan;61(1):62-70. doi: 10.1001/archpsyc.61.1.62. PMID: 14706945.

150. Dennerstein L, Alexander JL. Mood and menopause. In: Castle DJ, Kulkarni J, Abel KM, eds. *Mood and anxiety disorders in women*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2006. p. 212e242. doi: 10.1017/CBO9780511543647.

151. WHO Scientific Group on Research on the Menopause and World Health Organization. *Research on the menopause : report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 8 to 12 December 1980]. WHO technical report N 670.* Geneva: WHO; 1981. 120 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41526>

152. Романенко НМ. Климактерический период в жизни женщины. *Крымский терапевтический журнал*. 2015;1:38-42.

153. Cappello F, Conway de Macario E, Di Felice V, Zummo G, Macario AJL *Chlamydia trachomatis* Infection and Anti-Hsp60 Immunity: The Two Sides of the Coin. *PLoS Pathog*. 2009;5(8):e1000552. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000552>.

154. Rajaiah R, Moudgil KD. Heat-shock proteins can promote as well as regulate autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2009 Mar;8(5):388-93. doi: 10.1016/j.autrev.2008.12.004.
155. Татарчук ТФ, Єфіменко ОА, Дубовка КМ. Проблема клімактерію в практиці сімейного лікаря. *Репродуктивна ендокринологія.* 2012;6:22-32.
156. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Association of diet with the onset of menopause in Japanese women. *Am J Epidemiol.* 2000 Nov 1;152(9):863-7. doi: 10.1093/aje/152.9.863. PMID: 11085398.
157. Hoyt LT, Falconi AM. Puberty and perimenopause: reproductive transitions and their implications for women's health. *Soc Sci Med.* 2015 May;132:103-12. doi: 10.1016/j.socscimed.2015.03.031.
158. Hardman SM, Gebbie AE. The contraception needs of the perimenopausal woman. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Aug;28(6):903-15. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.05.006.4.
159. Grynnerup AG, Lindhard A, Sørensen S. The role of anti-Müllerian hormone in female fertility and infertility - an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Nov;91(11):1252-60. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01471.x. PMID: 22646322.
160. Buckler H. The menopause transition: endocrine changes and clinical symptoms. *J Br Menopause Soc.* 2005 Jun;11(2):61-5. doi: 10.1258/136218005775544525. PMID: 15970017.
161. Prior JC, Hitchcock CL. The endocrinology of perimenopause: need for a paradigm shift. *Front Biosci (Schol Ed).* 2011 Jan 1;3(2):474-86. doi: 10.2741/s166. PMID: 21196391.
162. O'Neill S, Eden J. The pathophysiology of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol Reprod Med.* 2017;27(10):303-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2017.07.002>.

163. Burger HG. Physiology and endocrinology of the menopause. *Medicine*. 2006;34(1):27-30. doi: <https://doi.org/10.1383/medc.2006.34.1.27>

164. de Bruin JP, Bovenhuis H, van Noord PA, Pearson PL, van Arendonk JA, te Velde ER, Kuurman WW, Dorland M. The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod*. 2001 Sep;16(9):2014-8. doi: 10.1093/humrep/16.9.2014. PMID: 11527915.

165. Soares CN. Depression and Menopause: An Update on Current Knowledge and Clinical Management for this Critical Window. *Med Clin North Am*. 2019 Jul;103(4):651-67. doi: 10.1016/j.mcna.2019.03.001. PMID: 31078198.

166. Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context*. 2019 Jan 2;8:212551. doi: 10.7573/dic.212551. PMID: 30636965; PMCID: PMC6317580.

167. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні : Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011. [Редакція від 05.05.2021]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text>

168. Tehrani FR, Shakeri N, Solaymani-Dodaran M, Azizi F. Predicting age at menopause from serum antimüllerian hormone concentration. *Menopause*. 2011 Jul;18(7):766-70. doi: 10.1097/gme.0b013e318205e2ac. PMID: 21451424.

169. Адамовська ТМ. Оцінка оваріального резерву шляхом визначення рівня секреції антимюлерівського гормону. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2012;(1):89-90. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2012_1_30

ДОДАТКИ

Додаток 1

АНКЕТА ЗДОРОВ'Я МЕНОПАУЗИ

Менопауза – це фізіологічна подія в житті жінки і відзначається кінцем менструального періоду.

Ця анкета призначена для того, щоб допомогти Вам та Вашому лікарю оцінити Ваш загальний стан здоров'я. Працюючи разом, Ви можете розробити план підтримки свого здоров'я не тільки зараз, але і в наступні роки.

Якщо Вам неприємно відповідати на будь-яке запитання у цій формі, Ви можете зачекати і обговорити їх зі своїм лікарем.

Персональні дані:

Дата: _____

Прізвище, ім'я, по-батькові: _____

Адреса: _____

Номер телефону: _____

Дата народження: _____

Вік: _____

Сімейний стан:

Одружена

Неодружена

Розлучена

Працевлаштованість:

Працюю

Не працюю

Пенсіонерка

Інвалід

Якщо працюєте, то де і Ваша

професія: _____

Чи піддаєтесь Ви шкідливому впливу професійних чинників? Так Ні

Якщо так, то яким: _____

Ваш зріст: _____ Ваша вага: _____

Анамнез: (відмітьте, якщо Ви мали або маєте хоч щось з перерахованого):

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Мігрені; | <input type="checkbox"/> Запаморочення; |
| <input type="checkbox"/> Коліт; | <input type="checkbox"/> Криваві або чорні дефекації; |
| <input type="checkbox"/> Діабет; | <input type="checkbox"/> Артрит; |
| <input type="checkbox"/> Втома; | <input type="checkbox"/> Депресія; |
| <input type="checkbox"/> Артеріальний тиск; | <input type="checkbox"/> Серцевий напад; |
| <input type="checkbox"/> Діарея; | <input type="checkbox"/> Гепатит; |
| <input type="checkbox"/> Захворювання щитовидної залози; | <input type="checkbox"/> Біль у м'язах або суглобах; |
| <input type="checkbox"/> Астма; | <input type="checkbox"/> Суїцидальні думки; |
| <input type="checkbox"/> Сонливість; | <input type="checkbox"/> Біль у грудях; |
| <input type="checkbox"/> Інсульт; | <input type="checkbox"/> Захворювання печінки; |
| <input type="checkbox"/> Запор; | <input type="checkbox"/> Біль у спині; |
| <input type="checkbox"/> Захворювання зубів або ясен; | <input type="checkbox"/> Порушення зору; |
| <input type="checkbox"/> Захворювання жовчного міхура; | <input type="checkbox"/> Хвороби шкіри; |
| <input type="checkbox"/> Судоми; | <input type="checkbox"/> Захворювання молочної залози; |
| <input type="checkbox"/> Випадіння волосся; | <input type="checkbox"/> Анемія; |
| <input type="checkbox"/> Варикозне розширення вен; | <input type="checkbox"/> Переломи; |
| <input type="checkbox"/> Нетримання сечі; | <input type="checkbox"/> Онкологічні захворювання. |

Інші проблеми зі здоров'ям

(опишіть): _____

Чи були у Вас операції? Якщо так, то які і коли? _____

Чи переливами Вам коли-небудь кров чи препарати крові? Якщо так, то що саме, коли і причина? _____

Гінекологічний анамнез:

У якому віці у Вас була перша менструація? _____

Чи були Ваші менструації зазвичай регулярні? Так Ні

Скільки днів триває Ваша менструація? _____

Ваші менструації болючі? Так Ні

Як би Ви оцінили свій поточний менструальний статус?

Пременопауза (до менопаузи; регулярні менструації)

Перименопауза (зміни менструального циклу, але не минуло 12 місяців поспіль без менструацій)

Постменопауза (після менопаузи, немає менструацій)

Якщо є зміни менструального циклу, то який був Ваш вік? _____

Якщо все-таки є менструації, то як часто вони виникають? _____

У Вас є матка?

Так Ні Не знаю

У Вас є яєчники?

Так Ні Не знаю Один яєчник

У Вас є шийка матки?

Так Ні Не знаю

Чи є у Вас кровотечі чи кровомазання між менструальними циклами?

Так Ні

Чи були у Вас інфекції, що передаються статевим шляхом?

Так Ні

Якщо так, то яка і коли? _____

Ви оглядаєте свої груди?

- Так Ні

Якщо так, то як часто? _____

Будь ласка, вкажіть метод контрацепції, якщо такий є, який Ви зараз використовуєте або використовували раніше:

- Немає;
- Стерилізація (перев'язка труб);
- Діафрагма;
- Партнер/чоловік має вазектомію;
- Піна/гель;
- Протизаплідні таблетки, кільце або пластир шкіри;
- Презервативи;
- ВМС;
- Ін'єкційний гормон.

Чи є у Вас проблеми з менструальним циклом?

Так Ні

Якщо так, поясніть _____

Будь ласка, вкажіть, які симптоми Вас турбують зараз та протягом останніх кількох тижнів:

| Симптом | Ні | Так (оцініть в балах від 1 до 5) | | | | |
|------------------------|----|-------------------------------------|--------|--------|--------|---------|
| | | 1 бал | 2 бали | 3 бали | 4 бали | 5 балів |
| Приливи жару | | | | | | |
| Нічна пітливість | | | | | | |
| Дратівливість | | | | | | |
| Тривожність | | | | | | |
| Депресія | | | | | | |
| Поганий сон | | | | | | |
| Підвищена втома | | | | | | |
| Погіршення пам'яті | | | | | | |
| Розсіяність | | | | | | |
| Відчуття серцебиття | | | | | | |
| Перепади настрою | | | | | | |
| Головні болі | | | | | | |
| Свербіж шкіри | | | | | | |
| Сухість піхви | | | | | | |
| Свербіж піхви | | | | | | |

| | | | | | | |
|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| Часте сечовипускання | | | | | | |
| Біль під час статевого акту | | | | | | |
| Кровотечі після статевого акту | | | | | | |
| Зменшення лібідо | | | | | | |
| Важко досягти оргазму | | | | | | |
| Болючість грудей | | | | | | |
| Болючість в суглобах | | | | | | |

Акушерський анамнез:

Скільки у Вас було вагітностей? _____

Скільки разів Ви народжували? _____

Чи були у Вас аборти? Якщо так, то які (мимовільні чи штучні) в якому терміні: _____

Чи були у Вас завмерлі вагітності? _____

Напишіть детально про вагітності (в якому році, термін пологів, вага та зріст дитини, якщо були ускладнення, то які свме): _____

Сексуальний анамнез:

Ви зараз сексуально активні?

Так

Ні

Якщо так, чи займаєтесь Ви зараз сексом:

Так Ні

Чи є у вас втрата інтересу до сексуальних дій (лібідо, бажання)?

Так Ні

Чи є у Вас втрата до збудження (поколювання в геніталіях або грудях, вагінальна волога, тепло)?

Так Ні

Чи є у Вас втрата сексуальних реакцій (слабший або відсутній оргазм)?

Так Ні

Чи відчуваєте Ви біль при статевому акті (проникнення в піхву)?

Так Ні

Якщо так, то як давно почався біль? _____

Алергологічний анамнез:

У Вас є алергія на якісь ліки?

Так Ні Не знаю

Якщо так, будь ласка, вкажіть, які саме:

1. Ліки: _____

Реакція: _____

2. Ліки: _____

Реакція: _____

3. Ліки: _____

Реакція: _____

Медичний анамнез:

Ви зараз використовуєте гормональну терапію для менопаузи?

Так Ні

Будь ласка, перелічіть члена родини (тобто матір, батько, сестра, брат, бабуся, дідусь), який наразі має або мав такі станиб

Високий кров'яний

тиск _____

Онкологічні захворювання (вказіть

які) _____

Серцевий напад (вказіть вік) _____

Інсульт (вказіть вік) _____

Проблеми з кров'ю _____

Хвороба Альцгеймера _____

Глаукома _____

Остеопороз _____

Цукровий діабет _____

Алкоголізм _____

Зловживання наркотиками _____

Ваші звички:

Вправи

Як часто Ви займаєтесь фізичними вправами?

Майже щодня;

2-3 рази на тиждень;

Іноді;

Рідко;

Ніколи.

Якщо ви займаєтесь фізичними вправами, то що саме

робите? _____

Харчування

Охарактеризуйте Ваш раціон (які продукти/страви переважають)? _____

Вживання тютюну

Ви зараз палите цигарки? Так Ні

Якщо так, то скільки на день? _____

Коли Ви почали палити? _____

Як Ви ставитесь до того, щоб кинути палити? _____

Вживання кофеїну

Ви вживаєте напої з кофеїном (кава, чай, газовані напої)?

Так Ні

Якщо так, то скільки напоїв щодня? _____

Вживання алкоголю та наркотиків

Ви вживаєте алкоголь? _____

Так Ні

Якщо так, то скільки? _____

Ви вживаєте

наркотики? _____

Так Ні

Якщо так, то скільки? _____

Стреси

Чи бувають у Вас стреси?

Так Ні

Якщо так, поясніть як Ви справляєтесь зі стресом?

- Дуже добре;
- Помірно добре;
- Погано.

Менопауза та гормональна терапія:

Як Ви бачите менопаузу?

- Позитивно.** Наприклад, менопауза означає більше не турбуватися про контрацепцію. Менопауза знаменує нову життєву фазу;
- Негативно.** Наприклад, менопауза означає втрату дітородної функції та втрату молодості;
- Інше:** _____

Що Вас хвилює щодо

менопаузи? _____

Які Ваші погляди щодо гормональної терапії менопаузи?

- Позитивні.** Гормональна терапія підходить деяким жінкам;
- Негативні.** Я не підтримую використання гормональної терапії;

Що Вас найбільше хвилює щодо гормональної терапії

менопаузи? _____

Як би Ви оцінили свої знання про менопаузу?

- Дуже добре;
- Помірно;
- Мало знаю.

Як Ви отримуєте інформацію про менопаузу? (Позначте все, що застосовується)

- Книги;
- Інтернет;

- Журнали;
- Друзі;
- Телевізор;
- Медичні працівники.

Дякую! Зауважте, що надання Вами інформації зберігатиметься в найсуворішій конфіденційності.

Додаток 2

Відомості про публікації результатів дослідження

1. Сокол ІВ, Говсєєв ДО, Макаренко МВ, Чермак П. Оптимізація лікування жінок з клімактеричним синдромом у перименопаузі з використанням рівню антитіл до HSP60. Медичні науки: історія, сучасність, майбутнє, досвід ЄС: тези в збірнику до міжнародної науково-практичної конференції, 27–28 вересня 2019 року, м. Влоцлавек, Республіка Польща; 2019:61-64.
2. Sokol IV, Govsieiev DO, Mahmood Ahmad, Venckivska IB, Ginzburg VG, Berestoviy VO, Berestoviy OO. The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). Медичні перспективи. 2021;26(1):54-62 (Web of Science)
3. Sokol IV, Govsieiev DO, Martych AM, Berestoviy VO, Martynova LI, Gromova OL. The role of endocrine factors and heat shock proteins (HSP60 and GROEL) in predicting the effectiveness of treatment of climacteric syndrome. World of Medicine and Biology. 2022;3(81):178-182 (Web of Science)
4. Сокол І.В., Говсєєв Д.О. Роль білків теплового шоку в прогнозуванні перебігу клімактеричного синдрому. Здоров'я жінки. 2022;4(161):43-48.
5. Сокол І.В., Говсєєв Д.О. Роль ендокринних факторів та маркерів клітинного стресу у прогнозуванні ефективності лікування клімактеричного синдрому в період перименопаузи. Здоров'я жінки. 2023;5(162):17-21.