ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ГРИЩУК Ксенія Олександрівна**

УДК 618.173 (575.2) (04) – 616.72-007.248

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**особливості клімактеричного синдрому   
з провідним симптомом артропатії   
та шляхи його корекції**

14.01.01 – акушерство і гінекологія  
22 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня   
кандидата медичних наук за спеціальністю

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

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ К.О. Грищук

Науковий керівник – Грищенко Ольга Валентинівна, доктор медичних наук, професор

Харків 2018

**АННОТАЦІЯ**

**Грищук К. О. Особливості клімактеричного синдрому з провідним симптомом артропатії та шляхи його корекції**. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Харківський національний медичний університет, Харків, 2017.

Дисертація присвячена актуальному питанню сучасної гінекології – покращенню якості життя у хворих на клімактеричний синдром за рахунок визначення заходів патогенетичної терапії у разі естрогендефіцитної артопатії на підставі вивчення взаємозв’язків клінічних та гормональних показників із метаболітами сполучної тканини, оцінюванні та експрес-прогнозуванні ефективності схем лікування, що розроблено.

Обстежено 190 жінок у віці 42–58,5 років, що знаходились у періоді клімактерію. Пацієнтки, що обстежені, мали термін менопаузи від 1 до 3 років. Ретроспективний аналіз амбулаторних карт проведено у 160 випадків клімактеричного синдрому з артропатією. Основну клінічну групу спостереження, що безпосередньо почали та закінчили лікування (*n*= 40) склали жінки, що мали клімактеричний синдром з провідним артропатичним компонентом, з яких природній характер менопаузи мали   
14 жінок, та 26 жінки мали менопаузу внаслідок оперативного лікування. До групи спостереження (*n* = 30) увійшли жінки, що мали природний (*n*= 16) та хірургічний тип (*n*= 14) менопаузи.

Доведено, що у хворих на клімактеричний синдром має місце достовірне відхилення менопаузальних, артропатичних, гормональних та метаболічних параметрів, з провідними відмінностями у гормональних та метаболічних показниках. Серед клінічних показників у пацієнтів основної групи передують ендокринно-метаболічні складові модифікований менопаузальний індекс ММІ. У пацієнтів з природним типом менопаузи в основній групі між ММІ та Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) існує значима кореляція (*r*= 0,85; *p*<0,05), що вказує на їх односпрямований характер цих змін, тобто зростання одного індексу пов’язане зі зростанням іншого. Серед гормональних показників встановлено достовірне зростання рівнів фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) у пацієнтів основної групи. При порівнянні середніх значень лютеінізуючий та фолікулостимулюючий гормони (ЛГ/ФСГ) встановлено, що найбільше значення показника спостерігається при хірургічній менопаузі в основній групі, причому ніжній квартиль в усіх підгрупах, окрім цієї, практично однаковий, а верхні – східні при обох типах менопаузи в основній групі та групі порівняння. Ускладнення клімактеричного синдрому естрогендефіцитною артропатією у пацієнтів основної групи характеризується перерозподілом фракційного складу глюкозамінглікани (ГАГ) у бік підвищення хондроїтину 6-сульфату (ХЇ-6с) і свідчить про наявність переважного ураження хрящової тканини. Наявність артропатії також підтверджує достовірно зменшений показник ХЇ-6с/ХЇ-4с та підвищений вміст хондроїтинсульфатів. У пацієнтів обох досліджуваних груп має місце підвищений вміст у крові ГАГ та глікопротеінів, що відповідає загальній віковій перебудові метаболізму сполучної тканини, але у пацієнтів основної групи ці показники є більше вираженими, що відповідає більше тяжким дистрофічним змінам. У пацієнтів з природним типом менопаузи виявлені більш виражені зміни метаболітів сполучної тканини, на відміну від пацієнтів з хірургічною менопаузою, що свідчить про більше тривалий і інвазивний перебіг патології, що вивчається. У пацієнтів з хірургічним типом менопаузи метаболічні показники виявилися найбільше наближені до відповідної підгрупи у групі порівняння. Запропонована методика лікування у пацієнтів основної групи виявилась ефективною, що підтверджено достовірним покращанням клінічним показників (ММІ зменшився на 36 %, індекс WOMAC – на 31 %), динамікою гормональних показників (рівень фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) знизився на 38 %, лютеінізуючий гормон (ЛГ) – на 21 %) та достовірним покращанням показників вмісту хондроїтинсульфатів та ГАГ у сироватці крові. Найбільше ефективно на проведену терапію на протязі 6 місяців відповіли жінки з хірургічним типом менопаузи, клініко-гормонально-метаболічні показники яких в динаміці лікування найбільше наближено до аналогічних показників групи порівняння. Пацієнти з природною менопаузою також мають позитивний ефект лікування за динамікою клініко-гормонально-метаболічних показників, але, враховуючи різні механізми утворення менопаузи за підгрупами, потребують більше довготривалої терапії. Розроблена оригінальна методика лікування клімактеричного синдрому, ускладненого артропатією, що представлена трьома схемами лікування. Для здійснення вибору схеми лікування, а також спонукання пацієнтів до закінчення курсу лікування, розроблено математичну модель прогнозування ефективності лікування клімактеричного синдрому з артропатією у вигляді системи Scilab з пакетом розширення sciFLT, що реальним резервом зниження тяжкості остеоартриту за умови даної патології.

**Ключові слова:** клімактеричний синдром, естрогендефіцитна артропатія, сполучна тканина, замісна гормональна терапія, хондропротектори.

**ABSTRACT/ANNOTATION**

**Gryschuk K. O. Peculiarities of climacteric syndrome with the leading arthropathy symptom and ways of its correction**. – Manuscript.

Dissertation for PhD degree in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2017.

This dissertation is devoted to actual problems of modern gynecology – improving the quality of life in patients with climacteric syndrome by determining measures of pathogenetic therapy in the case of estrogen-deficient arthropathy based on the study of the relation between clinical and hormonal parameters and connective tissue metabolites, evaluation and rapid prediction of efficacy of treatment regimens.

The study involved 190 women aged 42–58.5 and going through menopause. Patients who were examined had menopause for 1–3 years.   
A retrospective analysis of medical treatment records was performed in 160 cases of climacteric syndrome with arthropathy. The main clinical observation group that began and completed treatment (*n*= 40) consisted of women who had menopausal syndrome with the predominant arthropathy component, 14 of whom had natural menopause and 26 – menopause due to surgery. The control group   
(*n*= 30) consisted of women who had natural (*n*= 16) and surgical (*n*= 14) menopause.

It has been proven that patients with climacteric syndrome have a significant deviation of menopausal, arthropathic, hormonal and metabolic parameters, with major differences in hormonal and metabolic parameters. The endocrine-metabolic components of MMI are predominant among the clinical parameters of patients of the main group. In patients with natural menopause in the main clinical observation group there is a significant correlation between MMI and WOMAC (*r*= 0,85; *p*<0,05), which indicates the unidirectional nature of these changes, id est an increase of one index is interrelated with the growth of the other. Among hormonal parameters, a significant increase in FSH levels was established in patients of the main group. The comparison of the average values of LH/FSH revealed that the highest value was observed among women with surgical menopause in the main group, while the lowest quartile was practically the same in all subgroups, except this one, and the upper quartiles converging indicators in both types of menopause in the main group and in the control group alike. Complication of the menopausal syndrome by estrogen-deficient arthropathy among patients of the main group is characterized by the redistribution of the fractional composition of GAG towards the increase of   
ChI-6s and indicates the presence of prevalent cartilage tissue lesion. The presence of arthropathy also confirms the significantly reduced rate of   
ChI-6s/ChI-4s and high content of chondroitin sulfates. Patients of both groups have increased levels of GAG and glycoprotein in their blood, which complies with the general age restructuring of connective tissue metabolism. However, these indicators are more pronounced in patients of the main group, which corresponds to more severe dystrophic changes. In patients with natural menopause, changes in metabolites connective tissue are more pronounced, unlike patients with surgical menopause, indicating a more prolonged and invasive course of pathology that is being studied in this subgroup of patients. The metabolic parameters of patients with surgical menopause are closest to the respective subgroup of the control group. The proposed method of treatment in patients of the main group proved effective, as evidenced by the significant improvement of clinical parameters (MMI decreased by 36 %, the WOMAC index – 31 %), the dynamics of hormonal parameters (FSH decreased by 38 %, LH – 21 %) and the significantly improved content of chondroitin sulfates and GAG in the blood serum. The most effective response to the 6-month treatment is observed in women with surgery menopause whose clinical-hormone-metabolic parameters in the dynamics of treatment are the closest to similar indicators of the control group. Patients with natural menopause also experienced a positive treatment effect according to the dynamics of clinical-hormonal-metabolic parameters, but given the different mechanisms of the formation of the menopause of each subgroup, require more long-term therapy. An original method of treatment of menopausal syndrome complicated by arthropathy has been developed, which is presented in three treatment regimens.To select the treatment regimen as well as to encourage patients to complete the treatment, a mathematical model predicting the effectiveness of treatment of menopausal syndrome with arthropathy has been developed in the form of Scilab Service with sciFLT toolbox, which is a real reserve to reducing the severity of osteoarthritis given this pathology.

**Key words:** menopausal syndrome, estrogen-deficient arthropathy, connective tissue, hormone replacement therapy, chondroprotectors.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

1. Грищенко О. В., Васильева И. А., **Грищук К. А.** Особенности метаболизма соединительной ткани у больных с климактерическим синдромом при различных типах менопаузы. Georgian medical news – Медицинские новости Грузии. 2017; 265(4):59–66. (Scopus)
2. Грищенко О. В., Васильєва І. А., **Грищук К. О.** Курабельність естрогендифіцитних арталгій у клімактерії. Український журнал болю. 2016;5(1):30.
3. **Грищук К. А.** Возможности медикаментозного ведения артрологи-ческого варианта климактерического синдрома у женщин с хирургической менопаузой. Слово о здоровье. 2016;(6):34–37.
4. Грищенко О. В., Васильєва І. А., **Грищук К. О.** Оптимізація ведення пацієнток з естрогенною артропатією. Вороненко Ю. В., Зозуля І. С., редактори. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені   
   П. Л. Шупика. Київ : Нац. мед. акад. післядипл. освіти ім. П. Л. Шупика; 2015. Вип. 24, кн. 3. – С. 388–95.
5. Грищенко О. В., **Грищук К. А.,** Сторчак А. В., Васильева И. А. Терапевтические подходы к ведению пациенток с артропатией в менопаузе. В: Запорожан В. М., Камінський В. В., Борис О. М., редактори. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. Київ : ТОВ ЮСТОН; 2015. Вип. 2 (36). – С. 41–6.
6. **Gryshchuk K. O.** Options of medication management of climacteric syndrome of arthrological type in women with surgical menopause. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2015;(3):53–56.
7. **Грищук К. А.** Особенности терапии артропатий при климактери-ческом синдроме. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011;43(3–1 Спец. вып.):72–3.
8. Луценко Н. С., **Грищук К. А.** Возможности хондропротекторов в терапии артралгического варианта климактерического синдрома. Медико-соціальні проблеми сім’ї. 2006;11(3):139–141.
9. **Грищук К. А.** Распространенность артропатического варианта климактерического синдрома у женщин страдающих ожирением. В: Никоненко Н. О., редактор. Актуальні питання медичної науки та практики: збірник наукових праць. Запоріжжя: Дике поле; 2004. Вип. 67, кн. 1. –   
   С. 262–6.

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ 10

ВСТУП 11

РОЗДІЛ І. Огляд літератури 17

1.1. Сучасний станпроблеми клімактеричного синдрому 17

1.2. Сучасні підходи щодо корекції артропатії у складі клімактеричного синдрому 29

РОЗДІЛ ІІ. Об’єкт та методи дослідження 40

2.1. Клінічна характеристика хворих, що обстежені 40

2.2. Методи дослідження 54

РОЗДІЛ ІІІ. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ ПАТОГЕНЕЗУ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СІНДРОМУ З АРТРОПАТІЄЮ 64

3.1. Результати оцінки менопаузальних та артропатичних показників   
у обстежених хворих з клімактеричним сіндромом 65

3.2. Характеристика гормонального статусу у жінок з клімактерічним синдромом 68

3.4. Особливості метаболізму сполучної тканини у обстежених хворих   
з клімактеричним синдромом 72

3.5. Результати обстеження хворих на клімактеричний синдром методами медичної візуалізації 78

3.6. Результати дослідження структури зв’язків між показниками   
та індексами хворих на клімактеричний синдром 79

3.7. Результати дослідження структури зв’язків між показниками   
та функціональними індексами обстежених хворих на клімактеричний синдром 81

Розділ IV. Результати лікування клімактеричного синдрому у обстежених жінок з провідним артропатичним СИМПТОМОМ 91

4.1. Оцінка менопаузальних та артропатичних показників хворих з клімактеричним синдромом в динаміці лікування 94

4.2. Оцінка динаміки показників гормонального статусу обстежених   
хворих основної групи в результаті лікування 98

4.3. Особливості метаболізму сполучної тканини у обстежених хворих   
в динаміці лікування 103

4.4. Результати дослідження структури зв’язків між показниками та індексами обстежених хворих з КС з АП в динаміці лікування 107

4.5. Результати порівняння ефективності різних схем лікування у обстежених жінок з КС з АП 116

РОЗДІЛ V. СИСТЕМА ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ З АРТРОПАТІЄЮ 122

5.1. Обґрунтування необхідності прогнозування ефективності лікування клымактеричного синдрому з артропатією 122

5.2. Результати синтезу моделей прогнозу кінцевих значень індексів   
ММІ та WOMAC у хворих на КС з АП з використанням нечіткої   
логіки 128

5.3. Результати використання регресійних моделей для прогнозування ефективності лікування клімактеричного синдрому 136

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 140

ВИСНОВКИ 162

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 164

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 165

ДОДАТОК А 194

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ГАГ – глюкозамінглікани

ЗГТ – замісна гормональна терапія

КС –клімактеричний синдром

КС з АП – клімактеричний синдром з провідним симптомом артропатії

ЛГ – лютеінізуючий гормон

ММІ – модифікований менопаузальний індекс

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ХІ-4с – хондроїтин – 4-сульфат

ХІ-6с – хондроїтин – 6-сульфат

WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

ЦНС – центральна нервова система

КЗОЗ – комунальний захід охорони здоровя

ВМI – body mass index

НВ – нейровегетативні

ЕМ – ендокриннометаболічні

ПЕ – психоемоційні

ВСГАГ – високосульфатовані глюкозаминоглікани

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Забезпечення жінці безпечного старіння є пріоритетним завданням системи охорони здоров’я, яка має спостерігати жінку протягом всього періоду клімактерію [1, 26, 33, 36]. Особливість клімактеричного періоду полягає у фізіологічно зумовленому зниженні рівню естрогенів та у значних гормональних перебудовах в організмі жінки [14, 55]. У цей процес з часом втягуються патологічні зміни, що виникають у органах-мішенях.

Артропатії є одним з найбільш поширених захворювань у світі, за участю усіх регіонів нашої планети. По впливу на здоров’я населення в західних країнах ця патологія займає 4 місце серед жіночого населення   
(C.J.L. Murray та ін., 2006). Так, у Великобританії не звертаючись за допомогою близько 550 тисяч людей мають тяжку форму артропатії колінного суглобу (J-Y Reginster., 2002), і більше 2 мільйонів жінок клімактеричного періоду, відвідали лікаря із скаргами, які пов’язані з больовими симптомами у суглобах. У Сполучених Штатах більше 40 мільйонів людей страждають від різних форм артропатії різного ступеню, загалом, з них близько 10–15 % жінок від 50–60 років уражені артропатією.

Однією з основних причин високої інвалідності та смертності жінок цієї вікової категорії є стани, що безпосередньо пов’язані із значним рівнем естогенодіфіциту, а як наслідок – перелом шийки стегна і артроз великих суглобів. Ці стани за частотою виникнення вони є близькими до серцево-судинних захворювань [61, 66, 80], що найчастіше ускладнюють життя літніх жінок. Особливо вразливим контингентом є жінки, у яких менопауза стала результатом хірургічного лікування, коли зміни гормонального фону носять гострий характер [83, 103, 109, 116]. На відміну від жінок, у яких менопауза наступила в природному циклі, у оперованих жінок терміни розвитку ускладнень прискорюються і самі ускладнення набувають більш тяжкий клінічний перебіг, значно знижуючи якість життя. Тому, своєчасна рання діагностика та профілактичні заходи щодо виникнення порушень кісткового і суглобового гомеостазу у жінок постменопаузального віку є одним з провідних завдань реабілітації жінок даної вікової групи.

Значущість проблеми порушень опорно-рухового апарату останнім часом набуває поширеності у суспільстві [74, 75, 136, 149, 157]. Підтвердженням цього є те, що 2016 рік було визначено як рік боротьби з артрозами. Враховуючи, що жінки у періменопаузі, а також у післяопераційний період найбільш часто спостерігаються лікарями-гінекологами, то і проведення профілактики та ранньої діагностики порушень гомеостазу суглобів у таких жінок бачиться нам найбільш ефективно саме в межах гінекологічного прийому і повинні розпочинати навіть вже при виписці зі стаціонару після оперативних втручань. Нажаль лікарі – гінекологи жіночих консультацій не мають чітких рекомендацій, критеріїв, доведених достовірних методів діагностики та профілактики ранніх порушень резорбції суглобової тканини у жінок з природною та хірургічною менопаузою, особливою у випадках, коли артропатія є провідним проявом клімактеричного синдрому. До цього часу використання сучасних препаратів для замісна гормональная терапія (ЗГТ) залишається «золотим стандартом» ведення цих пацієнток [199, 216, 220, 238, 245], але за різних причин багатьма жінками, а не рідко і лікарями, не підтримується. Все зазначене вище зумовлює своєчасність та актуальність проведеного наукового пошуку об’єктивних ознак порушення опорно-рухової системи у жінок в період менопаузи та обсягів і методів етіопатогенетичного лікування.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана як складова науково-дослідної роботи кафедри перинатології, акушерства і гинекології ХМАПО «Особливості лікування і профілактики патологічних станів у прегравідарний період і в період гестації, та шляхи їх корекції» (номер державної реєстрації 0111U003583), автор є виконавцем її відповідного фрагменту. Автором самостійно визначений зв’язок між естрогенним дефіцитом, що притаманний жінкам з хірургічною та природною менопаузою та змінами у метаболізмі сполучної тканини, що обумовлюють розвиток суглобових симптомів у складі клімактеричного синдрому, запропоновані критерії прогнозування суглобових симптомів та розроблена тактика профілактики патологічного перебігу клімактерію з провідним суглобовим симптомом.

**Мета та завдання дослідження.** Мета даного дослідження – обґрунтування та розробка алгоритму ведення жінок при клімактеричному синдромі з провідним симптомом артропатії при хірургічній та природній менопаузі шляхом визначення діагностичних критеріїв цих патологічних станів, розробки та впровадженню етіопатогенетичної методики лікування.

При виконанні досліджень були поставлені наступні завдання:

1. Проаналізувати патологічний перебіг клімактерію із провідним артропатичним синдромом.
2. Визначити та оцінити кореляційні зв’язки між клінічними, гормональними параметрами та показниками метаболізму сполучної тканини і встановити їх роль у виникненні клімактеричного синдрому у жінок з природньою та хірургічною менопаузою з проявами артропатії.
3. На підставі отриманих результатів дослідження розробити терапевтичниі підходи до ведення жінок з природною та хірургічною менопаузою для профілактики і усунення патологічних змін у опорно-руховому апараті, покращання якості їхнього життя.
4. Проаналізувати ефективність запропонованих діагностичних та лікувальних заходів у обстежених жінок з природною та хірургічною менопаузою і проявами артропатії.
5. Розробити та обґрунтувати систему прогнозування та лікування у пацієнток з природною та хірургічною менопаузою щодо сповільнення розвитку естроген дефіцитної артропатії.

*Об’єкт дослідження*: патологічний клімактеричний період з провідним артропатичним симптомом.

*Предмет дослідження:* особливості клінічного перебігу, рівень статевих стероїдів, маркери метаболізму сполучної тканини, консервативна терапія і її ефективність у жінок з клімактеричним синдромом у разі провідного симптому артропатії.

*Методи дослідження*: клінічні, біохімічні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уточнено наукові дані щодо клінічного значення комплексної оцінки тяжкості клімактеричного синдрому з проявами артропатії. На підставі аналізу суб’єктивних і об’єктивних симптомів захворювання вивчено роль біохімічних маркерів стану сполучної тканини та статевих стероїдів у жінок з клімактеричним синдромом з артропатією. Розширено наукові уявлення, що порушення різних ланок метаболізму сполучної тканини у відповідності до дефіциту естрогенів, мають провідне значення в патогенезі формування артропатичного компоненту клімактеричного синдрому. Отримано підтвердження особливостей змін вмісту маркерів метаболізму сполучної тканину жінок з природною та хірургічною менопаузою. Встановлено більше короткі терміни формування артропатії після хірургічної менопаузи. Вперше доведено, що застосування розробленої патогенетично обґрунтованої тактики ведення пацієнток з патологічним перебігом клімактерію із застосуванням комплексу гормональної та метаболічної терапії призводить до нормалізації показників метаболізму сполучної тканини і, що покращує клінічний перебіг клімактеричний синдром з провідним симптомом артропатії (КС) з (АП).

**Практичне значення одержаних результатів.** Встановлені клінічні та біохімічні зміни у жінок із суглобовим синдромом у клімактерії дали можливість розробити комплексну шкалу оцінки тяжкості перебігу клімактерію у жінок з природною та хірургічною менопаузою. Розроблена мультипараметрична методика дозволяє своєчасно визначити групи ризику серед жінок клімактеричного періоду та своєчасно діагностувати та запобігти у них розвитку естроген залежної артропатії. Комплексна методика консервативного лікування, що запропонована, дозволила в більшості випадків уповільнити розвиток артропатій у періоді клімактерію та попередити розвиток тяжких клінічних проявів суглобового симптому, що запобігає оперативному втручанню у працездатному віці. Розроблені схеми патогенетичного лікування клімактеричного синдрому з провідним суглобовим синдромом з урахуванням індивідуальних особливостей жінок. Вперше розроблено алгоритм прогнозування та визначення ефективності лікування однією із запропонованих схем лікування ще до його початку на підставі оцінки індивідуальних показників клінічного та гормонального статусу. Запропонована методика оцінки та лікування клімактеричного синдрому з провідним артропатичним симптомом впроваджена в роботу КЗОЗ «Запорізький обласний перинатальний центр», КЗОЗ «Центральна районна лікарня» м. Золочів Харківська область, КЗОЗ «Міська поліклініка № 8»   
м. Харків, ТОВ медичний центр «Добробут» м. Київ, приватного медичного центру «Верум» м. Київ, що підтверджено відповідними актами впровадження. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО, кафедрі акушерства та гінекології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

**Особистий внесок автора.** Планування та проведення наукових досліджень виконано безпосередньо автором за період з 2012 по 2015 рік. Дисертантом особисто виконані патентно-інформаційний пошук і підготовка літературного огляду з обґрунтуванням актуальності даного науково-практичного дослідження, визначено мету і завдання дослідження. Автором самостійно проведено аналіз 190 амбулаторних карт хворих, сформовані групи спостереження, проведені клінічні і ультразвукові методи дослідження, розроблені шкали оцінки клімактеричного синдрому і тяжкості естроген дефіцитної артропатії.

Особисто дисертантом розроблена і впроваджена в клінічну практику методика комплексного лікування та система прогнозування ефективності лікування патологічного клімактерію у жінок з природною та хірургічною менопаузою, з урахуванням рівня метаболітів сполучної тканини.

Дисертантом розроблено план заходів щодо амбулаторного ведення жінок з природною та хірургічною менопаузою, проведено статистичний аналіз результатів, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки, практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в практичну охорону здоров’я.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи були представлені на засіданнях кафедри перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО, кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ХНУ ім. В. Н. Каразіна, кафедри акушерства і гінекології № 1 ХМАПО, науково-практичних конференціях місцевого рівню. Результати проведених досліджень були представлені та обговорені Пленумі асоціації акушерів-гінекологів України (Київ 2015), XIV з’їзд акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ 22–23 вересня 2016 року), на 2-му Східно-Європейському Конгресі з болю (Одеса, 2017).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з них: 5 статей у спеціалізованих наукових виданнях, у тому числі в 1-му міжнародному виданні, що має Scopus – індексацію, 2 доповіді.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 163 сторінках тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, п’яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який включає 253 посилання, з яких 117 – мовами з кириличною графікою та 136 робіт мовами з латинською графікою. Робота ілюстрована 39 таблицями та 33 рисунками, які займають 28 сторінок.

**РОЗДІЛ І. Огляд літератури**

* 1. **Сучасний стан проблеми клімактеричного синдрому**

Вивченню клімактеричного синдрому, що обумовлює якість життя жінок після припинення менструальної функції приділяється значна увага сучасних дослідників в галузі гінекології [4, 6, 16, 87, 88, 116], тому що саме ця патологія сприяє розвитку досить суттєвих захворювань, деякі з яких виходять за рамки гінекології, або саме патологічний перебіг клімактерію обумовлює їх клінічний перебіг.

Клімактеричний синдром (КС), за даними сучасних дослідників [26, 55, 65, 85], є симптомокомплексом, що характеризує несприятливу адаптацію організму жінки до фізіологічного або оперативного вимкнення функції яєчників. Патологічний перебіг клімактерію за даними різних авторів зустрічається у 35–80 % жінок [26, 108, 120]. На сьогодні визначається збільшення тривалості життя жінок, в тому числі і в Україні, де, за даними Державної служби статистики, середній вік жінки складає 75,5 років, і за прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров’я близько третини життя жінка знаходиться у постменопаузі. Тому, вивчення патологічних процесів в організмі жінки, що відбуваються у період переходу від репродуктивного віку до старості та забезпечення в цей період здоров’я, а відповідно і якості життя, гарантує продовження активної соціальної та професійної діяльності, що є вкрай актуальним.

Проблема фізіології та патології клімактерію вже протягом багатьох десятиліть привертає увагу не тільки гінекологів, а й урологів, кардіологів та лікарів інших спеціальностей [1, 5, 33, 38]. Це пов’язано з системними ускладненнями, зумовленими дефіцитом естрогенів в результаті поступового припинення гормональної функції яєчників. Практично у всіх органах і тканинах жіночого організму виявлені рецептори до естрадіолу [126 ,134, 145, 147, 153, 157, 161, 167]. В останні роки доведено, що в ЦНС має місце автономний синтез статевих стероїдів (нейростероїдів). Даний факт підтверджує важливу роль естрогенів в ментальних і когнітивних функціях, які визначають якість життя жінки. Період пре- і постменопаузи займає практично третина соціально-активного періоду життя жінки. Тому цілком очевидно, що патологічний перебіг клімактерію (клімактеричний синдром, урогенітальні порушення, остеопороз) різко погіршує стан її здоров’я та якість життя.

***Клімактерій*** – це фізіологічний період в житті жінки, коли на тлі вікових змін організму превалюють інволютивні процеси в репродуктивній системі. Згідно з положенням ВООЗ, клімактеричний період складається з фаз: пременопауза, менопауза, постменопауза (рис. 1):

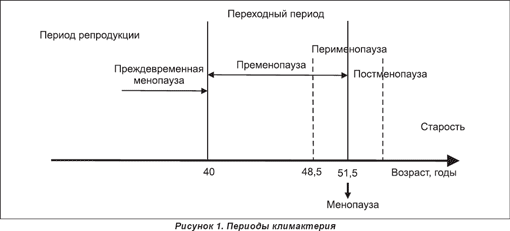


Рис. 1. Фази клімактеричного періоду (за матеріалами сайтуwww.mif-ua.com)

– Періменопауза – від перших симптомів (порушення менструального циклу, симптоми КС) до останньої менструації. Цей період починається приблизно з 40–45 років (індивідуально);

– Менопауза – вік останньої менструації, який оцінюється ретроспективно після 12 місяців відсутності менструації і відповідає приблизно 50–51 році;

– Періменопауза – 2 роки до і після останньої менструації, коли відзначається найбільша частота КС;

– Постменопауза – від останньої менструації до повного припинення функції яєчників.

***Менопауза*** – остання, самостійна менструація в житті жінки, обумовлена гормональною функцією яєчників.

***Періменопауза*** – період від початку зниження функції яєчників до менопаузи. Вона характеризується збільшенням частоти ановуляторних циклів, зміною тривалості менструального циклу і кількості крові, що втрачається під час менструації. Перехід у стан менопаузи – це період від появи перших менопаузальних симптомів, який закінчується з останньою, самостійної менструацією. За даними проспективних епідеміологічних досліджень, середній вік початку переходу в стан менопаузи відповідає 45,5–47,5 рокам, триває він в середньому 4 роки [26,120]. Близько 5-10% жінок не відзначають клінічно менопаузального переходу, так як у них менструації зберігаються регулярними до менопаузи, відсутні симптоми дефіциту естрогенів [234]. Клінічно в період переходу до менопаузи виділяють чотири типи менструальних циклів [26]: регулярні; чергування регулярних циклів із затримками менструацій від декількох днів-тижнів до декількох місяців; наявність олигоменореи; чергування періодів олигоменореи з дисфункціональними матковими кровотечами.

Періменопаузою називають період від появи перших клімактеричних симптомів (зміна менструального циклу, симптоми естроген дефіцітного стану) до двох років після останньої, самостійної менструації. Хронологічно періменопауза включає період переходу до менопаузи і два роки після останньої менструації [240].

Постменопауза починається з менопаузи і закінчується в 65–69 років. Менопауза характеризується закономірними інволюційними процесами, що відбуваються в жіночому організмі, особливо в репродуктивній системі. Фізіологічні зміни виражаються припиненням дітородної функції, а пізніше і менструальної. За сучасними уявленнями, в основі інволюції репродуктивної системи лежить вікова гормональна перебудова в гіпоталамо-гіпофізарної структурі головного мозку, що тягне за собою незворотні зміни циклічної функції гіпофіза і, як наслідок, зміни в циклічній функції яєчників [29].

Вік настання менопаузи в значній мірі залежить від яєчникового резерву, а саме від числа примордіальних фолікулів [240]. Зниження здатності до зачаття у жінок пов’язано з віковим зниженням цього резерву і, що вкрай важливо, зі зміною якості ооцитів після 36-річного віку, незважаючи на наявність регулярних менструальних циклів [94, 96]. Порівняно стабільне зниження запасу фолікулів відбувається по досягненню яєчниками критичного числа – близько 25 000 фолікулів в 37,5 + 1,2 рік. Потім виснаження їх прискорюється в 2 рази і до 50-51 року життя кількість фолікулів знижується до 1000, що відповідає віку природної менопаузи. Іноді критичне число фолікулів спостерігається і в більш ранньому віці. У подібних випадках жінки відносяться до кандидатів на більш раннє припинення менструацій. У деяких жінок критичне число фолікулів не відзначається і до 50 років. У цьому випадку цілком можливий початок пізньої менопаузи. Заслуговує на увагу гіпотеза про роль інгибину у фолікулогенезі. Він виробляється гранулезнимі клітинами яєчників, його секреція збільшується в міру розвитку преовуляторного фолікулів яєчників, що за механізмом негативного зворотнього зв’язку приводить до придушення секреції ФСГ. З наближенням до менопаузи відбувається зменшення продукції інгибину [100], що призводить до більш вираженого підвищення рівня ФСГ, ніж ЛГ. Вважають, що зниження рівня його у фолікулінову фазу у жінок старших за 36 років слід розглядати як найранішний біохімічний маркер прискореного виснаження фолікулів і репродуктивного старіння [108, 37]. Універсальною гормональною ознакою періоду пременопаузи є підвищений рівень гонадотропінів (особливо ФСГ – більше 20 МО/л) у плазмі крові і різке зниження, а згодом і дефіцит естрогенів у периферичної крові [135]. Рівень гонадотропних та статевих гормонів в значній мірі залежить від характеру менструального циклу. При збереженому ритмі менструації у жінок у віці 45–49 років частіше відзначається підвищення вмісту ФСГ при незміненій концентрації ЛГ і Е2. При зміненому менструальному циклі гормональні характеристики непостійні, відзначається варіаційність вмісту гормонів: рівень ФСГ може сягати високих значень, характерних для постменопаузи, але в подальшому може бути відновлена – овуляція і нормальна функція жовтого тіла [95]. Тому дослідження ендокринної функції яєчників в цей період не має значної діагностичної цінності. У перші два-три роки постменопаузи в яєчниках виявляються лише поодинокі фолікули, в подальшому вони повністю зникають. У постменопаузі припиняється синтез естрадіолу (Е2). Основним естрогеном є естрон (Е1). Ступінь зниження естрадіолу більш виражена, ніж естрону, тому рівень співвідношення Е2/Е1 після менопаузи складає менше одиниці. Таким чином, для постменопаузи характерні наступні гормональні критерії [97]:

1. Низький рівень естрадіолу (<80 пмоль/л);

2. Високий вміст ФСГ;

3. Індекс ЛГ/ФСГ менш одиниці;

4. Величина співвідношення естрадіолу/естрон менше 1;

5. Можлива відносна гіперандрогенія;

6. Низький рівень ингибину.

Протягом репродуктивного періоду життя яєчники не є єдиним джерелом естрогенів, проте участь кори надниркових залоз в їх синтезі в цьому віковому періоді мінімально. У періменопаузі ситуація змінюється, внесок позагонадних естрогенів у загальну продукцію стероїдів стає значним, при цьому вони не включаються в механізм зворотного зв’язку системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники і можуть надавати проліферуючим дію на ендометрій. З часом, у процесі виснаження фолікулярного апарату, естрогенів стає недостатньо для стимуляції росту ендометрію, і менструації припиняються. Існують винятки, наприклад, у дуже огрядних жінок, незважаючи на зниження функції яєчників, посилене периферичне перетворення андростендіону в естрон може стимулювати проліферацію ендометрію [104, 107]. Таким чином, у жінок в періменопаузі для гонадотропної функції гіпофіза, як і для функції яєчників характерна варіабільність – від регулярних циклів до епізодичних спонтанних циклів з коливаннями рівнів гонадотропінів до високих концентрацій ФСГ і ЛГ, характерних для постменопаузи, при одночасно високих концентраціях естрогену у крові [47, 62].

Встановлено, що естрогени мають багатосторонній вплив на обмінні процеси і відповідно на функції різних органів і систем. Біологічна дія естрогенів обумовлена специфічними рецепторами [118, 124, 125, 130, 141, 144, 146], які локалізовані у матці, молочних залозах, епітеліальних елементах нижнього урогенітального тракту (уретрі, сечовому міхурі, нижньої третини сечоводів, піхву, тазовому дні), у слизовій рота, гортані, кон’юктиві, епідермісі, кістковій та суглобовій тканинах.

Гормональні зміни у клімактерії, як правило, супроводжуються комплексом вегето-судинних, обмінно-ендокринних, психоемоційних порушень протягом певного періоду часу, поки організм не адаптувався до нового стану дефіциту естрогенів. За характером проявів і часу виникнення ці розлади можна розділити на три групи: ранні симптоми, середні за часом симптоми та пізні симптоми.

Найбільш відомим раннім проявом клімактеричних розладів є клімактеричний (менопаузальний) синдром. Частота КС (в основному це симптом «припливів»), за даними різних авторів, варіює від 40 до 80 % [15, 30]. За даними російського епідеміологічного дослідження, у 37 % жінок у пременопаузі, відзначений КС, з настанням менопаузи – у 40 % жінок, через 1–1,5 року – у 21 % і після 5 років відсутності менструацій –   
у 2 % [83]. КС – своєрідний симптомокомплекс, що розвивається на тлі генетично детермінованих інволютивних змін в яєчниках, що ускладнює фізіологічний перебіг клімактеричного періоду [49]. Він характеризується нейропсихічними, вегетативно-судинними, обмінно-ендокринними порушеннями. За сучасними уявленнями, найбільш типові і ранні прояви КС – «гарячі припливи» і потовиділення або так звані вазомоторні скарги. Етіологія гарячих припливів складна, і можливо включає в себе порушення балансу нейротрансмітерів і нейропептидів, дефіцит естрогенів, зниження рівня В-ендорфіну і підвищення нейротензина. Раптове зниження базової температури у терморегуляторному центрі призводить до периферичної вазодилятації. Слід зазначити, що до виникнення припливів призводить не абсолютний плазмовий рівень естрогенів, а ступінь їх змін. Прилив жару супроводжується підвищенням рівня ЛГ і ТТГ при відсутності змін у рівні ФСГ, пролактину, тиреоїдних гормонів крові.

До цих пір однією з зручних у практичному плані класифікацій є класифікація Е. М. Вихляєвої [1]. Тяжкість КС визначається кількістю «припливів». Безумовно, ця класифікація найбільш прийнятна для типової форми КС, однак поліморфізм клінічних проявів КС нерідко важко вкласти в цю схему, а тяжкість КС далеко не завжди визначається числом припливів. Багато жінок відзначають зміну настрою, депресію, порушення сну, нервозність, порушення пам’яті, нестача енергії, мотивації [1]. Нерідко спостерігається емоційна нестійкість. Про ступінь тяжкості КС можна судити по так званому менопаузальних індексом Куппермана в модифікації Е. В. Уварової [3]. Кожен симптом оцінюється за ступенем вираженості від   
0 до 3 балів, після чого по загальній сумі балів визначають ступінь тяжкості клімактеричного синдрому (див. табл. 1).

*Таблиця 1*

Шкала оцінки модифікованого менопаузального синдрому

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Симптом | Ступінь вираженісті (балли) | | |
| Слабка | Помірна | Тяжка |
| Нейровегетативні | Більше 10–20 | 21–30 | Більше 30 |
| Метаболічні | 1–7 | 8–14 | Більше 14 |
| Психоемоційні | 1–7 | 8–14 | Більше 14 |
| ММІ | 12–34 | 35–58 | Більше 58 |

Встановлено, що естрогени надають багатосторонню вплив на обмінні процеси і відповідно на функції різних органів і систем. Біологічна дія естрогенів опосередкована специфічними рецепторами [130, 146, 155], які локалізовані в матці, молочних залозах, епітеліальних елементах нижнього урогенітального тракту (уретрі, сечовому міхурі, нижньої третини сечоводів, піхву, тазовому дні), у слизовій рота, гортані, коньюктиві, епідермісі.

КС характеризується вегето-судинними, нервово-психічними і обмінно-трофічними симптомами, які виникають у 70–80 % жінок на тлі зниження гормональної функції яєчників. Тому КС частіше проявляється в періменопаузі на тлі дефіциту естрогенів.

У постменопаузі відзначається найбільша частота урогенітальних порушень і остеопорозу, які позитивно корелюють з віком [132, 150]. Але, останні дослідження показали, що урогенітальна атрофія відзначається вже в періменопаузі, на що необхідно звертати увагу лікарям. Це важливо в аспекті часу початку терапії, оскільки тривало існуючі урогенітальні порушення важко піддаються лікуванню навіть препаратами естрогенів [132].

Частота, характер і тяжкість клімактеричних порушень в більшості випадків залежать від маси тіла [10, 38]. Так, у жінок з надмірною масою тіла клімактерій, як правило, починається з затримок менструації, абсолютної гіперестрогенії на тлі персистенції великих фолікулів і проявляється дисфункціональними матковими кровотечами та гіперплазією ендометрію. І тільки до періменопаузи у них відзначається зубожіння менструацій, олігоменорея на тлі дефіциту естрогенів. КС виникає пізніше, частіше в постменопаузі, що обумовлено позагонадною продукцією естрогенів в жировій тканині.

У жінок тендітних або з нормальною масою тіла клімактерій проявляється вкороченням тривалості менструального циклу, відносною гіперестрогенією і розвитком гіпоменструального синдрому до періменопаузи на тлі більше вираженого естрогенодефіціту. Ці жінки частіше страждають КС і ранніми урогенітальними порушеннями, а в постменопаузі для них характерний високий ризик розвитку остеопорозу[79].

Дуже важливо відзначити високу частоту екстрагенітальної патології в клімактеричному періоді, яка обтяжує перебіг КС і потребує обережного призначення гормональної терапії, вибору найбільш безпечних препаратів [49, 121].

Проблемою, що вивчена менше, пов’язаною із патологічним клімактеріем є так звані естрогензалежні артропатії або артрити (**Menopausal Arthritis), які за відсутності своєчасної діагностики, профілактики та медикаментозної корекції прогресують до тяжкості остеоартриту (ОА) [74, 127, 165].** Сьогодні ОА є одним з найчастіших суглобових захворювань і призводить до значних матеріальних витрат на лікувально-реабілітаційні заходи і в кінцевому рахунку це визначає якість життя передусім літніх людей, у яких ОА зустрічається найчастіше. ОА зіграв чималу роль в тому, що Всесвітня Організація Охорони Здоров’я присвятила першу декаду нового тисячоліття (2000–2010 рр.) вивченню захворювань кістково-суглобової системи.

ОА традиційно визначався, як «хронічне прогресуюче незапальне захворювання суглобів невідомої етіології, яке характеризується дегенерацією суглобового хряща та структурними змінами субхондральної кістки, а також явно чи приховано протікає з помірно вираженим синовітом» [128, 140]. В останні роки відбувся «коперніковського поворот» у поглядах на ОА. Раніше захворювання розцінювалося, як стигма старіння організму в цілому і супутньої цьому процесу дегенерації суглобових структур, зокрема. В даний час ОА сприймається, як агресивний катаболізм суглобового хряща, що вимагає активного хондропротективного лікування [128, 107, 168]. Найбільш частою формою ендокринних артропатий є оваріогенні, або клімактеричні ураження суглобів. Вони можуть розвиватися у зв’язку з клімаксом або випаданням (зниженням) функції яєчників з інших причин (рентгенотерапія, хірургічне видалення). Частіше хворіють жінки підвищеної вгодованості. У більшості випадків пошкоджуються міжфалангові, п’ястно і плюсне-фалангові, рідше – колінні суглоби. Поразки зазвичай множинні. З’являються скутість у суглобах, артралгии, що посилюються після фізичного напруження, охолодження, припухлість, обумовлена синовітом, хрускіт у суглобах. Потім з’являються дефігураціі за рахунок ексудативних, а потім і проліферативних змін, більш обмеженим стає обсяг рухів. У цей період у 35–39 % хворих виникають шийні або поперекові артрози, з’являються вузлики Гебердена, які при лікуванні естрогенами регресують [181]. Рентгенологічна картина нормальна, іноді виявляється (на м’яких, спеціально виготовлених знімках) потовщення капсули. Лише зрідка, по краях епіфізів в місцях прикріплення капсули, виявляються округлі поверхневі дефекти, що краще візуалізуються у разі ураження дрібних суглобів. Внаслідок проліферативних процесів може розвинутися остеоартроз (ОА) [171].

При успішному лікуванні клімаксу функції суглобів покращуються, артралгії та інші симптоми артрозу зникають, дефігураціі зменшуються [119]. Успішність терапії ех juvantibus використовується в діагностичних цілях [177].

Серед численних фізіологічних і патологічних механізмів, що беруть участь в ОА пов’язаних з контролем статевих гормонів, привертають велику увагу зокрема ті, що включають естрогени [191, 196, 197, 200]. На відміну від таких тканин як ендометрій, молочна залоза, головний мозок та інші несполучні тканини, традиційно вважалося, що сполучні тканини не реагують на естрогени і дефіцит естрогену. Тим не менш, інтерес до естрогенів стимулюється великою часткою жінок в постменопаузі з ОА і складності ролі естрогенів в ґенезі цієї хвороби. Дійсно, значні зусилля були зроблені, щоб зрозуміти потенційну роль естрогенів в біології суглобових тканин, а також у розвитку та прогресуванні ОА, що призвело до кращого розуміння ефектів естрогену на суглобові тканини загалом і на хрящову тканину зокрема [198, 205, 207, 209].

З’являється все більше доказів, що естрогени виконують певну роль у підтримці гомеостазу суглобових тканин і, отже, самого суглоба. Різке зростання поширеності ОА серед жінок в постменопаузі [206], що пов’язано із наявністю рецепторів естрогену (ERS) в суглобових тканинах [212, 225], припускає зв’язок між ОА і втратою функції яєчників. Це об’єднання вказує на потенційну захисну роль естрогенів у відношенні розвитку ОА (див. рис. 2).



Рис. 2. Ефекти естрогену на різні тканини суглобу   
(за матеріалами сайту www.ncbi.nlm.nih.gov)

Різні дослідження (в основному, за період з 1956 по 2009 роки) надали переконливу інформацію про відповідні ефекти дефіциту естрогенів на сполучні компоненти у культурі клітин, на тваринних моделях та на людях. Хоча більша частина уваги була зосереджена на впливі естрогенів на суглобовий хрящ, виявлено, що дефіцит естрогенів також впливає на інші суглобові тканини, такі як кістки, навколо суглобові синовіальні накладки, м’язи, зв’язки і капсули (див. рис. 2). Кілька експериментальних досліджень показали, що естрогени залучені в регуляції метаболізму хрящу [225, 230]. Дійсно, 17β-естрадіол (Е2) посилює синтез глікозаміногліканів в культурі спільних хондроцитов кролів через позитивну регуляцію гену діфосфатурідін – глюкоздегідрогенази [237]. Крім того, естрогени (1100 м) істотно погіршує вивільнення C-телопептиду типу II колагену з ФНО- і онкостатіна М-стимульованих хрящевих експлантатів виключно залежно від дози [243]. Крім того, Е2 інгібує циклооксигеназу-2 експресії мРНК в бичачих суглобових хондроцитах і захищає їх від пошкоджень, викликаних активним киснем [251].

Тим не менше, вплив високих доз естрогену на хондроцити суперечливі. Високі концентрації Е2 призводять до шкідливих ефектів, таких як пригнічення синтезу ДНК в хондроцитах людини [241], а також інгібування синтезу протеогліканів і поділ клітин хондроцитів і хрящових експлантатів у мавп та щурів [210, 211]. Спостерігалося значне розходження в ER спорідненістю з його лігандом залежне від віку. Хондроцити людини у ранньому пубертатному віці відображали максимальну відповідь на естрогени, у той час як хондроцити новонароджених дітей не відповідали на це [198]. Таким чином, доза естрогену і вік донора є основними факторами, щовпливають на відповідь хондроцитів на естроген. Ці висновки щодо експериментів в пробірціясно показують, що естроген впливає на діяльність усіх суглобових тканин через складні молекулярні механізми, що діють на різних рівнях. Численні клінічні дослідження також показали, що ОА пов’язаний з рівнем естрогену [152, 154]. Так, поширеність ОА більше у жінок, ніж чоловіків і чітке збільшення поширеності ОА пов’язана з піковим віком менопаузи [208, 216]. Крім того, 64 % жінок з ОА колінного суглоба мали появи симптомів або у періменопаузальний період або протягом   
5 років природної менопаузи або гістеректомії [142]. Загалом, початок симптомів ОА колінного суглоба відбулося у віці до 50 років в 58 % жінок, на відміну від усього лише 20 % чоловіків [122]. З перших досліджень ОА, узагальнене залучення суглобів у патологічний процес був описаний у жінок в постменопаузі, а переважна візуалізація ранніх ознак запалення спостерігалося у проксимальному і дистальному між фалангових суглобів кісті [127]. Вузлове пошкодження кісті ОА часто асоціюється з поліартикулярним і симетричним ушкодженням великих суглобів, таких як коліна та стегна [131, 143]. Ерозії, що можуть виникнути в ушкодженій фаланзі суглобів, характерні для ерозивного ОА. Цей розлад має тенденцію відбуватися в жінок середнього віку, і це часто гострий стан з особливостями, які є результатом запалення, що триває протягом декількох місяців або років, в результаті чого деформуються суглоби і іноді формується анкілоз [143]. Більш низькі рівні сироваткового E2 та його метаболіту 2-гідроксіестрону у сечі були описані в повідомленнях [148] про жінок в постменопаузі, які мали певний рентгенологічно веріфікований ОА колінного суглоба.

Ще одне дослідження Karsdal M. A., Bay-Jensen A. C., Henriksen K, Christiansen C. у 2012 році [177] дійшло висновку, що виснаження естрогену пов’язане із больовим синдромом, так звані «спільні болі» і зазначають, що «спільні симптоми (наприклад, біль у суглобах і артрит) є добре відомим побічним ефектом деяких ліків, що знижують рівень естрогену. Таким чином, низький рівень естрогену і статусу постменопаузі пов’язані з розвитком симптомів артралгії та артриту».

Загалом, за даними літератури, встановленими факторами ризику постменопаузального остеоартрозу є: передчасна менопауза; хірургічна менопауза; ендокринні синдроми, що супроводжуються олігоменореєю в репродуктивному віці; гіпер- та гіпогонадотропні форми аменореї в репродуктивному віці; тендітна конституція жінки; численні пологи; тривалий період лактаційної аменореї. Таким чином, аналізуючи літературні дані щодо патологічного перебігу клімактеричного синдрому, можна зазначити, що досить широко висвітлені та на сьогодні не мають сумнівів дані щодо рівнів статевих гормонів та формування типових генітальних та екстрагенітальних змін та формування їх ускладнень. Але щодо проблеми менопаузальних артропатій і формування остеоартрозу є певні невирішені проблеми стосовно вікових періодів початку естрогензалежних змін у суглобі, немає систематизованої оцінки скарг та клінічних та лабораторних показників, а також чітких рекомендацій щодо ведення цих жінок на етапі прийому лікаря-гінеколога або сімейного лікаря, до якого звертається жінка з клімактеричним синдромом у першу чергу.

* 1. **Сучасні підходи щодо корекції артропатії у складі клімактеричного синдрому**

З 1940-х роках у лікуванні клімактеричних порушень успішно використовуються гормональні препарати, що містять аналоги натуральних статевих стероїдів. В останні роки після публікації результатів епідеміологічних рандомізованих досліджень (РЕРI, HERS, WHI, MWS та ін.), в яких оцінювався вплив замісної гормональної терапії (ЗГТ) на ризик серцево-судинних захворювань і раку молочної залози, численні експертні ради міжнародних асоціацій по менопаузі прийшли до висновку про необхідність уточнення показань і тривалості проведення ЗГТ. До доведених позитивних ефектів ЗГТ відносяться: можливість лікування клімактеричних симптомів; позитивний вплив на урогенітальні порушення і атрофічні процеси в усіх естрогензалежних слизових оболонках, вплив на сполучну м’язову тканину, шкіру; здатність покращувати якість життя; профілактика остеопорозу (зниження частоти переломів хребта і шийки стегна, зменшення втрати зубів внаслідок пародонтозу). Численні міжнародні експертні ради прийшли до висновку, що «ЗГТ є єдиним методом профілактики остеопорозу, ефективність якого підтверджена в доказових дослідженнях для загальної популяції жінок; показано, що ніяке інше лікування не є таким же ефективним і економічно виправданим, як ЗГТ, для зменшення кількості переломів стегна і хребта».

Основний висновок всіх експертних рад наступний: «Для купірування симптомів КС середнього та тяжкого ступенів поки немає іншої альтернативи, рівної за ефективністю ЗГТ ...» Ці дані були детально висвітлені в періодичній науковій літературі і повідомлені на поточних конгресах [52, 108]. У зв’язку з викладеним вище, основним принципом ЗГТ на сьогодні є вибір найбільш безпечних препаратів, які можна застосовувати у жінок з різною екстрагенітальною патологією. Вибір таких препаратів особливо важливий за необхідності проведення тривалої ЗГТ з метою профілактики остеоартрозу, особливо у жінок з групи ризику.

Еволюція препаратів для ЗГТ загалом йшла по шляху вдосконалення прогестагенного компонента, позбавленого андрогенних і метаболічних ефектів. У цьому аспекті міжнародні експерти з менопаузі відзначили, що в дослідженнях, що проведені [26, 85, 108, 120, 245], використовувалися препарати кон’югованих естрогенів, отриманих із сечі лошат кобил (що має безліч інших компонентів), а в якості прогестогену – медроксипрогестерон ацетат. Даний прогестаген, як відомо, надає негативну дію на метаболічний гомеостаз. У нашій країні, в основному використовували препарати, що містять естрогени натурального походження, зокрема 17-бета-естрадіол або естрадіолвалерат. Дуже важливим у виборі препарату для ЗГТ є його прогестагенний компонент. На сьогодні найбільш наближеним до натурального прогестерону є дидрогестерон, метаболічно нейтральний компонент, який не знижує системну протективну дію естрогенів. Таким чином, до загальних принципи ЗГТ вдносяться: використання мінімальної дози для досягнення максимального ефекту; індивідуальна оцінка співвідношення «користь – ризик» з урахуванням протипоказань. Найчастіше ЗГТ призначається за наявності симптомів КС; атрофічних змін в урогенітальному тракті та з метою профілактики постменопаузального остеопорозу у жінок з групи ризику. У разі формування менопаузального остеоартрозу за даними сучасної літератури, нами знайдені лише експериментальні дані, а популяційні рекомендації щодо профілактики естрогенами развитку остеоартрозу відсутні. Так, Hip Replacement Jeffrey Dach (MDA, 1996) [204, 222] провели дослідження щодо впливу естрогену на перебіг ОА. Вони спостерігали 4,366 жінок після менопаузи у віці старше 65 років та виявили, що жінки, які получали оральні естрогени у 38 % мали зниження ризику ОА кульшового суглоба. Жінки, які використовували естроген протягом 10 і більше років, мали зниження ОА кульшового суглоба до 43 %. Так автори дійшли висновку, що: «Постменопаузальний замісна терапія естрогенами може захистити від остеоартриту (ОА) кульшового суглоб».

У дослідженні the Framingham Study, 1998 [253] спостерігали 551 жінок після менопаузи (у віці старше 63) протягом 8 років з послідовним рентгенологічним дослідженням колінних суглобів, шукаючи погіршення остеоартриту з плином часу. Автори виявили у 60 % зниження ОА у пацієнток, які вживали естрогену порівнянні з некористувачами. Також встановлений сприятливий вплив на кісткову тканину є додатковою перевагою у разі призначення ЗГТ з приводу менопаузальних симптомів. Доведено, що ЗГТ в стандартних дозах (2 мг естрогену на добу) знижує ризик переломів; низькодозований ЗГТ (1 мг/сут.) володіє такою ж ефективністю і може застосовуватися тривалий час при наявності метаболічно нейтрального прогестагену, зокрема дидрогестерону. ЗГТ може бути першою фазою тривалої програми лікування, точніше профілактики, остеопорозу (в подальшому – біофосфонати, селективні естроген рецепторні модулятори та ін.). Протипоказання до ЗГТ всім добре відомі. До їх числа відносяться злоякісна генітальна і екстрагенітальна патологія, гострий тромбоз глибоких вен, гостра тромбоемболія (у т.ч. в анамнезі), тяжка декомпенсована екстрагенітальна патологія. Перед призначенням ЗГТ проводиться обов’язкове обстеження: консультація гінеколога – стан ендометрію (за даними УЗД) і молочних залоз (мамографія), РАР-мазок (онкоцитологію); загальний аналіз крові; додаткове обстеження призначається індивідуально з урахуванням супутніх екстрагенітальних захворювань.

**Вибір схеми ЗГТ**. При виборі препарату для ЗГТ слід враховувати властивості гестагенного компонента. Переважно використовувати гестагени, що забезпечують надійний захист ендометрія і при цьому не надають негативного впливу на ліпідний і вуглеводний обміни, метаболічно нейтральні. При наявності матки в періменопаузі призначається комбінована терапія циклічними препаратами – естроген + гестаген, що імітують нормальний менструальний цикл. Вибір препарату за змістом естрогену залежить від ступеня тяжкості КС (див. табл. 1). Переважно починають ЗГТ з призначення препарату з низьким вмістом естрогенів. При недостатній ефективності низькодозованих препаратів ЗГТ (1 мг естрогену) доцільно додаткове призначення фітоестрогенів. Якщо результати подібної терапії незадовільні, слід перейти на препарат з більше високим вмістом естрогенів. На тлі циклічної терапії в періменопаузі іноді спостерігаються проривні кровотечі, що спонукає практикуючих лікарів направляти жінку на діагностичне вишкрібання. При цьому гістологічне дослідження виявляє гіперплазію ендометрія, що, на наш погляд, є закономірним. Гормональна функція яєчників в періменопаузі ще збережена і може періодично проявлятися зростанням великих фолікулів, їх персистенцією, синтезом естрадіолу, який потенціює дію естрогенного компонента препаратів ЗГТ. Результатом такої синергичної дії естрогенів є проліферативні процеси ендометрія. У подібних ситуаціях відразу робити діагностичне вишкрібання не рекомендується. Слід відмінити препарат ЗГТ, і протягом тижня менструальна кровотеча зазвичай проходить, причому при контрольному УЗД ніяких даних, що свідчать на користь гіперплазії ендометрію, не спостерігається. При цьому в яєчниках визначалися фолікули діаметром 10–12 мм. ЗГТ скасовували, деякий час жінку не турбують симптоми КС, при їх рецидиві рекомендується продовжити прийом препаратів ЗГТ. У постменопаузі показана безперервна терапія естроген-гестагенами, що не дає менструальних кровотеч; перевагу слід віддавати низьким дозам естрогену. При хірургічній менопаузі (відсутності матки) показана монотерапія естрогенами. Перехід з циклічного на безперервний режим ЗГТ рекомендується в наступних ситуаціях: вік пацієнтки 50 років і більше, тобто вона, найімовірніше, знаходиться в постменопаузі; відсутність менструальноподібна реакції на циклічному режимі ЗГТ. Основним принципом ЗГТ в постменопаузі є зменшення дози естрогену. Початкова доза естрадіолу – 1 мг/добу у поєднанні з метаболічно нейтральним прогестагеном. Така терапія може бути тривалішою, оскільки її метою є не тільки лікування КС, а й профілактика остеопорозу. При цьому необхідний ретельний контроль за системою гемостазу та станом молочних залоз. На тлі безперервної терапії низькими дозами естрогенів в постменопаузі наявність незначних кров’янистих виділень не є показанням до відміни препарату. Проривні кровотечі в рідкісних випадках спостерігаються у жінок більш молодого віку (до 2–3 років постменопаузи). У цьому випадку рекомендується відмінити препарат на 7 днів, а після зупинки кровотечі і при відсутності внутрішньоматкової патології за даними УЗД продовжити прийом препарату. Існує погляд, що у жінок з хірургічною менопаузою для лікування остеопорозу показана комбінована терапія естроген-гестагенами, а не монотерапія естрогенами [56]. У літературі є переконливі дані про протективного дії прогестерону на МЩКТ [68]. Зокрема, у жінок з синдромом полікістозних яєчників, який супроводжується відносною гіперестрогенією на тлі відсутності синтезу ендогенного прогестерону, частота остеопорозу в постменопаузі вище, ніж в популяції. Тривалість ЗГТ на сьогоднішній день обмежується 3–5 роками, достатніми для купування симптомів КС. Питання про продовження прийому препаратів ЗГТ вирішується індивідуально для кожної жінки. Тривала терапія показана при будь-яких проявах клімаксу в міру необхідності. При лікуванні урогенітальних порушень на другому етапі призначаються місцеві естрогени. Таким чином, проблема ранніх і віддалених наслідків дефіциту естрогенів в клімактерії є актуальною не тільки в медичному, а й у соціальному аспекті і на сучасному етапі може бути успішно вирішена завдяки створенню безпечних та ефективних препаратів ЗГТ. Але наявність екстрагенітальної та геніальної патології а також термін клімактерію, суттєво варіює групи препаратів, а також дози. На теперішній час надати перевагу окремому препаратом щодо ЗГТ не є можливим. Тому підбір відповідного препарату є суто індивідуальним.

В останній час з’явився новий напрямок впливу на тканини суглоба, окрім естрогену. З’явився новий клас лікарських засобів, що модифікують структуру суглобового хряща [112]. У червні 2003 року в Лісабоні відбувся черговий конгрес EULAR (Європейської антиревматичної ліги), на якому були запропоновані нові рекомендації з лікування ОА колінних суглобів [56].

Відмінною особливістю даних рекомендацій є те, що вперше вказано модифікуючу дію на суглобовий хрящ таких лікарських засобів, як глюкозамін і ходроітін [34]. Відповідно до сучасної класифікації препаратів, що використовуються в лікуванні остеоартрозу, їх підрозділяють на наступні групи:

1. Симптоматичні засоби швидкої дії (НПЗП, ацетоминофен, опіоїдні анальгетики, кортикостероїди та ін.), Які впливають на клінічні симптоми захворювання (біль, запалення і ін.).

2. Модифікуючі засоби уповільненої дії (глюкозамін, діацереїн, хондроїтин, гіалуронова кислота, препарати з авокадо та сої), ефект яких проявляється більш повільно в порівнянні з симптоматичними засобами і триває після закінчення їх застосування. Дані фармакологічні агенти володіють хондромодифікуючою дією, попереджаючи деградацію суглобового хряща.

**Біологічна роль і механізм дії глюкозаміна і хондроїтину.** Глюкозамін (ГК), що утворюється в організмі у вигляді глюкозаміну 6-фосфату (ГК6-Ф), є фундаментальним будівельним блоком, необхідним для біосинтезу таких сполук, як гліколіпіди, глікопротеїни, глікозоаміноглікани, гіалуронат і протеоглікани. Безпосередньо або побічно глюкозамін відіграє роль у формуванні суглобових поверхонь, сухожиль, зв’язок, синовіальної рідини, шкіри, кісткової тканини, нігтів, клапанів серця, кровоносних судин і слизової секреції травних, дихальних і сечових трактів. Сполучна тканина складається головним чином з колагену і протеогліканів. Протеоглікани забезпечують каркас для колагену і утримує воду, збільшуючи еластичність і опір стисненню, які необхідні, щоб протидіяти фізичній напрузі. Будівельними блоками для колагену є такі амінокислоти, як пролін, гліцин і лейцин, в той час як будівельними блоками для всіх протеогліканів є аміносахариди. Глюкозамін-6-фосфат (ГК6-Р) – будівельний блок, попередник, необхідний для подальшого синтезу аміносахаридів. Для утворення галактозаміну,   
N-ацетілглікозаміна і хондроїтин сульфату необхідний ГК6-Ф. Гіалуронова кислота, як основа протеогліканів, також потребує ГК6-Ф для її синтезу [57].

Суглобовий хрящ складається з клітин, що вбудовані у матрицю волокнистого колагену в межах сконцентрованого водного протеогліканового гелю. Цілісність цієї матриці визначає біомеханічні властивості суглобового хряща. Протеоглікани – це великі макромолекули, що складаються з білкового ядра, до якого приєднані множинні ланцюга глікозоаміногліканов і олігосахаридів. Хондроїтин сульфат (ХС) – важливий клас глікозоаміногліканов, необхідних для формування протеогліканів, знайдених в суглобовому хрящі. Первинна біологічна роль ГК у припиненні або попередженні дегенерації суглоба безпосередньо обумовлена його здатністю діяти як есенціальний субстрат для стимулювання біосинтезу глікозоаміногліканов і гіалуронової кислоти, що необхідні для формування протеогліканів, що знаходяться в структурній матриці суглоба. Хондроїтин сульфат абсорбується неушкодженим або у вигляді компонентів та забезпечує додатковий субстрат для формування здорової суглобової матриці. Синтез ГК6-Ф починається зі структурної перебудови глюкози- 6-фосфату у фруктозу-6-фосфат, щоб полегшити взаємодію з амінокислотою глутаміном. Фермент глюкозамін-синтетаза полегшує переміщення амідної групи (NH3) від глутаміну до фруктози-6-фосфату. Фермент ізомерізірує це з’єднання, щоб сформувати ГК6-Ф. Освічена молекула є попередником всіх гексозамінів та їх похідних. ГК6-Ф потім ацетилюється коензимом A, що призводить до формування N-ацетілгліко-заміна (НАГ). НАГ може згодом бути перетворений в N-ацетілгалактозамін або в N-ацетілманнозамін [98]. Хондроїтин сульфат, як і дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат і гепаран, є сполуками, що класифікуються як глікозоаміноглікани. ХС сформований насамперед з об’єднання чергуються залишків сульфатованих і/або несульфатованих залишків глюкуронової кислоти і N-ацетілгалактозаміна в полісахаридних ланцюгах. Хоча хондроїтин сульфати часто згадуються як гомогенна субстанція, їх полісахаридні ланцюги складаються з декількох унікальних, але структурно подібних дисахаридів, серед яких найбільш часто зустрічаються ХС А (хондроїтин-4-сульфат) і ХС C (хондроїтин-6-сульфат). Через біохімічного різноманітності дисахаридів (заснованому на числі і положенні груп сульфату і відсотка подібних дисахаридів), включених в первинну структуру ланцюга полісахариду, ХС – гетерогенна група сполук, що мають різну молекулярну масу і питому вагу. Ця здатність мати подібну, але змінну первинну структуру дозволяє хондроїтин сульфату спеціалізувати біологічні функції в межах живого організму. ХС є компонентом протеогліканів. Протеоглікани – макромолекули (гігантські молекулярні комплекси), що містять багато молекул глікозоаміногліканов (деякі з яких – ХС), прикріплені до довгого ланцюга гіалуронової кислоти (гіалуронату). Одна з найбільш важливих фізіологічних функцій глюкозаміну – стимуляція синтезу речовин, необхідних для виконання належної суглобової функції. В експериментальних дослідженнях доведено, що глюкозамін стимулює синтез протеогліканів, пригнічує деградацію протеогліканів і стимулює регенерацію хряща після експериментально викликаного ушкодження. Глюкозамін не пригнічує циклооксигеназу і протеолітичні ферменти, що залучені в запальну реакцію. На відміну від НПЗП, діючих шляхом інгібування циклооксигенази і модифікації синтезу простагландинів, механізм дії ГК пов’язаний з його здатністю стимулювати синтез протеогліканів, необхідних для стабілізації мембрани клітини і збільшення внутрішньоклітинної субстанції.

Механізм дії ХС подібний ЦК, так як він може також забезпечити субстрат для синтезу протеогліканів. ГК і ХС надавали in vitro стимулюючий вплив на продукцію протеогліканів культурою диференційованих людських хондроцитів, на ріст і метаболізм глікозоаміногліканів. В умовах експерименту глюкозамін гідрохлорид, глюкозамін гідройодід і глюкозамін сульфат сприяли суттєвому збільшенню глікозоаміногліканов у позаклітинному матриксі хряща. Хоча хондроїтин сульфат також здатний позитивно впливати на метаболізм глікозоаміногліканов, його ефект був менш істотним.

**Глюкозамін та хондроїтин в лікуванні остеоартрозу.** Проведено багато досліджень з вивчення ефективності глюкозаміну і хондроїтину в лікуванні остеоартрозу колінних і тазостегнових суглобів [133, 139, 175]. Результати досліджень були узагальнені в оглядах і мета-аналізах Leeb BF et al. [189], McAlindon T.E. et al. [202], Richi F. et al. [226], Towheed T.E. et al., [246]. Віхою в дослідженні ефективності глюкозаміну в лікуванні ОА колінних суглобів називають результати дослідження професора Jean Reginster і його колег з Льежского університету (Бельгія), опубліковані в журналі Lancet в 2001 році [223]. У трирічному дослідженні брали участь 212 пацієнток з ОА колінних суглобів, рандомізованих у дві групи: приймають 1500 мг в день глюкозаміну сульфату або плацебо. Через три роки в групі плацебо відзначали істотне погіршення клініко-рентгенологічних ознак, у той час як у групі пацієнток, які приймають глюкозаміну сульфат, спостерігалося достовірне зниження вираженості больового синдрому за шкалою WOMAC. Вимірювання величини міжсуглобової щілини показало прогресивне її звуження (на 0,31 мм) у групі плацебо і відсутність змін у групі хворих, що приймали глюкозамін сульфат   
(-0,06 мм).Симптоматична ефективність глюкозаміну і хондроїтину була доведена в оглядах Leeb BF et al. [189], McAlindon T. E. et al. [202]. У мета-аналізі Richi F. et al. [226] показано, що глюкозамін володіє структурно-модифицирующим (при трирічному прийомі сповільнює дегенеративний процес в суглобовому хрящі) і симптоматичним дією, хондроїтин – симптоматичним (робить позитивний вплив на індекс Лекена, показники ВАШ). При цьому безпека при прийомі була чудовою як для глюкозаміну, так і хондроїтину.

Відповідь на запитання: що є більш ефективним у лікуванні остеоартрозу – глюкозамін, хондроїтин або їх комбінація, була отримана після завершення першого етапу мультицентрового, подвійного сліпого плацебо і целекоксиб-контрольованого дослідження (GAIT – Glucosamine / chondroitin Arthritis Intervention Trial) [217], результати якого були повідомлені на   
X Світовому конгресі OARSI по остеоартрозу (Бостон, 8–11 грудня 2005 р.). Дослідження проводилося у 16 центрах США під егідою Національного інституту здоров’я, спонсорувалося Національним центром комплементарної та альтернативної медицини та Національним інститутом артриту, скелетно-м’язових і шкірних захворювань. Було рандомізовано 1583 пацієнта (середній вік склав 59 років) з симптоматичним остеоартрозом колінних суглобів. Пацієнти були розділені на п’ять груп: I – 317 хворих, що приймали 1500 мг на день (по 500 мг три рази) глюкозаміну гідрохлориду, II – 318 хворих, що приймали 1200 мг в день (по 400 мг три рази) хондроїтин сульфату, III –   
317 хворих, що приймали комбінацію (1500 мг глюкозаміну гідрохлориду та 1200 мг хондроїтин сульфату в день), IV – 318 хворих, що приймали 200 мг целекоксибу щодня, V – 313 хворих групи плацебо. Прийом препаратів тривав протягом 24 тижнів. Всім пацієнтам дозволялося приймати до 4000 мг на день ацетамінофену як анальгезируючого компонента. Первинним критерієм оцінки ефективності лікування було 20 % зниження вираженості больового синдрому в колінних суглобах через 6 місяців. За вираженості больового синдрому пацієнти були розділені на дві групи: незначний (за шкалою WOMAC 125–300 мм) – 1229 осіб, від помірного до вираженого (за шкалою WOMAC 300–400 мм) – 354 людини. За результатами проведеного дослідження в цілому в групі обстежених глюкозамін, хондроїтин та їх комбінація не були достовірно краще в порівнянні з впливом плацебо на вираженість больового синдрому. Проте в групі хворих з вираженістю больового синдрому від помірного до вираженого прийом глюкозаміну гідрохлориду в комбінації з хондроїтин сульфатом приводив через 6 місяців до достовірного зниження вираженості больового синдрому в порівнянні з групою плацебо (20 % зниження болю у 79,2 % пацієнток в порівнянні з 54, 3 % пацієнтами в групі плацебо, *p* = 0,002). Тільки глюкозамін гідрохлорид (65,7 % і 54,3 %, *p*=0,17), хондроїтин сульфат (61,4 % і 54,3 %, *p*= 0,39 і целекоксиб (69,4 % і 54,3 %, *p*= 0,06) достовірно не перевищували ефективність плацебо в лікуванні больового синдрому в колінних суглобах у хворих з остеоартрозом. Подібні результати були отримані і при використанні критеріїв OMERACT-OARSI [217]. Побічні ефекти були незначні і рівномірно розподілялися між обстежуваними групами. Таким чином, дослідження GAIT продемонструвало, що тільки глюкозаміну гідрохлорид в комбінації з хондроїтин сульфатом є ефективним засобом у лікуванні больового синдрому в колінних суглобах від помірного до вираженого [217]. Через 12 місяців очікуються результати оцінки структурно-модифікуючої дії на хрящову тканину зазначених засобів у дослідженні GAIT. У відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології АМН України проведено дослідження ефективності препарату «Терафлекс», який містить 500 мг глюкозаміну гідрохлориду та 400 мг хондроїтин сульфату [73]. У досліджувану групу увійшли 38 жінок у віці 52,7±8,4 року з остеоартрозом колінних суглобів II–III ступеня (за класифікацією Келгрена-Лоуренса). Всі пацієнтки скаржилися на болі в колінних суглобах, у 23 з них (60,5 %) відзначалося обмеження рухливості в суглобах. Групу контролю склали 25 пацієнток з аналогічним діагнозом у віці 51,8±6,2 року, ліковані за традиційною схемою, що включає нестероїдний протизапальний препарат (диклофенак) протягом перших 2 тижнів, індивідуальний комплекс лікувальної фізкультури, фізіотерапевтичні заходи. У досліджуваній групі традиційна схема лікування була доповнена прийомом хондропротек-торного комплексу. Препарат призначався протягом першого місяця по одній капсулі три рази на день, потім по одній капсулі два рази на день. Загальна тривалість курсу лікування становила 6 міс. Оцінка ефективності проводилася з використанням Мак-Гілловского опитувальника болю, ВАШ, альгофункціонального індексу Лекена. У хворих, які Терафлекс, відмічено достовірне зниження вираженості больового синдрому, показників альгофункціонального індексу Лекена через 3 міс. лікування, яке зберігалося при продовженні курсу терапії до 6 міс. Після прийому препарату не виявлено побічних ефектів. Таким чином, тривалий прийом прерарату хондропротекторного комплексу сприяє зниженню вираженості больового синдрому при остеоартрозі колінних суглобів, підвищенню їх функціональних можливостей, поліпшенню якості життя.

Відкрите рандомізоване дослідження ефективності препарату Терафлекс у хворих з остеоартрозом колінних і тазостегнових суглобів, проведене в Інституті ревматології РАМН також показало, що препарат є ефективним засобом для лікування ОА великих суглобів [73, 81]. У зазначеному дослідженні підтверджено симптом-модифікуючу дію Терафлекс: препарат у дозі дві капсули на добу ефективно зменшував біль, зберігав і покращував функцію суглобів, дозволяв знизити дозу застосовуваних нестероїдних протизапальних засобів. Таким чином, вищезгаданий препарат можна застосовувати у жінок з клімактеричним синдромом з провідним симптомом артропатії в комбінації з ЗГТ або у якості монотерапії. Літературних даних щодо поєднаного застосування індивідуально подібраної ЗГТ та препаратів хондропротекторної дії з метою попередження розвитку ОА у жінок що мають клімактеричний синдром з провідним симптомом артропатії нами знайдено не було. Тому проведення такої терапії є нашою оригінальною пропозицією.

**РОЗДІЛ ІІ. Об’єкт та методи дослідження**

* 1. **Клінічна характеристика хворих, що обстежені**

Дослідження щодо перебігу клімактеричного синдрому з ускладненням у вигляді артропатії (КС з АП) виконано на базі клініки «Добробут» у місті Києві, основному місці роботи пошукача протягом 2012–2015 років. На першому етапі дослідження було проведено статистичний аналіз 160 амбулаторних карт хворих на КС з АП з метою визначення анамнестичних та клінічних показників у цього контингенту хворих.

До цієї групи спостереження (*n*= 160) увійшли жінки, що мали середній термін менопаузи 2,4±1,4 роки. Середній вік пацієнток цієї групи склав 50,34±4,86 роки.

Критерії, за якими пацієнтки були віднесені до основної групи спостереження, наступні:

1. Термін менопаузи складав від 1 до 3-х років і яка ускладнилася клімактеричним синдромом;

2. Менопауза наступила як природно, так і в наслідок хірургічного втручання.

3. На тлі клімактеричного синдрому у пацієнток мали місце скарги на скутість у суглобах, періодичні болі, які посилювались після навантаження, охолодження, стресу, метеозалежні суглобові болі.

4. Критеріями виключення було: пацієнтки, що мали ревматичні хвороби в анамнезі, подагричне ураження суглобів, деформуючий анкілоз суглобів, тривалість суглобового синдрому понад 5 років, а також стани, де за даними рентгенологічного та ультразвукового або артроскопічного дослідження суглобів було показане оперативне лікування.

За результатами оцінки гінекологічного та акушерського анамнезу виявлено, що менархе у жінок основної групи наступило у віці від 11 до 17 років,  
 і у середньому склало 12,8±0,3 роки, середня тривалість менстру-ального циклу складала 25±0,7 днів, тривалість менструації 4,3±0,2 дні. Проведений нами аналіз гінекологічної патології показав, що найчастіше мали місце запальні захворювання додатків матки (52,5 %), але потреби у хірургічному лікуванні мала тільки одна жінка (12,5 %), ектопія циліндричного епітелію шийки матки мала місце у 64 осіб (40 %), мале оперативне лікування у вигляді діатермокоагуляції та конізації шийки матки з них мали 40 осіб (25 %). На третьому місці виявилась лейоміома матки (ізольована, у поєднанні з аденоміозом та генітальним пролапсом) – 32,5 % (див. табл. 2.1).

Провідною гінекологічною патологією, що потребувала оперативного втручання, у пацієнток цієї групи виявилися доброякісні пухлини яєчників.   
На загал, патологія яєчників (ізольована та у поєднанні з лейоміомою матки)досягла 40 %. Лейоміома матки та лейоміома матки у поєднанні з аденоміозом (загалом 32,5 %), як показання до хірургічного лікування займають друге місце. Структура провідної гінекологічної наведена у табл. 2.1.

*Таблиця 2.1*

**Структура гінекологічної патології у пацієнток основної групи**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Нозологія | Абсолютна кількість (%) (*n*=160) | Кількість випадків оперативного  втручання (%) |
| Лейоміома матки | 20 (12,5 %) | 16 (10 %) |
| Лейоміома матки у поєднанні  з аденоміозом | 28 (17,5 %) | 16 (10 %) |
| Лейоміома матки у поєднанні  з доброякісними пухлинами яєчників | 20 (12,5 %) | 20 (12,5 %) |
| Однобічні доброякісні пухлини яєчників | 28 (17,5 %) | 28 (17,5 %) |
| Двобічні доброякісні пухлини яєчників | 16 (10 %) | 16 (10 %) |
| Лейоміома матки у поєднанні  з генітальним пролапсом | 4 (2,5 %) | 4 (2,5 %) |
| Кольпіт | 14 (13,5 %) | – |
| Запальні захворювання додатків матки | 21 (52,5 %) | 1 (2,5 %) |
| Ектопія циліндричного епітелію | 16 (40 %) | 10 (25 %)\* |
| Лейкоплакія | 1(2,5 %) | 1 (2,5 %)\* |

**Примітка**: \* – малі гінекологічні втручання

За наявністю в анамнезі оперативного втручання, яке обумовило хірургічну менопаузу, пацієнти цієї групи поділялись на 2 підгрупи: підгрупа   
І – жінки, які мали природний характер настання менопаузи (*n*=104), та підгрупа ІІ – жінки, у яких менопауза наступила внаслідок оперативного лікування (*n*= 56).Структура оперативних втручань, що призвела до менопаузи у жінок основної групи наведена у табл. 2.2.

*Таблиця 2.2*

**Структура оперативних втручань у жінок підгрупи ІІ, що мали   
хірургічну менопаузу**

|  |  |
| --- | --- |
| Обсяг оперативного втручання | Абсолютна кількість (%) (*n*=56) |
| Екстірпація матки з додатками | 48 (85,7 %) |
| Надпіхвова ампутація матки з додатками | 7 (12,5 %) |
| Чрез піхвова екстірпація матки, передня, задня кольпоррафія, леваторопластіка з лапароскопічною двобічною оварієктомією | 1 (1,8 %) |

Аналіз репродуктивної функції обстежених жінок основної групи, довів, що досить високий відсоток жінок (85 %) мали вагітності, які у 72,5 % закінчилися народженням здорових немовлят. Розродження шляхом операції кесаревого розтину мали 26 жінок (16,25 %). Випадків мертвонароджуваності та ранньої неонатальної смерті немовлят, а також багатоплідних вагітностей в жодному випадку не було. Допоміжних репродуктивних технологій також використано не було.

Штучне переривання вагітності мали 64 жінки (40 %), в тому числі аборт при першій вагітності – 32 особи (20 %). Понад три штучних аборти мали   
24 пацієнтки (15 %). Високий відсоток штучного переривання вагітності у жінок основної групи може бути асоційований з високим відсотком запальних процесів додатків матки (51,8 %). Не було зареєстрованих вагітностей 24 жінок (15 %), у 16 (10 %) з них мали місце порушення менструальної функції у репродуктивному віці у вигляді затримок чергової менструації до 2–3 тижнів. Таким чином, досить високий відсоток жінок, що мали штучне переривання вагітності, а також безпліддя (25 %) може бути асоційовано з провідною патологією, що призвело до необхідності оперативного втручання – доброякісних пухлин яєчників та їх поєднання із лейоміомою матки (40 %).

З метою запобігання вагітності двофазні оральні контрацептиви вживали 20 жінок (12,5 %). У 44 жінок було встановлено внутрішньо-матковий контрацептив (ВМК), більше двох разів цей контрацептивний захід вживало 28 жінок (17,5 %). У трьох з пацієнток основної групи ВМК залишилося у матці понад 8 років, що ускладнилося запальним процесом додатків матки у зв’язку з проведено оперативне втручання в обсязі екстірпації матки з додатками і дренуванням черевної порожнини.

Екстрагенітальні захворювання, що мали пацієнти основної групи, наведені у таблиці 2.3. Аналіз даних таблиці 2.3 показав, що має місце високий відсоток артропатичного синдрому, проявом якого є артралгії (95 %) та скутість рухів у суглобах (57,5 %) та нейрообмінноендокринної патології (85 %), в першу чергу – ожиріння (45 %). Можна зауважити, що патологія суглобів, досить ймовірно, виявилась проявом загальних метаболічних порушень, притаманних жінкам основної групи.

*Таблиця 2.3*

Екстрагенітальні захворювання у пацієнток основної групи

|  |  |
| --- | --- |
| Нозологія | Абсолютна кількість (%) |
| Артралгії | 152 (95 %) |
| Скутість рухів у суглобах | 92 (57,5 %) |
| Ожиріння | 72 (45 %) |
| Гіпертонічна хвороба | 56 (35 %) |
| Ішемічна хвороба серця | 12 (7,5 %) |
| Пієлонефрит | 20 (12,5 %) |
| Сечокам’яна хвороба | 20 (12,5 %) |
| Цукровий діабет | 12 (7,5 %) |
| Травма нижніх кінцівок | 44 (27,5%) |
| Травма верхніх кінцівок | 16 (10%) |
| Черепно-мозкова травма | 36 (22,5%) |
| Захворювання щитоподібної залози | 52 (32,5%) |

Таким чином, за результатами проведеного ретроспективного аналізу встановлено, що жінки у яких менопауза ускладнилась клімактеричним синдромом з артропатією мали досить високий відсоток гінекологічної патології у вигляді пухлин яєчників, лейоміоми матки та запальних пухлин додатків. А провідною екстрагенітальною патологією окрім атропатії було визначено ожиріння та гіпертонічна хвороба.

На другому етапі дослідження було оцінено клінічні показники: модіфікований менопаузальний індекс [5] та бальна оцінка суглобового синдрому за шкалою-опитувальником з розрахунком клінічно-функціонального індексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) [67]. В дослідження включено 40 жінок, що мали КС з АП і безпосередньо обстежені до та після лікування протягом 6 місяців. Така мала група обумовлена статистичною частотою зустрічаємості естогендифіцитного артриту в популяції (від 9 до 15 % за даними сайту www.everydayhealth.com). Ці пацієнтки відповідно до різновиду менопаузи було поділено на дві підгрупи: І підгрупа – жінки у яких менопауза наступила природньо (*n*= 14),   
ІІ підгрупа – жінки з хіркргічним типом менопаузи (*n*= 26).

У обстежених жінок з КС з АП нами оцінені наступні критерії: нейровегетативні, ендокринно-метаболічні, та психоемоційні. Результати проведеної оцінки наведені в табл. 2.4.

*Таблиця 2.4*

Критерії оцінки модифікованого менопаузального індексу   
у пацієнток основної групи

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Основна група (*n*=40) |
| Тривалість менопаузи (роки) | 2,4±1,4 |
| Нейровегетативні | 8,3±3,9 |
| Ендокринно-метаболічні | 4,4±1,8 |
| Психоемоційні | 6,0±2,8 |
| Модифікований менопаузальний індекс (ММІ) | 18,6±7,7 |

Встановлено, що жінки основної групи мали клімактеричний синдром середньої тяжкості.

Оскільки у жінок основної групи менопауза мала як природний так і хірургічний характер, було оцінено розбіжність менопаузальних симптомів у цих двох підгрупах. У таблиці 2.5 наведені середні показники критеріїв оцінки модифікованого менопаузального індексу за підгрупами.

*Таблиця 2.5*

Критерії оцінки модифікованого менопаузального індексу   
у жінок основної групи за підгрупами

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Підгрупа І (*n*=14) | Підгрупа ІІ (*n*=26) |
| Нейровегетативні симптоми | 10,6±3,0 | 4,0±1,8 |
| Ендокринно-метаболічні | 4,9±1,9 | 7,0±3,8 |
| Психоемоційні | 6,8±3,0 | 5,5±2,6 |
| Модифікований менопаузальний індекс (ММІ) | 20,8±7,8 | 16,5±7,3 |

Аналізуючи дані табл. 2.5 встановлено, що у жінок з природною менопаузою модифікований менопаузальний індекс на 20,7 % перевищує такий у пацієнток з хірургічною менопаузою. Найбільше вираженими симптомами у жінок з природною менопаузою виявились нейровегетативні симптоми, в той час як у жінок з хірургічною менопаузою переважали ендокринно-метаболічні симптоми. Слід зауважити, що ендокринно-метаболічні симптоми у жінок з природним типом менопаузи були найменше вираженими. Це може свідчити про те, що саме ендокринні порушення (7,0±3,8), як провідна складова ММІ, призвели до формування гінекологічної патології, яка потребувала оперативного втручання у жінок другої підгрупи.

Таким чином, провідним синдромом, що ускладнив перебіг менопаузи і значно погіршив якість життя, у жінок основної групи виявився артропатичний синдром, ми провели оцінку ступеня його тяжкості за шкалою – опитувальником з розрахунком клінічно-функціонального індексуWOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) [67]. Це самоопитувальник, що складається з 24 пунктів розділені на 3 підрозділів:

1. Біль (5 позицій ): при ходьбі , за допомогою палички , в ліжку , сидячи або лежачи , і стоячи.

2. Скутість (2 позиції ): після пробудження , з часом в ту ж добу.

3. Фізичні функції (17 найменувань): за допомогою драбини, піднімаючись з положення сидячи, стоячи, згинання, ходьба, виходячи або сідаючі в автомобіль, здійснюючи покупки, надягаючи / знімаючи шкарпетки , встаючи з ліжка, лежачі в ліжку, заходячи / виходячи з ванни, сидячи, сідаючи або встаючи з унітазу, виконуючи важкі домашні обов’язки, виконуючи легкі домашні обов’язки.

Тестові питання оцінювали за шкалою від 0 до 4, які відповідають: відсутні (0), незначні (1), помірні (2), важкі (3), і екстримальні (4). Результати для кожної підшкали підсумовували, з можливим діапазоном 0-20 балів для болю, 0–8 для скутості і 0-68 для фізичної функції. Сума балів для всіх трьох підрозділів дає загальний бал WOMAC. Більш високі показники по WOMAC показують сильніші біль, скутість і функціональні обмеження. Результати оцінки стану суглобів за цією шкалою наведені у табл. 2.6.

*Таблиця 2.6*

Оцінка ступеню артропатії за WOMAC у обстежених пацієнток   
основної групи та за підгрупами

|  |  |
| --- | --- |
| Група | WOMAC |
| Основна (*n*=40) | 31,1±17,5 |
| Підгрупа І (*n*=14) | 38,4±19,4 |
| Підгрупа ІІ (*n*=26) | 25,1±14,6 |

За даними табл. 2.6 виходить, що загалом пацієнти основної групи мають помірно виражені симптоми, що відповідає початковій стадії остеоартриту, коли може виявитися ефективною превентивна терапія. Звертає увагу той факт, що у жінок з хірургічною менопаузою (підгрупа ІІ) на 35,4 % вираженнісь симптомів артропатії нижча.

Порівняльна оцінка ММІ та WOMAC у пацієнток основної групи наведена на рис. 2.1.

Рис. 2.1. Порівняльна оцінка ММІ та WOMAC у пацієнток основної групи

В залежності від результатів оцінки модифікованого менопаузального індексу в індивідуальному порядку жінкам основної групи призначався препарат замісної гормональної терапії (ЗГТ) або фітоестрогени, а хондропротекторний комплексний препарат призначався усім жінкам цієї групи. До включення в дослідження пацієнти основної групи не отримували ні якої терапії з приводу клімактеричного синдрому та раніше не вживали хондропротектори. Результати терапії були оцінені через 6 місяців (за клінічними показниками та гормональними тестами і показниками гомеостазу сполучної тканини у крові та сечі).

До групи порівняння (*n* = 30) увійшли жінки, що мали середній термін менопаузи 1,5±0,8 роки. Середній вік пацієнток цієї групи склав 52,33±1,7 роки. Така кількість пацієнтів що включено в дослідження відповідає загальній кількості обстежених в основній групі на другому етапі дослідженні (*n*=40).

Критерії, за якими пацієнти були віднесені до групи порівняння, наступні:

1. Термін менопаузи складав 1–3 роки і мав місце клімактеричний синдром;

2. Менопауза наступила як природно, так і в результаті хірургічного втручання.

За результатами оцінки гінекологічного та акушерського анамнезу виявлено, що менархе у жінок групи порівняння відбулося у віці від 10 до 15 років, і у середньому склало 12,13±1,45 роки, середня тривалість менструального циклу складала 28,6±4,18 днів, тривалість менструації 4,87±1,23 дні.

В структурі гінекологічної патології у пацієнток групи порівняння переважає лейоміома матки (ізольована та у поєднанні з аденоміозом та доброякісними пухлинами додатків матки) – 67 %. Кольпіти сягають 57 %, та займають за частотою друге місце. На третьому місці – ектопія циліндричного епітелію та ектропіон шийки матки (50 %), мале оперативне лікування у вигляді діатермокоагуляції та конізації шийки матки мали 13 осіб (43,3 %).   
На четвертому місці – запальні захворювання додатків матки (47 %),

Провідною гінекологічною патологією, що потребувала оперативного втручання з видаленням внутрішніх статевих органів, у пацієнток групи порівняння виявилися лейоміома матки у поєднанні з доброякісними пухлинами яєчників та лейоміома матки у поєднанні з аденоміозом. Загалом 40 % оперативних втручань було здійснено за цими показами. Лейоміома матки (10 %), як показання до хірургічного лікування займає третє місце. Двобічні доброякісні пухлини яєчників (3 %) за своєю частотою займають четверте місце. Структура провідної гінекологічної наведена у табл. 2.7.

*Таблиця 2.7*

Структура гінекологічної патології у пацієнток групи порівняння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Нозологія | Абсолютна кількість (%) (*n*= 30) | Кількість випадків оперативного втручання (%) |
| Лейоміома матки | 3 (10 %) | 1 (3,3 %) |
| Лейоміома матки у поєднанні з аденоміозом | 11 (37 %) | 6 (20 %) |
| Лейоміома матки у поєднанні з доброякісними пухлинами яєчників | 6 (20 %) | 6 (20 %) |
| Двобічні доброякісні пухлини яєчників | 1 (3 %) | 1 (3 %) |
|  | | |
| *Закінчення табл. 2.7* | | |
| Двобічні доброякісні пухлини яєчників | 1 (3 %) | 1 (3 %) |
| Кольпіт | 17 (57 %) | – |
| Запальні захворювання додатків матки | 14 (47 %) | – |
| Ектопія циліндричного епітелію та ектропіон | 15 (50 %) | 13 (43,3 %)\* |

**Примітка**: \* – малі гінекологічні втручання

За наявністю в анамнезі оперативного втручання, яке обумовило хірургічну менопаузу, пацієнти цієї групи поділялись на 2 підгрупи: підгрупа І – жінки, які мали природній характер менопаузи (*n*=16), та підгрупа ІІ – жінки, у яких менопауза наступила внаслідок оперативного лікування (*n*=14).

Структура оперативних втручань що мали місце у жінок групи порівняння наведена у табл. 2.8.

*Таблиця 2.8*

Структура оперативних втручань у жінок підгрупи групи порівняння,   
що мали хірургічну менопаузу

|  |  |
| --- | --- |
| Обсяг оперативного втручання | Абсолютна кількість (%) (*n*= 14) |
| Екстірпація матки з додатками | 10 (71,4 %) |
| Надпіхвова ампутація матки з додатками | 4 (28,6 %) |

Аналіз репродуктивної функції у жінок групи порівняння довів, що усі вони (100 %) мали в анамнезі вагітності, що закінчилися народженням здорових немовлят. Розродження шляхом операції кесарів розтин мали 4 жінки (13 %). За відсотком оперативного розродження пацієнтки групи порівняння співпадають з пацієнтами основної групи, при тому у пацієнток основної групи у 15 % випадків мало місце безпліддя. Випадків мертвонароджуваності та ранньої неонатальної смерті немовлят, а також багатоплідних вагітностей у обстежених жінок групи порівняння не було. Допоміжних репродуктивних технологій також не використано. Штучне переривання вагітності мали   
20 жінок (67 %), в тому числі штучне переривання при першій вагітності –   
5 осіб (17 %). Понад три штучних аборти мали 5 пацієнток (17 %). Високий відсоток штучних абортів у жінок групи порівняння, на відміну від пацієнток основної групи, корелює з високим відсотком ізольованої лейоміоми матки та у поєднанні з аденоміозом або із доброякісними пухлинами яєчників (67 %).

З метою запобігання вагітності двофазні оральні контрацептиви вживали 8 жінок (26,7 %). У 10 (33,3 %) жінок було встановлено внутрішньоматковий контрацептив (ВМК), більше двох разів цей контрацептивний захід вживало 3 жінки (10 %). Аналізуючи показники гінекологічної патології та відсоток вживання оральних контрацептивів, можна зауважити, що пацієнти групи порівняння на 14,2 % частіше вживали цей засіб контрацепції, що, ймовірно, обумовило протекторний вплив на яєчники, і тому жінки цієї групи мали на 16,5 % менше випадків доброякісних пухлин яєчників.

Тривалість менопаузи у жінок групи порівняння склала 1,5±0,8 роки, при чому у всіх випадках мав місце клімактеричний синдром, тяжкість якого було оцінено за модифікованим менопаузальним індексом [4].

Ретельно були оцінені наступні критерії: нейровегетативні, ендокринно-метаболічні, та психоемоційні. Результати проведеної оцінки наведені   
в табл. 2.9.

*Таблиця 2.9*

Критерії оцінки модифікованого менопаузального індексу   
у жінок групи порівняння

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Група порівняння (*n*= 30) |
| Тривалість менопаузи (роки) | 1,5±0,8 |
| Нейровегетативні | 6,0±3,5 |
| Ендокринно-метаболічні | 2,7±1,1 |
| Психоемоційні | 5,3±1,2 |
| Модіфікований менопаузальний індекс (ММІ) | 14,1 ±4,8 |

Встановлено, що пацієнтки групи порівняння загалом мали клімакте-ричний синдром легкого ступеню тяжкості.

Оскільки у жінок групи порівняння менопауза мала як природний так і хірургічний характер, їх було розподілено на дві підгрупи та було оцінено розбіжність менопаузальних симптомів у них. У табл. 2.10 наведені середні показники критеріїв оцінки модифікованого менопаузального індексу серед обстежених у підгрупах.

*Таблиця 2.10*

Критерії оцінки модифікованого менопаузального індексу   
у жінок групи порівняння за підгрупами

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Підгрупа І (*n*=16) | Підгрупа ІІ (*n*=14) |
| Нейровегетативні симптоми | 5,3±3,3 | 6,7±3,8 |
| Ендокринно-метаболічні | 2,5±0,8 | 3,0±1,4 |
| Психоемоційні | 5,4±0,9 | 5,2±1,4 |
| Модіфікований менопаузаль-ний індекс (ММІ) | 13,3±4,0 | 14,9±5,7 |

Дані таблиці 2.10 свідчать про те, що у жінок з природною менопаузою ММІ перевищує такий у пацієнток з хірургічним типом менопаузи лише на 10,7 %, що майже вдвічі менше за аналогічний показник у серед пацієнток основної групи. Ця розбіжність обумовлена тим, що пацієнтки групи порівняння мали легкий прояв клімактеричного синдрому, а у пацієнток основної групи клімактеричний синдром був більше виразним і сягав помірної тяжкості. Найбільше вираженими симптомами у жінок групи порівняння з природною менопаузою виявились нейровегетативні та психоемоційні симптоми, в той час як у жінок з хірургічною менопаузою мали місце лише нейровегетативні симптоми. Слід зауважити, що ендокринно-метаболічні симптоми у жінок з природним та хірургічними типами менопаузи були найменше вираженими, на відміну від пацієнток аналогічних підгруп основної групи спостереження.

Екстрагенітальні захворювання, що мали пацієнтки групи порівняння, наведені у таблиці 2.11. По-перше, має сенс відмітити, що тяжкої екстагенітальної патології серед жінок у групі порівняння діагностовано не було. Провідною патологією у цій групі встановлено ендокринопатії, що проявлялися патологією щитоподібної залози (23,3 %) у вигляді аутоімунних тіреоідітів та гіперплазією щитоподібної залози із еутіреоідним статусом та ожирінням І–ІІ ступеню (16,7 %). Жінки групи порівняння, на відміну від жінок основної групи, не мали провідного артропатичного синдрому не мав провідного значення, він у структурі екстрагенітальної патології сягав лише третє місце у вигляді симптомів артралгій (13,3 %) та скутості рухів у суглобах (10 %). Але, слід зауважити, що як і у жінок основної групи кількість випадків артропатичного синдрому корелює з кількістю випадків метаболічних порушень у вигляді ожиріння. Незначна кількість жінок (до 14 %) мала таку екстрагенітальну патологію як: пієлонефрит, сечокам’яна хвороба, жовчокам’яна хвороба, черепно-мозкові травми, травми верхніх та нижніх кінцівок. Встановлено поодиноки випадки гіпертонічної хвороби ІА та ІВ ступеню, ішемічна хвороба серця встановлена у однієї жінки (3,3 %).

*Таблиця 2.11*

Екстрагенітальні захворювання у обстежених пацієнток   
групи порівняння

|  |  |
| --- | --- |
| Нозологія | Абсолютна кількість (%) |
| Артралгії | 4 (13,3 %) |
| Скутість рухів у суглобах | 3 (10 %) |
| Ожиріння | 5 (16,7 %) |
| Гіпертонічна хвороба | 3 (10 %) |
| Ішемічна хвороба серця | 1 (3,3 %) |
| Пієлонефрит | 4 (13,3 %) |
| Сечокам’яна хвороба | 3 (10 %) |
| Жовчокам’яна хвороба | 4 (13,3 %) |
| Травма нижніх кінцівок | 4 (13,3 %) |
| Травма верхніх кінцівок | 4 (13,3 %) |
| Черепно-мозкова травма | 5 (16,7 %) |
| Захворювання щитоподібної залози | 7 (23,3 %) |

Враховуючи, що ми досліджували артропатичний синдром у складі клімактеричного синдрому у жінок основної групи, ми також провели оцінку ступеня тяжкості артропатичного синдрому у жінок групи порівняння за шкалою – опитувальником з розрахунком клінічно-функціонального індексу WOMAC. Результати оцінки стану суглобів за цією шкалою наведені у табл. 2.12. За даними табл. 2.12 виходить, що загалом пацієнтки групи порівняння мають слабо виражені симптоми, при чому у пацієнток з природною та хірургічною менопаузою майже ідентичні.

*Таблиця 2.12*

Оцінка артропатії за WOMAC у пацієнток групи порівняння   
та за підгрупами

|  |  |
| --- | --- |
| Група | WOMAC |
| Контрольна (*n*=30) | 10,6±6,8 |
| Підгрупа І (*n*=16) | 10,4±2,8 |
| Підгрупа ІІ (*n*=14) | 12,4±2,8 |

Порівняльна оцінка ММІ та WOMAC у пацієнток контрольної та основної груп наведена на рис. 2.2

Рис. 2.2. Порівняльна оцінка ММІ та WOMAC у пацієнток групи порівняння   
та основної групи

Враховуючи клімактеричний та артропатичний синдром мінімального ступеню вираженості у жінок групи порівняння, лікування їм не призначалося і їх показники гормонального статусу та метаболізму сполучної тканини використовувались як базальні, тобто яких ми намагались досягнути у результаті лікування.

**2.2. Методи дослідження**

Для вирішення поставлених у роботі задач, пацієнток усіх груп, що увійшли у дослідження, як: основної групи та групи порівняння групи в динаміці лікування (через 6 місяців).До алгоритму входили загальноклінічні методи обстеження: сбір анамнезу, аналіз скарг, загальний огляд; оцінка модифікованого менопаузального індексу (ММІ), який вважається критерієм тяжкості клімактеричного синдрому та оцінений ступень артралгій за шкалою WOMAC; ультразвукове дослідження внутрішніх статевих органів, а також ультразвукове та рентгенологічне дослідження суглобів; лабораторні методи дослідження які включали визначення концентрації фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеінізуючого гормонів (ЛГ) в сироватці крові, розрахунок співвідношення ЛГ/ФСГ, як критерій менопаузи (відношення менше 1); стан метаболізму сполучної тканини визначали за допомогою біохімічних маркерів: хондроітін-6 сульфату (Х-6C), хондроітін – 4 сульфату (Х-4с), гепарансульфату, глікопротеінів сироватки крові та гідроксіпроліну, уронових кіслот та хондроітінсульфатів добової сечі; медіаторів запалення (С-реактивного білку) сироватки крові.

ММІ визначався за методикою Куппермана в модифікації   
Е. В. Уварової [3]. Оцінювались симптоми, що існують за наступними групами: нейровегетативні, метаболічно-ендокринні, психоемоційні.

**МЕНОПАУЗАЛЬНИЙ ИНДЕКС**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Симптомы, бали** | **1** | **2** | **3** |
| **Нейровегетативні** | | | |
| Підвищений АТ, мм Нg  Знижений АТ, мм Нg  Головні болі  Вестибулопатії  Сердцебиття у спокої  Непереносимість високої Т  Судоми/онеміння  Гусяча шкіра  Дермографізм  Сухість шкіри  Пітливість  Набряки Алергическні реакції  Екзофтальм, блиск очей  Підвищена збудливість  Сонливість  Порушення сну  Приливи жару/день  напади задухи/тиждень  Симпатоадреналові кризи | 150/90  100/70  рідко  +  1-2  +  +  зрідка  білий  помірна  +  лиця, слабкі  рініт  +  +  ранком  при засипанні  < 10  1-2  1-2 | 160/100  100/70  часто  ++  1-2  ++  ++  ніччю  червоний  кератоз  ++  повік  крапивниця  ++  ++  ввечері  переривчато  10-20  1-2  1-2 | > 160/100  90/60  постійно  +++  1-2  +++  +++   завжди червоний  короста  +++  постійно  н. Квінке  +++  +++  постійно  безсоння  > 20  1-2  1-2 |
| **Метаболічні/ендокринні** | | | |
| Ожиріння, ступінь  Тиреоїдна дисфункція  Цукровий діабет  Гіперплазия молочних залоз  М’язово-суглобові болі  Спрага  Атрофія геніталій | 1  +  +  диффузна  зрідка +  + | 2 ++  ++  узлова периодично ++  ++ | 3  +++  +++  фіброаденоми  постійно  +++  +++ |
| **Психоемоційні** | | | |
| Стомлюваність Зниження пам’яти  Сльозливість, збудливість  Зміни апетиту  Нав’язливі ідеї  Настрій  Лібідо | +  +  +  підвищення  підозрілість лабільний пригничення | ++  ++  ++  зниження  страхи  депрессії  відсутність | +++  +++  +++  втрата суіцид  меланхолія  підвищення |

Кожен симптом оцінювався за ступенем вираженості від 0 до 3 балів, після чого по загальній сумі балів визначалась ступінь тяжкості клімактеричного синдрому, згідно наступної таблиці (табл. 2.14).

*Таблиця 2.14*

Шкала оцінки модифікованого менопаузального синдрому

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Симптом | Ступінь вираженісті (балли) | | |
| Слабка | Помірна | Тяжка |
| Нейровегетативні | Більше 10–20 | 21–30 | Більше 30 |
| Метаболічні | 1–7 | 8–14 | Більше 14 |
| Психоемоційні | 1–7 | 8–14 | Більше 14 |
| ММІ | 12–34 | 35–58 | Більше 58 |

Для оцінки фізичної функції та стану суглобів використовувався ОА-специфічний показник – «Індекс виразності ОА Університетів Західного Онтарио та МакМастера» (Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)) [47]. Оцінка проводиться за спеціальним опитувальником WOMAC для самостійного заповнення хворим і складається з 24 питань, які характеризують виразність болю (5 питань), скутість (2 питання) і функціональну здатність (17 питань). Пацієнт самостійно оцінює виразність больового синдрому або обмеженість ружу суглоба за шкалою від 1 до 10. Наприкінці підраховується загальна кількість балів. Для заповнення анкети WOMAC потрібно 5–7 хвилин. Індекс WOMAC – високоінформативний показник, який використовується для оцінки ефективності медикаментозного і немедикаментозного (хірургічного, фізіотерапевтичного) лікування.

**Опитувальник WOMAC – індекс оцінки тяжкості остеоартрозу**

Фамілія, ім’я, по-батькові\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Дата\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

0 – нема труднощів 10 – великі труднощі

1. Як вільно ходити по рівній поверхні?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як вільно підійматися або спускатися по сходах?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як вільно ніччю, коли ви лежите у постілі (біль, що заважає сну?)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як вільно сидіти або лежати?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як вільно стояти прямо?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як обмежена рухомість у хребті вранці, відразу після пробудження?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як обмежена рухомість у хребті після того, як протягом дня ви посиділи, полежали або відпочили?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко спускатися по сходах?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко підійматися по сходах?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко вставати із положення сидячі?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко стояти?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко підняти з пола предмет (ручку і т.п.)?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко йти по рівній поверхні?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко входити або виходити з машини або іншого транспорту?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко ходити за покупками?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко надягати панчохи, шкарпетки?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко вставати із положення лежачі?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко знімати шкарпетки або панчохи?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко лежати у ліжку?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко входити у ванну (душ) чи виходити звідти?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко сидіти?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко сідати на унітаз або вставати з унітазу?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко виконувати тяжку домашню працю?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

1. Як важко виконувати легку домашню працю?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Результат**

Сума балів WOMAC \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Пацієнткам усіх груп дослідження був розрахований індекс маси тіла (BMI – body mass index) за наступною формулою:

,

де *m* – маса людини в кілограмах, а *h* – зріст людини у метрах.

Отримані значення BMI оцінювали наступним чином:

* менше 15 – гострий дефіцит ваги;
* 15–20 – дефіцит ваги;
* 20–25 – нормальна вага;
* 25–30 – збільшена вага;
* більше 30 – ожиріння.

При ультразвуковому дослідженні органів малого тазу оцінювали структура біометрію та ендометрію, а також структуру тканини яєчника в режимі сірої шкали: загальні розміри, візуалізація фолікулярного апарату, співвідношення строма / фолікулярний апарат, наявність ретенційних утворень в яєчниках. У пацієнток з хірургічною менопаузою оцінці підлягали не видалені яєчники .Ультразвукове дослідження виконували із використанням апаратів Prosoundd-7Аloca та XarioSSA-660A Toshiba Medical (Японія, заводський номер 202В1481 та 15Д1072400) трансвагінальним доступом мікроконвексним датчиком 5–8 МГц.

Для оцінки стану суглобів використовували ультразвукове сканування із застосуванням обладнання Prosoundd7Аloca та XarioSSA-660A Toshiba Medical (Японія, з діапазоном вимірювання 0–200) транскутальним доступом лінійним датчиком 5–12 МГц/50 мм. Вивчали суглобову поверхню і суглобову щілину, що дозволило виключити здослідження пацієнток з вираженими дегенеративними змінами суглобів, які сформувалися у них до клімактеричного періоду, а також пацієнток, які потребували хірургічного лікування або спостереження у травматолога та ревматолога. Також для підтвердження деструктивних змін хрящової тканини суглобів у відповідних групах обстежуваних використовувався апарат рентгенівський діагностичний стаціонарний «OPERERT20» трубка № 84Т199, генератор № СPD26990 А17. Діапазон вимірів мГр/с -1,0–15,0 поглинена доза м Гр- 0,0–1,0, погрішність 0,5 %.

Гормональний статус оцінювали за показниками концентрації ФСГ та ЛГ у сироватці крові, концентрацію яких визначали імунохемолюмініс-центним методом, з використанням тест-систем Siemens Health Сare для імунохемілюмінісцентного аналізатора Immulite, 2000. При вимірюванні концентрації ФСГ робочий діапазон для Immulite, 2000 складав до   
170 мОд/мл (8,9 нг/мл); межа чутливості 0,1 мОд/мл (відповідно до 2ої редакції ВООЗ IRP 78/549).

При вимірюванні концентрації ЛГ робочий діапазон для Immulite 2000 складав до 200 мМОд/мл (відповідно до 1ої редакції ВООЗ IRP 68/40 та 2ої редакції ВООЗ IS 80|552); межа чутливості 0,05 мОд/мл.

Отримані результати порівнювали із рефентними інтервалами для відповідної групи пацієнтів.

Референсні інтервали для анализатору Immulite 2000

(згідно технічного звіту Siemens Medical Solutions Diagnostics)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | *n* | Медіана мО/мл | Центральний  95 % інтервал  мО/мл | Літературне джерело |
| ФСГ, ранняя постменопауза | 76 | 90,5 | 21,7–153 | DPC P/I |
| ФСГ, постменопауза, применение гормон-заместительной терапии | 16 | 27 | 9,7–111 | DPC P/I |
| ЛГ. постменопауза | 75 | 24,9 | 11,3–39,8 | DPC P/I |

Використовували контрольні матеріали та калібратори на основі людської сироватки згідно чинного законодавства в Україні ФСГ та ЛГ є гормонами пептидні природи, що виділяються передньою долею гіпофіза під впливом рилізинг-гормонів гіпоталамуса. Обидва гормони є димерами, що складаються з α і β-субодиниць, та визначають гормональну специфічність. ФСГ з приблизною М.м. 35,5 кДа; ЛГ з м.м. 30000.   
α-субодиниця ФСГ подібна до інших гормонів, що є глікопротеїнами   
(ЛГ, ТТГ і ХГ), при цьому β-субодиниця унікальна і забезпечує специфічну активність молекули. Стимуляція гонадотропін-рилізинг гормоном (ГРГ) викликає вивільнення ФСГ та ЛГ із гіпофіза. ФСГ далі транспортується з током крові в органи-мішені яєчники або тестікули. ФСГ і ЛГ здійснюють свою гормональну активність через специфічні рецептори, локалізованих на мембранах клітин-мішеней гонад. Виділення гонадотропінів має пульсовий характер. Аналіз рівня ФСГ корисний для з’ясування гомеостазу фертильної регуляції в осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади. У дорослих людей існує сильний зворотний зв’язок між гіпоталамусом, передньою долею гіпофіза і статевими залозами. Клінічна значимість дослідження ЛГ полягає у встановленні гомеостазу фертильної регуляції в осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади.

У жінок основної та контрольної груп оцінювали концентрацію медіаторів запалення в крові, а саме С-реактивного білку з використанням турбодіметричного методу із тест-системами Діалаб (Австрія) та імуноферментного аналізатору OLIMPUS AU640. Каламутність викликалась утворенням нерозчинних імунних комплексів антиген-антитіло. Діапазон вимірювання складав 0–25 мг/дл; чутливість – 0,3 мг/дл. СРБ є маркером гострих запальних процесів. У разі гострого запалення концентрація   
С-реактивного білку збільшується і знижується швидше, ніж швидкість осідання еритроцитів. Збільшення концентрації СРБ відзначають при різних інфекційних станах, ревматоїдному артриті, інфаркті міокарда, злоякісних пухлинах та ін. Пацієнтки з наявністю запальних маркерів були виключені з дослідження, гормональна терапія їм не проводилася, їх подальше ведення здійснювали ревматолог та/або травматолог.

Метаболізм матриксу сполучної тканини, як біохімічний маркер стану тканин суглобів, досліджувався за такими показниками у сироватці периферічній крові як: загальний вміст сульфітованих глікозаміногліканів (ГАГ) з подальшим їх фракціонуванням: І фракція (легкорозчинний хондроітін-6–сульфат, ІІ фракція (середньорозчинний хондроітін-4–сульфат), ІІІ фракція (переважно гепарансульфат і, у меншій кількості, кератансульфати, дерматансульфат), вміст глікопротеінів, хондроїтинсуль-фатів [9, 58], з використанням аналізатора біохімічного GBGSTATFAX 1904 Plus 2008 р. зав № 1904–8018. Сумарний вміст хондроітінсульфатів (г/л) та глікопротеінів(г/л) визначали за методом Я. І. Штейнберга і О. П. Доценко [92, 93]. Визначення рівнів екскреції з сечею (в добовій кількості) гідроксипроліну та уронових кіслот проводили із використанням спектро-фотометричного методу А. А. Крель, Л. Н. Фурцевой з використанням у якості фарбника парадимеіламінобензальдегиду [51]. Метаболізм ГАГ визначали за рівнем уронових кислот в добовій сечі за реакцією з карбазолом за методом Д. В. Косягина [50]. Дослідження проводилось у відділі лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків.

Усі результати досліджень, що були отримані, опрацьовували методом варіаційної статистики на персональному комп’ютері з використанням електронних таблиць Excel та пакета програм STATISTIСA 6.0. Обчислювали середні арифметичні величини *М*, σ, *m*. Для визначення ступеню відхилення від контролю (нормативу) показників, що розглядаються було використано непараметричний критерій Манна-Уітні [64, 76].

Для дослідження кореляцій між показниками та індексами хворих було використано непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена [64, 113]. Для оцінки статистичної значущості різниці двох або декількох відносних показників (частот, долей) використовувався непараметричний критерій χ2 Пірсона [113]*.* Для статистичної обробки результатів досліджень були використані методи варіаційної статистики [112], непараметричні методи порівняння сукупностей методи аналізу альтернативних ознак, кореляційний і факторний аналіз (метод головних компонентів) [37], нечітка логіка. Метод аналізу альтернативних ознак дозволяє оцінити достовірність відмінностей між процентними частками двох вибірок, у яких зареєстро-ваний ефект, що вивчається.

Факторний аналіз – метод, який дозволяє редукувати великий об’єм даних шляхом виявлення залежностей між ними до розмірів, що піддаються аналізу та інтерпретації. Цей метод виявляє чинники, що можуть впливати на вихідні дані. Використання факторного аналізу не вимагає перевірки розподілу на нормальність. Будь-який метод факторного аналізу має одне головне завдання: подати результуючий чинник у вигляді лінійної комбінації деякого числа загальних чинників і одного характерного чинника. Одним із найпоширеніших методів виділення чинників є метод головних компонентів. З метою отримання простішої для інтерпретації факторної структури використовують методи обертання, найпоширенішим є метод обертання вихідних даних Варімакс [112, 113].

Таким чином, для проведення нашого дослідження використаний комплекс сучасних, високоінформативних методів дослідження та адекватних методів статистичної обробки, що забезпечило не тільки достовірність отриманих результатів, але і дозволило відкрити нові можливості в правильній оцінці і трактовці сукупності проявів патологічних процесів у період клімактерію, що визначили його перебіг, а також результатів проведеної терапії.

**РОЗДІЛ ІІІ. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ ПАТОГЕНЕЗУ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ   
З АРТРОПАТІЄЮ**

Розвиток клімактеричного синдрому зумовлюють певні зміни гомеостазу, що характеризують зміни гормонального статусу та викликані ними морфологічні статевих органів, метаболічні відмінності, які загалом складають симптоми захворювання. Тяжкість клінічних проявів КС складаються з виразності менопаузальних та артропатичних параметрів, що характеризують прояви порушень, що існують.

Дослідження рівня статевих стероїдів надає можливість визначити ступінь активності або виснаженості репродуктивної системи. Рівень метаболітів сполучної тканини в крови і сечі можуть свідчити про стан гомеостазу сполучної тканини та ефективність її метаболізму, що [67] залежить від рівня статевих стероїдів. Зміни рівня метаболітів мають клінічні прояви не тільки у вигляді типових менопаузальних симптомів, а у порушеннях органів, будова яких має значний сполучний компонент, у першу чергу суглобів. [119]

Ультразвукова діагностика є провідним методом визначення анатомічних змін внутрішніх статевих органів. У разі клімактеричного синдрому це можуть бути наявність або відсутність понад, стан фолікулярного апарату у яєчниках, наявність кіст, пухлин матки. Ультразвукова діагностика у поєднанні з рентгенологічним дослідженням надає можливість визначити анатомічний стан опорно-рухової системи, суглобів.

Метою даного розділу було встановлення та дослідження змін в організмі жінок при клімактеричному синдромі, що супроводжується артропатією (КС з АП), визначення патогенезу цього стану та показників, що його характеризують, а також аналіз структури зв’язків між ними. Для досягнення цієї мети було проведено вивчення комплексу менопаузально-артропатично-гомонально-метаболічно-інструментальних показників у 40 хворих основної групи (з них: 14 хворих з природною менопаузою та   
26 хворих з хірургічною менопаузою) та 30 пацієнток групи порівняння (з яких: 16 жінок з природною менопаузою та 14 – з хірургічною).

**3.1. Результати оцінки менопаузальних та артропатичних показників хворих з клімактеричним синдромом**

Для кількісної оцінки менопаузальних та артропатичних показників хворих було використано опитувальники для визначення ступеня менопаузального синдрому (ММІ) [7] та артропатичного синдрому за шкалою WOMAC [47]. Середні значення показників, що характеризують анамнестичні, менопаузальні та артропатичні ознаки хворих основної групи та групи порівняння відповідно до менопаузального індексу наведено у табл. 3.1. За даними табл. 3.1 можна відмітити наявність достовірних відмінностей між середніми значеннями сумарних показників основної та контрольної груп, за виключенням психоемоціонального (ПЕ). Для порівняння показників було використано непараметричний критерій Манна-Уітні (критичні значення *U*Кр для даного об’єму досліджуваних груп складають 403**(*p*≤**0,01) та 460**(*p***≤0,05)).

*Таблиця 3.1*

**Анамнестичні, менопаузальні та артропатичні параметри   
у обстежених жінок**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна група (*n*= 40) | Група порівняння (*n*= 30) | Критерій  Манна-Уітні |
| Нейровегетативні | 8,3±3,9 | 6,0±3,5\* | ***U*Эмп = 401(*p*≤**0,01) |
| Ендокринно-метаболічні | 4,4±1,8 | 2,7±1,1\* | ***U*Эмп = 47,5(*p*≤**0,01) |
| Психоемоційні | 6,0±2,8 | 5,3±1,2 | ***U*Эмп = 595(*p*≥**0,05) |
| ММІ | 18,6±7,7 | 14,1 ±4,8\* | ***U*Эмп = 378,5(*p***≤0,05) |
| WOMAC | 31,1±17,5 | 10,6±6,8\* | ***U*Эмп = 163(*p***≤0,01) |

**Примітка**: \* – відмінності в середніх значеннях показника між основною та контроль-ною групою достовірні за критерієм Манна-Уітні; НВ – нейро-вегетативні, ЕМ – ендокринно-метаболічні, ПЕ – психоемоційні параметри ММІ.

Встановлено, що в основній групі достовірно **(*p*≤**0,01) більші значення показників, що характеризують нейровегетативні та ендокринно-метаболічні розлади у хворих. Також достовірно **(*p*≤**0,01) більші значення мають сумарні індекси ММІ та WOMAC.

Визначення середніх значень сумарних показників стану хворих було проведено без врахування типу менопаузи, тому за для одержання більш детальної інформації було проведено розрахунок досліджуваних показників окремо в підгрупах з природною та хірургічною менопаузою (табл. 3.2).

*Таблиця 3.2*

Менопаузальні та артропатичні показники у обстежених хворих   
у залежності від типу менопаузи

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи | Показник | Основна група | Група порівняння | Критерій  Манна-Уітні |
| **Підгрупа І**  (природна  менопауза) | Нейро-вегетативні | 10,6±3,0 | 5,3±3,3\* | ***U*Эмп = 26,5(*p*≤**0,01) |
| Ендокринно-  метаболічні | 4,9±1,9 | 2,5±0,8\* | ***U*Эмп = 16,5(*p*≤**0,01) |
| Психо-  емоційні | 6,8±3,0 | 5,4±0,9 | ***U*Эмп = 81,5 (*p*≥**0,05) |
| ММІ | 20,8±7,8 | 13,3±4,0\* | *U*Эмп = 24**(*p*≤**0,01) |
| WOMAC | 38,4±19,4 | 12,4±2,8\* | *U*Эмп = 0**(*p*≤**0,01) |
| **Підгрупа ІІ**  (хірургічна  менопауза) | Нейро-  вегетативні | 4,0±1,81  **UЭмп = 80,5**  **(p≤**0,01) | 6,7±3,8 | ***U*Эмп = 179,5(*p*≥**0,05) |
| Ендокринно-  метаболічні | 7,0±3,8 | 3,0±1,4\* | ***U*Эмп = 94,5(*p*≤**0,01) |
| Психо-  емоційні | 5,5±2,6 | 5,2±1,4 | ***U*Эмп = 167(*p*≥**0,05) |
| ММІ | 16,5±7,3 | 14,9±5,7 | *U*Эмп = 168**(*p*≥**0,05) |
| WOMAC | 25,1±14,61  **UЭмп = 95**  **(p≤**0,01) | 8,6± 6,5\*1 | ***U*Эмп = 55(*p*≤**0,01) |

**Примітка**: \* – відмінності в середніх значеннях показника між основною та контрольною групою достовірні за критерієм Манна-Уітні;

1 – відмінності в середніх значеннях показника при природній та хірургічній менопаузою достовірні за критерієм Манна-Уітні.

При природній менопаузі критичні значення критерію Манна-Уітні *U*Кр=56(*p*≤0,01) та *U*Кр=71(*p*≤0,05), при хірургічній менопаузі *U*Кр=99(*p*≤0,01) та *U*Кр=123 (*p*≤0,05).

Порівняння одержаних результатів розрахунку значень ММІ та його окремих складових зі значеннями шкали оцінки менопаузального індексу дозволило встановити, що у хворих основної групи спостерігалася помірна тяжкість проявів клімактеричного синдрому, в той час як у пацієнток групи порівняння – слабка .

При проведенні оцінки менопаузальних показників у залежності від того, має місце природна або хірургічна менопауза виявлено наявність достовірних відмінностей в їх середніх значеннях в межах однієї групи.

При порівнянні середніх значень досліджуваних показників основної та групи порівняння при природній менопаузі встановлено наявність достовірних відмінностей в середніх значеннях ендокринно-метаболічних, нейровегетативних симптомів ММІ та WOMAC. В усіх випадках в основній групі значення перерахованих показників достовірно більші, ніж у порівняльній.

Достовірно більше значення показника ендокринно-метаболічних симптомів в основній групі, порівняно з контрольною, свідчить про те, що саме ця складова клімактеричного синдрому є провідною у жінок основної групи спостереження. І саме за рахунок ендокринно-метаболічних симптомів визначено достовірне більше значення ММІ у жінок основної групи. Відсутність відмінностей між основною та контрольною групою за значенням показника психоемоційних симптомів свідчить про однорідність груп, що досліджували за цим показником. Таким чином, саме метаболічні розлади із усіх складових клімактеричного синдрому, є провідними в формуванні саме артропатичного синдрому у пацієнток основної групи. Ці результати відповідають даним літератури про формування естрогендефіцитної (клімактеричної) артропатії, як початкової стадії остеоартриту [79].

Показник шкали WOMAC в основній групі більш ніж втричі перевищує показник в групі порівняння, що підтверджує провідний артропатичний синдром у пацієнток основної групи. У підгрупі ІІ (при хірургічній менопаузі) виявлені достовірні**(*p*≤**0,01) відмінності між досліджуваними групами в середніх значеннях тільки показників ендокринно-метаболічних симптомів та WOMAC. Співвідношення між значенням індексу WOMAC основної та групи порівняння збереглося при хірургічній менопаузі.

Таким чином, у обох підгрупах (тобто при обох типах менопаузи) мають місце достовірні відмінності між основною та групою порівняння за індексом WOMAC, що свідчить, що артропатичний синдром більше виражений у пацієнток з природною менопаузою (38,4±19,4). Це можна пояснити більш тривалим терміном розвитку змін в організмі хворих при природній менопаузі, ніж при хірургічній, коли відбуваються різкі та короткотривалі гормональні зміни. Результати та аналіз відмінностей цих показників наведені у підрозділі 3.2.

3.2. Характеристика гормонального статусу у жінок з клімактеричним синдромом

При розвитку клімактеричного синдрому в організмі хворих спостерігаються певні зміни, пов’язані із віковими гормональними перебудовами. Ці перебудови є наслідками змін вмісту статевих гормонів в крові хворих. В зв’язку з цим представляє інтерес порівняння середніх значень вмісту статевих гормонів хворих як основної та і групи порівняння. При оцінці середніх значень вмісту статевих гормонів у крові пацієнток (табл. 3.3), встановлено наявність достовірних відмінностей між вмістом гормонів у жінок основної групи та групи порівняння. Так у жінок в основній групі рівень ФСГ достовірно (***p***≤0,05) нижчий, а співвідношення ЛГ та ФСГ – в контрольній **(*p***≤0,01). Нами не встановлено достовірних відмінностей за вмістом ЛГ між групами. Одержані результати свідчать про те, що наявність клімактеричного синдрому асоційовано з достовірним зниженням ФСГ в сироватці периферичної крові. У обстежених жінок основної групи, у яких мав місце клімактеричний синдром середньої тяжкості, встановлено, що саме рівень ФСГ відповідає за його тяжкість, на відміну від групи порівняння, де мали місце легкі прояви менопаузальних синдромів. Тому для характеристики стану клімактеричного синдрому більше інформативним виявилось співвідношення ЛГ/ФСГ.

*Таблиця 3.3*

Середні значення вмісту в крові статевих гормонів у обстежених жінок   
з клімактеричним синдромом

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна група  (*n*=40) | Група порівняння (*n*=30) | Критерій  Манна-Уітні |
| ФСГ, мЕд/л | 58,4±33,3 | 70,8±7,4\* | ***U*Эмп =**398,5**(*p***≤0,05) |
| ЛГ, мЕд/л | 21,4±8,3 | 20,1±2,7 |  |
| ЛГ/ФСГ | 0,43±0,14 | 0,28±0,02\* | ***U*Эмп =189(*p***≤0,01) |

**Примітка**: \* – відмінності в середніх значеннях показника між основною та групою порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні.

Порівняльна характеристика рівнів статевих гормонів у пацієнток основної та групи порівняння наведена на рисунку 3.1.

Рис. 3.1. Порівняльна характеристика рівнів статевих гормонів у обстежених жінок в групах дослідження

Оскільки в групах дослідження нами було виділено підгрупи в залежності від типу менопаузи (природна, хірургічна) було проведено порівняння середніх значень вмісту статевих гормонів з урахуванням цього фактору (табл. 3.4).

*Таблиця 3.4*

Середні значення вмісту статевих гормонів у крові обстежених пацієнток   
в залежності від виду менопаузи

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип менопаузи | Група | Значення показників | | |
| ФСГ (мЕд/л) | ЛГ мЕд/л) | ЛГ/ФСГ |
| Природна | Основна  (*n*= 14) | 59,2±27,6 | 19,6±7,7 | 0,38±0,15 |
| Контрольна (*n*= 16) | 71,0±6,4 | 20,9±1,8 | 0,29±0,013\****U*Эмп**=38,0  **(*p***≤0,01) |
| Хірургічна | Основна (*n*= 26) | 58,0±36,5 | 22,4±8,5 | 0,45±0,13\*\****U*Эмп**=36,0  **(*p***≤0,01) |
| Контрольна (*n*= 14) | 70,5±8,7 | 19,2±3,2 | 0,27±0,018\****U*Эмп**=36,0  **(*p***≤0,01) |

**Примітка**: \* – відмінності в середніх значеннях показника між основною та групою порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні;

\*\* – відмінності в середніх значеннях показника пацієнток основної групи з природною та хірургічною менопаузою достовірні за критерієм Манна-Уітні.

Аналіз результатів, наведених в табл. 3.4, дозволив встановити, що середні значення вмісту статевих гормонів у крові пацієнток обох груп достовірно не відрізняються, але виявлено достовірні відмінності між порівнюваними групами в значеннях відношення ЛГ/ФСГ, як при природній, так і при хірургічній менопаузі. Причому в обох випадках достовірно більші значення відношення були в основній групі, що може бути пов’язане саме з тяжкістю клімактеричного синдрому (який є більше тяжким у пацієнток основної групи).

При порівнянні вмісту гормонів у хворих основної групи при різних типах менопаузи достовірних відмінностей не встановлено. Виявлено достовірні **(*p***≤0,01)відмінності в значеннях відношення ЛГ/ФСГ в основній групі між пацієнтами з природною та хірургічною менопаузою, причому достовірно більші значення показника спостерігаються в групі з хірургічною менопаузою.

Відсутність достовірних відмінностей в середньому вмісті гормонів може бути зумовлена їх значним розкидом у кожній з досліджуваних груп (підгруп з різними типами менопаузи). У зв’язку з цим було розраховано медіани (Ме), квартілі (25 %, 75 %) та міжквартільний розмах вмісту гормонів в досліджуваних групах (табл. 3.5).

*Таблиця 3.5*

Середні тенденції вмісту статевих гормонів в крові обстежених хворих   
з клімактеричним синдромом

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Тип менопаузи | | | |
| Підгрупа І (природна) | | Підгрупа ІІ (хірургічна) | |
| Основна група | Група порівняння | Основна група | Група порівняння |
| МеФСГ (мЕд/л) | 62,0 | 70,6 | 38,6 | 70,0 |
| 25 % | 41,9 | 66,9 | 32 | 64,4 |
| 75 % | 74 | 74,2 | 81 | 78 |
| Міжквартільний розмах | 32 | 7,3 | 49 | 13,6 |
| МеЛГ (мЕд/л) | 21,9 | 20,1 | 19,1 | 18,0 |
| 25 % | 9,4 | 19,4 | 16,0 | 16,0 |
| 75 % | 22,3 | 22,6 | 28,1 | 21,0 |
| Міжквартільний  розмах | 12,9 | 3,2 | 12,2 | 5,0 |
| МеЛГ/ФСГ | 0,35 | 0,29 | 0,50 | 0,27 |
| 25 % | 0,30 | 0,29 | 0,35 | 0,26 |
| 75 % | 0,52 | 0,30 | 0,55 | 0,28 |
| Міжквартільний  розмах | 0,21 | 0,01 | 0,20 | 0,02 |

Аналіз показників табл. 3.5 дозволяє зробити наступні висновки:

1. При природній та хірургічній менопаузі в основній групі спостерігається значний розкид показників вмісту ФСГ, про що свідчать значення міжквартільного розмаху.

2. У підгрупі із хірургічною менопаузою Ме ФСГ майже удвічі менша за Ме при природній менопаузі, а також Ме групи порівняння при хірургічній менопаузі.

3. Ме ЛГ в усіх досліджуваних групах та підгрупах хворих мають східні значення. Міжквартільний розмах в обох підгрупах основної групи практично однаковий, та вищий у 2-4 рази за такий у контрольній групі.

При порівнянні значень Ме ЛГ/ФСГ встановлено, що найбільше значення показника спостерігається при хірургічній менопаузі в основній групі, причому ніжній квартіль в усіх підгрупах, окрім цієї, практично однаковий, а верхні східні при обох типах менопаузи в основній групі та групі порівняння.

3.4. Особливості метаболізму сполучної тканини у обстежених хворих   
з клімактеричним синдромом

Фізіологічне значення сполучної тканини має дуже велике значення, виходячи з її розповсюдженості в різних органах і системах Метаболізм сполучної тканини, як провідна складова метаболізму організму загалом, є біологічним маркером вікових змін організму [34]. Встановлена взаємозалежність вікових змін гормонального статусу та обміну сполучної тканини [27]. Таким чином, вивчення відмінностей метаболізму сполучної тканини є додатковими маркерами патологічних процесів, що вивчаються. Загальними віковими змінами, які властиві усім видам сполучної тканини, а також у статевих органах та суглобах є зменшення вмісту води і співвідношення основна речовина/волокна. Показник цього співвідношення зменшується як за рахунок зростання вмісту колагену, так і в результаті зниження концентрації глікозаміногліканів. У першу чергу значно знижується вміст гіалуронової кислоти. Однак, у літніх жінок з переходом в менопаузу, не тільки зменшується загальна кількість кислих глікозаміногліканів, але змінюється і кількісне співвідношення окремих гліканів. Одночасно відбувається також зміна фізико-хімічних властивостей колагену (збільшення числа і міцності внутрішньо- і міжмолекулярних поперечних зв'язків, зниження еластичності і здатності до набухання, розвиток резистентності до колагенази і т.п.), підвищується структурна стабільність колагенових волокон (прогресування періоду «дозрівання» фібрилярних структур сполучної тканини).[65]

Середні значення показників метаболізм у сполучної тканини, що досліджені у пацієнток як основної так і групи порівняння наведено   
у табл. 3.6. Дані табл. 3.6 свідчать, що достовірні відмінності між порівнюваними групами виявлені за більшістю показників, причому у жінок основної групи практично всі ці показники достовірно виявилися вищі, що пояснює більше виражену і тяжку клінічну картину вікових перебудов статевої системи та суглобів у пацієнток цієї групи. Достовірне підвищення вмісту гідроксіпроліну, як основної складової білку колагену, в сечі хворих основної групи свідчить про нестабільний стан молекули колагену та наявність у організмі хворих проблем з механічною функцією зв’язкового апарату [123]. У пацієнток основної групи це клінічно доведено наявністю артропатичного синдрому.

*Таблиця 3.6*

Середні значення метаболітів сполучної тканини в групах   
досліджених жінок з менопаузою

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна  група (*n*= 40) | Група порівняння (*n* = 30) | Критерій  Манна-Уітні |
| **Екскреція з сечею** | | | |
| Гідроксіпролін (мг/мл) | 38,1±8,7 | 33,1±8,3\* | ***U*Эмп**= 418,5 **(*p***≤0,01) |
| Уронові кислоти (мг/мл) | 3,3±1,0 | 3,3±1,0 | ***U*Эмп**= 568,0 **(*p*≥**0,05) |
| **Вміст у сироватці крові** | | | |
| Хондроїтинсульфати (г/л) | 0,2±0,05 | 0,14±0,08\* | ***U*Эмп**= 342,0 **(*p***≤0,01) |
| Сума ГАГ (г/л) | 0,15±0,1 | 0,13±0,07 | ***U*Эмп**= 494,0 **(*p*≥**0,05) |
|  | | | |
| ***Закінчення табл. 3.6*** | | | |
| ХЇ-6с (г/л) | 0,11±0,1 | 0,07±0,01\* | ***U*Эмп**= 172,5 **(*p***≤0,01) |
| ХЇ-4с (г/л) | 0,02±0,003 | 0,02±0,006 | ***U*Эмп**= 504,0 **(*p*≥**0,05) |
| ХЇ-4с/ ХІ-6с (г/л) | 0,22±0,06 | 0,37±0,2\* | ***U*Эмп**= 412,0 **(*p***≤0,05) |
| ВС ГАГ (г/л) | 0,014±0,003 | 0,04± 0,01\* | ***U*Эмп**= 388,0 **(*p***≤0,01) |
| Глікопротеїни (г/л) | 1,1±0,3 | 0,9±0,3\* | ***U*Эмп**= 365,0 **(*p***≤0,01) |

**Примітки**: \* – відмінності в середніх значеннях показника між основною та групою порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні.

Суттєву інформацію про дистрофічні зміни сполучної тканини надає вивчення загального вмісту ГАГ та глікопротеінів. Нами встановлено що має місце підвищення ГАГ і глікопротенів у пацієнток обох груп, що може відповідати загальним віковим перебудовам сполучної тканини, а підвищений вміст цих метаболітів у пацієнток основної групи з наявністю перерозподілу вмісту складових суми ГАГ у бік зростання ХЇ-6с, що локалізовані переважно у хрящовій тканини,свідчить про більш виражений дистрофічний процес і підтверджується клінічними симптомами. А достовірно менше значення співвідношенняХЇ-4с/ХЇ-6с у хворих основної групи свідчить про наявність у цієї групи метаболічних змін, що відповідають остеоартриту [82], і підтверджується та корелюється з достовірно підвищеним вмістом хондроітінсульфатів. Порівняльна характеристика вмісту метаболітів сполучної тканини наведена на рис. 3.2 і 3.3.

Рис. 3.2. Вміст метаболітів сполучної тканини у сироватці крові   
в групах обстежених жінок з менопаузою

Рис. 3.3. Екскреція з сечею метаболітів сполучної тканини у сироватці крові в групах обстежених жінок з менопаузою

Для одержання більш детальних уявлень про вплив типу менопаузи на стан метаболічних процесів в сполучній тканині середні значення показників було розраховано окремо для природної та хірургічної менопаузи (табл. 3.7). Було проведено порівняння середніх значень показників хворих основної і групи порівняння з однаковим типом менопаузи. Також було проведено порівняння середніх значень показників хворих основної групи з природною і хірургічною менопаузою.

*Таблиця 3.7*

Рівні метаболітів сполучної тканини у залежності від виду менопаузи

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Тип менопаузи | | | | | | | |
| Природна | | | | Хірургічна | | | |
| Основна група (*n*= 14) | Група порівняння (*n*= 16) | | | Основна група (*n*= 26) | Група порівняння (*n*= 14) | | |
| **Екскреція з сечею** | | | | | | | | |
| Гідроксіпролін (мг/мл) | 35,9±5,5 | 28,5±6,3\*  ***U*Эмп**=111,0 **(*p***≤0,01) | | | 39,3±9,9 | 38,5±7,2 | | |
| Уронові кислоти (мг/мл) | 3,2±1,1 | 2,7±0,8 | | | 3,4±0,98 | 3,9±0,9 | | |
| **Вміст у сироватці крові** | | | | | | | | |
| Хондроїтин-сульфати (г/л) | 0,23±0,06 | | 0,13±0,08\*  ***U*Эмп**= 40,0 **(*p***≤0,01) | 0,19±0,031  ***U*Эмп**= 102,0 **(*p***≤0,05) | | | 0,15±0,06 | |
|  | | | | | | | | |
| *Закінчення табл. 3.7* | | | | | | | | |
| Сума ГАГ (г/л) | 0,13±0,02 | | 0,14±0,1 | 0,17±0,11 | | | | 0,12±0,02 |
| ХЇ-6с (г/л) | 0,08±0,008 | | 0,06±0,01\*  ***U*Эмп**= 16,0  **(*p***≤0,01) | 0,13±0,11 | | | | 0,07±0,02\*  ***U*Эмп**= 111,0  **(*p***≤0,05) |
| ХЇ-4с (г/л) | 0,02±0,004 | | 0,03±0,01 | 0,02±0,0021  ***U*Эмп**= 80,0  **(*p***≤0,01) | | | | 0,02±0,01 |
| ХЇ-4с/ ХІ-6с | 0,25±0,04 | | 0,42±0,18\*  **UЭмп**= 41,0  **(p**≤0,01) | 0,21±0,061  ***U*Эмп**= 111,0  **(*p***≤0,05) | | | | 0,3±0,2 |
| ВС ГАГ (г/л) | 0,016±0,002 | | 0,05±0,01 | 0,014±0,0021  ***U*Эмп**= 86,0  **(*p***≤0,01) | | | | 0,02±0,008\*  ***U*Эмп**= 98,0  **(*p***≤0,05) |
| Глікопротеїни (г/л) | 1,2±0,04 | | 0,81±0,3\*  ***U*Эмп**= 24,0  **(*p***≤0,01) | 1,1±0,3 | | | | 1,1±0,3 |

**Примітка**: \* – відмінності в значеннях показника хворих основної та групи порівняння з однаковим типом менопаузи достовірні за критерієм Манна-Уітні;

1 – відмінності в значенні показника хворих основної групи з природною та хірургічною менопаузою достовірні за критерієм Манна-Уитні.

При природній менопаузі виявлено достовірно більш високий вміст гідроксіпроліну в сечі хворих основної групи, ніж порівняльної. При хірургічній менопаузі таких відмінностей немає. Вміст уронових кислот у хворих всіх підгруп східний, за цим показником достовірних відмінностей не виявлено.

Вміст хондроїтинсульфатів в крові хворих основної групи при природній менопаузі достовірно **(*p***≤0,01) вищій, ніж в групі порівняння, а при хірургічній менопаузі відмінностей по цьому показнику не виявлено. Сума ГАГ має східні значення у всіх досліджуваних підгрупах.

Як при природній, так і при хірургічній менопаузі виявлено достовірні відмінності між основною та групою порівняння за показником ХЇ-6с, як маркеру враження хрящової тканини, причому в основній групі при обох типах менопаузи його значення вищі. Достовірно більш низькі значення   
ХЇ-4с/ХЇ-6с одержано при природній менопаузі в основній групі, в порівнянні з контрольною, а при хірургічній менопаузі достовірних відмінностей за цим показником не виявлено.

При хірургічній менопаузі достовірно **(*p***≤0,05) відрізняються значення ВС ГАГ між основною та контрольною групою, причому в групі порівняння значення показника є більш високі.

Вміст глікопротеїнів достовірно **(***p*≤0,01) вище в основній групі обстежених хворих з природною менопаузою за аналогією в групі порівняння , а при хірургічній менопаузі відмінностей за цим показником не виявлено.

Також нами проведено порівняння значень метаболітів сполучної тканини у хворих основної групи у залежності від виду менопаузи (табл. 3.7). Виявлено достовірно **(*p***≤0,05) нижчий рівень хондроїтинсульфатів у хворих з хірургічною менопаузою в порівнянні з жінками з природною менопаузою. Також виявлено достовірні відмінності за показниками ХЇ-4с, ХЇ-4с/ХЇ-6с та ВС ГАГ.

Узагальнюючи результати проведеної оцінки вмісту метаболітів сполучної ткані в крові і сечі обстежених пацієнток обох груп, що досліджувались, та за підгрупами, можна зробити наступні висновки:

1. У пацієнток обох досліджуваних груп має місце підвищений вміст у крові ГАГ та глікопротеінів, що відповідає загальній віковій перебудові метаболізму сполучної тканини, але у пацієнток основної групи ці показники є більш значними, що відповідає більш тяжким дистрофічним змінам.

2. Перерозподіл фракційного складу ГАГ у бік підвищення ХЇ-6с у пацієнток основної групи свідчить про наявність переважного ураження хрящової тканини. Наявність артропатії також підтверджує достовірно зменшений показник ХЇ-6с/ХЇ-4с та підвищений вміст хондроїтинсульфатів.

3. У пацієнток І підгрупи (з природним типом менопаузи) виявлені більш виражені метаболічні зміни, на відміну від пацієнток ІІ підгрупи (з хірургічною менопаузою), що свідчить про більше тривалий перебіг патології та виражені зміни у пацієнток І підгрупи.

4. У пацієнток ІІ підгрупи метаболічні показники виявилися найбільше наближені до відповідної підгрупи групи порівняння.

3.5. Результати ультразвукового дослідження внутрішніх статевих органів у обстежених хворих на клімактеричний синдром

У обстежених нами жінок як основної так і групи порівняння мала місце менопауза, що наступила за різними механізмами: природньо та в результаті хірургічного лікування, нами було обрано ультразвукове дослідження внутрішніх статевих органів як найбільше інформативний метод оцінки їх морфології та опосередковано й функціонального стану. Було проведено дослідження розподілу хворих основної та контрольною груп за результатами ультразвукового дослідження внутрішніх статевих органів. Результати розподілу наведено в табл. 3.8.

*Таблиця 3.8*

Розподіл хворих основної та контрольної груп за наявністю   
внутрішніх статевих органів, (%)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Основна група  (*n*= 40) | Група порівняння (*n*= 30) |
| Наявність матки і яєчників | 4 (10±4,7) | 3 (10±5,5) |
| Наявність яєчників за відсутності матки | 8 (20±2,0) | 0\*  χ2 = 6,8 |
| Наявність матки за відсутність яєчників | 0 | 0 |
| Пухлини матки за наявністю яєчників | 10 (25±6,8) | 13 (43±9,0) |
| Відсутність матки і яєчників | 18 (45±7,9) | 14 (47±9,1) |

**Примітка**: \* – відмінності в частоті зустрічальності ознаки між основною та групою порівняння достовірні за критерієм χ2**(p**≤0,05).

За даними, які наведено в табл. 3.8, можна відмітити, що частоти зустрічальності різних варіантів ультразвукових характеристик внутрішніх статевих органів в основні групі та групі порівняння сходні. Лише у   
8 (20±2,0) % жінок основної групи були наявні яєчники при відсутності матки, в контрольній такі хворі були відсутні. За зустрічальністю інших варіантів характеристик внутрішніх статевих органів групи достовірно не відрізняються, що дозволяє порівнювати результати досліджень. Також в групі порівняння у   
2 (7±4,7) % хворих були виявлені ретенційні утворення яєчників, а в основній групі такі фенотипи були відсутні. Результати дослідження дозволяють стверджувати, що основна та контрольна групи за анатомічними ознаками східні, що дозволяє їх порівнювати.

3.6. Результати ультразвукового та рентгенологічного дослідження суглобів у обстежених хворих на клімактеричний синдром

Методи візуальної оцінки стану суглобів займають провідне місце в діагностиці патологічних станів завдяки можливості морфологічного аналізу анатомічної будови ділянки в реальному масштабі часу. [74] Діагностичним недоліком та відносним обмеженням цих методів дослідження є статичність отриманого зображення, тобто неможливість функціональної оцінки органу, що досліджується, у даному випадку – суглобу [144]. А в свою чергу, неінвазивний характер візуальних досліджень надає можливість їх широкого застосування як для діагностики, так і для динамічного контролю [8].

Традиційна рентгенографія вже не може повністю задовольняти потреби сучасної медицини в ранній діагностиці захворювань суглобів, в першу чергу дегенеративно-дистрофічних і запальних. У більшості випадків рентгенографія дозволяє визначити ураження суглоба при залученні в патологічний процес кісткових елементів, і часто, ці зміни вже незворотні і важкі для лікування [34]. Тому в нашому дослідженні цей метод використовувався на етапі діагностики для відбору груп хворих.

Застосування УЗД в артрології відносно новий напрямок і досить перспективний. Розроблена групою авторів методика дослідження   
(L. Rubaltelly, Graaf, 1993; Hinzman J., Kupatz P., 1994 і ін.) дозволяє визначати основні ознаки патологічних процесів, що відбуваються у колінному суглобі – травматичних ушкоджень, дегенеративно-дистрофічних і запальних процесів та інших.

Перевагами УЗД суглобів є доступність, економічність, відсутність променевого навантаження на пацієнта, можливість візуалізації м’яких тканин – компонентів суглоба, що дозволяє виявити ранні ознаки уражень, які практично не визначаються при рентгенографії. Також за допомогою можливо визначення ранніх патологічних змін , що дозволяє, з одного боку, проводити діагностику даних захворювань як в початкових стадіях, так і визначати стадію процесу, з іншого – здійснювати їх диференціальну діагностику [37].

Дослідження стану суглобів хворих на клімактеричний синдром було проведено з використанням переважно ультразвукового методу. Розподіл обстежених хворих в залежності від наявності патології суглобів наведено в табл. 3.9.

*Таблиця 3.9*

Розподіл хворих в залежності від наявності патології суглобів   
за даними ультразвукового та рентгенологічного дослідження

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Дослідження | Суглоб | Основна група (*n*= 40) | Група порівняння (*n*= 30) |
| УЗД | Колінний | 7 (18±6,1) | 16 (53±9,1)\*  χ2 = 9,98 |
| Гомілковостопний | 3 (8±4,3) | 2 (7±4,7) |
| Тазостегновий | 5 (13±5,3) | 5 (17±6,9) |
| Ключичноакроміальний | 2 (5±3,4) | 0 |
| Rо | Колінний | 5 (13±5,3) | 4 (13±6,1) |
| Гомілковостопний | 2 (5±3,4) | 0 |
| Тазостегновий | 8 (20±6,3) | 2 (7±4,7) |
| Ключичноакроміальний | 0 | 0 |

**Примітка**: \* – відмінності в частоті зустрічальності враження відповідного суглобу в основній та контрольній групі достовірні за критерієм χ2**(*p***≤0,05).

За результатами, наведеними в табл. 3.9, можна відмітити, що розподіл хворих основної та групи порівняння за наявністю патології суглобів східний за виключенням достовірно **(*p***≤0,05) більшої кількості осіб з ураженням колінного суглобу в групі порівняння.

3.7. Результати дослідження структури зв’язків між показниками   
та функціональними індексами обстежених хворих на клімактеричний синдром

Для дослідження кореляційних зв’язків між показниками та функціональ-ними індексами у обстежених хворих з менопаузою було використано непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена, що зумовлено невеликим обсягом досліджуваних груп та відсутністю нормального розподілу показників.

Встановлено, що при природній менопаузі між ММІ та WOMAС існує значима кореляція (*r*= 0,85; *p*<0,05), що вказує на односпрямований характер цих змін, тобто зростання одного індексу пов’язане зі зростанням іншого. При дослідженні зв’язків між кожним з індексів та тривалістю менопаузі встановлено, що достовірні зв’язки відсутні.

При хірургічній менопаузі між ММІ і WOMAC також існує значима кореляція (*r*= 0,61; *p*<0,05), крім того є позитивна кореляція між показником WOMAC і тривалістю менопаузи (*r*= 0,44; *p*<0,05), що означає зростання показника при збільшенні часу менопаузи.

На відміну від основної групи, в групі порівняння при природній менопаузі між показниками ММІ і WOMAC зв'язку нами не виявлено, у той же час існує значимий зв'язок між ММІ і тривалістю менопаузи (*r*= 0,98; *p*<0,05).При хірургічній менопаузі не виявлено значимих кореляцій між досліджуваними показниками.

Важливим показником, який впливає на рівень змін в організмі хворих при менопаузі, є її тривалість. Тому представляє інтерес дослідження впливу тривалості менопаузи на рівень статевих гормонів хворих в підгрупах основної та групи порівняння , в залежності від типу менопаузи. Структура зв’язків між тривалістю менопаузи та рівнем статевих гормонів між підгрупах хворих на клімактеричний синдром наведена на рис. 3.1 (ТМ – тривалість менопаузи).

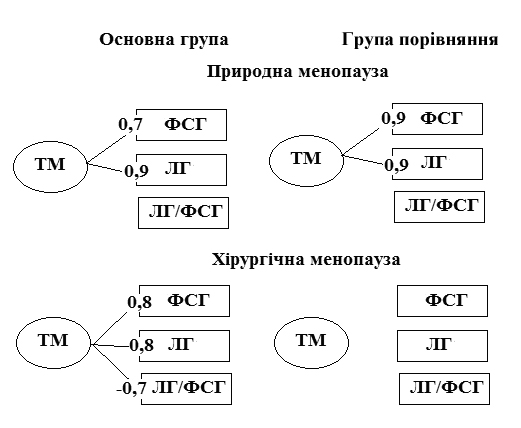
****

Рис. 3.1. Структура зв’язків між тривалістю менопаузи та рівнем статевих гормонів обстежених хворих на клімактеричний синдром

В основній групі при природній менопаузі (підгрупа І) зростання тривалості менопаузи пов’язано із зростанням вмісту ФСГ та ЛГ, що відповідає сучасним уявленням щодо віковій динаміки цих гормонів [54]. У ІІ підгрупі основної групи (хірургічній менопаузі) на тлі зростання вмісту ФСГ та ЛГ спостерігається зменшення їх співвідношення, про що свідчить негативне значення коефіцієнта кореляції. Структура зв’язків між показниками в групі порівняння при природній менопаузі східна зі структурою в основній групі. При хірургічній менопаузі в досліджуваній системі показників значимих зв’язків не виявлено, що суттєво відрізняється від структури зв’язків основної групи.

Таким чином, при природній менопаузі у хворих обох груп формується східна система гомеостазу, а в хворих з хірургічною менопаузою ці системи відрізняються, що підтверджується наявністю трьох значущих зв’язків (що свідчить про напруження у досліджуваній системі) в основній групі і відсутністю зв’язків в групі порівняння. Виявлені розбіжності можуть бути обумовлені тим фактом, що у разі природної менопаузи відповідні перебудови починаються заздалегідь, менопауза є, по суті, результатом цих перебудов. У разі хірургічної менопаузи, спочатку відбувається видалення статевих органів і зміни гормонального фону відбуваються «у відповідь». Враховуючи той факт, що жінки ІІ підгрупи основної та групи порівняння мали термін менопаузи 2,4±1,4 та 1,5±0,8 роки відповідно, ці зв’язки у пацієнток з хірургічним типом менопаузи ще не встигли сформуватися.

Оскільки процеси метаболізму в організмі пов’язані з гормональним фоном, представляє інтерес дослідження структури зв’язків між рівнем статевих гормонів та показниками метаболітів сполучної тканини у хворих на клімактеричний синдром (рис. 3.2–3.4).

Для зручності порівняння на рис. 3.2 наведено структуру зв’язків вмісту ФСГ з показниками метаболізму сполучної тканини у хворих досліджуваних груп в залежності від типу менопаузи. В підгрупі І основної групи (при природній менопаузі), зростання вмісту в крові ФСГ пов’язане зі зростанням вмісту гідроксипроліну і хондроїтинсульфатів та зниженням вмісту глікопротеїнів.

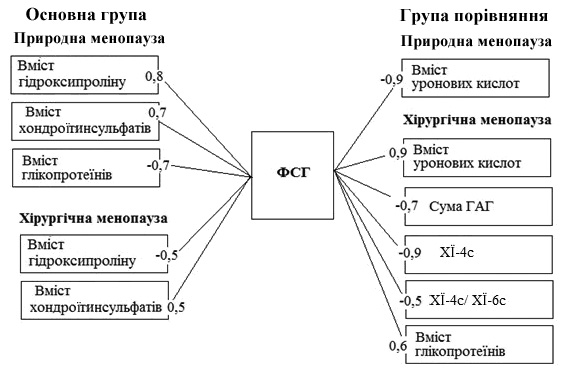


Рис. 3.2. Структура зв’язків між показниками метаболітів сполучної   
тканини та вмістом ФСГ у обстежених хворих з КС

Такі зміни можна пояснити одночасним початком вікових змін різних ланок гомеостазу. При хірургічній менопаузі взаємозв’язки показників інші: збільшення вмісту ФСГ пов’язане зі зниженням вмісту гідроксипроліну та зростанням вмісту хондроїтинсульфатів, що відповідає початку деградації колагену, при чому ураження хрящової тканини ще не виражені. Наявні відмінності в структурі зв’язків у різних підгрупах, на наш погляд, пов’язані саме з причинно-терміновими гомеостатичними змінами: у разі природної менопаузи гормональні і метаболічні зміни починаються до формування менопаузи, тому зв’язків між досліджуваними ланками багато і вони щільні. А у разі хірургічної менопаузи гормональні зміни явно передують метаболічним.

В групі порівняння при природній менопаузі зростання вмісту ФСГ пов’язане лише зі зниженням вмісту уронових кислот в сечі. При хірургічній менопаузі в цій групі виявлено шість значимих коаліцій. При зростанні вмісту ФСГ відбувається зростання вмісту уронових кислот в сечі та глікопротеїнів в крові, а також зниження суми ГАГ, ХЇ-4с та співвідношення ХЇ-4с/ХЇ-6с. Це можна пояснити наявністю у пацієнток групи порівняння клімактеричного синдрому легкого ступеню і практично відсутністю суглобового синдрому. Результати дослідження зв’язків вмісту ЛГ з показниками метаболітів сполучної тканини хворих на клімактеричний синдром (рис. 3.3) відрізняються від зв’язків вмісту ФСГ. Збільшення вмісту ЛГ в основній групі при природній менопаузі пов’язане зі зростанням вмісту уронових кислот в сечі та співвідношення ХЇ-4с/ХЇ-6с. При хірургічній менопаузі в цій групі хворих не виявлено зв’язків між досліджуваними показниками. В групі порівняння також існує зв’язок між рівнем ЛГ та вмістом уронових кислот, але він негативний, тобто зростання ЛГ відбувається на тлі зменшення вмісту уронових кислот в сечі. Окрім того виявлено позитивний зв’язок між вмістом ЛГ та гідроксипроліну.

Інша конфігурація зв’язків виявлена в групі порівняння при хірургічній менопаузі: зростання вмісту ЛГ пов’язане зі зростанням вмісту уронових кислот та зниженням суми ГАГ та співвідношення ХЇ-4с/ХЇ-6с.

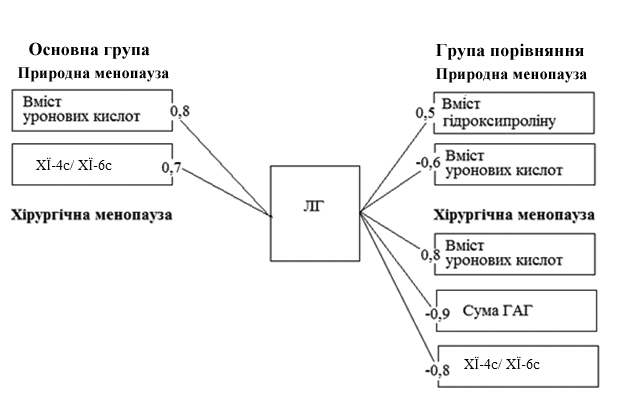


Рис. 3.3. Структура зв’язків між показниками метаболітів сполучної   
тканини та вмістом ЛГ у обстежених хворих з КС

Одержані розбіжності в структурі зв’язків між досліджуваними показниками можна пояснити передуванням змін ФСГ перед ЛГ, таким чином показники метаболізму сполучної тканини більше корелюють із рівнем ФСГ.

Окрім визначення зв’язків між вмістом гормонів ФСГ і ЛГ та показниками метаболітів сполучної тканини було проведено дослідження зв’язків співвідношення ЛГ/ФСГ та показниками метаболітів (рис. 3.4). При природній менопаузі зростання ЛГ/ФСГ пов’язане зі зниженням ХЇ-6с та вмісту хондроітінсульфатів, а також зі зростанням вмісту глікопротеїнів. При хірургічній менопаузі співвідношення створює позитивний зв’язок тільки зі вмістом гідроксипроліну.

В групі порівняння хворих при природній менопаузі співвідношення ЛГ/ФСГ створює позитивний зв’язок із вмістом гідроксипроліну, а вміст уронових кислот в сечі знижується при зростанні значення співвідношення ЛГ/ФСГ. В цій групі при хірургічній менопаузі зростання значення співвідношення ЛГ/ФСГ здійснюється на тлі зниження вмісту гідроксипроліну, суми ГАГ та ХЇ-6с.

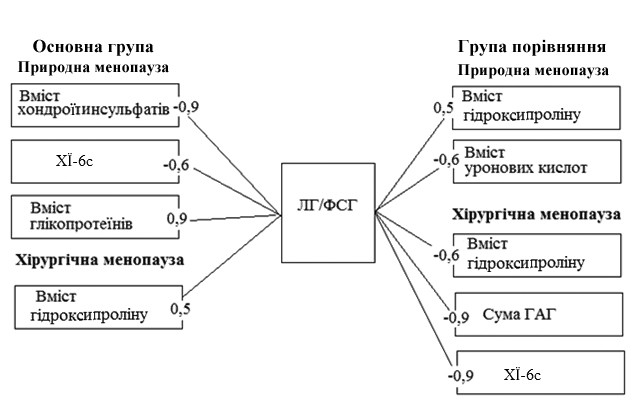


Рис. 3.4. Структура зв’язків між показниками метаболітів сполучної тканини   
та значенням ЛГ/ФСГ у обстежених хворих з КС

Таким чином одержані результати дозволили встановити наявність відмінностей структури зв’язків між основною групою та групою порівняння в підгрупах з природною та хірургічною менопаузою. Окрім того виявлено наявність відмінностей в структурі зв’язків між показниками при природній та хірургічній менопаузі в кожній з досліджених груп.

Ми використали опитувач WOMAC, який дозволяє розрахувати відповідний індекс, що визначає ступень тяжкості артропатичного синдрому у хворих на клімактеричний синдром. Одержані за допомогою опитувача WOMAC результати відображують суб’єктивну оцінку хворою свого стану. З іншого боку процеси метаболізму сполучної тканини при КС можуть бути оцінені об’єктивно, шляхом визначення відповідних показників. Нами було проведено дослідження структури зв’язків індексу WOMAC з показниками метаболізму сполучної тканини в основній та групі порівняння при різних типах менопаузи (рис. 3.5).

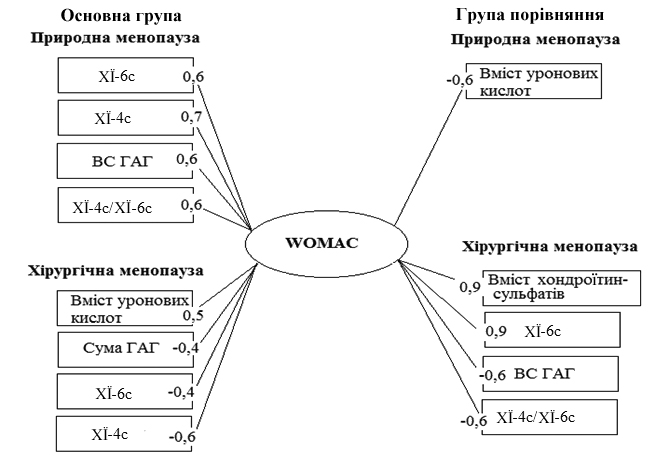


Рис. 3.5. Структура зв’язків між показниками метаболізму сполучної тканини   
та значенням індексу WOMAC у обстежених хворих з КС з АП

Можна відмітити, що в основній групі при обох типах менопаузи виявлено по чотири значимих кореляції. При природній менопаузі збільшення індексу WOMAC пов’язане зі зростанням наступних показників метаболізму сполучної тканини: ХЇ-4с, ХЇ-6с, ВС ГАГ та співвідношення ХЇ-4с/ХЇ-6с. При хірургічній менопаузі індекс WOMAC також корелює з показниками, але склад їх відрізняється від попереднього. Зі збільшенням індексу WOMAC збільшується вміст уронових кислот в сечі хворих, а значення показників суми ГАГ, ХЇ-4с та ХЇ-6с – зменшуються. Різний склад показників, що корелюють та напрямки їх змінення при різних типах менопаузи можуть бути пов’язані з різними стадіями деградації сполучної тканини, тобто клінічні прояви у вигляді суб’єктивних скарг мають місце вже при початкових стадіях деградації сполучної тканини (зокрема, колагену та хрящової тканини).

В групі порівняння при природній менопаузі індекс WOMAC створює лише один негативний зв’язок зі вмістом уронових кислот, що свідчить про зростання значення індексу при зменшенні вмісту цих кислот у сечі хворих.

При хірургічній менопаузі в групі порівняння виявлено позитивні зв’язки індексу WOMAC зі вмістом хондроїтинсульфатів та ХЇ-6с, та негативні з ВС ГАГ та співвідношенням ХЇ-4с/ХЇ-6с.

Одержані результати дозволяють зробити висновок, що за результатами наших досліджень, тяжкість суб’єктивних клінічних показників (WOMAC) корелює з процесами деградації сполучної тканини, що лабораторно визначаються у сироватці крові та екскретуються з сечею.

Вивчення значень ММІ дозволяє клінічно оцінити ступень тяжкості перебігу клімактеричного синдрому. З іншого боку, враховуючи встановлену одно направленість змін статевих гормонів та метаболітів сполучної тканини, можна зауважити, що клімактеричний синдром має об’єктивні прояви у вигляді зміни значень та структури зв’язків між показниками метаболічних процесів сполучної тканини. На рис. 3.6 наведено структуру зв’язків ММІ та досліджуваних показників метаболізму сполучної тканини.

Із даних рис. 3.6 виходить, що у І підгрупі (при природній менопаузі) в основній групі ММІ створює чотири позитивні з показниками вмісту хондроїтинсульфатів та ХЇ-4с, ВС ГАГ, ХЇ-4с/ХЇ-6с, тобто зростання значень індексу односпрямоване зі змінами цих показників. Таким чином, чим виразніша клінічна картина клімактеричного синдрому, тим більш глибокі відбуваються деструктивні процеси у сполучній тканині.

У ІІ підгрупі (при хірургічній менопаузі) напрям зв’язків ММІ та показників метаболізму сполучної тканини інший. ММІ односпрямоване змінюється зі вмістом в сечі хворих уронових кислот та різноспрямоване з показниками ХЇ-4с, ХЇ-4с/ХЇ-6с та вмістом глікопротеїнів. Таким чином, у хворих цієї підгрупи менопаузальні симптоми передують метаболічним змінам сполучної тканини, що підтверджується результатами кореляційного аналізу рівнів статевих гормонів та метаболітів сполучної тканини у цій підгрупі.

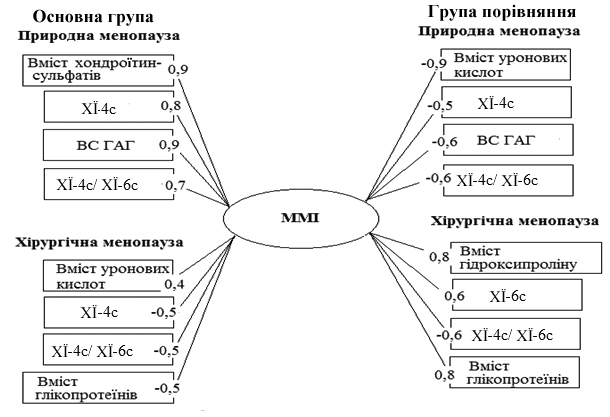


Рис. 3.6. Структура зв’язків між показниками метаболізму сполучної тканини   
та значенням ММІ у обстежених хворих з КС з АП

У хворих І підгрупи групи порівняння при природній менопаузі ММІ зростає при зменшенні вмісту уронових кислот в сечі та показників ХЇ-4с,   
ХЇ-4с/ХЇ-6с та ВС ГАГ і відповідає отриманим результатам у І підгрупі основної групи. При хірургічній менопаузі (ІІ підгрупі) у хворих групи порівняння виявлено позитивні зв’язки ММІ з вмістом гідроксипроліну та глікопротеїнів, а також з ХЇ-6с, що вказує на збільшення ММІ при їх зростанні. Співвідношення ХЇ-4с/ХЇ-6с має негативний зв’язок з ММІ, тобто при його зростанні значення індексу зменшується. Ці відмінності від відповідної підгрупи основної групи можна пояснити ступенем тяжкості клімактеричного синдрому (легкий у групі порівняння та помірний у основній) та впливом саме гормонального фактора на метаболізм сполучної тканини.

На підставі одержаних в цьому розділі результатів можна зробити наступні висновки:

1. На підставі проведеного аналізу відхилення середньоарифметичних значень показників від групи порівняння та проведеного кореляційного аналізу виявлено, що у пацієнток основної групи має місце достовірне відхилення менопаузальних, артропатичних, гормональних та метаболічних параметрів, з провідним відхіленнями у гормональних та метаболічних показниках.

2. Серед клінічних показників у пацієнток основної групи передують ендокринно-метаболічні складові ММІ. У пацієнток І підгрупи основної групи між ММІ та WOMAC існує значима кореляція (*r*= 0,85; *p*<0,05), що вказує на їх односпрямований характер, тобто зростання одного індексу пов’язане зі зростанням іншого.

3. Серед гормональних показників встановлено достовірне зростання рівнів ФСГ у пацієнток основної групи. При порівнянні середніх значень ЛГ/ФСГ встановлено, що найбільше значення показника спостерігається при хірургічній менопаузі в основній групі, причому ніжній квартіль в усіх підгрупах, окрім цієї, практично однаковий, а верхні східні при обох типах менопаузи в основній групі та групі порівняння.

4. У пацієнток обох досліджуваних груп має місце підвищений вміст у крові ГАГ та глікопротеінів, що відповідає загальній віковій перебудові метаболізму сполучної тканини, але у пацієнток основної групи ці показники є більш вираженими, що відповідає більш тяжким дистрофічним змінам.

5. Перерозподіл фракційного складу ГАГ у бік підвищення ХЇ-6с у пацієнток основної групи свідчить про наявність переважного ураження хрящової тканини. Наявність артропатії також підтверджує достовірно зменшений показник ХЇ-6с/ХЇ-4с та підвищений вміст хондроїтинсульфатів.

6. У пацієнток І підгрупи (з природним типом менопаузи) виявлені більш виражені зміни метаболітів сполучної тканини, на відміну від пацієнток ІІ підгрупи, що свідчить про більше тривалий перебіг патології, що вивчається, у пацієнток І підгрупи. У пацієнток ІІ підгрупи метаболічні показники виявилися найбільше наближені до відповідної підгрупи групи порівняння.

7. Аналіз кореляційної структури зв’язків між клінічними, гормональними та метаболічними показниками свідчать про формування у пацієнток основної групи нової, відмінної від групи порівняння, системи гомеостазу.

**РОЗДІЛ IV. Результати лікування клімактеричного синдрому у обстежених жінок з провідним артропатичним симптомом**

Лікування клімактеричних розладів у жінок залишається на сьогодні досить складною проблемою, не зважаючи на певні успіхи у цьому напрямку та появу сучасних лікувальних заходів, досить багато залишається невирішених питань. Метою даного розділу є оцінка ефективності лікування клімактеричного синдрому з артропатією за оригінальною методикою, шляхом дослідження змін в організмі жінок, що відбулися після проведення лікування та аналізу структури зв’язків між досліджуваними показниками. Для досягнення цієї мети було проведено вивчення комплексу менопаузально-артропатично-гомонально-метаболічно-інструментальних показників у 40 хворих основної групи (з них: 14 хворих з природною менопаузою та 26 хворих з хірургічною менопаузою) після лікування та   
30 пацієнтів групи порівняння (з яких: 16 пацієнтів з природною менопаузою та 14 пацієнтів з хірургічною).

Виходячи із сучасних рекомендацій щодо лікування клімактеричного синдрому нами було обрано наступну стратегію. За індивідуальними показниками з метою корекції клімактеричних розладів у поєднанні з симтомами артропатії призначались:

– препарати ЗГТ, які отримали 26 (65 %) пацієнток, з них у якості монотерапії 8 пацієнтів (20 %);

– фітоестогени, які отримали 14 пацієнток (35 %);

– хондропротекторний комплекс у комбінації з ЗГТ або фітоестрогенами отримали 32 пацієнтки (80 %), у якості монотерапії хондропротекторний комплекс не застосовувався.

Показами до призначення ЗГТ у вигляді перорального засобу, що містить 1 мг естрадіолу або 1 мг естрадіола та 10 мг дігідрогестрону,був клімактеричний синдром,обумовлений природною менопаузою або менопаузою, що наступила внаслідок оперативного втручання, який було оцінено у пацієнток основної групи за ММІ у 18,6±7,7 балів. Препарат вживали по 1 таблетці 1 раз/добу (з інтервалом приблизно у 24 години), безперервно протягом 6 місяців. Враховуючи, що у пацієнток групи порівняння тривалість менопауза була більше ніж 1 рік, обмежень у початку лікування не було. У перші 14 діб від початку лікування пацієнтки щоденно отримували по одній білій таблетці (маркірована цифрою «1» з вмістом 1 мг естрадіолу) з 15 доби жінки щоденно вживали по одній сірій таблетці (що маркірована цифрою «2» із вмістом 1 мг естрадіола та 10 мг дігідрогестрону). З 29 доби цикл прийому повторювався протягом 6 місяців. Побічних ефектів під час курсу лікування встановлено не було. Усі пацієнтки основної та порівняльної груп були комплексно обстежені, у них було виключено злоякісні утворення молочної залози та статевих органів. Уточнений соматичний статус. Препарат ЗГТ не призначався пацієнтам основної групи, у яких діагностовано цукровий діабет, ожиріння ІІІ ступеню, гіпертонічна хвороба ІІ стадії, 2 ступеню.

Пацієнти, у яких було виявлено протипоказання до призначення ЗГТ та пацієнти, що від призначення гормональної терапії відмовились (загалом 14 пацієнток, 35 %), призначались фітоестрогенний комплекс у вигляді таблеток, що містять сухий екстракт кореневища циміцифуги (Cimicifuga racemosa) 20 мг і циміцифуги кореневищ екстракту нативного 2,8 мг. Допоміжні речовини: лактози моногідрат, кальцію гідрофосфату дигідрат, крохмаль картопляний, магнію стеарат, тальк, титану діоксид, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), макрогол, еудрагіт RL 30D (амонію метакрилат сополімер 1: 2: 0.2 і сорбінова кислота). Екстрагент - етанол 58 об.%. Кратність прийому була 1 таблетка двічі на добу, ковтаючи цілу, запиваючи невеликою кількість рідини протягом 6 місяців. Також, за власним вибором 3 пацієнтки, цей препарат отримували у вигляді крапель, які містять на 100 мл рідкий екстракт кореневища циміцифуги 12 г (що відповідає висушеного лікарської рослинної сировини 2,4 г). Допоміжні речовини: масло м’яти, етанол 35–40 об. %, натрію сахаріндігідрат, вода очищена. Кратність прийому складала 30 крапель двічі на добу протягом 6 місяців. Побічних ефектів на протязі курсу лікування встановлено не було.

З метою корекції метаболізму сполучної тканини пацієнткам основної групи на тлі застосування ЗГТ або фітоестрогену хондропротекторний комплекс, одна капсула якого містить 500 мг D-глюкозаміну гідрохлориду та 400 мг натрію хондроїтину сульфату; допоміжні речовини: желатин, кислота стеаринова, магнію стеарат, марганцю сульфат моногідрат. Натрію хондроїтину сульфат – високомолекулярний полісахарид, який бере участь в побудові хрящової тканини. Знижує активність ферментів, які руйнують суглобовий хрящ, і стимулює регенерацію останнього. Глюкозамину сульфат має хондропротекторні властивості, знижує дефіцит ГАГ в організмі, бере участь в синтезі протеогліканів і гіалуронової кислоти. Маючи тропність до хрящової тканини, глюкозамін ініціює процес фіксації сірки при синтезі хондроїтин сірчаної кислоти. Глюкозамина сульфат селективно діє на суглобовий хрящ і є специфічним субстратом та стимулятором синтезу гіалуронової кислоти та протеогліканів, пригнічує утворення супероксидних радикалів та ферментів, що викликають пошкодження хрящової тканини (колагенази та фосфоліпази); попереджає порушення біосинтезу глікозаміногліканів. Препарат у вигляді капсул призначався по 1 капсулі 3 рази/добу протягом 6 місяців. Протипоказанням до його застосування є індивідуальна непереносимість. Серед обстежених жінок протипоказань до призначення цього препарату у пацієнтів основної групи встановлено не було. 8 пацієнтів основної групи (20 %) цей препарат не отримували, бо мали, незважаючи на наявність клімактеричного синдрому, оцінку за WOMAC нижчу за 10 балів**.** Побічних ефектів на протягом курсу лікування встановлено не було. У якості монотерапії цей хондропротекторний препарат не використовувався, зважаючи на результати багатоцентрових досліджень [98, 103, 107], що не довели ефективності монотерапії хондропротекторами у разі лікування остеоартриту різної етіології.

Дослідження клініко-анамнестичних, гормональних, метаболічних та інструментальних показників проведено на старті лікування та через   
6 місяців.

**4.1. Оцінка менопаузальних та артропатичних показників   
у хворих з клімактеричним синдромом в динаміці лікування**

Ефективність запропонованого нами комплексу лікування жінок з клімактеричним синдромом з проявами артропатії (КС з АП) оцінювались нами за різними параметрами як клінічних, так і за допомогою лабораторних методів.

Так,для кількісної оцінки у хворих було використано опитувальники, як для визначення ступеня менопаузального синдрому (ММІ) так і остеоартрозу за шкалою WOMAC. Середні значення показників, що характеризують анамнестичні, менопаузальні та артропатичні ознаки хворих основної групи до та після лікування (на протязі 6 місяців), а також показники хворих групи порівняння наведено у табл. 4.1.

*Таблиця 4.1*

**Середні значення менопаузальних та артропатичних показників   
у обстежених хворих до та після лікування**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна група  до лікування (*n*= 40) | Основна група після лікування (*n*= 40) | Група  порівняння  (*n*= 30) |
| Нейровегетативні | 8,3±3,9 | 5,5±3,3\* | 6,0±3,5\*\* |
| Ендокринно-метаболічні | 4,4±1,8 | 3,6±1,8\* | 2,7±1,1\*\* |
| Психоемоційні | 6,0±2,8 | 2,7±1,1\* | 5,3±1,21 |
| ММІ | 18,6±7,7 | 11,9±6,0\* | 14,1 ±4,8 |
| WOMAC | 31,1±17,5 | 21,6±13,6\* | 10,6±6,8\*\*1 |

**Примітка:** \* – відмінності в середніх значеннях показника до та після лікування хворих основної групи достовірні за критерієм Вілкоксона **(*p***≤0,05); \*\* – відмінності в середніх значеннях показника хворих до лікування та хворих групи порівняння достовірні за критерієм Манна-Уитні **(*p***≤0,05); 1 – відмінності в середніх значеннях показника хворих основної групи після лікування та хворих групи порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні.

В результаті проведеного статистичного аналізу даних встановлено наявність достовірних **(*p***≤0,05)відмінностей за критерієм Вілкоксона по усіх досліджених показниках (нейровегетативних, ендокринно-метаболічних, психоемоційних та їх суми – ММІ), що характеризують виразність менопаузального синдрому до та після лікування. Показано, що всі досліджені показники в результаті лікування достовірно знижувались. Так, показник ММІ знизився в порівнянні з вихідним станом на 36 %. Показник ступеня артропатії за шкалою WOMAC в результаті лікування також достовірно **(*p***≤0,05)знизився на 31 % в порівнянні з вихідним станом, що вказує на успішність проведено лікування за розробленою схемою. При порівнянні досліджених показників після лікування хворих основної групи з аналогічними показниками хворих групи порівняння, встановлена наявність достовірних **(*p***≤0,05) відмінностей в психоемоційному стані та WOMAC, причому значення порушень психоемоційного стану пацієнток основної групи достовірно нижчий (на 49 %), ніж порівняльної, а WOMAC – вище (на 51 %), що може бути зумовлено наявністю залишкових симптомів артропатії в хворих основної групи, що мають психосоматичну етіологію. Відсутність достовірних відмінностей між показниками основної групи після лікування та групи порівняння за більшістю менопаузальних показників свідчить, на наш погляд, про успішність проведеної терапії клімактеричного синдрому.

Оскільки визначення середніх значень сумарних показників стану хворих було проведено без урахування типу настання менопаузи (табл. 4.1), для одержання більш детальної інформації було проведено розрахунок та порівняння досліджуваних показників окремо у підгрупах як з природною так і с хірургічною менопаузою (табл. 4.2). Порівняння проводилося між показниками підгруп основної групи до та після лікування, а також між відповідними показниками за підгрупами у основній та порівняльній групах. В результаті статистичної обробки даних основної групи встановлено наявність достовірних **(*p*≤**0,01) відмінностей між всіма досліджуваними показниками до та після лікування при обох типах менопаузи. У всіх випадках спостерігалося зниження значень показників після лікування, що підтверджує його ефективність. Встановлено, що ММІ при природній менопаузі після лікування достовірно знизився в порівнянні з вихідним станом на 30 %, WOMAC – на 17 %. При хірургічній менопаузі ММІ знизився на 37 %, WOMAC – на 36 %. Окрім того, можна відмітити більш низькі значення практично усіх досліджуваних показників при хірургічній менопаузі в порівнянні зі значеннями в основній групі,що може бути пов’язане з різними механізмами формування патологічних станів.

*Таблиця 4.2*

Середні значення менопаузальних та артропатичних показників   
у обстежених хворих у залежності від типу менопаузи до та після лікування

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа  за типом менопаузи | Показник | Основна група до лікування | Основна група після лікування | Група порівняння |
| І підгрупа (природна менопауза) | НВ | 10,6±3,0 | 6,7±1,5\*\* | 5,3±3,3\* |
| ЕМ | 4,9±1,9 | 4,1±1,4\*\* | 2,5±0,8\*3 |
| ПЕ | 6,8±3,0 | 3,7±2,7\*\* | 5,4±0,9 |
| ММІ | 20,8±7,8 | 14,5±4,6\*\* | 13,3±4,0\* |
| WOMAC | 38,4±19,4 | 31,9±12,9\*\* | 12,4±2,8\*3 |
| ІІ підгрупа  (хірургічна  менопауза) | НВ | 4,0±1,81 | 4,9±3,8\*\* | 6,7±3,8 |
| ЕМ | 7,0±3,8 | 3,4±2,0\*\* | 3,0±1,4\* |
| ПЕ | 5,5±2,6 | 2,1±1,7\*\* | 5,2±1,43 |
| ММІ | 16,5±7,3 | 10,4±6,3\*\*2 | 14,9±5,73 |
| WOMAC | 25,1±14,61 | 16,0±10,5\*\*2 | 8,6± 6,5\*1,3 |

**Примітка**: \* – відмінності в середніх значеннях показників до лікування між основною та групою порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні**(*p*≤**0,01); \*\* – відмінності в середніх значеннях показників основної групи до та після лікування достовірні за критерієм Вілкоксона (***p*≤**0,05); 1 – відмінності в середніх значеннях показників при природній та хірургічній менопаузі до лікування достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01). 2 – відмінності в середніх значеннях показників при природній та хірургічній менопаузі після лікування достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01). 3 – відмінності в середніх значеннях показників при менопаузі між основною групою після лікування та групою порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01).

При природній менопаузі порівняння показників хворих основної групи після лікування з показниками хворих групи порівняння виявило наявність достовірних **(*p*≤**0,01) відмінностей між ендокринно-метаболічними проявами(після лікування ендокринно-метаболічні прояви на 39 % віщі в основній групі, ніж в групі порівняння) та WOMAC (в основній групі показник після лікування на 61 % вищій, ніж в порівнювальній), що може бути пов’язане з необхідністю для корекції цих порушень застосування лікування понад 6 місяців. Також можна відмітити більш низькі значення усіх показників в групі порівняння аналогічно з відповідними показниками хворих основної групи після лікування, що свідчить про те, що протягом 6 місяців стан пацієнток загалом покращувався, але ще не сягав показників групи порівняння, які були означені нами як еталон результатів лікування.

При хірургічній менопаузі при порівнянні показників пацієнток основної групи після лікування з показниками групи порівняння встановлена наявність достовірних **(*p*≤**0,01)відмінностей в значеннях психоемоційних показників, ММІ та WOMAC. Показник психоемоційного статусу у хворих основної групи становив більше ніж вдвічі менший за показник групи порівняння, що свідчить про кращий психоемоційний стан жінок основної групи після лікування та зменшення проявів клімактеричного синдрому. Також значення ММІ після лікування виявилися достовірно меншими (на 30 %), ніж в групі порівняння, що вказує на зниження проявів клімактеричного синдрому не тільки в порівнянні з вихідним станом, але і в групі порівняння.

При оцінці між собою показників у жінок основної групи після лікування при природній та хірургічній менопаузі виявлені достовірні відмінності в середніх значеннях ММІ та WOMAC. При хірургічній менопаузі ММІ нижчій на 29 % в порівнянні з його значенням при природній менопаузі. Показник WOMAC після лікування в основній групі з хірургічною менопаузою становив на 50 % нижчий рівень, ніж при природній. Значення ММІ при природній менопаузі між основною групою після лікування та групою порівняння відрізняються мало, а при хірургічній менопаузі – розбіжності були достовірні. Зменшеними були значення WOMAC при природній менопаузі в групі порівняння в 2,6 разів, ніж в основній після лікування. При хірургічній менопаузі це співвідношення практично зберігається, хоча абсолютні значення показників були практично вдвічі менші. Наочно результати лікування за клінічними показниками наведені на рис. 4.1.

Рис. 4.1. Показники ММІ та WOMAC у динаміці лікування

Таким чином, артропатичний синдром більше виражений у пацієнток з природною менопаузою, що підтверджується не тільки показниками жінок основної групи до лікування, але й їх результатами після лікування.

4.2. Оцінка динаміки показників гормонального статусу обстежених хворих основної групи в результаті лікування

Не викликає сумнівів той факт, що клінічні ознаки клімактеричного синдрому знаходяться в прямій залежності від гормонального профілю жінки. При порівнянні середніх значень вмісту статевих гормонів у крові пацієнток (табл. 4.3) нами виявлені достовірні відмінності між показниками у жінок основної групи до та після лікування та в групі порівняння. Так, після лікування в основній групі показники вмісту статевих гормонів в крові та їх співвідношення достовірно **(*p*≤**0,05) нижчі, ніж до лікування, що свідчить про ефективність замісної терапії Як було нами показано в третьому розділі, рівень ФСГ є достовірно (***p***≤0,05) нижчим в основній групі до лікування, а співвідношення ЛГ/ФСГ – в порівнювальній **(*p***≤0,01). Не встановлено достовірних відмінностей між групами до лікування за вмістом ЛГ.

При порівнянні вмісту статевих гормонів в крові пацієнток основної групи після лікування та жінок групи порівняння встановлено, що вміст ФСГ в крові пацієнток групи порівняння достовірно **(*p*≤**0,01) більший (на 38 %), ніж в пацієнток основної групи. Аналогічно, достовірно більший вміст ЛГ (на 21 %) в порівнянні з основною групою після лікування визначено також в групі порівняння.

*Таблиця 4.3*

Середні значення вмісту статевих гормонів в крові обстежених   
пацієнток в динаміці лікування

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Основна група до лікування (*n* = 40) | Основна група після лікування (*n*= 40) | Група порівняння (*n*= 30) |
| ФСГ, мОд/л | 70,8±7,4 | 43,8±21,7\*\* | 58,4±33,3\*1 |
| ЛГ, мОд/л | 21,4±8,3 | 15,7±7,1\*\* | 20,1±2,71 |
| ЛГ/ФСГ | 0,43±0,14 | 0,39±0,1\*\* | 0,28±0,02\*1 |

**Примітки:** \* – відмінності середніх значень показника пацієнтів основної групи до лікування та групи порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01);   
\*\* – відмінності середніх значень показника пацієнтів основної групи до та після лікування достовірні за критерієм Вілкоксона **(*p*≤**0,05); 1 – відмінності середніх значень показника основної групи після лікування та групи порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01).

Співвідношення ЛГ/ФСГ спостерігалося достовірно більше в основній групі після лікування. Одержані результати свідчать про позитивний ефект проведеного лікування. Наочно показники статевих гормонів в динаміці лікування наведені на рис. 4.2

ЛГ, мОд/мл

ФСГ, мОд/мл

Рис. 4.2. Рівні статевих гормонів в динаміці лікування у обстежених   
жінок з КС з АП

Оскільки в групах присутні підгрупи, що відрізняються різним типом менопаузи (природня, хірургічна), нами було проведено порівняння середніх значень вмісту статевих гормонів з урахуванням саме цього фактору (табл. 4.4).

*Таблиця 4.4*

Середні значення вмісту статевих гормоніву крові обстежених   
пацієнток в залежності від типу менопаузи в динаміці лікування

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа | Група | Значення показників | | |
| ФСГ (мОд/л) | ЛГ (мОд/л) | ЛГ/ФСГ |
| І підгрупа  (природня  меноауза) | Основна до лікування (*n*= 14) | 59,2±27,6 | 19,6±7,7 | 0,38±0,15 |
| Основна після лікування (*n*= 14) | 41,7±19,12 | 12,4±3,52 | 0,34±0,132 |
| Порівняння (*n*= 16) | 71,0±6,41 | 20,9±1,81 | 0,29±0,013\* |
| ІІ підгрупа  (хірургічна  менопауза) | Основна до лікування (*n*= 26) | 58,0±36,5 | 22,4±8,5 | 0,45±0,13\*\* |
| Основна після лікування (*n*= 26) | 45,0±23,32 | 17,4±7,9\*\*2 | 0,41±0,082 |
| Порівняння (*n*= 14) | 70,5±8,7 | 19,2±3,2 | 0,27±0,018\* |

**Примітки**: \* – відмінності в середніх значеннях відповідних показників між основною групою до лікування та контрольною групою достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01); \*\* – відмінності в середніх значеннях показників пацієнтів основної групи при природній та хірургічній менопаузі до лікування достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01); 1 – відмінності в середніх значеннях показників пацієнтів основної групи після лікування та групи порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01);   
2 – відмінності в середніх значеннях показників пацієнток основної групи з відповідним типом менопаузи до та після лікування достовірні за критерієм Вілкоксона **(*p*≤**0,05);  
3 – відмінності в середніх значеннях показників пацієнтів з природною та хірургічною менопаузою основної групи після лікування достовірні за критерієм Вілкоксона **(*p*≤**0,05).

Так у жінок основної групи з природною менопаузою порівняння початкового та кінцевого вмісту статевих гормонів показало наявність достовірних **(*p*≤**0,05)відмінностей по всіх позиціях. Всі показники після лікування достовірно знижувались, ніж до нього, що свідчить про ефективність замісної терапії. При порівнянні показників хворих основної групи після лікування з показниками групи порівняння встановлено наявність достовірних **(*p*≤**0,01)відмінностей у вмісті ФСГ та ЛГ, причому в групі порівняння значення показників достовірно більші (вміст ФСГ та ЛГ в групі порівняння більший ніж в основній після лікування на 41 %).

Проведене нами порівняння початкового та кінцевого вмісту статевих гормонів при хірургічній менопаузі показало наявність достовірних **(*p*≤**0,05)відмінностей по всіх позиціях. Так всі показники у пацієнток цієї підгрупи після лікування достовірно нижчі, ніж до нього. При порівнянні показників після лікування між пацієнтками з хірургічною та природною менопаузою, нами встановлені достовірні відмінності тільки за показником вмісту ЛГ, який на 29 % більший у жінок з хірургічною менопаузою.

Аналізуючи значення показників, наведених в табл. 4.4, можна відмітити, що найбільші значення ФСГ спостерігаються в групі порівняння при обох видах менопаузи, найменші значення – при природній менопаузі після лікування. Найменше значення ЛГ спостерігається після лікування при природній менопаузі, а найменші значення співвідношення ЛГ/ФСГ спостерігаються в контрольній групі при обох видах менопаузи.

Значний розкид середніх значень досліджуваних показників може зумовити відсутність достовірних відмінностей між ними за рядом позицій. Це змусило нас використати розрахунок медіани (Ме), квартілів (25 %, 75 %) та міжквартільний розмах вмісту гормонів в досліджуваних групах (табл. 4.5). В таблиці позначення основної групи скорочене до ОГ, порівняльної – до КГ.

*Таблиця 4.5*

Середні тенденції вмісту статевих гормонів в кровіобстежених   
хворих з КС з АП в динаміці лікування

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Підгрупи за типом менопаузи | | | | | |
| І підгрупа (природня) | | | ІІ підгрупа (хірургічна) | | |
| ОГ до | ОГ після | КГ | ОГ до | ОГ після | КГ |
| Ме ФСГ (мОд/л) | 62,0 | 40,3 | 70,6 | 38,6 | 33,6 | 70,0 |
| 25 % | 41,9 | 27,3 | 66,9 | 32 | 26,8 | 64,4 |
| 75 % | 74 | 51,8 | 74,2 | 81 | 54 | 78 |
| Міжкварт. розмах | 32 | 24,6 | 7,3 | 49 | 27,2 | 13,6 |
| Ме ЛГ (мОд/л) | 21,9 | 11,8 | 20,1 | 19,1 | 13,2 | 18,0 |
| 25 % | 9,4 | 9,1 | 19,4 | 16,0 | 12,0 | 16,0 |
|  | | | | | | |
| *Закінчення табл. 4.5* | | | | | | |
| 75 % | 22,3 | 13,1 | 22,6 | 28,1 | 21,4 | 21,0 |
| Міжкварт. розмах | 12,9 | 4,0 | 3,2 | 12,2 | 9,4 | 5,0 |
| Ме ЛГ/ ФСГ | 0,35 | 0,29 | 0,29 | 0,50 | 0,40 | 0,27 |
| 25 % | 0,30 | 0,26 | 0,29 | 0,35 | 0,37 | 0,26 |
| 75 % | 0,52 | 0,42 | 0,30 | 0,55 | 0,49 | 0,28 |
| Міжкварт. розмах | 0,21 | 0,16 | 0,01 | 0,20 | 0,12 | 0,02 |

Аналіз показників (табл. 4.5) показав, що Ме ФСГ при природній менопаузі до та після лікування відрізняються на 35 %, а при хірургічній тільки на 13 %, що вказує на більший вплив лікування на вміст ФСГ. Міжквартільний розмах до лікування більший при хірургічній менопаузі, а після – він розрізняється мало, що може свідчити про досягнення однакового позитивного ефекту.

В групі порівняння при обох видах менопаузи Ме ФСГ практично співпадають, а при хірургічній спостерігається тільки більший розкид показників, про що свідчить більший міжквартільний розмах, хоча в обох випадках він менший за ті, що спостерігаються в основній групі. Зміни   
МеЛГ при обох видах менопаузи східні та більш виражені при природній менопаузі. Міжквартільний розмах більший при хірургічній менопаузі після лікування в порівнянні з природною менопаузою. Можна стверджувати що ЛГ при обох видах менопаузи змінюється менше, ніж ФСГ, що вказує на меншу лабільність ЛГ. При порівнянні значень МеЛГ/ ФСГ встановлено, що найбільше значення показника спостерігається при хірургічній менопаузі в основній групі, як до, так і після лікування. На нашу думку, відмінності в гормональному статусі між групами з природною та хірургічною менопаузами зумовлені різною природою досліджуваних станів.

4.3. Особливості метаболізму сполучної тканини у обстежених хворих в динаміці лікування

В процесі лікування проявів клімактеричного синдрому з провідним артропатичним симптомом ми намагались корегувати метаболізм сполучної тканини, як основної тканини суглобів. Середні значення показників метаболізму сполучної тканини хворих основної групи до та після лікування та хворих групи порівняння наведено у табл. 4.6.

*Таблиця 4.6*

Середні значення метаболітів сполучної тканини в динаміці лікування

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Основна група до лікування (*n*= 40) | Основна группа після лікування (*n*= 40) | Група порівняння (*n*= 30) |
| Вміст гідроксіпроліну (сеча) | 38,1±8,7 | 38,5±8,2 | 33,1±8,3\*2 |
| Вміст уронових кислот (сеча) | 3,3±1,0 | 3,9±1,71 | 3,3±1,02 |
| Вміст хондроїтин-сульфатів | 0,2±0,05 | 0,19±0,081 | 0,14±0,08\* |
| Сума ГАГ | 0,15±0,1 | 0,12±0,0081 | 0,13±0,07 |
| ХЇ-6с | 0,11±0,1 | 0,07±0,0071 | 0,07±0,01\* |
| ХЇ-4с | 0,02±0,003 | 0,03±0,0031 | 0,02±0,0062 |
| ХЇ-4с/ХЇ-6с | 0,22±0,06 | 0,02±0,0041 | 0,37±0,2\*2 |
| ВС ГАГ | 0,014±0,003 | 0,02±0,041 | 0,04±0,01\* |
| Вміст глікопротеїнів | 1,1±0,3 | 0,81±0,21 | 0,9±0,3\*2 |

**Примітки:** \* – відмінності в середніх значеннях показника між основною групою до лікування та групою порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01);   
1 – відмінності в середніх значеннях показника основної групи до та після лікування достовірні за критерієм Вілкоксона **(*p*≤**0,05); 2 –відмінності в середніх значеннях показника між основною групою після лікування та групою порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01).

В основній групі вміст гідроксіпроліну в сечі хворих до та після лікування статистично не відрізняється, але виявлено достовірні **(*p*≤**0,01)відмінності в середніх значеннях до та після лікування показника з контрольною групою. Вміст гідроксіпроліну в сечі хворих основної групи перевищує його в контрольній в середньому на 14 %.

Вміст уронових кислот в сечі достовірно **(*p*≤**0,05) вищій у хворих основної групи після лікування в порівнянні із вмістом до лікування та у контрольній групі, що вказує на підвищений синтез полісахарідів в динаміці лікування.

Вміст хондроїтинсульфатів в крові хворих основної групи до лікування достовірно **(*p*≤**0,05) відрізняється від вмісту після лікування. Аналогічна тенденція спостерігається за всіма показниками метаболізму сполучної тканини (табл. 4.6). По аналогії з групою порівняння нами виявлено достовірні відмінності наступних показників основної групи після лікування: ХЇ-4с, ХЇ-4с/ ХЇ-6с та вмісту глікопротеїнів.

Для одержання більш детальних уявлень про вплив типу менопаузи на стан метаболічних процесів в сполучній тканині середні значення показників було розраховано окремо для природної та хірургічної менопаузи (табл. 4.7, 4.8). Також ми провели порівняння середніх значень цих показників хворих основної групи до та після лікування, а також з показниками групи порівняння з однаковим типом менопаузи.

*Таблиця 4.7*

Рівні метаболітів сполучної тканини у жінок І підгрупі   
(при природній менопаузі) у динаміці лікування

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Групи | | |
| Основна група  до лікування (*n*= 14) | Основна група після лікування (*n*= 14) | Група порівняння (*n*= 16) |
| Вміст гідроксіпроліну (сеча) | 35,9±5,5 | 36,7±4,3 | 28,5±6,3\*2 |
| Вміст уронових кислот (сеча) | 3,2±1,1 | 3,3±0,9 | 2,7±0,82 |
| Вміст хондроїтин-сульфатів | 0,23±0,06 | 0,23±0,11 | 0,13±0,08\*2 |
| Сума ГАГ | 0,13±0,02 | 0,12±0,011 | 0,14±0,1 |
| ХЇ-6с | 0,08±0,008 | 0,069±0,0091 | 0,06±0,01\* |
| ХЇ-4с | 0,02±0,004 | 0,03±0,0041 | 0,03±0,01 |
| ХЇ-4с/ХЇ-6с | 0,25±0,04 | 0,46±0,071 | 0,42±0,18\* |
| ВС ГАГ | 0,016±0,002 | 0,02±0,0041 | 0,05±0,01 |
| Вміст глікопротеїнів | 1,2±0,04 | 0,84±0,21 | 0,81±0,3\* |

**Примітка**: \* – відмінності в середніх значеннях показника хворих основної групи до лікування та групи порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01);   
1 – відмінності в середніх значеннях показника хворих основної групи до та після лікування достовірні за критерієм Вілкоксона **(*p*≤**0,05); 2 – відмінності в середніх значеннях показника хворих основної групи після лікування та групи порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01).

*Таблиця 4.8*

Рівні метаболітів сполучної тканини у жінок ІІ підгрупі   
(при хірургічній менопаузі)у динаміці лікування

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Основна група до лікування (*n*= 26) | Основна група після лікування (*n*= 26) | Група порівняння (*n*= 14) |
| Вміст гідроксіпроліну | 39,3±9,9 | 39,3±9,9 | 38,5±7,2 |
| Вміст уронових кислот | 3,4±0,98 | 3,4±0,98 | 3,9±0,9 |
| Вміст хондроїтинсуль-фатів | 0,19±0,031 | 0,19±0,031 | 0,15±0,06 |
| Сума ГАГ | 0,17±0,11 | 0,17±0,11 | 0,12±0,02 |
| ХЇ-6с | 0,13±0,11 | 0,13±0,11 | 0,07±0,02\* |
| ХЇ-4с | 0,02±0,002 | 0,02±0,0021 | 0,02±0,01 |
| ХЇ-4с/ХЇ-6с | 0,21±0,06 | 0,21±0,061 | 0,3±0,2 |
| ВС ГАГ | 0,014±0,002 | 0,014±0,0021 | 0,02±0,008\* |
| Вміст глікопротеїнів | 1,1±0,3 | 1,1±0,3 | 1,1±0,3 |

**Примітка:** \* – відмінності в значеннях показників хворих основної групи до лікування та групи порівняння достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,01); 1 – відмінності в значенні показників хворих основної групи до та після лікування достовірні за критерієм Вілкоксона **(*p*≤**0,05).

При природній менопаузі (табл. 4.7)нами виявлено достовірно більш високий вміст гідроксіпроліну в сечі хворих основної групи, як до так і після лікування, ніж в порівняльній. При хірургічній менопаузі таких відмінностей ми не спостерігали. Вміст уронових кислот та хондроїтинсульфатів у хворих з природною менопаузою достовірно вищий, ніж в групі порівняння. За іншими показниками відмінності між основною групою після лікування та групою порівняння відсутні.

При хірургічній менопаузі (табл. 4.8) ми встановили наявність достовірних відмінностей в основній групі як до так і після лікування в середніх значеннях Не виявлено достовірних відмінностей між досліджува-ними показниками основної групи після лікування та показниками групи порівняння, що підтверджує ефективність проведеної терапії.

*Таблиця 4.9*

Рівні метаболітів сполучної тканини у обстежених жінок основної групи   
при природній та хірургічній менопаузі після лікування

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Природна менопауза (*n*= 14) | Хірургічна менопауза (*n*= 26) |
| Вміст гідроксіпроліну (сеча) | 36,7±4,3 | 39,3±9,9 |
| Вміст уронових кислот (сеча) | 3,3±0,9 | 3,4±0,98 |
| Вміст хондроїтинсульфатів | 0,23±0,11 | 0,19±0,03\* |
| Сума ГАГ | 0,12±0,01 | 0,17±0,11\* |
| ХЇ-6с | 0,069±0,009 | 0,13±0,11 |
| ХЇ-4с | 0,03±0,004 | 0,02±0,002 |
| ХЇ-4с/ХЇ-6с | 0,46±0,07 | 0,21±0,06\* |
| ВС ГАГ | 0,02±0,004 | 0,014±0,002\* |
| Вміст глікопротеїнів | 0,84±0,2 | 1,1±0,3 |

**Примітка**: \* – відмінності в середніх значеннях показників хворих основної групи після лікування з різним видом менопаузи достовірні за критерієм Манна-Уітні **(*p*≤**0,05).

Для порівняння середніх значень показників хворих основної групи після лікування з різними видами менопаузи нами було створено спеціальну таблицю (табл. 4.9). При порівнянні середніх значень показників метаболізму сполучної тканини хворих основної групи після лікування з різними видами менопаузи встановлено наявність достовірних відмінностей за вмістом хондроїтинсульфатів, значеннями суми ГАГ, ХЇ-4с/ХЇ-6с та ВС ГАГ, що можна трактувати як достовірний вплив комплексної терапії (ЗГТ з хондропротекторами) на метаболізм сполучної тканини

Таким чином, дослідження рівнів метаболітів сполучної тканини у хворих з КС з АП після лікування дає нам змогу оцінити позитивно ефективність застосованої методики лікування.

4.4. Результати дослідження структури зв’язків між показниками та індексами обстежених хворих з КС з АП в динаміці лікування

Кореляції між показниками та індексами у обстежених хворих з КС з АП було досліджено з використанням непараметричного коефіцієнту кореляції Спірмена, що зумовлено невеликим обсягом досліджуваних груп та відсутністю нормального розподілу показників. Структуру кореляції між досліджуваними показниками до лікування було описано в третьому розділі.

Структуру зв’язків між показниками хворих на КС з АП після лікування було досліджено також з використанням непараметричного коефіцієнту кореляції Спірмена.

Як і до лікування, у жінок після лікування при природній менопаузі зберігається значима кореляція (*r*= 0,76; *p*<0,05) між ММІ та WOMAC, що вказує на їх односпрямовану зміну, тобто зростання одного індексу пов’язане зі зростанням іншого.

При хірургічній менопаузі між ММІ і WOMAC також існує значима кореляція (*r*= 0,68; *p*<0,05), яка існувала і до лікування.

Як було показано раніше, в контрольній групі при природній та хірургічній менопаузі між показниками ММІ і WOMAC зв’язку не виявлено.

Таким чином, після лікування в основній групі при обох видах менопаузи існує зв’язок між ступенем проявів клімактеричного синдрому та ступенем артропатії, який відсутній в групі порівняння, що свідчить про те, що протягом 6 місяців лікування, незважаючи на наявність достовірних позитивних клінічних змін, досягти більш значущого ефекту або наблизитись до встановленого еталону (показники групи порівняння) нам не вдалося.

При природній менопаузі в основній групі після лікування відсутній зв’язок між ступенем прояву клімактеричного синдрому (ММІ) та тривалістю менопаузи. Також відсутній зв’язок між ступенем прояву артропатії (WOMAC) та тривалістю менопаузи.

Після лікування у жінок з основної групи з хірургічною менопаузою відсутній зв’язок між ступенем прояву клімактеричного синдрому (ММІ) та тривалістю менопаузи, а між показником WOMAC та тривалістю менопаузи виявлено позитивну значиму кореляцію (*r*= 0,40; *p*<0,05), що вказує на зростання проявів артропатії із збільшенням терміну менопаузи.

Раніше було встановлено, що в групі порівняння при природній менопаузі між показниками ММІ і WOMAC зв’язку не виявлено, в той же час існує значимий зв’язок між ММІ і тривалістю менопаузи (*r*= 0,98; *p*<0,05).При хірургічній менопаузі не виявлено значимих кореляцій між досліджуваними показниками.

Таким чином, після проведеного лікування встановлена позитивна динаміка клінічних показників, але кореляційні зв’язки між клінічними показниками не досягнули показників групи порівняння, що, по-перше свідчить про необхідність продовження лікування, з іншого боку – характеризує залежність клінічних проявів від тривалості менопаузи.

До лікування було досліджено вплив тривалості менопаузи на рівень статевих гормонів хворих основної групи до лікування та групи порівняння в залежності від типу менопаузи. Встановлено, що при зростанні тривалості менопаузи зростають рівні ФСГ та ЛГ при природній менопаузі як в основній, так і контрольній групі. При хірургічній менопаузі в основній групі виявлено значимі зв’язки не тільки з ФСГ та ЛГ, але й з їх співвідношенням.

Після лікування структура зв’язків тривалості менопаузи зі вмістом статевих гормонів зберігалась, відмінності були встановлені тільки в ступені щільності зв’язків (рис. 4.3).

В основній групі при природній менопаузі після лікування, як і до лікування, зростання тривалості менопаузи призводить до зростання вмісту ФСГ та ЛГ, що відповідає сучасним уявленням щодо вікової динаміки цих гормонів. При хірургічній менопаузі в основній групі після лікування на тлі зростання вмісту ФСГ та ЛГ спостерігається зменшення їх співвідношення, як і до лікування.

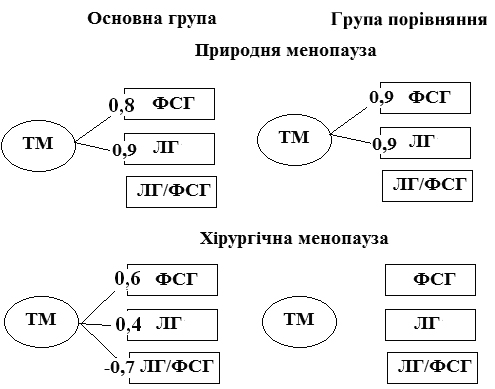


Рис. 4.3. Структура зв’язків між тривалістю менопаузи та рівнем статевих гормонів у обстежених хворих на КС з АП після лікування

Для порівняння на рис. 4.3 наведено структуру зв’язків між досліджуваними показниками в групі порівнянні. При порівнянні структури зв’язків основної групи після лікування та групі порівняння встановлено, що при природній менопаузі вона подібна. При хірургічній менопаузі в досліджуваній системі показників групи порівняння значимих зв’язків не виявлено, що суттєво відрізняється від структури зв’язків основної групи після лікування.

Таким чином, при природній менопаузі у хворих обох груп формується східна система гомеостазу, а у хворих з хірургічною менопаузою ці системи відрізняються, що підтверджується наявністю   
3-х значимих зв’язків (що свідчить про напруження досліджуваної системи) в основній групі і відсутністю зв’язків у порівняльній. Виявлені розбіжності можуть свідчити про те, що жінки з хірургічним типом менопаузи відповідають на призначене лікування краще, ніж пацієнтки з природною менопаузою.

У третьому розділі було проведено дослідження структури зв’язків між рівнем статевих гормонів та показниками метаболітів сполучної тканини хворих на клімактеричний синдром до лікування. Має певний інтерес дослідження структури зв’язків цих показників після лікування, оскільки лікування могло змінити співвідношення процесів метаболізму в організмі та рівня статевих гормонів. Отримані кореляційні структури, як і в попередньому випадку, було порівняно зі структурами зв’язків хворих групи порівняння.

Після лікування (рис. 4.2) структура зв’язків в системі «ФСГ – показники метаболізму сполучної тканини» хворих на КС з АП в порівнянні зі структурою до лікування (рис. 3.2) змінилася, що свідчить про дієвість запропонованої терапії.

При природній менопаузі в основній групі після лікування є тільки один позитивний зв’язок між вмістом ФСГ та гідроксипроліну проте трьох зв’язків, що мали місце до лікування. Зменшення кількості зв’язків вказує на покращання стану системи. В групі порівняння зростання рівня ФСГ призводить до зниження вмісту уронових кислот в сечі, а в основній – до зниження рівня гідроксипроліну, що зумовлено відсутністю застосування хондропротекторів в групі порівнянні.

В той же час, при хірургічній менопаузі кількість значимих зв’язків після лікування зросла в порівнянні з вихідним станом, але вона значно менша враховуючи дані групи порівняння. Зростання рівня ФСГ в основній групі пов’язане зі зменшенням рівню гідроксипролину та суми ГАГ та зростанням співвідношення ХЇ-4с/ХЇ-6с.

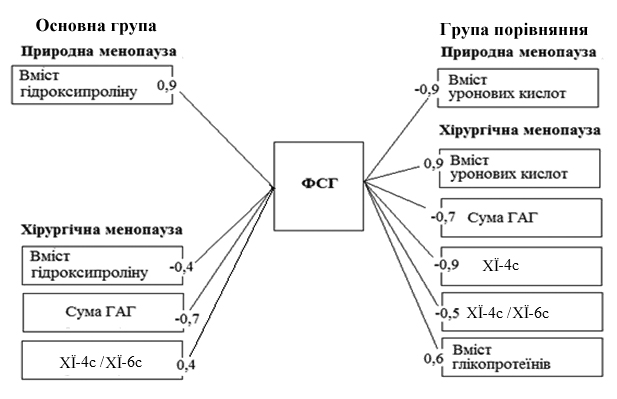


Рис. 4.4.Структура зв’язків між показниками метаболітів сполучної тканини   
та вмістом ФСГ обстежених хворих основної групи після лікування   
та групи порівняння

Структуру зв’язків в системі «ЛГ – показники метаболізму сполучної тканини» хворих на КС з АП після лікування наведена на рис. 4.3.   
В порівнянні зі структурою до лікування (рис. 3.3) можна відмітити наявні розбіжності. Так, до лікування при природній менопаузі було виявлено два значимих зв’язка, після лікування зберігся тільки один – зі вмістом уронових кислот в сечі. До лікування вміст ЛГ створював вплив на показник   
ХЇ-4с/ХЇ-6с, після лікування цього впливу не виявлено.

Більш суттєві зміни після лікування встановлені в основній групі жінок з хірургічною менопаузою. До лікування в досліджуваній системі не було значимих зв’язків, а після лікування їх виявилось чотири. Відсутність зв’язків вказує на незалежність процесів метаболізму сполучної тканини та рівня гонадотропного гормону ЛГ. Поява після лікування зв’язків в дослідженій системі свідчить про зміни протікання процесів в організмі хворих. Зростання ЛГ призводить до зростання вмісту хондроїтинсульфатів та співвідношення ХЇ-4с/ХЇ-6с, при цьому зменшуються сума ГАГ та ХЇ-6с, що свідчить про те, що у пацієнток ІІ підгрупи з хірургічним типом менопаузи «відповідь» на лікування більш позитивна не тільки по відношенню до гормонального статусу, а і до метаболізму сполучної тканини.

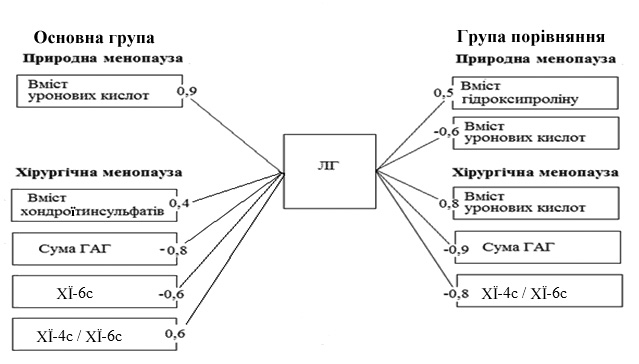


Рис. 4.5.Структура зв’язків між показниками метаболітів сполучної тканини   
та вмістом ЛГ у обстежених хворих основної групи після лікування   
та групи порівняння

Структуру зв’язків в системі «ЛГ/ФСГ – показники метаболізму сполучної тканини» хворих на КС з АП після лікування наведена на рис. 4.4. В порівнянні з вихідним станом в досліджуваній системі збільшилася кількість значимих зв’язків, та показників, на які впливає зміна співвідношення ЛГ/ФСГ.

При природній менопаузі в основній групі до лікування було три значимих зв’язки, після лікування виявлено чотири. Збереглися зв’язки із вмістом хондроїтинсульфатів та глікопротеїнів, хоча після лікування збільшення співвідношення ЛГ/ФСГ призводить до зниження вмісту глікопротеїнів, а до лікування призводило до збільшення. До лікування співвідношення було пов’язано з ХЇ-6с, після лікування – з ХЇ-4с.

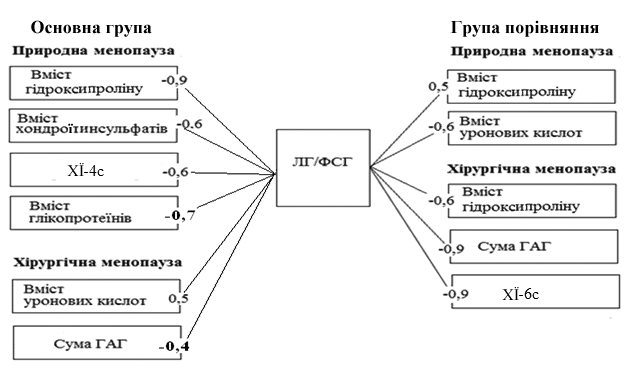


Рис. 4.6. Структура зв’язків між показниками метаболітів сполучної тканини   
та співвідношенням ЛГ/ФСГ обстежених хворих основної групи   
після лікування та групи порівняння

При хірургічній менопаузі ЛГ/ФСГ створює тільки один зв’язок – із вмістом гідропроксилину, котрий свідчить про односпрямовані зміни показників. Також після лікування сумісно зі змінами ЛГ/ФСГ змінюється вміст уронових кислот, а сума ГАГ зменшується при зростанні співвідношення ЛГ/ФСГ.

Отримана структура зв’язків між співвідношенням ЛГ/ФСГ в основній групі після лікування відрізняється від її стану до лікування та від структури зв’язків в групі порівняння.

Виходячи з того, що у обстежених жінок з КС з АП мало місце порушення сполучнотканинних структур та функції суглобів нами було проведено дослідження структури зв’язків індексу WOMAC з показниками метаболізму сполучної тканини в основній групі після лікування та групі порівняння при різних типах менопаузи (рис. 4.5). Індекс WOMAC визначає ступень тяжкості артропатії в хворих на клімактеричний синдром та відображає суб’єктивну оцінку хворою свого стану. Процеси метаболізму сполучної тканини можуть бути оцінені об’єктивно за допомогою відповідних показників.

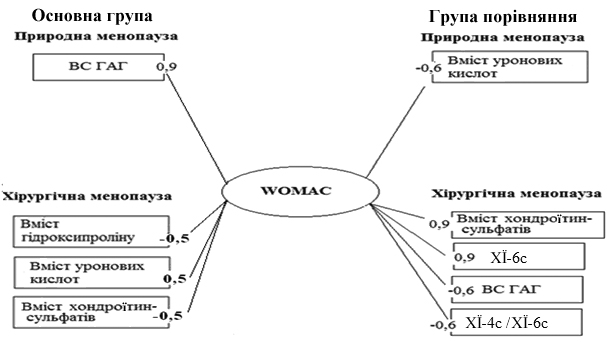


Рис. 4.7. Структура зв’язків між показниками метаболізму сполучної тканини та значенням індексу WOMAC у обстежених хворих на КС з АП після лікування

В групі хворих з природною менопаузою після лікування кількість значимих кореляцій знизилася в порівнянні з вихідним станом з чотирьох до однієї, причому показник (ВС ГАГ) та напрям зв’язку з ними зберігся. При хірургічній менопаузі з індексом WOMAC корелюють три показники, причому зберігся тільки один зв’язок (із вмістом уронових кислот) у порівнянні з вихідним. Інші досліджені показники змінилися та зменшилася їх кількість. Відрізняється структура зв’язків при хірургічній менопаузі після лікування і від зв’язків в групі порівняння.

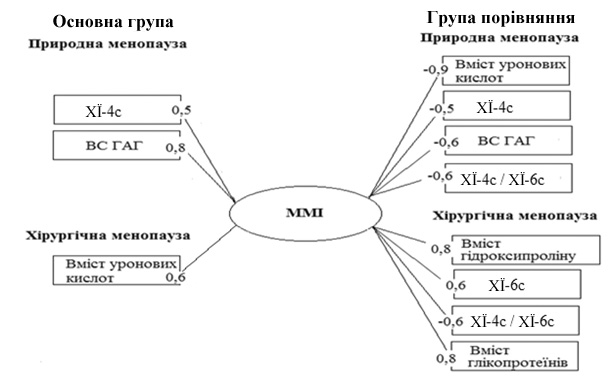


Рис. 4.8. Структура зв’язків між показниками метаболізму сполучної тканини   
та значенням ММІ у обстежених хворих на КС з АП після лікування

Суб’єктивну оцінку ступеню тяжкості менопаузального синдрому дозволяє отримати індекс ММІ. З іншого боку синдром має об’єктивні прояви у вигляді зміни значень та структури зв’язків між показниками метаболічних процесів сполучної тканини. На рис. 4.6 наведено структуру зв’язків ММІ та досліджуваних показників метаболізму в основній групі після лікування. Одержана структура суттєво відрізняється від тої, яку було побудовано до лікування та найбільш виразно ілюструє результати лікування. До лікування (рис. 3.6) в структурі було по чотири зв’язка (при природній та хірургічній менопаузі у жінок з КС з АП). Після лікування при природній менопаузі виявлено тільки два зв’язки, а при хірургічній - тільки один. При природній менопаузі два зв’язки співпадають по напряму та показниками з вихідним станом, при хірургічній менопаузі також залишився зв’язок, який мав місце до лікування. Зменшення кількості зв’язків в кореляційних структурах вказує на більше спокійний стан досліджуваної системи, що є ознакою успішності терапії. Окрім того, при природній менопаузі індекс ММІ створює зв’язки з показниками, які присутні в кореляційній структурі, супроводжується збільшенням вмісту в крові ВС ГАГ та ХЇ-4с, а в контрольній – зменшенням. При хірургічній менопаузі збільшення ММІ супроводжується збільшенням вмісту уронових кислот в сечі.

4.5 Результати порівняння ефективності різних схем лікування   
у обстежених жінок з КС з АП

Корекцію клімактеричних розладів у поєднанні з симптомами артропатії за індивідуальними показаннями проводили за наступними схемами:

1. Хворим призначалася ЗГТ та хондропротекторний комплекс – перша схема.

2. Хворим призначалися фітоестрогени та хондропротекторний комплекс – друга схема.

3. Хворим призначалася тільки ЗГТ – третя схема.

Терапію пацієнти основної група отримували протягом 6 місяців.

Для проведення порівняльного аналізу досліджувану групу хворих було поділено відповідно до типу менопаузи та схеми лікування. Після цього було розраховано середні значення показників в кожній групі (табл. 4.10) та проведене їх порівняння.

Проведений аналіз дозволив встановити наступні особливості. Після лікування при всіх схемах лікування при природній та хірургічній менопаузі спостерігається зменшення значень усіх показників, причому в більшості випадків достовірне за критерієм Вілкоксона. Можна відмітити, що середні значення індексів в групі з природною менопаузою вищі в порівнянні зі значеннями при хірургічній, а значення вмісту гормонів – навпаки нижчі.

*Таблиця 4.10*

Середні значення показників в групах обстежених жінок з КС з АП   
в залежності від схеми лікування

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Схема | Показники | Вид менопаузи | | | |
| Природня | | Хірургічна | |
| До  лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| 1 | ММІ | 30,5±6,4 | 19,5±2,9\* | 12,6±3,7 | 7,4±3,4\* |
| WOMAC | 65±10,4 | 49±6,9\* | 26,6±15,7 | 17,1±11,2\* |
| ФСГ | 58,4±18,0 | 41,5±11,9\* | 77,8±36,9 | 48,9±14,8\* |
| ЛГ | 15,9±7,4 | 10,9±2,5\* | 27,5±7,5 | 18,2±5,8\* |
| ЛГ/ФСГ | 0,3±0,2 | 0,3±0,1 | 0,4±0,1 | 0,4±0,08 |
| 2 | ММІ | 19,5±5,1 | 13,5±3,7\* | 27,3±0,5 | 19,4±2,4\* |
| WOMAC | 36,0±9,0 | 27,1±6,6\* | 32,1±4,7 | 21,6±2,7\* |
| ФСГ | 58,5±17,5 | 42,4±26,8\* | 28,4±6,2 | 26,6±4,7 |
| ЛГ | 20,7±9,4 | 13,6±4,6\* | 14,9±3,0 | 12,4±2,5\* |
| ЛГ/ФСГ | 0,4±0,1 | 0,4±0,1\* | 0,5±0,02 | 0,5±0,02\* |
| 3 | ММІ | 18,2±1,2 | 10,0±0,1\* | 12,0±1,3 | 5,6±1,2\* |
| WOMAC | 27,0±2,2 | 20,0±1,2\* | 7,0±3,5 | 2,0±1,7\* |
| ФСГ | 62,0±3,1 | 40,3±1,6\* | 35,7±3,4 | 31,3±3,9 |
| ЛГ | 21,9±2,2 | 11,8±2,2\* | 16,3±3,3 | 12,6±1,0 |
| ЛГ/ФСГ | 0,4±0,1 | 0,29±0,01 | 0,5±0,1 | 0,4±0,09 |

**Примітка**: \* – відмінності в середніх значеннях показників до та після лікування при відповідних схемах лікування та видах менопаузи достовірні за критерієм Вілкоксона (*р*<0,05).

У хворих, які лікувалися за другою схемою співвідношення індексів різні (ММІ при природній менопаузі нижчі, ніж при хірургічній, а WOMAC – навпаки). Середні значення вмісту гормонів в цій групі вищі у жінок з природною менопаузою, ніж з хірургічною.

При третій схемі лікування всі показники в групі жінок з природною менопаузою вищі за показники з хірургічною.

Для оцінки ступеня зміни показників в результаті лікування було розраховано відносні їх значення. Відносне значення розраховувалося як різниця між початковим та кінцевим значенням показника поділена на початкове значення (табл. 4.11).

Аналіз значень показників (табл. 4.11) показав, що при перший схемі більш виражені відносні зміни спостерігаються при хірургічній менопаузі, хоча всі показники як до, так і після лікування мають менші абсолютні значення. При другій схемі лікування ММІ більше змінився при природній менопаузі, а WOMAC – при хірургічній. Відносні зміни вмісту гормонів більші при хірургічній менопаузі. При третій схемі лікування ММІ та WOMAC в більшому ступені змінилися при хірургічній менопаузі, а вміст гормонів – при природній.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що всі використані схеми лікування дозволили достовірно знизити прояви як клімактеричного синдрому так і проявів артропатії, про що свідчать як абсолютні значення досліджених показників, так і відносні їх зміни.

*Таблиця 4.11*

Відносні значення зміни показників в результаті лікування, %,   
у обстежених жінок з КС з АП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Схема лікування | Показники | Вид менопаузи | |
| Природна | Хірургічна |
| Перша | ММІ | 36 | 41 |
| WOMAC | 25 | 35,7 |
| ФСГ | 28 | 53 |
| ЛГ | 31 | 34 |
| Друга | ММІ | 31 | 29 |
| WOMAC | 25 | 33 |
| ФСГ | 28 | 6,3 |
| ЛГ | 34 | 17 |
| Третя | ММІ | 45 | 53 |
| WOMAC | 26 | 71 |
| ФСГ | 35 | 12 |
| ЛГ | 46 | 25 |

Для дослідження впливу схеми лікування на зміну показників хворих на клімактеричний синдром з проявами артропатії при природній та хірургічній менопаузі було використано факторний аналіз та побудовані факторні моделі. Для врахування схеми лікування нами було введено кількісний показник – бали. Так перша схема лікування – 1 бал, друга –   
2 бали, третя – 3 бали. Факторний аналіз було проведено для показників хворих на КС з АП до лікування та після лікування з урахуванням виду менопаузи. Отримані результати до та після лікування для кожного виду менопаузи були східні, тому для побудови факторних структур використано показники хворих до лікування (рис. 4.7).

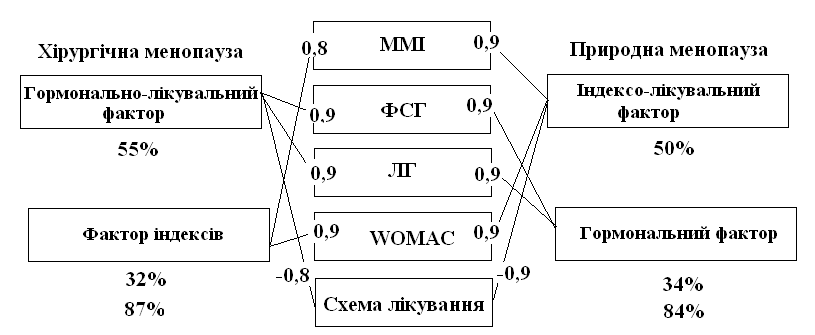


Рис. 4.9. Факторні структури показників у обстежених хворих на КС з АП   
при різних видах менопаузи з урахуванням схеми лікування

Одержані факторні структури пластичні, оскільки зумовлені двома факторами (рис. 4.9). При хірургічній менопаузі перший фактор – «гормонально-лікувальний» – впливає на вміст гормонів та призводить до його збільшення, що потребує використання схеми лікування, котра дає менший бал. В даному випадку – першої. Індекси ММІ та WOMAC формують другий фактор та не створюють зв’язків з показником «схема лікування». Таким чином, при хірургічній менопаузі лікування впливає на вміст гормонів в крові та безпосередньо не впливає на значення індексів. Перший фактор вносить 55 % складову до загальної дисперсії та є головним в структурі, другий фактор має менший внесок (32 %) та займає друге рангове місце. Сумарний вклад обох факторів дорівнює 87 %, що вказує на незначну випадкову складову та достатність обраного набору показників для описання досліджуваної системи.

При природній менопаузі одержана дещо інша структура зв’язків. Лікування безпосередньо впливає на значення індексів, тобто на суб’єктивний стан хворих, а вміст гормонів змінюється незалежно від лікування. Тепер перший фактор – «індексо-лікувальний» –призводить до зростання індексів на тлі першої схеми лікування, що вказує на необхідність використання другої або третьої схеми. Вклад цього фактору складає 50 % (при хірургічній менопаузі тільки 32 %), а «гормонального» – 34 %. Загальний вклад факторів в дисперсію складає 84 %, що свідчить про незначний вклад в загальну дисперсію випадкової складової та адекватність набору показників для описання досліджуваної системи.

Одержані результати підтверджуються тім, що при хірургічній менопаузі в більшості випадків використані перша (58 % від кількості хворих з хірургічною менопаузою) та друга (27 %) схема. При природній менопаузі в більшості випадків використана друга (50 % від загальної кількості хворих з природною менопаузою) та третя (21 %) схеми лікування.

Таким чином, одержані результати підтверджують різні механізми формування клімактеричного синдрому при хірургічній та природній менопаузі та, відповідно, необхідність застосування різних схем лікування. Кожна з використаних схем лікування дозволяє досягти потрібних результатів, про що свідчить зниження значень індексів та покращання показників гормонального статусу хворих та метаболізму сполучної тканини.

На підставі одержаних в даному розділі результатів можна зробити наступні висновки:

1. Запропонована методика лікування у пацієнток основної групи з КС з АП виявилась ефективною, що підтверджено достовірним покращанням клінічних показників (ММІ зменшився на 36 %, індекс WOMAC – на 31 %), динамікою гормональних показників (рівень ФСГ знизився на 38 %, ЛГ – на 21 %) та достовірним покращанням показників вмісту хондроїтинсульфатів та ГАГ у сироватці крові.

2. Найбільш ефективно на проведену терапію протягом 6 місяців відповіли жінки з хірургічним типом менопаузи, клініко-гормонально-метаболічні показники яких в динаміці лікування найбільше наблизились до аналогічних показників групи порівняння.

3. Пацієнтки з природною менопаузою у разі КС з АП також мають позитивний ефект лікування згідно динаміки клініко-гормонально-метаболічних показників, але враховуючи різні механізми утворення менопаузи за підгрупами, потребують більш довготривалої терапії.

4. Кожна з використаних схем лікування дозволяє досягти потрібних результатів, про що свідчить зниження значень індексів та покращання показників гормонального статусу хворих та метаболізму сполучної тканини.

**РОЗДІЛ V. СИСТЕМА ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ З АРТРОПАТІЄЮ**

**5.1. Обґрунтування необхідності прогнозування ефективності лікування клімактеричного синдрому з артропатією**

Виходячи з результатів, що нами отримано після проведення лікування в основній групі хворих, наступним етапом дослідження нами визначено розробка та впровадження в практичну діяльність ведення жінок з КС з АП схеми визначення стратегії лікування та прогнозування результатів лікування. Задля досягнення цієї мети нами використано систему медичного прогнозу.

Медичний прогноз – це оцінка лікування, частоти ускладнень, рецидивів захворювання, рівня функції, тривалості перебування в медичних установах або виживання пацієнта або групи пацієнтів (Leondes, 2003). За Christakis, 1999, прогнозування є чуттєво вираженою і добре вивіреною здогадкою про майбутнє пацієнта.

Крім допомоги лікарям в прогнозуванні перебігу захворювання та результатів лікування, прогностична інформація може допомогти медичним дослідникам виявити тенденції в еволюції захворювання. Вона може допомогти працівникам служби охорони здоров’я передбачити потреби серед обслуговуваного ними населення і, отже, виділити відповідні ресурси. Вона може також бути додатковою допомогою пацієнтам для розуміння власного стану і прийняття обґрунтованих рішень щодо нього.

Було документально підтверджено, що більшість пацієнтів хочуть бути поінформовані про свій прогноз (Kaplowitz і ін., 2002), але дослідження показали, що лікарі, що висловлють прогнози, як правило, неточні (Christakis, 1999). Наприклад, в своєму класичному дослідженні Parkes (1972) зазначив, що лікарі систематично помилялися в своїх прогнозах, схиляючись до переоцінки відпущеного пацієнтові терміну. Інше дослідження підтвердило це, продемонструвавши, що менше 20 % прогнозів лікарів є точними і що виживання, як правило, завищують п’ятикратно (Christakis & Lamont, 2000). Дослідження, проведені Christakis і Ivashyna (1998), припускають, що лікарі із зневагою ставляться до прогнозування: 60,4 % вважають, що воно веде до стресу, 58,7 % знаходять його «важким», 43,7 % чекають питання пацієнта, перш ніж повідомити йому прогноз, 89,9 % вважають, що не слід занадто конкретизувати, і 56,8 % повідомляють про власну недостатню підготовку для прогнозування.

Шлях удосконалення систем медичного прогнозування полягає в створенні математичних моделей, у яких розрахунку підлягають усі параметри, що увійшли до системи, а також визначення межі помилки, що виводить прогнозування на новий рівень. На теперішній час, різноманітні системи математичного прогнозування широко увійшли у повсякденну медичну практику, наприклад у акушерській практиці та пренатальній діагностиці використовуються системи розрахунку індивідуального ризику хромосомної патології (система «Astraya», «Prisсa»). У гінекологічній практиці досі подібні системи широко не застосовуються, тому розробка та впровадження математичної моделі прогнозування результатів лікування та визначення тактики лікування у вигляді комп’ютерної програми здається нам новим та ефективним заходом покращення роботи лікаря-гінеколога та мотивування пацієнта до тривалого лікування у вигляді отримання ним досить чіткого, чисельного, результату призначеного лікування.

Великі можливості для обробки результатів медико-біологічних досліджень має нечітка логіка. Під час розгляду складної системи люди міркують відносно її структури та поведінки приблизно або неточно. Нечітка логіка дозволяє представити процеси ухвалення рішень і оцінки ситуацій людиною, здатною міркувати приблизно, в деякій алгоритмічній формі [79].

Нечіткий логічний висновок – це апроксимація залежності «входи – вихід» на основі лінгвістичних висловлювань <Якщо – то> і логічних операцій над нечіткими множинами.

Кластеризація в інтелектуальному аналізі даних може виступати одним з етапів аналізу або побудови закінченого аналітичного рішення. Буває легше з безлічі даних виділити групи схожих об’єктів, вивчити їх особливості та побудувати для кожної групи окрему модель, ніж створювати одну загальну для всіх даних.

Існує багато методів кластеризації, їх можна розділити на чіткі й нечіткі. У нечітких методах об’єкт належить багатьом кластерам, але з різною мірою точності, що допомагає працювати з об’єктами на межах кластерів. Це особливо важливо для медицини, де складно провести чітку межу між здоровою людиною та хворою, або між різними ступенями прояву хвороби.

У сучасній практиці інтелектуального аналізу даних системи нечіткого виведення дозволяють ефективно вирішувати завдання моделю-вання складних систем, побудови класифікаторів та моделей прогнозу. Узагальнена структура системи нечіткого виведення наведена на рис. 5.1.

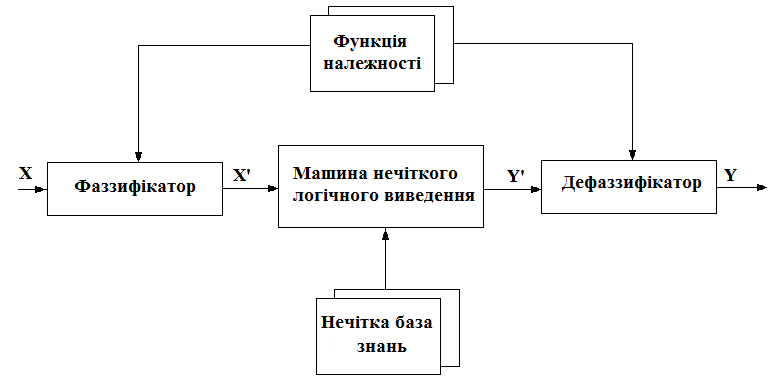


Рис. 5.1. Узагальнена структура системи нечіткого виведення.

Зазвичай система нечіткого виведення містить декілька пов’язаних блоків:

– фаззифікатор – це блок, що перетворює фіксований вектор чинників (*x*), що впливають, у вектор нечітких множин «*x*’», необхідних для нечіткого виведення;

– нечітка база знань містить інформацію про залежність    
у вигляді лінгвістичних правил "ЯКЩО…., ТО… ";

– функції належності використовуються для представлення лінгвістичних термів у вигляді нечітких множин;

– машина нечіткого логічного висновку на основі правил бази знань визначає значення вихідний змінної у вигляді нечіткої множини *y*’, що відповідає нечітким значенням вхідних змінних (*x*’);

– дефаззифікатор – це блок, що перетворює вихідну нечітку множину *y*’ в чітке число *y*.

Існує декілька систем нечіткого виведення які розрізняються головним чином формою представлення нечіткої бази знань, різновидом логічних операцій, що було використано, процедурами фаззифікації та дефаззифікації. Основою будь-якої нечіткої системи є сукупність нечітких правил та вид функцій належності. Нечіткі правила можуть бути отримані експертом-аналітиком на основі особистого досвіду або в результаті обробки експериментальних даних, наприклад, факторного або кластерного аналізу. Функція належності, яка використовується для представлення лінгвістичних термів у вигляді нечітких множин, обирається експертом-аналітиком з набору параметризованих функцій (наприклад, функції Гауса), і далі, при налаштуванні моделі, здійснюється пошук оптимальних параметрів цих функцій.

Для побудови моделі прогнозу показників хворих на КС з артропатією після лікування по значенням показників, які було одержано до лікування, було використано метод гірської кластеризації, розроблений Р. Ягером і   
Д. Філевим [79]. Особливістю цього методу, в порівнянні з іншими, є можливість не вказувати кількість очікуваних кластерів досліджуваних показників, а визначати її в процесі кластеризації. [79]

Для синтезу нечітких правил на підставі результатів кластеризації кожному кластеру ставитися у відповідність одно нечітке правило виду: "ЯКЩО *х = х’*, ТО*y = y’*, де *х* – вхідне значення параметра, *y* – вихідне значення параметра, *х’, y’* – нечіткі терми "БІЛЯ *х*", "БІЛЯ *y*". Координати максимумів функцій приналежності приймаються рівними центрам отриманих кластерів. Функції належності цих нечітких термів задаються функцією Гауса :

,

де  – функція належності змінної *х* до терма*t*; *b* – параметр функції належності, який відповідає координаті максимуму (в даному випадку – координата центру кластера); *с –* параметр стискування-розтягування функції належності.

Для побудови моделі прогнозу використано систему нечіткого виведення Сугено [ ], який виконано по такій непарній базі:

,

де  – нечіткий терм, яким оцінюється вхідна змінна в *j*-м правилі;   
*n* – кількість правил у базі;  – логічна операція, що об’єднує фрагменти *j*-го правила (логічна операція "І", "АБО");  – нечітка імплікація; *bji* – коефіцієнти лінійної функції (продукції), представлені деякими дійсними числами.

Після синтезу системи нечіткого виведення робиться точне налаштування параметрів функцій приналежності і нечіткої продукції з використанням первинних даних і методу найменших квадратів.

Оскільки в результаті точного налаштування є вірогідність отримати модель, яка відповідає тільки тестовим даним, то для виключення цього ефекту проводиться перевірка адекватності моделі. Для цього використаний наступний підхід: з навчальної вибірки витягається один рядок, що відповідає набору даних одного конкретного пацієнта, і наново синтезується модель, по ній обчислюється прогноз цільового показника (ММІ або WOMAC) для усієї вибірки, процедура виконується для кожного набору показників у вибірці. Якщо така перевірка покаже, що помилки прогнозу з використанням отриманих моделей прогнозу співпадають, то можна зробити висновок що модель адекватно описує усю систему показників, а не тільки окремий набір даних.

Для скорочення об’єму бази знань нечіткої системи, що визначається в даному випадку кількістю кластерів, використовується додаткова процедура оптимізації. Для цього циклічно повторюється процедура синтезу моделі, де на кожній ітерації змінюються параметри процедури кластеризації (коефіцієнт прийняття і коефіцієнт відторгнення) і робиться перевірка адекватності. Цикл уривається якщо досягнута мінімальна кількість кластерів і/або помічено істотне зниження адекватності моделі.

Для вирішення завдань кластеризації, оптимізації і нечіткого логічного висновку використовувався пакет програм системи комп’ютерної алгебри Scilab [4] з пакетом розширення sciFLT [5]. Пакет Scilab розроблений співробітниками французького Національного інституту інформатики і автоматизації (INRIA) і поширюється безкоштовно за вільною ліцензією CeCILL. Система Scilab призначена, передусім, для чисельних розрахунків і роботи з матрицями, включає засоби програмування і має синтаксис вбудованої мови схожий з Matlab. Підтримка складних процедур обчислень, таких як кластеризація та нечіткий логічний висновок, легко здійснюється за допомогою програмних пакетів розширень доступних за допомогою менеджера пакетів розширення ATOMS.

Для використання отриманої нечіткої моделі прогнозу система Scilab з пакетом розширення sciFLT має бути встановлена на персональному комп’ютері лікаря і бути збереженою на жорсткому диску персонального комп’ютера файл з моделлю.

5.2. Результати синтезу моделей прогнозу кінцевих значень індексів ММІ та WOMAC у хворих на КС з АП з використанням нечіткої логіки

Попередній аналіз показників хворих на КС з АП з використанням процедури нечіткої кластерізації дозволів виявити інформативні показники, за якими розподіл хворих на групи здійснюється з мінімальною помилкою. До цих показників відносяться значення ММІ та WOMAC, а також вміст ФСГ та ЛГ до початку лікування. Урахування більшої кількості показників хворих приводить до зниження якості моделі за рахунок розсіяння даних. На рис. 5.1 наведено покроковий алгоритм побудови моделі прогнозу кінцевих значень індексів стану хворих на КП з АП.



5.1. Алгоритм побудови моделі прогнозу кінцевих значень індексів   
ММІ та WOMAC

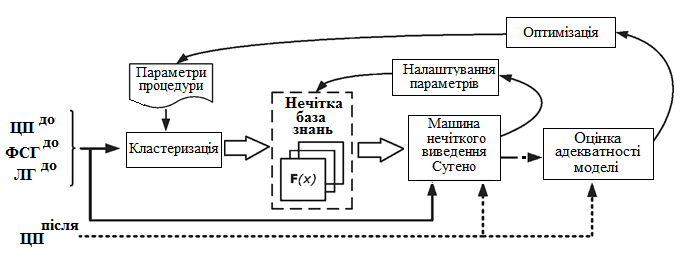


Рис. 5.2. Процес отримання моделі прогнозу значення показників ММІ   
та WOMAC у хворих на КС з АП після лікування за інформативними показниками до лікування

На рис. 5.2 приведено графічне уявлення процесу синтезу моделей прогнозу кінцевих значень показників ММІ та WOMAC (ЦП – цільовий показник, яким позначено ММІ або WOMAC) з використанням їх вихідних значень та інформативних показників.

В процесі синтезу моделі використовуються значення цільового показника (ЦПДО), вмісту ФСГ (ФСГДО), ЛГ (ЛГДО) до проведення лікування, а так само значення цільового показника (ЦПпісля) після проведеного лікування за обраною схемою. Первинні дані піддаються кластеризації за гірським алгоритмом, при цьому стовпець із значеннями ЦПпісля виключається із процесу.

Параметрами процедури (алгоритму кластеризації) є:

– умовний коефіцієнт, який визначає розміри кластерів (зазвичай від 0,3 до 0,5);

– коефіцієнт пригнічення;

– коефіцієнт прийняття;

– коефіцієнт відторгнення.

Найбільш якісні результати прогнозу отримані з таким набором параметрів алгоритму кластеризації :

– параметр, що визначає розміри кластерів (radii), = 0,5;

– коефіцієнт пригнічення (squashfactor) = 1,25;

– коефіцієнт прийняття (acceptratio) =0,5

– коефіцієнт відторгнення (rejectratio) = 0,35

При проведенні кластерізації показників хворих на КС з АП для прогнозування ММІ після лікування за початковими значеннями було одержано 5 кластерів, а для прогнозування WOMAC – 4 кластери.

Координати центрів отриманих кластерів приведені в таблицях 5.1 та 5.2.

*Таблиця 5.1*

**Координати центрів кластерів для прогнозування значень ММІ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Кластер | Координати центрів | | |
| ММІДО | ФСГДО | ЛГДО |
| 1 | 27,04 | 34,58 | 18,37 |
| 2 | 11,03 | 21,46 | 17,05 |
| 3 | 19,59 | 80,84 | 22,64 |
| 4 | 14,03 | 129,0 | 33,97 |
| 5 | 9,27 | 68,03 | 27,94 |

*Таблиця 5.2*

Координати центрів кластерів для прогнозування значень WOMAC

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Кластер | Координати центрів | | |
| WOMAC ДО | ФСГДО | ЛГДО |
| 1 | 29,03 | 21,84 | 11,83 |
| 2 | 26,89 | 61,98 | 21,94 |
| 3 | 9,985 | 32,65 | 18,91 |
| 4 | 36,3 | 97,97 | 29,91 |

Параметри функцій належності після оптимізації моделі наведено у табл. 5.3 та 5.4, коефіцієнти лінійних функцій в висновках нечітких правил – у табл. 5.5 та 5.6.

*Таблиця 5.3*

Параметри однобічної Гаусової функції належності для показника   
ММІ у жінок з КС з АП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № правила | Параметри стискування-розтягування функції належності | | |
| ММІДО | ФСГДО | ЛГДО |
| 1 | 5,084 | 20,09 | 5,662 |
| 2 | 4,815 | 20,02 | 5,261 |
| 3 | 5,345 | 20,33 | 4,761 |
| 4 | 4,789 | 20,05 | 5,256 |
| 5 | 5,114 | 19,94 | 5,329 |

*Таблиця 5.4*

Коефіцієнти лінійних функцій в заключеннях нечітких правил   
для показника ММІ у жінок з КС з АП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № правила | Параметри функції продукції | | | |
| ММІДО | ФСГДО | ЛГДО | Залишковий член |
| 1 | 2,219 | -0,6302 | 0,3462 | -31,05 |
| 2 | 0,538 | -0,2649 | -0,5434 | 13,89 |
| 3 | 26,67 | 2,128 | -30,6 | 3,622 |
| 4 | 19,65 | -2,387 | 1,224 | 0,5271 |
| 5 | 31,21 | 0,6003 | -10,26 | -0,4557 |

*Таблиця 5.5*

Параметри однобічної ґаусової функції належності для показника   
WOMAC у жінок з КС з АП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № правила | Параметри стискування-розтягування функції належності | | |
| WOMAC ДО | ФСГДО | ЛГДО |
| 1 | 12,21 | 20,07 | 5,429 |
| 2 | 12,16 | 20,06 | 5,464 |
| 3 | 12,39 | 20,32 | 4,844 |
| 4 | 12,50 | 20,11 | 5,404 |

*Таблиця 5.6*

Коефіцієнти лінійних функцій в заключеннях нечітких правил   
для показника WOMAC у жінок з КС з АП

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № правила | Параметри функції продукції | | | |
| WOMAC ДО | ФСГДО | ЛГДО | Залишковий член |
| 1 | 1,332 | 0,0029 | -3,109 | 14,2600 |
| 2 | 1,069 | -0,5615 | 1,056 | 0,0886 |
| 3 | 1,906 | 0,4076 | -1,364 | 0,4171 |
| 4 | -0,8089 | 1,023 | -4,386 | 86,99 |

Наведені в табл. 5.1–5.6 дані нами було використано для побудови моделі прогнозу показників ММІ та WOMAC в автоматичному режимі. Для використання отриманої нечіткої моделі прогнозу цих показників в практичній галузі охорони здоров’я система Scilab з пакетом розширення sciFLT має бути встановлена на персональному комп’ютері лікаря та збережена на жорсткому диску персонального комп’ютера у вигляді відповідного файлу. При наявності в лікаря можливостей використання комп’ютера на робочому місці розрахунок показників ММІ та WOMAC, що прогнозуються, здійснюється в автоматичному режимі шляхом введення відповідних показників хворої (ММІ або WOMACдо лікування, вміст ФСГ та ЛГ до лікування) у програму.

Якщо на комп’ютері встановлено систему Scilab з пакетом розширення sciFLT та збережено модель прогнозу у вигляді відповідного файлу, то для отримання прогнозу потрібно використовувати лише   
2 команди, які послідовно вводяться у командному вікні Scilab (рис. 5.3).

Команда "model = loadfls ("E:\SciLabHome\MMI.fls"); завантажує у внутрішню пам’ять Scilab нечітку модель прогнозу (збережену на жорсткому диску комп’ютера у вигляді файлу з ім’ям MMI.fls) і зберігає в змінній "model". Наступна команда "evalfls ([14 129 34], model)" здійснює розрахунок індексу ММІ для конкретного пацієнта, в даному випадку,   
з початковими показниками: ММІ = 14, рівень ФСГ = 129 та ЛГ = 43   
з використанням нечіткої моделі прогнозу (завантаженою в змінну "model"   
з файлу MMI.fls).

Так само відбувається прогноз значення індексу WOMAC.

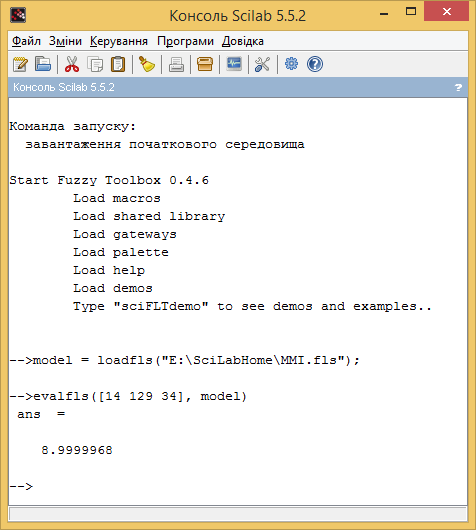


Рис. 5.3. Екранна форма командного вікна системи Scilab

Якщо файл з нечіткою моделлю недоступний, то його можна створити на підставі даних з табл. 5.1–5.6 за допомогою редактора моделій.

Для цього в командному вікні Scilab (рис.5.4) вводять послідовно команди: "model=newfls ("ts"," MMI");" – для створення нової нечіткої моделі Сугено і "editflsmodel" – для запуску графічного редактора.

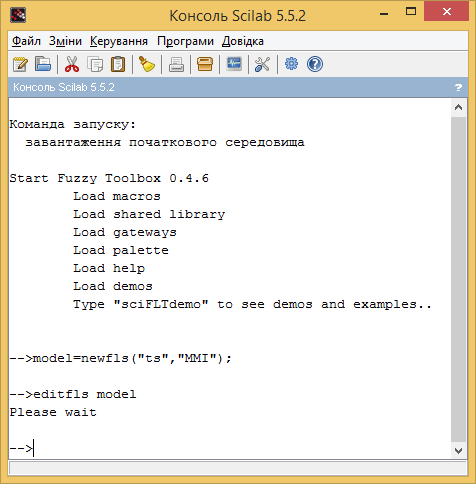


Рис. 5.4. Екранна форма командного вікна системи Scilab при створенні  
нової нечіткої моделі Сугено

Редагування розпочинають з блоку опису " Description" (рис. 5.5).   
В цьому блоці можна змінити назву моделі і її описання, інші параметри змінювати не потрібно.

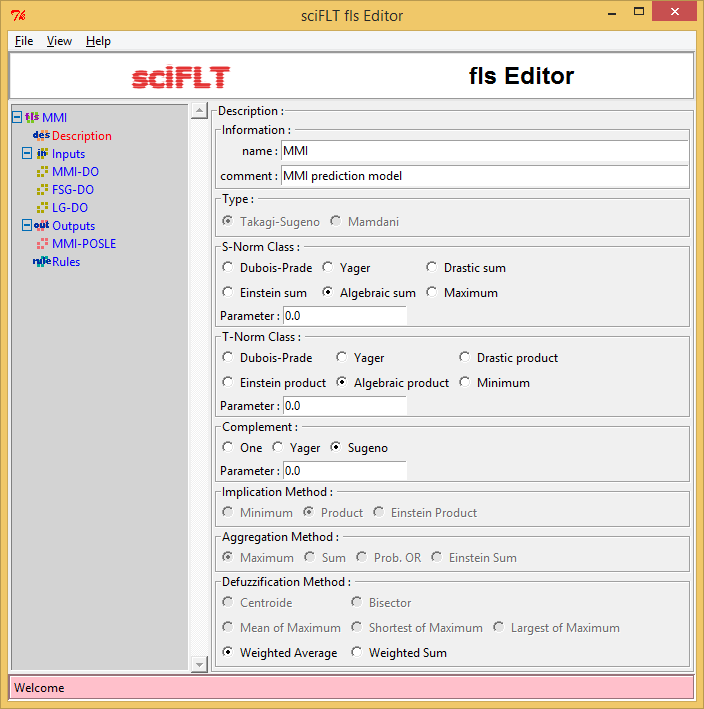


Рис. 5.5. Блок опису моделі

Далі у блоці редагування вхідних змінних "Inputs" (рис. 5.6) додається потрібне число вхідних змінних (для моделі прогнозу ММІ їх три – ММІ-ДО, ФСГ-ДО, ЛГ-ДО) натискаючи кнопку "Add". Далі задають функції належності вхідної змінної (рис. 5.7) :

– для кожного кластера (у моделі прогнозу ММІ їх 5) додають функцію належності, натискаючи кнопку "Add";

– в полі введення назви "name:" вводять умовне (довільне, що не повторюється) ім’я кластера;

– вибирають тип функції "type:";

– задають через пропуск коефіцієнт стискування-розтягування функції і координати вершини кластера (поле введення "par:").

Такі дії виконують для усіх вхідних змінних. Вихідні змінні додаються аналогічним чином у відповідному блоці "Outputs". Після цього додають нечіткі правила ("Rules"), як показано на рис. 5.8. Зберігають модель на жорсткому диску комп’ютера за допомогою команд меню "File": вибирають підменю " Export" і пункт "toflsfile (scilab)".

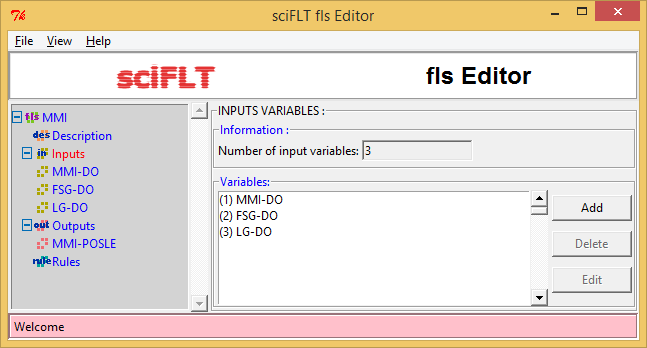


Рис. 5.6. Блок редагування вхідних змінних

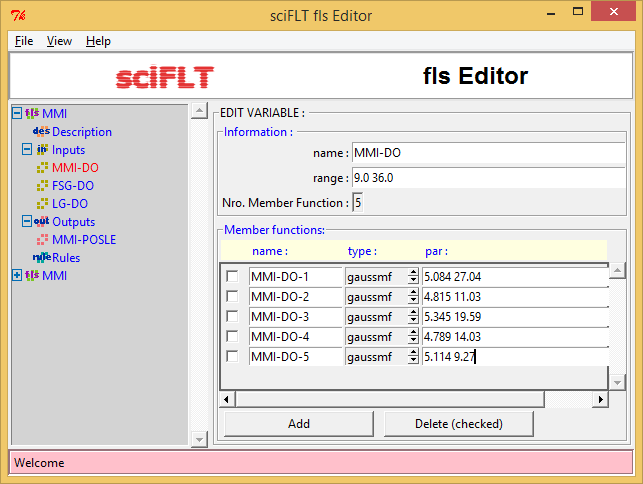


Рис. 5.7. Блок редагування змінної ММІ-ДО

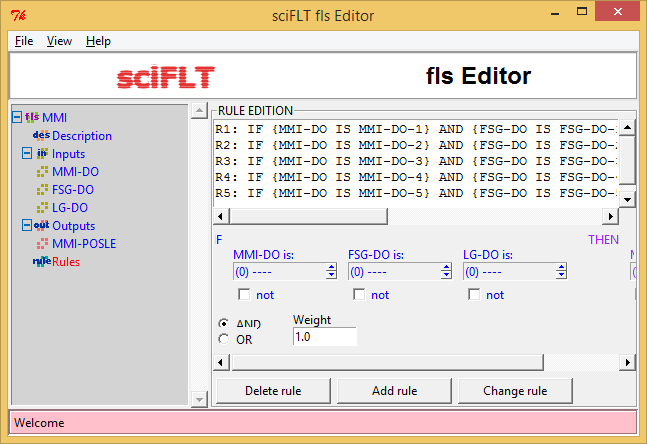


Рис. 5.8. Блок редагування нечітких правил

Визначення ММІ та WOMAC до лікування може бути проведено шляхом використання відповідних опитувальників на паперовому носії, або в автоматичному режимі з використанням комп’ютера, на якому встановлено відповідне програмне забезпечення, в цьому випадку розрахунок індексів буде здійснено автоматично. Автоматичний розрахунок індексів може бути здійснено за допомогою вбудованих засобів програмування Microsoft Office.

5.3. Результати використання регресійних моделей для прогнозування ефективності лікування клімактеричного синдрому

Якщо можливості використання комп’ютера на робочому місці лікаря немає для експрес прогнозування показників ММІ та WOMAC у жінок з КС з АП, які фактично визначають ефективність лікування, що очікується, можуть бути використано розроблені рівняння регресії.

Регресійні моделі широко застосовуються для багатовимірного аналізу даних у біології та медицині. Структура зв’язку в регресійній моделі передбачається лінійною. Для прогнозування кінцевих значень досліджу-ваного показника Yпо початковим значенням показників *Xj*може бути використано наступну форму залежності :

,

де *U* – залишковий член, який фіксує ту частину інформації *Y*, котра не пояснюється показниками *Xj*; *b*0, *b*1, *b*2 … *bn* – коефіцієнти регресійного рівняння.

З використанням даних дослідження хворих на менопаузальний синдром було розроблено регресійні моделі та розраховано відповідні коефіцієнти.

Регресійне рівняння, яке дозволяє експрес-методом провести прогнозування значення показника ММІ після відповідного лікування у конкретної хворої за показниками до лікування має наступний вигляд:

, (1)

де  та  – значення показника ММІ після та до лікування за обраною схемою відповідно,  та  – рівень ФСГ та ЛГ до лікування.

Регресійне рівняння, яке дозволяє експрес-методом провести прогнозування значення показника WOMAC у жінок з КС з АП після відповідного лікування за показниками до лікування у конкретної хворої має наступний вигляд:

, (2)

де  та  – значення показника WOMAC після та до лікування за обраною схемою відповідно,  та  – рівень ФСГ та ЛГ до лікування.

Помилка прогнозування показників, які будуть отримані після лікування, по початковим значенням з використанням регресійних моделей, не перевищує в середньому 11 % в порівнянні з реальним значенням, що в абсолютних цифрах складає для ММІ (1,4±0,8) з розмахом від 0,04 до 2,8, для WOMAC (1,4±0,8) з розмахом від 0,1 до 3,1. Для цих показників рівень помилки в їх прогнозуванні не значимій, тому розроблені рівняння регресії могут бути ефективно використані в практичній охороні здоров’я.

**Клінічні приклади використання розроблених моделей прогнозу.** Для підтвердження точності прогнозу з використанням розроблених моделей приведемо клінічні приклади. Для цього було обрано хворих, які не входіли в групу, за показниками якої було розроблено моделі.

**Хвора 5/3** (К), 51 рік; тип менопаузи – природня; кількість років менопаузи – 2; значення ММІ до лікування – 18; значення WOMAC – 27; вміст ФСГ в крові – 62 мЕд/л, ЛГ – 21,9 мЕд/л, співвідношення ФСГ/ЛГ – 0,35; фіброма матки, яєчники наявні; вміст гідроксіпроліну в сечі – 35,5 мг/мл, уронових кислот – 3,2 мг/мл; рівень хондроїтинсульфату в крові -0,232 г/л; сума ГАГ – 0,117 г/л; вміст в сироватці крові: ХЇ-6с – 0,08 г/л;   
ХЇ-4с -0,02 г/л; Вс ГАГ – 0,017 г/л; співвідношення ХЇ-4/ХЇ-6 – 0,25; вміст глікопротеінів – 1,19 г/л. Хворій призначено лікування з використанням ЗГТ.

Після лікування вміст ФСГ в крові знизівся до 40,3 мОд/л, ЛГ –до 11,8 мОд/л, співвідношення ФСГ/ ЛГ склало 0,29.

Відповідно до рівнянь (1) та (2) розрахункові значення ММІ та WOMAC склали:

ММІ = 0,7928×18-0,0206×62+0,0915×21,9-3,6318 = 11,37;

WOMAC = 0,7708×27+0,0023х62-0,0895×21,9-0,6351 = 18,4.

Таким чином, прогнозоване значення ММІ після лікування склало 11,4 , реально було отримано 10. Прогнозоване значення WOMAC склало 18,4, реально було отримано 20.

**Хвора 12/10** (А), 50 років; тип менопаузи –хірургічна; кількість років менопаузи – 2; значення ММІ до лікування – 9; значення WOMAC – 7; вміст ФСГ в крові – 53 мОд/л, ЛГ – 28,1 мОд/л , співвідношення ФСГ/ ЛГ – 0,53; матка та яєчники відсутні; вміст гідроксіпроліну в сечі – 67 мг/мл, уронових кислот – 2,3мг/мл; рівень хондроїтинсульфату в крові – 0,25г /л; сума ГАГ – 0,118 г/л; вміст в сироватці крові: ХЇ-6с – 0,08 г/л; ХЇ-4с – 0,02 г/л; вс ГАГ – 0,013 г/л; співвідношення ХЇ-4/ХЇ-6 – 0,27; вміст глікопротеінів – 1,29 г/л.

Хворій призначено лікування з використанням ЗГТ та терафлексу.

Після лікування вміст ФСГ в крові склав 53 мОд/л, ЛГ – до 20,8 мОд/л, співвідношення ФСГ/ ЛГ склало 0,39.

Відповідно до рівнянь (1) та (2) розрахункові значення ММІ та WOMAC склали:

ММІ = 0,7928×9-0,0206×53+0,0915×28,1-3,6318 = 4,31;

WOMAC = 0,7708×7+0,0023×53-0,0895×28,1-0,6351 = 2,36.

Прогнозоване значення ММІ після лікування склало 7, реально було отримано 4. Прогнозоване значення WOMAC склало 2,4, реально було отримано 3.

**Хвора 15/14** (Д), 49 років; тип менопаузи – хірургічна; кількість років менопаузи – 1; значення ММІ до лікування – 27; значення WOMAC – 30; вміст ФСГ в крові – 34,6 мОд/л, ЛГ – 18,4 мОд/л , співвідношення ФСГ/ЛГ – 0,53; матка та яєчники відсутні; вміст гідроксіпроліну в сечі –38 мг/мл, уронових кислот – 3,3 мг/мл; рівень хондроїтинсульфату в крові – 0,18 г/л; сума ГАГ – 0,11 г/л; вміст в сироватці крові: ХЇ-6с – 0,08 г/л; ХЇ-4с – 0,017 г/л; в ГАГ – 0,013 г/л; співвідношення ХЇ-4/ХЇ-6 – 0,22; вміст глікопротеінів – 1,27 г/л.

Хворій призначено лікування з використанням фітоестрогенів та терафлексу.

Після лікування вміст ФСГ в крові склав 32 мОд/л, ЛГ – до 15,6 мОд/л, співвідношення ФСГ/ ЛГ склало 0,49.

Відповідно до рівнянь (1) та (2) розрахункові значення ММІ та WOMAC склали:

ММІ = 0,7928×27-0,0206×35+0,0915×18-3,6318 = 18,7;

WOMAC = 0,7708×30+0,0023×35-0,0895х18,1-0,6351 = 20,9.

Прогнозоване значення ММІ після лікування склало 19, реально було отримано 18. Прогнозоване значення WOMAC склало 21, реально було отримано 22.

Таким чином, отримані дані свідчать про достатньо високий рівень збігу прогнозованих значень досліджуваних індексів з реально одержаними після лікування. В якості клінічних прикладів було обрано показники хворих на КС з АП при різному характері менопаузи (природня, хірургічна), а також при застосуванні різних схем лікування.

Розроблені регресійні моделі можуть бути використані в лікувальних закладах різного рівня для експрес-прогнозування можливої ефективності лікування хворих на КС з АП. Якщо в результаті розрахунку будуть одержані індекси, що свідчать про недостатню ефективність лікування хворої, лікар може своєчасно скорегувати схему лікування. В той же час, пацієнтка, що отримує довготривалу схему лікування (6 місяців при хірургічній менопаузі, більше 6 місяців при природній менопаузі) має на старті лікування визначення його результатів у вигляді прогнозу, що стимулює до покращення мотивації по проведенню лікувальних заходів та закінчення курсу лікування.

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Забезпечення жінці безпечного старіння є пріоритетним завданням лікаря – гінеколога, який спостерігає жінку у клімактерії [2, 8, 16]. Однією з основних причин високої інвалідності та смертності жінок даної вікової категорії є стани, що є наслідками порушень функції опорно-рухового апарату у вигляді перелому шийки стегна і артрозу великих суглобів, по частоті близькі до серцево-судинних захворювань [27]. Особливо вразливим контингентом є жінки, у яких менопауза стала результатом хірургічного лікування, коли зміни гормонального фону носять гострий характер [29, 33]. На відміну від жінок, у яких менопауза наступила в природному циклі, у оперованих жінок терміни розвитку ускладнень прискорюються і самі ускладнення набувають більш важкий перебіг. Тому, своєчасна рання діагностика та профілактична корекція порушень кісткового і суглобового гомеостазу у жінок менопаузального віку є однією з провідних завдань реабілітації жінок даної вікової групи. Враховуючи, що жінки у перименопаузі, а також у післяопераційний період найбільш часто попадають в поле зору саме лікарів гінекологів, то і проведення ранньої діагностики та профілактики порушень гомеостазу суглобів у жінок даного контингенту бачиться нами найбільш ефективно саме в рамках гінекологічного прийому. На сьогоднішній момент лікар - гінеколог жіночої консультації не має чітких рекомендацій, критеріїв, доведених достовірних методів діагностики та профілактики ранніх порушень резорбції суглобової тканини у жінок з природною та хірургічною менопаузою, особливою у випадках, коли артропатія є провідною складовою клімактеричного синдрому. З іншого боку, більшість як жінок так і лікарів з певною недовірою ставляться до сучасних підходів у лікуванні КС – ЗГТ. Виходячи з цього, зовсім невеликий відсоток жінок з переходом в менопаузу отримує своєчасну терапію.

Вивченню клімактеричного синдрому, що обумовлює якість життя жінок після припинення менструальної функції приділяється значна увага сучасних дослідників в галузі гінекології, тому що саме ця патологія сприяє розвитку досить суттєвих захворювань, деякі з яких виходять за рамки суто гінекології, або саме патологічний перебіг клімактерію обумовлює виникнення ускладнень та їх клінічний перебіг. Патологічний перебіг клімактерію за даними різних авторів зустрічається у 35–80 % жінок [35]. Проблема фізіології та патології клімактерію вже протягом багатьох десятиліть привертає увагу не тільки гінекологів-ендокринологів, а й урологів, кардіологів та лікарів інших спеціальностей. Це пов’язано з системними ускладненнями, зумовленими дефіцитом естрогенів в результаті поступового припинення гормональної функції яєчників. Практично у всіх органах і тканинах жіночого організму виявлені рецептори до естрадіолу. КС характеризується вегето-судинними, нервово-психічними і обмінно-трофічними симптомами, які виникають у 70–80 % жінок на тлі зниження гормональної функції яєчників. Тому КС частіше проявляється в перименопаузі на тлі формування дефіциту естрогенів.

Проблемою, що вивчена менше, але є пов’язаною із патологічним клімактеріем є так звані естрогензалежні артропатії або артрити **(Menopausal Arthritis), які за відсутності своєчасної діагностики, профілактики та медикаментозної корекції прогресують до тяжкості остеоартриту (ОА).** Сьогодні ОА є одним з найчастіших суглобових захворювань і призводить до значних матеріальних витрат на лікувально-реабілітаційні заходи і в кінцевому рахунку це визначає якість життя передусім літніх людей, у яких ОА зустрічається найчастіше. ОА зіграв чималу роль в тому, що Всесвітня Організація Охорони Здоров’я присвятила першу декаду нового тисячоліття (2000–2010 рр.) вивченню захворювань кістково-суглобової системи. В останні роки відбувся «коперніківський поворот» у поглядах на ОА. Раніше захворювання розцінювалося, як стигма старіння організму в цілому і супутня цьому процесу дегенерація суглобових структур, зокрема. В даний час ОА сприймається фахівцями як агресивний катаболізм суглобового хряща, що вимагає активного хондропротективного лікування [127]. Найбільш частою формою ендокринних артропатій є оваріогенні, або клімактеричні, ураження суглобів. Вони можуть розвиватися у зв’язку з клімаксом або випаданням (зниженням) функції яєчників з інших причин (рентгенотерапія, хірургічне видалення). При успішному патогенетичному лікуванні клімактеричного синдрому функції суглобів покращуються, артральгії та інші симптоми артрозу зникають, дефігураціі зменшуються. Успішність терапії ех juvantibus може використовуватися і в діагностичних цілях [89].

За результатами аналізу даних літератури [16, 19, 26, 101, 107] щодо патологічного перебігу клімактеричного синдрому, можна зазначити, що досить широко висвітлені та на сьогодні і не викликають сумнівів дані щодо рівнів статевих гормонів та формування типових генітальних та екстрагенітальних змін та формування їх ускладнень. Але щодо проблеми менопаузальних артропатій і формування остеоартрозу є певні невирішені проблеми стосовно вікових періодів початку естрогензалежних змін у суглобі, немає систематизованої оцінки скарг, клінічних та лабораторних показників, а також чітких рекомендацій щодо ведення цих жінок на етапі лікаря-гінеколога або сімейного лікаря, до якого звертається жінка з клімактеричним синдромом або зі скаргами на больовий компонент у суглобах у першу чергу.

В останні роки після публікації результатів епідеміологічних рандомізованих досліджень (РЕРI, HERS, WHI, MWS та ін.), в яких оцінювався вплив замісної гормональної терапії (ЗГТ) на ризик серцево-судинних захворювань і раку молочної залози, численні експертні ради міжнародних асоціацій по менопаузі прийшли до висновку про необхідність уточнення показань та тривалості проведення ЗГТ. До доведених позитивних ефектів ЗГТ відносяться: можливість лікування клімактеричних симптомів; позитивний вплив на урогенітальні порушення і атрофічні процеси в усіх естрогензалежних слизових оболонках, вплив на сполучну м’язову тканину, шкіру; здатність покращувати якість життя; проводити профілактику остеопорозу (зниження частоти переломів хребта і шийки стегна, зменшення втрати зубів внаслідок пародонтозу). У разі формування менопаузального остеоартрозу за даними сучасної літератури, нами знайдені лише експериментальні дані, а популяційні рекомендації щодо профілактики естрогенами розвитку остеоартрозу відсутні. Так, Hip Replacement Jeffrey Dach (MDA, 1996) провели дослідження щодо впливу естрогенів на перебігОА. Вони спостерігали 4,366 жінок у менопаузі у віці старше 65 років та виявили, що жінки, яким призначали оральні естрогени у 38 % мали зниження ризику ОА кульшового суглобу Жінки, які використовували естрогени протягом 10 і більше років, мали зниження ОА кульшової з’єднання до 43 %.

Так автори дійшли висновку що: «постменопаузальна замісна терапія естрогенами може захистити від остеоартриту (ОА) кульшового суглобу».   
У дослідженні Framingham (1998) спостерігали 551 жінок після менопаузи (у віці старше 63) протягом 8 років з послідовним рентгенологічним дослідженням колінних суглобів, шукаючи погіршення остеоартриту з плином часу. Автори виявили у 60 % зниження ОА у пацієнтів, які вживали естрогену порівнянні з некористувачами [65]. Тривалість ЗГТ на сьогоднішній день обмежується 3–5 роками, достатніми для купування симптомів КС. Питання про продовження прийому препаратів ЗГТ вирішується індивідуально для кожної жінки.

В останній час визначено новий напрямок впливу на тканини суглобу, окрім естрогену. З’явився новий клас лікарських засобів, що модифікують структуру суглобового хрящу [23]. У червні 2003 року в Лісабоні відбувся черговий конгрес EULAR (Європейської антиревматичної ліги), на якому були запропоновані нові рекомендації з лікування ОА колінних суглобів [108]. Відмінною особливістю даних рекомендацій є те, що вперше було вказано модифікуючу дію на суглобовий хрящ таких лікарських засобів, як глюкозамін і ходроітін [111]. Первинна біологічна роль ГК у припиненні або попередженні дегенерації суглоба безпосередньо обумовлена його здатністю діяти як есенціальний субстрат для стимулювання біосинтезу глікозоаміногліканов і гіалуронової кислоти, що необхідні для формування протеогліканів, що знаходяться в структурній матриці суглоба. Хондроїтин сульфат абсорбується неушкодженим або у вигляді компонентів та забезпечує додатковий субстрат для формування здорової суглобової матриці. Проведено багато досліджень з вивчення ефективності глюкозаміну і хондроїтину в лікуванні остеоартрозу колінних і тазостегнових суглобів. Результати досліджень були узагальнені в оглядах і мета-аналізах Leeb BF et al. [69], McAlindon T.E. et al. [117], Richi F. et al. [123]. В той же час результати інших [91, 97, 98, 107] багатоцентрових рандомізованих досліджень доводять неефективність застосування для лікування препаратів що містять гюкозамін і хондроітін в лікуванні захворювань суглобів у якості монотерапії.

Виходячи із даних літератури щодо естрогензалежної артропатії у складі клімактеричного синдрому та можливостей корекції цих патологічних станів, була визначена мета нашого наукового дослідження: запобігти та знизити тяжкість клімактеричного синдрому та гормонально-залежного артропатич-ного синдрому у жінок з хірургічною і природною менопаузою шляхом визначення діагностичних критеріїв цих патологічних станів, розробки та впровадження етіопатогенетичної методики лікування.

Дослідження виконано на базі клініки «Добробут» м. Київ, основному місці роботи пошукача протягом 2012–2015 років. Обстежено 190 жінок у віці 42–58,5 років, що знаходились у періоді клімактерію. На першому етапі з метою визначення клініко-анаманестичних особливостей КС з АП було проведено ретроспективний аналіз 160 амбулаторних карт хворих на КС з АП. На другому етапі було проведено клініко-лабораторне обстеження основної клінічної групи спостереження, що безпосередньо почали та закінчили лікування (*n*= 40) – це жінки, що мали КС з АП та групи порівняння (*n*= 30) – це жінки з КС легкого ступеню, клініко-лабораторні показники яких використовувались нами у якості еталону лікування. Пацієнтки, що обстежені, мали термін менопаузи від 1 до 3 років. Менопауза у обстеженого контингенту жінок наступила як природньо, так і внаслідок оперативного втручання.

До основної клінічної групи спостереження увійшли жінки, що мали середній термін менопаузи 2,4±1,4 роки. Середній вік пацієнток цієї групи склав 50,34±4,86 роки. В структурі гінекологічної патології у пацієнток основної групи частіше зустрічались запальні захворювання додатків матки (52,5 %), але потреби у хірургічному лікуванні мала тільки одна жінка (12,5 %), ектопія циліндричного епітелію шийки матки мала місце у 16 осіб (40 %), мале оперативне втручання у вигляді діатермокоагуляції та конізації шийки матки з них мали 10 осіб (25 %). На третьому місці за частотою виявилась лейоміома матки (ізольована, у поєднанні з аденоміозом та геніальним пролапсом) – 32,5 %. Провідною гінекологічною патологією, що потребувала великого оперативного втручання, у пацієнток цієї групи виявилися доброякісні пухлини яєчників. На загал, одно та двобічні пухлини яєчників, а також у поєднанні з лейоміомою матки сягають 40 %. Лейоміома матки та лейоміома матки у поєднанні з аденоміозом (загалом 32,5 %), як показання до хірургічного лікування займають друге місце. За наявністю в анамнезі оперативного втручання, яке обумовило хірургічну менопаузу, пацієнтки цієї групи поділялись на 2 підгрупи: підгрупа   
І – жінки, які мали природній характер менопаузи (*n*= 14), та підгрупа   
ІІ – жінки, у яких менопауза наступила внаслідок оперативного лікування (*n*= 26).Тривалість менопаузи у жінок основної групи склала 2,4±1,4 роки, при чому у всіх випадках мав місце клімактеричний синдром, тяжкість якого було оцінено за модифікованим менопаузальним індексом [7]. Оцінка ґрунтувалась на наступних критеріях: нейровегетативні, ендокринно-метаболічні, та психоемоційні. Встановлено, що пацієнтки основної групи більшою мірою мали клімактеричний синдром легкої тяжкості.

Оскільки у жінок основної групи менопауза мала як природний так і хірургічний характер, нами було проведено порівняльну оцінку розбіжності менопаузальних симтомів у цих двох підгрупах. Встановлено розбіжність певну, яка виражалась у збільшенні на 20,7 % модифікованого менопаузаль-ного індексу у жінок з природною менопаузою в порівняні з таким у пацієнтів з хірургічною менопаузою. Найбільше вираженими симптомами у жінок з природною менопаузою виявились нейровегетативні симптоми, в той час як у жінок з хірургічною менопаузою переважали ендокринно-метаболічні симптоми. Слід зауважити, що ендокринно-метаболічні симптоми у жінок з природним типом менопаузи були найменше вираженими. Це може свідчити про те, що саме ендокринні порушення (7,0±3,8), що є провідною складовою ММІ і призвели до формування гінекологічної патології, яка потребувала оперативного втручання у жінок другої підгрупи. У жінок, що сформували основну групу перехід в менопаузу, як природньо, так і хірургічно супроводжувався виникненням патології суглобів. На першому місці за частотою у цих жінок мав місце артропатичний синдром, проявом якого є артралгії (95 %) та скутість рухів у суглобах (57,5 %). Звертає увагу той факт, що саме в них частіше виявлено нейрообмінноендокринну патологію (85 %), в першу чергу – метаболічний синдром у вигляді ожиріння (45 %). Можна зауважити, що патологія суглобів, досить ймовірно, була проявом загальних метаболічних порушень, притаманних жінкам основної групи. Оцінку ступеня тяжкості артропатичного синдрому проведено за шкалою – опитувальником з розрахунком *клінічно-*функціонального індексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index). Встановлено, що загалом пацієнтки основної групи мають помірно виражені симптоми, що відповідає початковій стадії остеоартриту, коли ще може виявитися ефективною превентивна метаболічна терапія. Звертає увагу той факт, що у жінок з хірургічною менопаузою (підгрупа ІІ) на 35,4 % враженість симптомів артропатії нижча.

До групи порівняння (*n*= 30) увійшли жінки, що мали середній термін менопаузи 1,5±0.8 роки. Середній вік пацієнтів цієї групи склав   
52,33±1,7 роки. В структурі гінекологічної патології у пацієнток цієї групи також передує лейоміома матки (ізольована, у поєднанні з аденоміозом та доброякісними пухлинами додатків матки) – 67 %. Запальні захворювання сягають 57 %, та займають друге місце. На третьому місці – ектопія циліндричного епітелію шийки матки та ектропіон (50 %), оперативне лікування у вигляді діатермокоагуляції та конізації шийки матки з них мали 13 осіб (43,3 %). На четвертому місці виявилась запальні захворювання додатків матки (47 %). Таким чином можна зазначити, що усі досліджені групи були рандомізовані та однорідні за основними показниками. Провідною гінекологічною патологією, що потребувала оперативного втручання, у пацієнток групи порівняння виявилися лейоміома матки у поєднанні з доброякісними пухлинами яєчників та лейоміома матки у поєднанні з аденоміозом. Загалом 40 % великих оперативних втручань було здійснено за цими показами. Лейоміома матки (10 %), як показ до хірургічного лікування займає третє місце. Двобічні доброякісні пухлини яєчників (3 %) – займають четверте місце. За наявністю в анамнезі оперативного втручання, яке обумовило хірургічну менопаузу, пацієнтки цієї групи також поділялись на 2 підгрупи: підгрупа І – жінки, які мали природній характер менопаузи (*n*=16), та підгрупа ІІ – жінки, у яких менопауза наступила внаслідок оперативного лікування (*n*= 14).Тривалість менопаузи у жінок групи порівняння склала 1,5±0,8 роки, при чому у всіх випадках мав місце клімактеричний синдром, тяжкість якого було оцінено за модифікованим менопаузальним індексом. Встановлено, що пацієнти групи порівняння частіше мали клімактеричний синдром легкої тяжкості, який у 1,3 рази був менший за ММІ в основній групі. У жінок з природною менопаузою ММІ перевищує такий у пацієнток з хірургічним типом менопаузи на 10,7 %, що майже вдвічі менше за аналогічний показник у пацієнток основної групи. Ця розбіжність бути обумовлено тим, що пацієнтки групи порівняння мали більш легкий прояв клімактеричного синдрому, а пацієнтки основної групи – КС з помірно вираженими симптомами. Найбільше вираженими симптомами у жінок групи порівняння з природною менопаузою виявились нейровегетативні симптоми та психоемоційні синдроми, в той час як у жінок з хірургічною менопаузою переважали нейровегетативні симптоми. Слід зауважити, що ендокринно-метаболічні симптоми у жінок з природним та хірургічними типами менопаузи були найменше вираженими, на відміну від пацієнток аналогічної підгрупи основної групи спостереження. Тяжких проявів екстагенітальної патології у жінок групи порівняння нами діагностовано не було. Провідною патологією серед жінок групи порівняння також слід зазначити ендокринопатії, що проявлялися патологією щитоподібної залози (23,3 %) у вигляді аутоімунних тіреоідітів та гіперплазією щитоподібної залози з еутіреоідним статусом та ожирінням І–ІІ ступеню (16,7 %). Жінки групи порівняння, на відміну від жінок основної групи не мали провідного артропатичного синдрому, він в структурі екстрагенітальної патології сягає третє місце у вигляді артралгій (13,3 %) та скутості рухів у суглобах (10 %). Але, слід зауважити, що як і у жінок основної групи кількість випадків артропатичного синдрому корелює з кількістю випадків метаболічних порушень у вигляді ожиріння. Враховуючи клімактеричний та артропатичний синдром мінімального ступеню у жінок групи порівняння, лікування їм не призначалося, тому їх показники гормонального статусу та метаболізму сполучної тканини нами використовувались як базальні, тобто яких ми намагались досягнути у результаті лікування.

Пацієнток усіх груп, що досліджувались: як основної групи так групи порівняння та в динаміці лікування (через 6 місяців) було обстежено за узагальненим алгоритмом, до якого входили загально клінічні обстеження, оцінка стану за допомогою ММІ та WOMAC, гормональні дослідженняя: визначався рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та лютеінізуючого гормону (ЛГ) в сироватці крові, та розраховувалось співвідношення ЛГ/ФСГ для визначення менопаузи (критерієм менопаузи вважалося значення відношення менше 1). Усім жінкам проводили ультра-звукове дослідження внутрішніх статевих органів, ультразвукове та рентгенологічне дослідження суглобів. Метаболізм сполучної тканини визначався за допомогою біохімічних показників: хондроітін-6 сульфат, хондроітін-4 сульфат, гепарансульфати, глікопротеінів у сироватці крові та гідроксіпроліну, уронових кіслот та хондроітінсульфатів у добовій кількості сечі.

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики на персональному комп’ютері з використанням програми “STATISTICA–5.0”**.** Обчислювали середні арифметичні величини *М*, σ, m. Для визначення ступеню відхилення від контролю (нормативу) показників, що розглядаються було використано непараметричний критерій Манна-Уітні [79]. Для дослідження кореляцій між показниками та індексами хворих було використано непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена [79]. Для оцінки статистичної значущості різниці двох або декількох відносних показників (частот, долей) використовувався непараметричний критерій χ2 Пірсона. [81]

На першому етапі дослідження ми вивчили зміни в організмі жінок при клімактеричному синдромі з артропатією та визначили патогенез цього стану та показників, що його характеризують, а також провели аналіз структури зв’язків між ними. Для досягнення цієї мети було проведено вивчення комплексу менопаузально-артропатично-гормонально-метаболічно-інструментальних показників у 40 хворих основної групи (з них: 14 хворих з природною менопаузою та 26 хворих з хірургічною менопаузою) та 30 пацієнтів групи порівняння (з яких: 16 пацієнток з природною менопаузою та 14 жінок з хірургічною). Встановлено, що в основній групі мали місце достовірно **(*p***≤0,01) більші значення показників, що характеризують нейровегетативні та ендокринно-метаболічні розлади у хворих. Також достовірно **(*p***≤0,01) більші значення мають сумарні індекси ММІ та WOMAC. Достовірно більше значення показника ендокринно-метаболічних симптомів в основній групі, зіставляючи з порівняльною, свідчить про те, що саме ця складова клімактеричного синдрому є провідною у жінок основної групи спостереження. І саме за рахунок ендокринно-метаболічних симптомів визначено достовірне більше значення ММІ у жінок основної групи. Відсутність відмінностей між досліджуваними групами за значенням показника психоемоційних симптомів свідчить про однорідність груп, що досліджували за цим показником. Таким чином, саме метаболічні розлади із усіх складових клімактеричного синдрому, є провідними в формуванні артропатичного синдрому у пацієнток основної групи. Ці результати відповідають даним літератури про формування естрогендефіцитної (клімактеричної) артропатії, як початкової стадії остеоартриту [13]. У обох підгрупах (тобто при обох типах менопаузи) мають місце достовірні відмінності між основною та контрольною групою за індексом WOMAC, що свідчить, що артропатичний синдром більше виражений серед пацієнток з природною менопаузою (38,4±19,4). Це можна пояснити більш тривалим терміном розвитку змін в організмі хворих при природній менопаузі, ніж при хірургічній, коли відбуваються різкі та короткотривалі гормональнальні зміни.

При порівнянні середніх значень вмісту гонадотропних гормонів у крові пацієнтів (табл. 3.3), встановлено наявність достовірних відмінностей між основною групою та групою контролю. Так рівень ФСГ достовірно (***p***≤0,05) нижчий в основній групі, а співвідношення ЛГ та ФСГ – у порівняльній **(*p***≤0,01). Не встановлено достовірних відмінностей між групами за вмістом ЛГ. Одержані результати свідчать про те, що наявність клімактеричного синдрому асоційовано з достовірним зниженням ФСГ в сироватці периферичної крові. В основній групі, де мав місце клімактеричний синдром з артропатією більш помірної тяжкості, саме рівень ФСГ відповідає його тяжкості, на відміну від групи порівняння, де мали місце легкі прояви менопаузальних синдромів. Середні значення вмісту статевих гормонів у крові пацієнток обох груп достовірно не відрізняються, але виявлено достовірні відмінності в групах в значеннях відношення ЛГ/ФСГ, як при природній, так і при хірургічній менопаузі. Причому в обох випадках достовірно більші значення відношення були в основній групі, що можливо пов’язане саме з тяжкістю клімактеричного синдрому (який є більше тяжким у пацієнток основної групи).

Суттєву інформацію про дистрофічні зміни сполучної тканини надає вивчення загального вмісту ГАГ та глікопротеінів. Так, має місце підвищення ГАГ і глікопротенів у пацієнток обох груп, що може відповідати загальним віковим перебудовам сполучної тканини, а підвищений вміст цих метаболітів у пацієнток основної групи з наявністю перерозподілу вмісту складових суми ГАГ у бік зростання ХЇ-6с, що локалізовані переважно у хрящовій тканини, у хворих основної групи свідчить про ступінь виразності дистрофічного процесу і підтверджується клінічними симптомами. Достовірно менше значення співвідношення ХЇ-4с/ХЇ-6с у хворих основної групи свідчить про наявність у цієї групи також метаболічних змін, що відповідає наявності остеоартриту [54], і підтверджується та корелюється з достовірним підвищенням вмісту хондроітінсульфатів. Для одержання більш детальних уявлень про вплив типу менопаузи на стан метаболічних процесів в сполучній тканині середні значення показників було розраховано окремо для природної та хірургічної менопаузи. При природній менопаузі виявлено достовірно більш високий вміст гідроксіпроліну в сечі хворих основної групи, ніж у порівняльній, апри хірургічній менопаузі таких відмінностей немає. Показники вмісту уронових кислот у хворих усіх підгруп східний, за цим показником достовірних відмінностей нами не виявлено.

Вміст хондроїтинсульфатів в крові хворих основної групи при природній менопаузі достовірно **(*p***≤0,01) вищий, ніж у групі порівняння, а при хірургічній менопаузі відмінностей по цьому показнику ми не виявили. Сума ГАГ має східні значення в усіх досліджуваних підгрупах. Як при природній, так і при хірургічній менопаузі виявлено достовірні відмінності між основною групою та групою порівняння за показником ХЇ-6с, як маркером враження хрящової тканини, причому в основній групі при обох типах менопаузи його значення вищі. Достовірно більш низькі значення ХЇ-4с/ХЇ-6с одержано при природній менопаузі в основній групі, в протиставленні з групою порівняння, а при хірургічній менопаузі достовірних відмінностей за цим показником не виявлено. При хірургічній менопаузі достовірно **(*p***≤0,05) відрізняються значення ВС ГАГ між жінками основної та порівняльної груп, причому в контрольній групі значення показника більш високі. Вміст глікопротеїнів достовірно **(*p***≤0,01) вище в основній групі хворих з природною менопаузою при оцінки показників в групі порівняння, а при хірургічній менопаузі відмінностей за цим показником не виявлено.

Аналіз кореляційної структури зв’язків між клінічними, гормональними та метаболічними показниками свідчить про формування у пацієнток основної групи нової, відмінної від групи порівняння, системи гомеостазу.

На другому етапі нами було досліджено зміни в організмі жінок при клімактеричному синдромі з артропатією після проведення лікування протягом 6 місяців за оригінальною методикою і визначено результати лікування та проведений аналіз структури зв’язків між показниками. Для досягнення цієї мети було проведено вивчення комплексу менопаузально-артропатично-гомонально-метаболічно-інструментальних показників у 40 хворих основної групи (з них: 14 хворих з природною менопаузою та 26 хворих з хірургічною менопаузою) після лікування та 30 пацієнток групи порівняння (з яких: 16 пацієнтів з природною менопаузою та 14 пацієнтів з хірургічною). Виходячи із сучасних рекомендацій щодо лікування клімактеричного синдрому нами було обрано наступну стратегію. За індивідуальними показами з метою корекції клімактеричних розладів у поєднанні з симптомами артропатії призначались:

– препарати ЗГТ, які отримали 26 (65 %) пацієнток, з них у якості монотерапії 8 пацієнтів (20 %),

– фітоестогени, які отримали 14 пацієнток (35 %),

– Хондропротекторний комплекс у комбінації з ЗГТ або фітоестрогенами отримали 32 пацієнтки (80 %), у якості монотерапії хондропротекторний комплекс не застосовувався.

Показами до призначення ЗГТ у вигляді перорального засобу, що містить 1 мг естрадіолу або 1 мг естрадіола та 10 мг дігідрогестрону, був клімактеричний синдром, обумовлений природною менопаузою або менопаузою, що наступила внаслідок оперативного втручання, який було оцінено у пацієнток основної групи за ММІ у 18,6±7,7 балів. Препарати ЗГТ отримали 26 (65 %) пацієнток, з них у якості монотерапії 8 пацієнтів (20 %). ЗГТ призначалось по 1 таблетці 1 раз на добу (з інтервалом приблизно у 24 години), безперервно протягом 6 місяців. Пацієнти, у яких було виявлено протипоказання до призначення ЗГТ та пацієнти, що від призначення гормональної терапії відмовились (загалом 14 пацієнток, 35 %), призначались фітоестрогенний комплекс у вигляді таблеток, що містять сухий екстракт кореневища циміцифуги (Cimicifugaracemosa) 20 мг і циміцифуги кореневищ екстракту нативного 2,8 мг. Кратність прийому була 1 таблетка двічі на добу, ковтаючи цілу, запиваючи невеликою кількість рідини, протягом 6 місяців. Також, за власним вибором, 3 пацієнтки цей препарат отримували у вигляді крапель, які містять на 100 мл рідкий екстракт кореневища циміцифуги 12 г (що відповідає висушеного лікарської рослинної сировини 2,4 г). З метою корекції метаболізму сполучної тканини пацієнткам основної групи на тлі застосування ЗГТ або фітоестрогену призначався хондропротекторний комплекс, одна капсула якого містить 500 мг *D*-глюкозаміну гідрохлориду та 400 мг натрію хондроїтину сульфату. Препарат у вигляді капсул призначався по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 6 місяців. 8 пацієнток основної групи (20 %) цей препарат не отримували, бо мали, незважаючи на наявність клімактеричного синдрому, оцінку за WOMAC нижчу за 10 балів. Дослідження клініко-анамнестичних, гормональних, метаболічних та інструментальних показників проведено перед початком лікування так і через 6 місяців поспіль.

В результаті статистичної обробки даних жінок основної групи встановлено наявність достовірних **(*p*≤**0,01) відмінностей між всіма досліджуваними показниками до та після лікування при обох типах менопаузи. У всіх випадках спостерігалося зниження значень показників після лікування, що підтверджує його ефективність. Встановлено, що ММІ при природній менопаузі після лікування достовірно знизився в порівнянні з вихідним станом на 30 %, WOMAC – на 17 %. При хірургічній менопаузі ММІ знизився на 37 %, WOMAC – на 36 %. Окрім того, можна відмітити більш малі значення практично усіх досліджуваних показників при хірургічній менопаузі в порівнянні зі значеннями в основній групі, що може бути пов’язане з різними механізмами формування патологічних станів.

При природній менопаузі порівняння показників хворих основної групи після лікування з показниками хворих групи порівняння виявило наявність достовірних **(*p*≤**0,01) відмінностей між ендокринно-метаболічними проявами (після лікування ЕМ прояви на 39 % віщій в основній групі, ніж в контрольній групі) та WOMAC (в основній групі показник після лікування на 61 % вищій, ніж в групі порівняння), що може бути пов’язане з необхідністю для корекції цих порушень застосування лікування понад 6 місяців. Також можна відмітити більш низькі значення усіх показників в групі порівняння з відповідними показниками хворих основної групи після лікування, що свідчить про те, що протягом 6 місяців стан пацієнток загалом покращився, але ще не досягнув показників групи порівняння, які були означені нами як еталон результатів лікування.

При хірургічній менопаузі ММІ виявився нижчий на 29 % у порівнянні з його значенням при природній менопаузі. Показник WOMAC після лікування в основній групі з хірургічною менопаузою на 50 % нижчий, ніж при природній. Значення ММІ при природній менопаузі між основною групою після лікування та групою порівняння відрізняються мало, а при хірургічній менопаузі – достовірно. Значення WOMAC при природній менопаузі в групі порівняння в 2,6 разів менше, ніж в основній після лікування, при хірургічній менопаузі це співвідношення практично зберігається, хоча абсолютні значення показників були практично вдвічі менші. Це вказує, що артропатичний синдром більше виражений у пацієнток з природною менопаузою, що підтверджується не тільки показниками основної групи до лікування, але й після лікування.

При порівнянні середніх значень вмісту статевих гормонів у крові жінок встановлено наявність достовірних відмінностей між основною групою до та після лікування та групою порівняння. Так, після лікування в основній групі показники вмісту гонадотропних гормонів в крові та їх співвідношення достовірно **(*p*≤**0,05) нижчі, ніж до лікування, що, на наш погляд, свідчить про ефективність замісної терапії. Як було показано в третьому розділі, рівень ФСГ спостерігався достовірно (***p***≤0,05) нижчий в основній групі до лікування, а співвідношення ЛГ/ФСГ – в контрольній **(*p***≤0,01). Нами не встановлено достовірних відмінностей між групами до лікування за вмістом ЛГ.

При природній менопаузі з артропатією порівняння початкового та кінцевого вмісту гонадотропних гормонів показало наявність достовірних **(*p*≤**0,05) відмінностей по всіх позиціях. Усі показники після лікування достовірно нижчі, ніж до нього, що ми розглядаємо як показник ефективності замісної терапії. При порівнянні показників хворих основної групи після лікування з показниками групи порівняння встановлено наявність достовірних **(*p*≤**0,01) відмінностей у вмісті ФСГ та ЛГ, причому в групі порівняння значення показників достовірно більші (вміст ФСГ та ЛГ в групі порівняння більший ніж в основній після лікування на 41 %).

Порівняння початкового та кінцевого вмісту гонадотропних гормонів при хірургічній менопаузі показало наявність достовірних **(*p*≤**0,05) відмінностей по всіх позиціях. Всі показники після лікування у жінок з КС з АП достовірно нижчі, ніж до нього. При порівнянні показників після лікування з хірургічною та природною менопаузоюу жінок з КС з АП встановлені достовірні відмінності тільки за показником вмісту ЛГ, який на 29 % більший у пацієнток з хірургічною менопаузою.

В основній групі аналіз показників стану сполучної тканини показав, що вміст гідроксіпроліну в сечі хворих до та після лікування статистично не відрізняється, виявлено достовірні **(*p*≤**0,01) відмінності в середніх значеннях до та після лікування показника з групи порівняння. Вміст гідроксіпроліну в сечі хворих основної групи перевищує його в групі порівняння в середньому на 14 %. Вміст уронових кислот в сечі достовірно **(*p*≤**0,05) вищій у хворих основної групи після лікування в порівнянні із вмістом до лікування та у групі порівняння, що вказує на підвищений синтез полісахарідів в динаміці лікування. Вміст хондроїтинсульфатів в крові хворих основної групи до лікування достовірно **(*p*≤**0,05) відрізняється від вмісту після лікування. Аналогічна тенденція спостерігається по всіх показниках, які характеризують метаболізм сполучної тканини.

При порівнянні середніх значень показників метаболізму сполучної тканини хворих основної групи з КС з АП після лікування з різними видами менопаузи встановлено наявність достовірних відмінностей за вмістом хондроїтинсульфатів, значеннями суми ГАГ, ХЇ-4с/ ХЇ-6с та ВС ГАГ, що можна трактувати як достовірний позитивний вплив комплексної терапії (ЗГТ з хондропротекторами) на метаболізм сполучної тканини.

Таким чином, дослідження рівнів метаболітів сполучної тканини у хворих з КС з АП після лікування показало ефективність застосованої методики лікування.

Після лікування в основній групі при обох видах менопаузи з АП існує зв’язок між ступенем проявів клімактеричного синдрому та ступенем артропатії, який відсутній в контрольній групі, що свідчить про те, що на протягом 6 місяців лікування, незважаючи на наявність достовірних позитивних клінічних змін, досягти більш значного ефекту та наблизитись до встановленого еталону (показники групи порівняння) нам не вдалося. Кореляційний аналіз досліджених показників свідчить що, при природній менопаузі в основній групі після лікування відсутній зв’язок між ступенем прояву клімактеричного синдрому (ММІ) та тривалістю менопаузи. Також відсутній зв’язок між ступенем прояву артропатії (WOMAC) та тривалістю менопаузи. Після лікування в основній групі з хірургічною менопаузою та КС з АП відсутній зв’язок між ступенем прояву клімактеричного синдрому (ММІ) та тривалістю менопаузи, а між показником WOMAC та тривалістю менопаузи виявлено позитивну значиму кореляцію (*r*= 0,40; *p*<0,05), що вказує на зростання проявів артропатії із збільшенням терміну менопаузи.

Після проведеного лікування встановлена позитивна динаміка клінічних показників, але кореляційні зв’язки між клінічними показниками не досягли показників групи порівняння, що, по-перше, свідчить про необхідність більш тривалого лікування, з іншого боку – характеризує залежність клінічних проявів від тривалості менопаузи, що зросла за термін лікування. При оцінці структури зв’язків в основній групі після лікування та групи порівняння встановлено, що при природній менопаузі вони східні. При хірургічній менопаузі в досліджуваній системі показників порівнювальної групи значимих зв’язків не виявлено, що суттєво відрізняється від структури зв’язків основної груп із КС з АП після лікування.Таким чином, при природній менопаузі у хворих обох груп формується подібна система гомеостазу, а в хворих з хірургічною менопаузою ці системі відрізняються, що підтверджується наявність трьох значущих зв’язків (що свідчить про напруження у досліджуваній системі) в основній групі і відсутністю зв’язків в групі порівняння. Виявлені розбіжності можуть свідчити також про те, що жінки з хірургічним типом менопаузи із КС з АП відповідають на призначене лікування краще, ніж пацієнти з природною менопаузою із КС з АП.

Після лікування структура зв’язків в системі «ФСГ – показники метаболізму сполучної тканини» хворих на КС з АП в порівнянні зі структурою до лікування змінилася, що свідчить про дієвість запропонованої терапії. При природній менопаузі в основній групі після лікування є тільки один позитивний зв’язок між вмістом ФСГ та гідроксипролину проти трьох зв’язків, що мали місце до лікування. Зменшення кількості зв’язків вказує на покращення стану системи. В групі порівняння зростання рівня ФСГ призводить до зниження вмісту уронових кислот в сечі, а в основній – до зниження рівня гідроксипроліну, що зумовлено відсутністю застосування хондропротекторів у пацієнток цієї групі. Проте, при хірургічній менопаузі з АП кількість значущих зв’язків після лікування зросла в порівнянні з вихідним станом, але вона значно менша як такі у групі порівняння. Зростання рівня ФСГ в основній групі пов’язане зі зменшенням рівню гідроксипроліну та суми ГАГ та зростанням співвідношення ХЇ-4с/ХЇ-6с. При природній менопаузі з АП в основній групі до лікування було три значимих зв’язки, після лікування виявлено чотири. Збереглися зв’язкі зі вмістом хондроїтинсульфатів та глікопротеінів, хоча після лікування збільшення співвідношення ЛГ/ФСГ призводить до зниження вмісту глікопротеінів, а до лікування призводило до збільшення. До лікування співвідношення було пов’язано з ХЇ-6с, після лікування – з ХЇ-4с. При хірургічній менопаузіз АП ЛГ/ФСГ створює тільки один зв’язок з вмістом гідропроксилину, котрий свідчить про односпрямовані зміни показників. Після лікування сумісно зі змінами ЛГ/ФСГ змінюється вміст уронових кислот, а сума ГАГ зменшується при зростанні співвідношення.

Отримана структура зв’язків між співвідношенням ЛГ/ФСГ в основній групі після лікування відрізняється від її стану до лікування та від структури зв’язків в групі порівняння.

При порівнянні ефективності різних схем лікування клімактеричного синдрому з провідним артропатичним симптомом виявлено: після лікування при всіх схемах лікування при природній та хірургічній менопаузі спостерігається зменшення значень показників, причому в більшості випадків достовірне за критерієм Вілкоксона. Слід відмітити, що середні значення індексів в групі з природною менопаузоюз АП вищі в порівнянні зі значеннями при хірургічній менопаузі з АП, а значення вмісту гормонів – навпаки нижчі.

У хворих, які лікувалися за другою схемою (фітоестрогени з хондропротекторним комплексом) співвідношення індексів різні (ММІ при природній менопаузі з АП нижчі, ніж при хірургічній, а WOMAC – навпаки). Середні значення вмісту гормонів в цій групі вищі в групі з природною менопаузою з АП, ніж з хірургічною з АП.

При третій схемі лікування всі показники в групі з природною менопаузою вищі за показники з хірургічною.

При перший схемі більш виражені відносні зміни спостерігаються при хірургічній менопаузі з АП, хоча всі показники як до, так і після лікування мають менші абсолютні значення. При другій схемі лікування ММІ більше змінився при природній менопауз із АП, а WOMAC – при хірургічній. Відносні зміни вмісту гормонів більші при хірургічній менопаузі.

При третій схемі лікування (суто препарати ЗГТ) ММІ та WOMAC в більшому ступені змінилися при хірургічній менопаузі, а вміст гормонів – при природній.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що всі використані схеми лікування дозволили достовірно знизити як прояви клімактеричного синдрому так і артропатії, про що свідчать як абсолютні значення досліджених показників, так і відносні їх зміни.

Для дослідження впливу схеми лікування на зміну показників хворих на клімактеричний синдром з проявами артропатії при природній та хірургічній менопаузі було використано факторний аналіз та побудовані факторні моделі. Для врахування схеми лікування було введено кількісний показник – бали. Перша схема лікування – 1 бал, друга – 2 бали, третя – 3 бали. Факторний аналіз було проведено для показників хворих жінок до лікування та після лікування з урахуванням виду менопаузи та з КС з АП. Одержані факторні структури пластичні, оскільки сформовані двома факторами. При хірургічній менопаузі перший фактор – «гормонально-лікувальний» – впливає на вміст гонадотропних гормонів та призводить до його збільшення, що потребує використання схеми лікування, котра дає менший бал. В даному випадку – першої. Індекси ММІ та WOMAC формують другій фактор та не створюють зв’язків з показником «схема лікування». Таким чином, при хірургічній менопаузі лікування впливає на вміст гормонів в крові та безпосередньо не впливає на значення індексів. Перший фактор вносить 55 % вкладу до загальної дисперсії та є головним в структурі. Другий фактор вносить менший вклад (32 %) та займає друге рангове місце. Сумарний вклад обох факторів дорівнює 87 %, що вказує на незначну випадкову складову та достатність обраного набору показників для описання досліджуваної системи. При природній менопаузі у разі КС з АП одержана структура зв’язків інша. Лікування безпосередньо впливає на значення індексів, тобто на суб’єктивний стан хворих жінок, а вміст гормонів змінюється незалежно від лікування. Тепер перший фактор – «індексо-лікувальний» – призводить до зростання індексів на тлі першої схеми лікування, що вказує на необхідність використання другої або третьої схеми. Вклад цього фактору складає 50 %   
(в той час як при хірургічній менопауз із КС з АП тільки 32 %),   
а «гормонального» – 34 %. Загальний вклад факторів в дисперсію складає   
84 %, що свідчить про незначний вклад в загальну дисперсію випадкової складової та адекватність набору показників для опису досліджуваної системи. Одержані результати підтверджуються тим, що при хірургічній менопаузі з АП в більшості випадків використані перша (58 % від кількості хворих з хірургічною менопаузою) та друга (27 %) схема. При природній менопаузі з АП в більшості випадків використана друга (50 % від загальної кількості хворих з природною менопаузою) та частково третя (21 %) схеми лікування.

Таким чином, одержані результати підтверджують різні механізми формування КС з АП при хірургічній та природній менопаузі та, відповідно, необхідність застосування різних схем лікування. Кожна з використаних схем лікування дозволяє досягти потрібних результатів, про що свідчить зниження значень індексів та покращення показників гормонального статусу хворих та метаболізму сполучної тканини.

Для впровадження в клінічну практику нами розроблена математична модель прогнозування ефективності лікування КС з АП. Для використання отриманої нечіткої моделі прогнозу в практичній галузі охорони здоров’я нами використана система Scilab з пакетом розширення sciFLT, що має бути встановлена на персональному комп’ютері лікаря та збережена на жорсткому диску персонального комп’ютера у вигляді відповідного файлу. При наявності в лікаря можливостей використання комп’ютера на робочому місці розрахунок показників ММІ та WOMAC, що прогнозуються, здійснюється в автоматичному режимі шляхом введення відповідних показників хворої (ММІ або WOMACдо лікування, вміст ФСГ та ЛГ до лікування) у програму. Якщо на комп’ютері встановлено систему Scilab з пакетом розширення sciFLT та збережено модель прогнозу у вигляді відповідного файлу, то для отримання прогнозу потрібно використовувати лише 2 команди, які послідовно вводяться у командному вікні Scilab. Визначення ММІ та WOMAC до лікування може бути проведено шляхом використання відповідних опитувальників на паперовому носії, або в автоматичному режимі з використанням комп’ютера, на якому встановлено відповідне програмне забезпечення, в цьому випадку розрахунок індексів буде здійснено автоматично. Автоматичний розрахунок індексів може бути здійснено за допомогою вбудованих засобів програмування Microsoft Office.

Якщо можливості використання комп’ютера на робочому місці лікаря немає для експрес прогнозування показників ММІ та WOMAC, які фактично визначають ефективність лікування, що очікується, можуть бути використано розроблені рівняння регресії.

Помилка прогнозування показників, які будуть отримані після лікування, по початковим значенням з використанням регресійних моделей, не перевищує в середньому 11 % в порівнянні з реальним значенням, що в абсолютних цифрах складає для ММІ (1,4±0,8) з розмахом від 0,04 до 2,8, для WOMAC (1,4±0,8) з розмахом від 0,1 до 3,1. Для цих показників рівень помилки в їх прогнозуванні не значимий, тому розроблені рівняння регресії можуть бути ефективно використані в практичній охороні здоров’я. Таким чином, отримані нами дані свідчать про достатньо високий рівень збігу прогнозованих значень досліджуваних індексів з реально одержаними після лікування. В якості клінічних прикладів було обрано показники хворих на КС з АП при різному характері менопаузи (природня, хірургічна), а також при застосуванні різних схем лікування.

Розроблені регресійні моделі можуть бути використані в лікувальних закладах різного рівня для експрес-прогнозування можливої ефективності лікування хворих на КС. Якщо в результаті розрахунку будуть одержані індекси, що свідчать про недостатню ефективність лікування хворої, лікар може своєчасно скорегувати схему лікування. В той же час, пацієнтка, що отримує довготривалу схему лікування (6 місяців при хірургічній менопаузі, більше за 6 місяців при природній менопаузі) має на старті лікування визначити його результати у вигляді прогнозу, що стимулює її мотивацію до продовження та закінчення курсу лікування.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі представлене нове вирішення наукової задачі, сутність якої полягає у визначенні особливостей клінічних, гормональних та метаболічних показників у жінок з природною та хірургічною менопаузою, хворих на клімактеричний синдром з провідним артропатичним симптомом. Отримані данні стали підставою для оптимізації лікувальних підходів та діагностичного прогностичного алгоритму щодо ефективності лікування цієї патології у жінок.

1. Клімактеричний синдром супроводжується як значними гормональними змінами, так і екстрагенітальними та метаболічними впливами, що доведено достовірним відхиленням середньоарифметичних значень та за результатами проведеного кореляційного аналізу клінічних (*U*Эмп = 378,5 (*p*≤0,05)), гормональних (*U*Эмп= 38,0 (*p*≤0,01)) та метаболічних параметрів **(*U*Эмп**= 412,0 **(*p***≤0,05)). У жінок з клімактеричним синдромом і артропатією встановлено провідні достовірні відхилення для гормональних та метаболічних показників.

2. Встановлено, що серед клінічних показників згідно показнику ММІ у пацієнток з клімактеричним синдромом з провідним симптомом артропатії передують ендокринно-метаболічні складові. Найбільш значущий кореляційний зв’язок (*r*= 0,85; *p*<0,05) спостерігається між менопаузальними показниками та проявами, що характеризують артропатію у жінок з природною менопаузою, що вказує на односпрямований характер цих змін, тобто зростання одного індексу тісно пов’язане зі зростанням іншого.

3. Встановлено, що у пацієнток з клімактеричним синдромом має місце підвищений вміст у крові ГАГ (0,15±0,1 г/л) та глікопротеінів (1,1±0,3 г/л), що відповідає загальній віковій перебудові метаболізму сполучної тканини. У жінок з клімактеричним синдромом з провідним симптомом артропатії ці показники є більше вираженими **(**31,1±17,5 *p*≤0,01), що відображає більше тяжкі дистрофічні зміни. Перерозподіл фракційного складу ГАГ у бік підвищення ХЇ-6с (0,11±0,1 г/л*p*≤0,01) у пацієнтів з клімактеричним синдромом з провідним симптомом артропатії свідчить про наявність переважного ураження хрящової тканини. Наявність артропатії також підтверджує достовірно зменшений показник ХЇ-6с/ХЇ-4с (0,22±0,06 г/л*p*≤0,01) та підвищений вміст хондроїтинсульфатів (0,2±0,05 г/л*p*≤0,01). Визначено, що у жінок з природним типом менопаузи зміни метаболітів сполучної тканини більш виражені (*p*≤0,05), на відміну від пацієнток з хірургічною менопаузою, що свідчить про більше тривалий і прогредієнтний перебіг патології, а метаболічні показники виявилися найбільше наближеними до відповідної підгрупи групи порівняння.

4. Обґрунтовано методику лікування жінок з клімактеричним синдромом з артропатію, до складу якої входять естрогени та хондропротекторний комплекс. Доведена її ефективність, що підтверджено достовірним покращенням клінічних показників (ММІ зменшився на 36 %, індекс WOMAC – на 31 %), динамікою гормональних показників (рівень ФСГ знизився на 38 %, ЛГ – на 21 %) та достовірним покращенням показників вмісту хондроїтинсульфатів та ГАГ у сироватці крові. Встановлено, що найбільш ефективно на проведену терапію протягом 6 місяців відповіли жінки з хірургічним типом менопаузи Пацієнтки з природною менопаузою також мають позитивний ефект лікування, але враховуючи різні механізми утворення менопаузи, потребують більш довготривалої терапії.

5. Розроблено математичну систему прогнозування ефективності лікування клімактеричного синдрому з артропатією, на підставі отриманих результатів лікування, у вигляді системи Scilab з пакетом розширення sciFLT.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Для впровадження в практичну діяльність лікаря акушера-гінеколога розроблена оригінальна методика лікування клімактеричного синдрому, ускладненого артропатією.

Розроблені критерії призначення однієї з трьох схем гормонально-метаболічної терапії. Перша схема представлена препаратом ЗГТ (1 мг естрадіолу або 1 мг естрадіола та 10 мг дігідрогестрону) в поєднанні з хондропротекторним комплексом (500 мг *D*-глюкозамінугідрохлориду та 400 мг натрію хондроїтину сульфату), друга схема – фітоестроген ( сухий екстракт кореневища циміцифуги (Cimicifugaracemosa) 20 мг і циміцифуги кореневищ екстракту нативного 2.8 мг) в поєднанні з хондропротекторним комплексом, третя схема – монотерапія ЗГТ.

Для здійснення вибору схеми лікування, а також підтримки пацієнтів протягом лікування до закінчення терапевтичного курсу, розроблено математичну модель прогнозування ефективності лікування КС з артропатією у вигляді системи Scilab з пакетом розширення sciFLT. Якщо можливості використання комп’ютера на робочому місці лікаря немає, для експрес прогнозування показників ММІ та WOMAC, які фактично визначають ефективність лікування, що очікується, розроблені рівняння регресії.

**Список використаних джерел**

1. Бабенко І. Г., Костіцька І. О., Дідушко О. М., Боцюрко В. І., Скрипник Н. В. Патогенез, профілактика і лікування ускладнень мено- та андропаузи: навч.-метод. посіб. для субординаторів, інтернів та викл. вищ. мед. навч. закл. Івано-Франківськ : Івано-Франків. нац. мед. ун-т; 2010. – 50 с.

2. Берестовая Н. А. Заместительная гормональная терапия в профилактике и лечении остеопороза у женщин в климактерическом периоде. Проблеми остеології. 2006; 9 (дод.):26.

3. Беспоясная В. В., Ермоленко Т. А., Колоденко Е. А., Ямилова Т. Н. Дегенеративно-дистрофические заболевания опорно-двигательного аппарата у женщин в климактерии. Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. 2012; (3):52–6.

4. Бітчук О. Д. Вплив хірургічної менопаузи на стан організму та систему опори та руху жінки [автореферат]. Харків : Харк. держ. мед. ун-т; 2006. – 17 с.

5. Богослав Ю. П., Сапожак І. Н., Зоркова О. В. Корекція клімактеричних розладів у жінок із надмірною вагою та ожирінням. Медико-соціальні проблеми сім’ї. 2013; 8(1):83–5.

6. Борис О. М. Особливості діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу у жінок різного віку з природньою та хірургічною менопаузою [автореферат]. Київ: Нац. мед. ун-т   
ім. О. О. Богомольця; 2002. – 20 с.

7. Веропотвелян П. Н., Веропотвелян Н. П., Маркин Е. А., Сагань А. С. Современный подход к проблеме остеопороза у женщин, находящихся в климактерическом периоде. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013; (8):34–40.

8. Веропотвелян П. Н., Тамамшева А. А., Веропотвелян Н. П., Гужевская И. В., Журавлева С. А. Перспективы использования негормо-нальных методов лечения при патологическом течении климакса. Здоровье женщины. 2015; (5):110–7.

9. Виноградов В. В., Фукс Б. Б. Дифференциальное чисто химическое выявление мукополисахаридов. Архив патологии. 1961. № 23(2). – С. 74–78.

10. Вовченко М. Н., Исаев А. С. Изменения липидного обмена у женщин в перименопаузе в зависимости от выраженности симптомов климакса. Журнал Національної академії медичних наук України. 2013; 19(дод):38–9.

11. Вознюк Л. А. Переломи у жінок з остеопорозом в постмено-паузальний період. Український ревматологічний журнал. 2013;(3):111.

12. Воронецька Ю. В., Митринюк Н. Ф. Альтернатива корекції менопаузальних порушень. Хист. 2014; Вып. 16:12.

13. Галалу С. І., Данькина I. A., Джеломанова С. О., Агабабов Р. М., Ликов О. О. Досвід застосування препарату «Фемостон» у жінок в пост менопаузі. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2006. – С. 131–4.

14. Гінчицька Л. В., Левицька І. В., Нейко О. В. Клініко-гормональний статус у жінок при фізіологічній менопаузі та зі збереженою менструальною функцією. Репродуктивная эндокринология. 2015; (5):100–2.

15. Гінчицька Л. В. Клінічна характеристика менопаузальніх проявів у жінок із застосуванням негормональніх препаратів. Репродуктивная эндокринология. 2014; (2):26–9.

16. Гінчицька Л. В. Особливості перебігу остеопорозу у жінок з фізіологічною менопаузою та після тотальної оваріоектомії [автореферат]. Тернопіль: Івано-Франк. держ. мед. ун-т, Терноп. держ. мед. ун-т   
ім. І. Я. Горбачевського; 2008. – 20 с.

17. Гольева Н. В., Гаргин В. В., Гольева П. К. Морфологические особенности межпозвонковых дисков у женщин постклимактерического возраста. Медицина сьогодні і завтра. 2013; (1):35–9.

18. Грищенко О. В., Васильева И. А., **Грищук К. А.** Особенности метаболизма соединительной ткани у больных с климактерическим синдромом при различных типах менопаузы. Georgian medical news = Медицинские новости Грузии. 2017; 265(4):59–66. (Scopus)

19. Грищенко О. В., Васильєва І. А., **Грищук К. О.** Курабельність естрогендифіцитних арталгій у клімактерії. Український журнал болю. 2016; 5(1):30.

20. Грищенко О. В., Васильєва І. А., **Грищук К. О.** Оптимізація ведення пацієнток з естрогенною артропатією. В: Вороненко Ю. В,  
Зозуля І. С., редактори. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ : Нац. мед. акад. післядипл. освіти   
ім. П. Л. Шупика; 2015. Вип. 24, кн. 3. – С. 388–95.

21. Грищенко О. В., **Грищук К. А.,** Сторчак А. В., Васильева И. А. Терапевтические подходы к ведению пациенток с артропатией в менопаузе. В: Запорожан В. М., Камінський В. В., Борис О. М., редактори. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. Київ : ТОВ ЮСТОН; 2015. Вип. 2 (36). – С. 41–6.

22. **Грищук К. А.** Возможности медикаментозного ведения артрологического варианта климактерического синдрома у женщин с хирургической менопаузой. Слово о здоровье. 2016; (6):34–37.

23.**Грищук К. А.** Особенности терапии артропатий при климактерическом синдроме. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011; 43(3–1 Спец. вып.):72–3.

24. **Грищук К. А.** Распространенность артропатического варианта климактерического синдрома у женщин страдающих ожирением. В: Никоненко Н. О., редактор. Актуальні питання медичної науки та практики: збірник наукових праць. Запоріжжя : Дике поле; 2004. Вип. 67, кн.1. –   
С. 262–6.

25. Гріненко Т. Ю. Стан щільності кісткової тканини у хворих на первинний остеоартроз. Український ревматологічний журнал. 2013; (3):116.

26. де Вільєрс Тобі, Татарчук Т. Ф. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у кламактерії. Здоровье женщины. 2016; (4):17–27.

27. Дністрянська АП. Комплексна корекція клінічних проявів перименопаузального періоду у жінок. Здоровье женщины. 2014; (10):157–62.

28. Дорикевич К. І. Особливості фармацевтичної опіки при фітотерапії клімактеричних розладів у жінок. Український медичний альманах. 2013; 16(дод. 1):176.

29. Дубоссарская З. М. Возможности оптимизации терапии при вазомоторных пароксизмах у женщин в перименопаузе и постменопаузе. Здоровье женщины. 2013; (6):107–9.

30. Дубоссарська Ю. О. Патофізіологія клімактерію і менопаузи у жінок з порушеннями системи репродукції в анамнезі, стратегія замісної гормональної терапії [автореферат]. Київ: Нац. мед. ун-т ім.   
О.О. Богомольця; 2006. – 34 с.

31. Ермоленко Т. А., Лаврененко А. Л. Тумасян К. П., Краснова Ж. А. Прогнозирование и ранняя диагностика структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин в климактерии. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України; Київ: Інтермед; 2008. – С. 585–8.

32. Єфіменко О. О. Клімактеричні розлади: лікувати... чи ні? Жіночий лікар. 2017; (1):19–20.

33. Женщины превыше всего: инновационные подходы к диагностике, профилактике и лечению климактерических нарушений. Здоровье женщины. 2015; (4):89–92.

34. Жидкова Е. В., Лесиовская Е. Е., Линде В. А. Эффективность фитоэстрогенов в коррекции климактерических нарушений (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2012; 18(5):115–9.

35. Захаренко Н. Ф., Коваленко Н. В., Татарчук Т. Ф. Особливості лікування клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом. Репродуктивная эндокринология. 2016; (3):60–6.

36. Зелинский А. А., Чумак З. В., Татарчук Т. Ф. Климактерический период (избранные главы): учеб. пособие для врачей-интернов, акушеров-гинекологов. Одесса: ОКФА; 2003. – 242 с.

37. Иберла И. Факторный анализ. Москва: Статистика; 1980. – 400 с.

38. Касумова Ф. Н. Гормональный профиль и его влияние на липидный спектр и композицию тела у женщин с ишемической болезнью сердца с андрогенным компонентом. Український кардіологічний журнал. 2013; (2):50–3.

39. Катеренчук І. П., М’якінькова Л. О., Мохначов В. Я., Єрмалін-ський Ф. О. Клімадинон у комплексному лікуванні й профілактиці кардіологічних проблем клімактеричного синдрому. Практикуючий лікар. 2013; (1):73–8.

40. Квашенко В. П., Яшина Е. Г. Клинико-патогенетическое обоснование альтернативных методов лечения пациенток с менопау-зальными расстройствами и оценка динамики качества жизни женщин в менопаузе. Здоровье женщины. 2013; (1):139–44.

41. Кирилюк М. Л. Менопауза: сучасні уявлення про безпеку та ефективність лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014; (2):63–75.

42. Кишакевич И. Т. Влияние менопаузального остеопороза на изменения качества жизни пациенток. Здоровье женщины. 2013; (5):117–9.

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

44. Кишакевич І. Т. Природна менопауза у різні вікові періоди: якість життя і тактика лікувально-профілактичних заходів [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика; 2015. – 36 с.

45. Кіяшко Е. В. Клімактеричний синдром у жінок з остеохондрозом шийного відділу хребта: діагностика і лікування [автореферат]. Київ : Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика; 2013. – 19 с.

46. Колоденко О. В., Беспоясна В. В. Віддалені результати реабілітації пацієнтів з коксартрозом на тлі гормональних порушень. Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. 2012; (2):61.

47. Кононец А. П. Биорегуляционный подход в терапии дисгормо-нальных нарушений у женщин. Здоровье женщины. 2015; (5):122–4.

48. Косілова C. Е. Негормональна корекція клімактеричних розладів у жінок у постменопаузі. Буковинський медичний вісник. 2015; 19(2):113–5.

49. Косілова С. Е. До питання покращення якості життя у жінок у клімактеричному періоді. Буковинський медичний вісник. 2013; 17(2):63–5.

50. Косягин Д. В. Осаждение ГАГ мочи этанолом, их очистка и исследование. Лабораторноедело. 1988; 8:34–36.

51. Крель А. А., Фурцева Л. Н. Метод определения оксипролина в моче / Вопросы медицинской химии.1986; – Т. 14, 6:635–640.

52. Крочак С. П. Ткачук А. А., Григор’єва Н. В., Поворознюк В. В. Оцінка вираженості больового синдрому, функціональної активності та якості життя у жінок із гонартрозом залежно від показників структурно-функціонального стану кісткової тканини. Український ревматологічний журнал. 2013; (3):132–3.

53. Кузнецова И. В. Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе. Здоровье женщины. 2014; (6):113–7.

54. Кузьмина И. Ю. Современные методы профилактики и лечения остеопороза в климактерическом периоде. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2007. – С. 370–4.

55. Кулакова В. И., Сметник В. П., редакторы. Руководство по климактерию. Системные изменения, профилактика и коррекция климактерических расстройств: руководство для врачей. Москва : МИА; 2001. – 685 с.

56. Лакин Г. Ф. Биометрия Москва: Высшая школа; 1990. – 352 с.

57. Лахно И. В. Эффективность фитопрепаратов в менеджменте менопаузы Репродуктивная эндокринология. 2014; (2):30–4.

58. Леонтьєва Ф. С., Філіпенко В. А., редакторы. Патент на корисну модель 29198 Україна МПК7G01 № 33/48. Спосіб визначення фракцій сульфатованих гексозаміногліканів; № u200708505. заявл. 24.07.2007. – опубл. 10.01.2008. – Бюл. № 1.

59. Леоненков А. В. Нечеткое моделирование в среде MATLAB и fuzzy TECH.Санкт –Петербург : БХВ-Петербург; 2005. – 736 с.

60. Луценко Н. С., **Грищук К. А.** Возможности хондропротекторов в терапии артралгического варианта климактерического синдрома. Медико-соціальні проблеми сім’ї. 2006; 11(3):139–141.

61. Майлян Э. А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза. Проблеми остеології. 2015; 18(2):3–11.

62. Менархе и менопауза у долгожительниц: связь репродуктивных характеристик с шансами на долголетие. Репродуктивная эндокринология. 2016; (4):68.

63. Местные эстрогены: не только для лечения, но и для диагностики: редакционный обзор. Репродуктивная эндокринология. 2013; (3):46–50.

64. Минцер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В. Методы обработки медицинской информации. Київ : Вища школа, 1982. – 158 с.

65. Митринюк Н. Ф., Воронецька Ю. В. Особливості клінічного перебігу і системних порушень в перименопаузі. Хист. 2014; Вып. 16:25.

66. Некрасова Н. Б. Изменение маркеров ремоделирования костной ткани при остеоартрите, сочетанном с гипертонической болезнью, у женщин в постменопаузальный период. Український ревматологічний журнал. 2013; (3):139–40.

67. Нишкумай О. И. Липидный профиль и минеральная плотность кости женщин при хирургической менопаузе. Український медичний альманах. 2007; 10(3 дод.):122–4.

68. Орлик Т. В. Особливості проявів симптомів менопаузи в жінок зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини та вертебральним больовим синдромом. Проблеми остеології. 2015; 18(2):28–33.

69. Орлик Т. В. Особливості частоти больового синдрому у хребті у жінок залежно від фізіологічних періодів життя. Проблеми остеології. 2013; 16(3):27–31.

70. Паяниди Ю. Г., Жорданиа К. И. Искусственная менопауза и опыт применения экстракта цимицифуги (Климадинон). Здоровье женщины. 2012; (3):127–9.

71. Петренко С. А., Сухурова Л. С., Мирович Е. Д. Профилактика и лечение остеопороза у пациенток с искусственным хирургическим климаксом. Питання експериментальної та клінічної медицини: зб. наук. статей. Донецьк: Каштан; 2012; 2(вип.16):6–12.

72. Пирогова В. І. Особливості застосування гормональної терапії в разі хірургічної менопаузи в жінок із метаболічним синдромом. Здоровье женщины. 2009; (4):152–4.

73. Поворозник В. В., Григорьева Н. В., Орлик Т. В., Дзерович Н. И., Дубецкая Г. С., Атоян М. Л., и др. Эффективность препарата терафлекс адванс в лечении больных с остеоартрозом коленных суставов. Боль. Суставы. Позвоночник. 2011; (3):27–32.

74. Поворознюк В. В., Григорьева Н. В. Менопауза и костно-мышечная система: монография. Київ; 2004. – 511 с.

75. Поворознюк В. В., Дзерович Н. І., Белінська А. С., Паламарчук А. А. Вікові особливості стану скелетної м’язової тканини в українських жінок. Проблеми остеології. 2015; 18(2):23–7.

76. Поворознюк В. В., Орлик І. В., Дзерович Н. І. Вертебральний больовий синдром: з’вязок із мінеральною щільністю та якістю кісткової тканини. Травма. 2015; 16(3):56–61.

77. Поворознюк В. В., Орлик Т. В., Григор’єва Н. Н., Дубецька Г. С. Остеопоротичні переломи в жінок старших вікових груп: зв'язок із віком, станом кісткової тканини та болем в спині. Проблеми остеології. 2011; 14(4):9–13.

78. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Современные представления о механизмах прямой регуляции эстрогенами процессов ремоделирования костной ткани. Проблеми остеології. 2013; 16(4):19–23.

79. Поворознюк В. В. Гіперурикемія, індекс маси тіла та показники мінеральної щільності кісткової тканини у жінок у постменопаузальний період. Український ревматологічний журнал. 2013; (3):148–9.

80. Поворознюк В. В. Григор’єва Н. В. Менопауза та остеопороз: монографія. Київ; 2002. – 355 с.

81. Поворознюк В. В., Григорьева Н. В., Гриценко Г. М. Эффективность и длительность после действия препарата терафлекс у пациентов с гонартрозом при непрерывном и прерывистом режиме введения. Проблеми остеології. 2011; 14(1):28–34.

82. Поворознюк В. В., Ханс Д., Карасевська Т. А., Дзерович Н. І. Мінеральна щільність та якість кісткової тканини у жінок із ревматоїдним артритом. Український ревматологічний журнал. 2013; (3):83–8.

83. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Мельникова Г. Г., Кайгородова Л. А., Невмержицкая И. Ю. Современный подход к лечению и профилактике последствий хирургической менопаузы. Здоровье женщины. 2009; (7):106–10.

84. Рафаэлян И. В., Балан В. Е., Ковалева Л. А., Гурина О. И., Юсупова И. У. Оценка эффективности и безопасности длительного применения фитоэстрогенов в терапии климактерического синдрома. Проблемы репродукции. 2012; 18(3):94–9.

85. Рекомендации международного общества по менопаузе в отношении здоровья женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии (2016). The IMS Writing Group. Здоровье женщины. 2016; 114(8):121–33.

86. Рекомендации по заместительной гормональной терапии: британское общество по изучению менопаузы, 2013. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2014; (3):5–9.

87. Рибалко Л. М. Патогенез остеопенії й остеопорозу в жінок у пре- і постменопаузальному періоді життя [автореферат]. Донецьк: Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького; 2011. – 20 с.

88. Роженко А. В. Новий підхід до профілактики та корекції системних порушень у жінок з хірургічною менопаузою [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика; 2013. – 22 с.

89. Савочкина Ю. В. Применение Фемостона для коррекции климактерического симптомокомплекса у женщин с хирургической менопаузой. Здравоохранение Минск. 2005; (1):48–50.

90. Сапожак И. Н., Богослав Ю. П. Коррекция климактерических расстройств у пациенток с медикаментозной менопаузой. Репродуктивная эндокринология. 2013; (4):36–9.

91. Сергиенко M. Ю., Круть Ю. Я., Сюсюка В. Г. Менопаузальная гормональная терапия – курс на индивидуальность. Репродуктивная эндокринология. 2016; (2):75–9.

92. Слуцкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л. : Медицина; 1969. – 376 с.

93. Смирнова Л. А. Некоторые актуальные проблемы биохимической диагностики патологии соединительной ткани Лікарська справа. 2004; (3):22–25.

94. Струк Т. А. Забота о здоровье женщин - профессиональный вклад в «физиологию» предстоящей менопаузы. Жіночий лікар. 2015; (4):40–6.

95. Суханова А. А., Гервазюк О. И. Современные аспекты ведения женщин в климактерический период. Здоровье женщины. 2016; (5);130–6.

96. Татарчук Т. Ф., Ефименко О. А., Исламова А. О. К вопросу о лечении ранних климактерических расстройств у женщин позднего репродуктивного возраста. Репродуктивная эндокринология. 2014; (3):72–5.

97. Татарчук Т. Ф., Єфименко О. А., Дубовка К. М. Проблема клімактерію у практиці сімейного лікаря. Репродуктивная эндокринология. 2012; (4):22–32.

98. Татарчук Т. Ф., Єфименко О. О., Занько О. В. Негормональна терапія клімактеричних розладів. Репродуктивная эндокринология. 2016; (4):75–80.

99. Татарчук Т. Ф., Исламова А. О., Ефименко О. А. Климактери-ческий синдром как первое клиническое проявление перименопаузы. Репродуктивная эндокринология. 2015; (1):52–6.

100. Татарчук Т. Ф., Ефименко О. А., Исламова А. О. Менопауза: новый взгляд на старую проблему. Репродуктивная эндокринология. 2013; (1):7–13.

101. Татарчук Т. Ф., Исламова А. О. Проблема менопаузы - реалии и перспективы. Репродуктивная эндокринология. 2012; (6):59–62.

102. Чайка Г. В., Дністрянська А. П., Годлевська Н. А., Килимнюк Л. О., Палійчук В. Г. Оцінка вираженості клімактеричного синдрому та ризик великих переломів у пацієнток з первинним постменопаузальним остеопорозом. Вісник Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2016;   
20(1 ч. 1):62–4.

103. Чумак З. В., Шаповал М. В., Артьоменко В. В. Оцінка якості життя жінок з хірургічною менопаузою. Вісник морської медицини. 2011; (3):56–61.

104. Чумак З. В. Вивчення ліпідного профілю у жінок з хірургічною менопаузою. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ : Інтермед; 2011. – С. 932–5.

105. Шараев П. Н., Вольхина И. В., Наумова Н. Г. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани: Метод рекомендации. Ижевск; 1990. – 14 с.

106. Шимановский Н. Л. Выбор лекарственных средств для лечения климактерических осложнений и предотвращения остеопороза Междуна-родный медицинский журнал. 2004; 10(2):117–21.

107. Шишкова В. Н. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе. Здоровье женщины. 2013; (6):36–41.

108. Шурпяк С. А. 15 World congress on Menopause (IMS) Prague, Czech Republic 28 September – 1 October 2016 = Пострелиз 15-го Международного конгресса по менопаузе, Прага, Чешская Республика Здоровье женщины. 2016; (10):19–23.

109. Щербина И. Н. Заместительная гормональная терапия в комплексном лечении нарушений опорно-двигательной системы в хирургической менопаузе. Харківська хірургічна школа. 2011; (5):41–3.

110. Щербіна І. М. Клініко-патогенетичні підходи до діагностики, лікування і профілактики перименопаузальних порушень [автореферат]. Харків: Харківський нац. мед. ун-т; 2010. – 36 с.

111. Штерн М. Р., Тимошенко О. П., Леонтьева Ф. С. Способ определения гексозаминогликансульфатов в сыворотке крови. Авт. свидетельство СССР № 960626. Опубл. в Б.И., 1982, № 35.

112. Штовба С. Д. Проектирование нечетких систем средствами MATLAB. Москва : Горячаялиния. Телеком; 2007. – 288 с.

113. Ферстер Э., Ренц Ю. Методы корреляционного и регрессионного анализа. Москва : Финансы и статистика; 1983. – 302 с.

114. Юренева С. В. Биохимические маркеры костного ремодели-рования у женщин с хирургической менопаузой. Проблемы репродукции. 2002; 8(1):62–6.

115. Якименко О. О., Кравчук О. Є., Хасан М. Д. Лікування при болі в спині у жінок, хворих на остеопороз, у менопаузальний період. Український ревматологічний журнал. 2013;(3):171.

116. Яроцький М. Є. Профілактика та корекція системних порушень у жінок з хірургічною менопаузою [автореферат]. Київ : Нац. мед. ун-т  
ім. О. О. Богомольця; 2005. – 34 с.

117. Яшина О. Г. Профілактика ускладнень перименопаузального періоду у жінок з метаболічними порушеннями [автореферат]. Донецьк : Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького, НДІ мед. пробл. сім'ї; 2009. – 20 с.

118. Almeida M, Han L, O'brien CA, Kousteni S, Manolagas SC. Classical genotropic versus kinase-initiated regulation of gene transcription by the estrogen receptor alpha. Endocrinology. 2006 Apr;147(4):1986-96. DOI: 10.1210/en.2005-1314.

119. Armstrong V. J., Muzylak M., Sunters A., Zaman G., Saxon L. K., Price J. S., Lanyon L. E. Wnt/beta-catenin signaling is a component of osteoblastic bone cell early responses to load-bearing and requires estrogen receptor alpha. J Biol Chem. 2007 Jul 13; 282:20715-27. DOI: 10.1074/jbc.M703224200.

120.Baber R. J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016; 19(2):109-50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.

121. Belchetz P. E. Hormonal treatment of postmenopausal women. N Engl J Med. 1994; 330(15):1062-71. DOI: 10.1056/NEJM199404143301508.

122. Bergink A. P., van Meurs J. B., Loughlin J., Arp P. P., Fang Y., Hofman A., et al. Estrogen receptor alpha gene haplotype is associated with radiographic osteoarthritis of the knee in elderly men and women. Arthritis Rheum. 2003; 48(7):1913-22. DOI: 10.1002/art.11046.

123. Berman B. M., Bausell R. B., Lee W. L. Use and referral patterns for 22 complementary and alternative medical therapies by members of the American College of Rheumatology: results of a national survey. Arch Intern Med. 2002 Apr 8; 162(7):766-70. PubMed PMID: 11926849.

124. Boland R., Vasconsuelo A., Milanesi L., Ronda A. C., de Boland A. R. 17beta-Estradiol signaling in skeletal muscle cells and its relationship to apoptosis. Steroids. 2008; 73(9-10):859-63. DOI: 10.1016/j.steroids.2007.12.027.

125. Bord S., Horner A., Beavan S., Compston J. Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(5):2309-14. DOI: 10.1210/jc.86.5.2309.

126. Braidman I. P., Hainey L., Batra G., Selby P. L., Saunders P. T., Hoyland J. A. Localization of estrogen receptor beta protein expression in adult human bone. J Bone Miner Res. 2001; 16(2):214-20. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.2.214.

127. Brandt K. D., Dieppe P., Radin E. L. Etiopathogenesis of osteoarthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2008; 34(3):531-59. DOI: 10.1016/j.rdc.2008.05.011.

128. Brandt K. D., Radin E. L., Dieppe P. A., Putte L van de. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. Ann Rheum Dis. 2006; 65(10):1261-4. DOI: 10.1136/ard.2006.058347.

129. Brenner P. F. The Menopause West J Med. 1982; 136(3):211–9. PMCID: PMC1273648.

130. Brown M., Ning J., Ferreira J. A., Bogener J. L., Lubahn D. B. Estrogen receptor-{alpha} and –{beta} and aromatase knockout effects on lower limb muscle mass and contractile function in female mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009; 296(4):E854-61. DOI: 10.1152/ajpendo.90696.2008.

131. Bruyere O., Dardenne C., Lejeune E., Zegels B., Pahaut A., Richy F., et al. Subchondral tibial bone mineral density predicts future joint space narrowing at the medial femorotibial compartment in patients with knee osteoarthritis. Bone. 2003; 32(5):541-5. DOI: 10.1016/S8756-3282(03)00059-0.

132. Cantwell M. M., Lacey J. V. Jr., Schairer C., Schatzkin A., Michaud D. S. Reproductive factors, exogenous hormone use and bladder cancer risk in a prospective study. Int J Cancer. 2006;119(10):2398-401. DOI: 10.1002/ijc.22175. PubMed PMID: 16894568.

133. Carbone L. D., Nevitt M. C., Wildy K., Barrow K. D., Harris F., Felson D., et al. Health, Aging and Body Composition Study. The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2004; 50(11):3516-25. DOI: 10.1002/art.20627.

134. Chen J. R., Plotkin L. I., Aguirre J. I., Han L., Jilka R. L., Kousteni S., et al. Transient versus sustained phosphorylation and nuclear accumulation of ERKs underlie anti-versus pro-apoptotic effects of estrogens. J Biol Chem. 2005; 280(6):4632-38. DOI: 10.1074/jbc.M411530200.

135. Cheskis B. J., Greger J. G., Nagpal S., Freedman L. P. Signaling by estrogens. J Cell Physiol. 2007; 213(3):610-17. DOI: 10.1002/jcp.21253.

136. Christgau S., Tankó L. B., Cloos P. A., Mouritzen U., Christiansen C., Delaissé J. M., Høegh-Andersen P. Suppression of elevated cartilage turnover in postmenopausal women and in ovariectomized rats by estrogen and a selective estrogen-receptor modulator (SERM) Menopause. 2004; 11(5):508-18. DOI: 10.1097/01.WCB.0000121484.18437.98.

137. Cirillo D. J., Wallace R. B., Wu L., Yood R. A. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. Arthritis Rheum. 2006; 54(10):3194-204. DOI: 10.1002/art.22138.

138. Claassen H., Schünke M., Kurz B. Estradiol protects cultured articular chondrocytes from oxygen-radical-induced damage. Cell Tissue Res. 2005; 319(3):439-45. DOI: 10.1007/s00441-004-1029-9.

139. Clegg D. O., Reda D. J., Harris C. L., Klein M. A., O'Dell J. R., Hooper M. M, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006; 354(8):795-808. DOI: 10.1056/NEJMoa052771.

140. Corr M. Wnt-beta-catenin signaling in the pathogenesis of osteoarthritis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008; 4(10):550-6. DOI: 10.1038/ncprheum0904.

141. Dayani N., Corvol M. T., Robel P., Eychenne B., Moncharmont B., Tsagris L., et al. Estrogen receptors in cultured rabbit articular chondrocytes: influence of age. J Steroid Biochem. 1988; 31(3):351-6. DOI: 10.1016/0022-4731(88)90361-5.

142. de Klerk B. M., Schiphof D., Groeneveld F. P., Koes B. W.,   
van Osch G. J., van Meurs J. B., et al. Limited evidence for a protective effect of unopposed oestrogen therapy for osteoarthritis of the hip: a systematic review. Rheumatology. 2009; 48(2):104-12. DOI: 10.1093/rheumatology/ken390.

143. Dequeker J., Aerssens J., Luyten F. P. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. Aging Clin Exp Res. 2003; 15(5):426-39. PubMed PMID: 14703009.

144. Dietrich W., Haitel A., Holzer G., Huber J. C., Kolbus A.,   
Tschugguel W. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in normal human synovia. J Soc Gynecol Investig. 2006; 13(7):512-17. DOI: 10.1016/j.jsgi.2006.07.002.

145. Eckstein Ekstein J., Nasatzky E., Boyan B. D., Ornoy A., Schwartz Z. Growth-plate chondrocytes respond to 17beta-estradiol with sex-specific increases in IP3 and intracellular calcium ion signalling via a capacitative entry mechanism. Steroids. 2005; 70(11):775-86. DOI: 10.1016/j.steroids.2005.04.007.

146. Ellmann S., Sticht H., Thiel F., Beckmann M. W., Strick R.,   
Strissel P. L. Estrogen and progesterone receptors: from molecular structures to clinical targets. Cell Mol Life Sci. 2009; 66(15):2405-26. DOI: 10.1007/s00018-009-0017-3.

147. Faryniarz D. A., Bhargava M., Lajam C., Attia E. T., Hannafin J. A. Quantitation of estrogen receptors and relaxin binding in human anterior cruciate ligament fibroblasts. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2006; 42(7):176-81. DOI: 10.1290/0512089.1.

148. Felson D. T., Nevitt M. C. The effects of estrogen on osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 1998; 10(3):269-72. DOI: 10.1097/00002281-199805000-00019.

149. Felson D. T., Zhang Y., Hannan M. T., Naimark A., Weissman B. N., Aliabadi P., et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum. 1995; 38(10):1500-5. DOI: 10.1002/art.1780381017.

150. Felson D. T. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. N Engl J Med. 2006; Feb 23;354(8):841-8. DOI: 10.1056/NEJMcp051726.

151. Fuzzy Logic Toolbox. Режим доступу: <http://atoms.scilab.org> /toolboxes/ sciFLT/0.4.7].

152. Gambacciani M., Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. Prz Menopauzalny. 2014 Sep; 13(4):213-20. DOI:10.5114/pm.2014.44996.

153. Gilsanz V., Roe T. F., Gibbens D. T., Schulz E. E., Carlson M. E., Gonzalez O., et al. Effect of sex steroids on peak bone density of growing rabbits. Am J Physiol Endocrinol Metab. 1988; 255(4 Pt 1):E416-21. PubMed PMID:3177632.

154. Gokhale J. A., Frenkel S. R., Dicesare P. E. Estrogen and osteoarthritis. Am J Orthop. 2004; 33(2):71-80. PubMed PMID: 3177632.

155. Gruber C. J., Gruber D. M., Gruber I. M., Wieser F., Huber J. C. Anatomy of the estrogen response element. Trends Endocrinol Metab. 2004; 15(2):73-8. DOI: 10.1016/j.tem.2004.01.008.

156. Gryshchuk K. O. Options of medication management of climacteric syndrome of arthrological type in women with surgical menopause. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2015; (3):53–56.

157. Ham K. D., Carlson C. S. Effects of estrogen replacement therapy on bone turnover in subchondral bone and epiphyseal metaphyseal cancellous bone of ovariectomized cynomolgus monkeys. J Bone Miner Res. 2004; 19(5):823-9. DOI: 10.1359/JBMR.040309.

158. Ham K. D., Loeser R. F., Lindgren B. R., Carlson C. S. Effects of long-term estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity in cynomolgus monkeys. Arthritis Rheum. 2002; 469(7):1956-64. DOI: 10.1002/art.10406.

159. Hannan M. T., Felson D. T., Anderson J. J., Naimark A., Kannel W. B. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women: the Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum. 1990; 33(4):525-32. DOI: 10.1002/art.1780330410.

160. Harlow S. D., Gass M., Hall J. E., Lobo R., Maki P., Rebar R. W., et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause. 2012 Apr; 19(4):387-95. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.

161. Harnish D. C. Estrogen receptor ligands in the control of pathogenic inflammation. Curr Opin Investig Drugs. 2006; 7(11):997-1001. PubMed PMID:17117588.

162. Hart D. J., Doyle D. V., Spector T.D. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. Arthritis Rheum. 1999; 42(1):17-24. DOI: 10.1002/1529-0131(199901)42:1<17::AID-ANR2>3.0.CO;2-E.

163. Hawse J. R., Subramaniam M., Ingle J. N., Oursler M. J., Raja-  
mannan N. M., Spelsberg T. C. Estrogen-TGFbeta cross-talk in bone and other cell types: role of TIEG, Runx2, and other transcription factors. J Cell Biochem. 2008; 103(2):383-92. DOI: 10.1002/jcb.21425.

164. Heino T. J., Hentunen T. A., Väänänen H. K. Osteocytes inhibit osteoclastic bone resorption through transforming growth factor-beta: enhancement by estrogen. J Cell Biochem. 2002; 85(1):185-97. DOI: 10.1002/jcb.10109.

165. Herndon J. H. Osteoarthritis in women after menopause. Menopause. 2004 Sep-Oct; 11(5):499-501. PubMed PMID: 15356400.

166. Herrero-Beaumont G., Roman-Blas J. A., Castañeda S., Jimenez S. A. Primary osteoarthritis: three subsets with etiological, clinical and therapeutic characteristics. Semin Arthritis Rheum. 2009; 39(2):71-80. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2009.03.006.

167. Hirata S., Shoda T., Kato J., Hoshi K. Isoform/variant mRNAs for sex steroid hormone receptors in humans. Trends Endocrinol Metab. 2003; 14(3):124-9. DOI: 10.1016/S1043-2760(03)00028-6.

168. Hochberg M. C., Altman R. D., Brandt K. D., Clark B. M.,   
Dieppe P. A., Griffin M. R., et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum. 1995 Nov; 38(11):1541-6. PubMed PMID: 7488273.

169. Høegh-Andersen P., Tankó L. B., Andersen T. L., Lundberg C. V., Mo J. A., Heegaard A. M., et al. Ovariectomized rats as a model of postmenopausal osteoarthritis: validation and application. Arthritis Res Ther. 2004; 6(2):R169-R180. DOI: 10.1186/ar1152.

170. Hopwood B., Tsykin A., Findlay D. M., Fazzalari N. L. Microarray gene expression profiling of osteoarthritic bone suggests altered bone remodelling, WNT and transforming growth factor-beta/bone morphogenic protein signalling. Arthritis Res Ther. 2007; 9(5):R100. DOI: 10.1186/ar2301.

171. Hunter D. J. Osteoarthritis: moving from evidence to practice. Preface. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014 Feb; 28(1):1-3. DOI: 10.1016/ j.berh.2014.02.004.

172. Ibeanu O., Modesitt S., Ducie J., von Gruenigen V., Agueh M.,   
Fader A. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: Why not?. Gynecol Oncol. 2011; 122(2):447-454. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.03.012.

173. Jin S. Y., Hong S. J., Yang H. I., Park S. D., Yoo M. C., Lee H. J., et al. Estrogen receptor-alpha gene haplotype is associated with primary knee osteoarthritis in Korean population. Arthritis Res Ther. 2004; 6(5):R415-421. DOI: 10.1186/ar1207.

174. Johnson M. L., Kamel M. A. The Wnt signaling pathway and bone metabolism. Curr Opin Rheumatol. 2007; 19(4):376-82. DOI: 10.1097/ BOR.0b013e32816e06f9.

175. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J. W., Dieppe P., et al.; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2003 Dec; 62(12):1145-55. Review. PubMed PMID: 14644851; PubMed Central PMCID: PMC1754382.

176. Kahlert S., Grohé C., Karas R. H., Löbbert K., Neyses L., Vetter H. Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. Biochem Biophys Res Commun. 1997; 232(2):373-8. DOI: 10.1006/bbrc.1997.6223.

177. Karsdal M. A., Bay-Jensen A. C., Henriksen K., Christiansen C. The pathogenesis of osteoarthritis involves bone, cartilage and synovial inflammation: may estrogen be a magic bullet? Menopause Int. 2012;.18(4):139-46. DOI: 10.1258/mi.2012.012025.

178. Karsdal M. A., Leeming D. J., Dam E. B., Henriksen K., Alexandersen P., Pastoureau P., et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? Osteoarthritis Cartilage. 2008; 16(6):638-46. DOI: 10.1016/j.joca.2008.01.014.

179. Karvonen R. L., Miller P. R., Nelson D. A., Granda J. L., Fernandez-Madrid F. Periarticular osteoporosis in osteoarthritis of the knee. J Rheumatol. 1998; 25(11):2187-94. PubMed PMID: 9818663.

180. Keith J.C. Jr., Albert L. M., Leathurby Y., Follettie M., Wang L., Borges-Marcucci L., et al. The utility of pathway selective estrogen receptor ligands that inhibit nuclear factor-kappa B transcriptional activity in models of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2005; 7(3):R427-438. DOI: 10.1186/ar1692.

181. Kellgren J. H., Moore R. Generalized osteoarthritis and Heberdens nodes. BMJ. 1952; 1(4751):181-7. DOI: 10.1136/bmj.1.4751.181. PubMed PMID: 14896078 PMCID: PMC2022370.

182. Kinney R. C., Schwartz Z., Week K., Lotz M. K., Boyan B. D. Human articular chondrocytes exhibit sexual dimorphism in their responses to 17b-estradiol. Osteoarthritis Cartilage. 2005;13(4):330-7. DOI: 10.1016/j.joca.2004.12.003.

183. Klinge C. M. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. Nucleic Acids Res. 2001; 29(14):2905-19. DOI: 10.1093/nar/29.14.2905.

184. Komulainen J., Koskinen S. O., Kalliokoski R., Takala T. E.,   
Vihko V. Gender differences in skeletal muscle fibre damage after eccentrically biased downhill running in rats. Acta Physiol Scand. 1999; 165(1):57-63. DOI: 10.1046/j.1365-201x.1999.00481.x.

185. Kouzmenko A. P., Takeyama K., Ito S., Furutani T., Sawatsubashi S., Maki A., et al. Wnt/beta-catenin and estrogen signaling converge in vivo. J Biol Chem. 2004; 279(39):40255-8. DOI: 10.1074/jbc.C400331200.

186. Lammentausta E., Kujala U. M., Paloneva J., Kautiainen H.,   
Kiviranta I., Heinonen A. Relationship between lower limb neuromuscular performance and bone strength in postmenopausal women with mild knee osteoarthritis. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2014 Dec; 14(4):418-24. PubMed PMID: 25524967.

187. Lawrence R. C., Helmick C. G., Arnett F. C., Deyo R. A., Felson D. T., Giannini E. H., et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum. 1998; 41(5):778-99. DOI: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<778::AID-ART4>3.0.CO;2-V.

188. Lawrence R. C. , Helmick C. G., Arnett F. C., Deyo R. A., Felson D. T., Giannini E. H., et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum. 1998 May; 41(5):778-99. PubMed PMID: 9588729. DOI: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<778:AID-ART4>3.0.CO;2-V.

189. Leeb B. F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J. S. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol. 2000 Jan; 27(1):205-11. PubMed PMID: 10648040.

190. Levin E. R. Cellular functions of plasma membrane estrogen receptors. Steroids. 2002; 67(6):471-5. DOI: 10.1016/S0039-128X(01)00179-9.

191. Lian K., Lui L., Zmuda J. M., Nevitt M. C., Hochberg M. C.,   
Lee J. M., et al. Estrogen receptor alpha genotype is associated with a reduced prevalence of radiographic hip osteoarthritis in elderly Caucasian women. Osteoarthritis Cartilage. 2007; 15(8):972-8. DOI: 10.1016/j.joca.2007.02.020.

192. Lonard D. M., O'malley B. W. Nuclear receptor coregulators: judges, juries, and executioners of cellular regulation. Mol Cell. 2007; 27(5):691-700. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.08.012.

193. Loughlin J., Sinsheimer J. S., Mustafa Z., Carr A. J., Clipsham K., Bloomfield V. A., et al. Association analysis of the vitamin D receptor gene, the type I collagen gene COL1A1, and the estrogen receptor gene in idiopathic osteoarthritis. J Rheumatol. 2000; 27(3):779-84. PubMed PMID: 10743824.

194. Lu T., Achari Y., Rattner J. B., Hart D. A. Evidence that estrogen receptor beta enhances MMP-13 promoter activity in HIG-82 cells and that this enhancement can be influenced by ligands and involves specific promoter sites. Biochem Cell Biol. 2007; 85(3):326-36. DOI: 10.1139/O07-016.

195. Ma H. L., Blanchet T. J., Peluso D., Hopkins B., Morris E. A., Glasson S. S. Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model. Osteoarthritis Cartilage. 2007; 15(6):695-700. DOI: 10.1016/j.joca.2006.11.005.

196. Mackintosh D., Mason R. M. Pharmacological actions of 17 beta-oestradiol on articular cartilage chondrocytes and chondrosarcoma chondrocytes in the absence of oestrogen receptors. Biochim Biophys Acta. 1988; 964(3):295-302. PubMed PMID: 3349098.

197. MacLennan A., Sturdee D. Is hormone therapy still an option for the management of osteoporosis? Climacteric. 2003; 6(2): 89-91. DOI: 10.1080/cmt.6.2.89.91.

198. Maneix L., Beauchef G., Servent A., Wegrowski Y., Maquart F. X., Boujrad N., et al. 17Beta-oestradiol up-regulates the expression of a functional UDP-glucose dehydrogenase in articular chondrocytes: comparison with effects of cytokines and growth factors. Rheumatology. 2008; 47(3):281-8. DOI: 10.1093/rheumatology/kem323.

199. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby A., Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 17; 1:CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143. PubMed PMID: 28093732.

200. Martín-Millán M. 1., Castañeda S. Estrogens, osteoarthritis and inflammation. Joint Bone Spine. 2013 Jul; 80(4):368-73. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.11.008.

201. Matthews J., Gustafsson J. A. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. Mol Interv. 2003; 3(5):281-92. DOI: 10.1124/mi.3.5.281.

202. McAlindon T. E., LaValley M. P., Gulin J. P., Felson D. T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA. 2000; 283(11):1469-75. PubMed PMID: 10732937.

203. McMillan J., Fatehi-Sedeh S., Sylvia V. L., Bingham V., Zhong M., Boyan B. D., et al. Sex-specific regulation of growth plate chondrocytes by estrogen is via multiple MAP kinase signaling pathways. Biochem Biophys Acta. 2006; 1763(4):381-92. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.02.010.

204. Michel B. A., Stucki G., Frey D., De Vathaire F., Vignon E., Bruehlmann P., Uebelhart D. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2005 Mar;.52(3):779-86. DOI: 10.1002/art.20867.

205. Mohan A. Relationship between osteoarthritis of knee and menopause. J Assoc Physicians India. 2001 Feb; 49:297-8. PubMed PMID: 11225158.

206. Munukka M., Waller B., Multanen J., Rantalainen T., Häkkinen A., Nieminen M. T., et al. Relationship between lower limb neuromuscular performance and bone strength in postmenopausal women with mild knee osteoarthritis. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2014; 14(4):418-24. PubMed PMID: 25524967.

207. Nadkar M. Y., Samant R. S., Vaidya S. S., Borges N. E. Relationship between osteoarthritis of knee and menopause. J Assoc Phys India. 1999; 47(12):1161-3. PubMed PMID: 11225158.

208. Nevitt M. C., Cummings S. R., Lane N. E., Hochberg M. C.,   
Scott J. C., Pressman A. R., et al. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med. 1996; 156(18):2073-80. DOI: 10.1001/archinte.156.18.2073.

209. Ng M. C., Revell P. A., Beer M., Boucher B. J., Cohen R. D.,   
Currey L. F. Incidence of metabolic bone disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 1984; 43(3):370-7. DOI: 10.1136/ard.43.3.370.

210. Oestergaard S., Sondergaard B. C., Hoegh-Andersen P., Henriksen K., Qvist P., Christiansen C., et al. Effects of ovariectomy and estrogen therapy on type II collagen degradation and structural integrity of articular cartilage in rats: implications of the time of initiation. Arthritis Rheum. 2006;.54(8):2441-2451. DOI: 10.1002/art.22009.

211. Olson E. J., Lindgren B. R., Carlson C. S. Effects of long-term estrogen replacement therapy on bone turnover in periarticular tibial osteophytes in surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. Bone. 2008; 42(5):907-13. DOI: 10.1016/j.bone.2007.12.007.

212. Oreffo R. O., Kusec V., Virdi A. S., Flanagan A. M., Grano M., Zambonin-Zallone A., et al. Expression of estrogen receptor-alpha in cells of the osteoclastic lineage. Histochem Cell Biol. 1999;.111:125-133. DOI: 10.1007/s004180050342.

213. Open source software for numerical computation. Режим доступу: http://www.scilab.org/

214. Palmer T., Toombs J. D. Managing joint pain in primary care. J Am Board Fam Pract. 2004 Nov-Dec; 17 Suppl:S32-42. PubMed PMID: 15575028.

215. Panay N., Fenton A. Menopause--natural selection or modern disease? Climacteric. 2015 Feb; 18(1):1-2. DOI: 10.3109/13697137.2015.996846.

216. Parazzini F. Progretto Menopausa Italia Study Group. Menopausal status, hormone replacement therapy use and risk of self-reported physician-diagnosed osteoarthritis in women attending menopause clinics in Italy. Maturitas. 2003 Nov 20; 46(3):207-12. PubMed PMID: 14585523.

217. Pavelká K., Gatterová J., Olejarová M., Machacek S., Giacovelli G., Rovati L. C. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med. 2002 Oct 14; 162(18):2113-23. PMID: 12374520.

218. Pendleton A., Arden N., Dougados M., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J. W., et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2000 Dec; 59(12):936-44. PubMed PMID: 11087696; PubMed Central PMCID: PMC1753053.

219. Perilli E., Baleani M., Ohman C., Baruffaldi F., Viceconti M. Structural parameters and mechanical strength of cancellous bone in the femoral head in osteoarthritis do not depend on age. Bone. 2007; 41(5):760-8. DOI: 10.1016/j.bone.2007.07.014.

220. Pines A., Sturdee D. W., Maclennan A. H. Качество жизни и роль гормональной терапии в период менопаузы. Здоровье женщины. 2014; (2):32-4.

221. Razavi P., Pike M. C., Horn-Ross P. L., Templeman C., Bernstein L., Ursin G. Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Feb; 19(2):475-83. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0712.

222. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum. 2000 Sep; 43(9):1905-15. DOI: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1905::AID-ANR1>3.0.CO;2-P.

223. Reginster J. Y., Deroisy R., Rovati L. C., Lee R. L., Lejeune E., Bruyere O., et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2001 Jan 27; 357(9252):251-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2.

224. Revankar C. M., Cimino D. F., Sklar L. A., Arterburn J. B.,   
Prossnitz E. R. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. Science. 2005; 307(5715):1625-30. DOI: 10.1126/science.1106943.

225. Richmond R. S., Carlson C. S., Register T. C., Shanker G.,   
Loeser R. F. Functional estrogen receptors in adult articular cartilage. Estrogen replacement therapy increases chondrocyte synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2. Arthritis Rheum. 2000; 43(9):2081-90. DOI: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2081::AID-ANR20>3.0.CO;2-I.

226. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. Richy F., Bruyere O., Ethgen O., Cucherat M., Henrotin Y., Reginster J. Y. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. Arch Intern Med. 2003 Jul 14; 163(13):1514-22. DOI: 10.1001/archinte.163.13.1514.

227. Schouten J. S., van den Ouweland F. A., Valkenburg H. A. Natural menopause, oophorectomy, hysterectomy and the risk of osteoarthritis of the dip joints. Scand J Rheumatol. 1992; 21(4):196-200. PubMed PMID: 1529287.

228. Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum F. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. In: Hans Bijlsma, editor. EULAR Compendium on Rheumatic Diseases. London, UK: BMJ Publishing Group Ltd; 2009. – Р. 444–63.

229. Sharma L., Lou C., Felson D. T., Dunlop D. D., Kirwan-Mellis G., Hayes K. W., et al. Laxity in healthy and osteoarthritic knees. Arthritis Rheum. 1999; 42(5):861-70. DOI: 10.1002/1529-0131(199905)42:5<861::AID-ANR4>3.0.CO;2-N.

230. Shelly W., Draper M. W., Krishnan V., Wong M., Jaffe R. B. Selective estrogen receptor modulators: an update on recent clinical findings. Obstet Gynecol Surv. 2008; 63(3):163-81. DOI: 10.1097/OGX.0b013e31816400d7.

231. Sims N. A., Dupont S., Krust A., Clement-Lacroix P., Minet D., Resche-Rigon M., et al. Deletion of estrogen receptors reveals a regulatory role for estrogen receptors-beta in bone remodeling in females but not in males. Bone. 2002; 30(1):18-25. DOI: 10.1016/S8756-3282(01)00643-3.

232. Sipilä S., Poutamo J. Muscle performance, sex hormones and training in peri-menopausal and post-menopausal women. Scand J Med Sci Sports. 2003; 13(1):19-25. DOI: 10.1034/j.1600-0838.2003.20210.x.

233. Sipilä S. Body composition and muscle performance during menopause and hormone replacement therapy. J Endocrinol Invest. 2003; 26(9):893-901. DOI:10.1007/BF03345241.

234. Slemenda C., Heilman D. K., Brandt K. D., Katz B. P., Mazzuca S. A., Braunstein E. M., et al. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? Arthritis Rheum. 1998; 41(11):1951-9. DOI: 10.1002/1529-0131(199811)41:11<1951::AID-ART9>3.0.CO;2-9.

235. Sniekers Y. H., Weinans H., Bierma-Zeinstra S. M., van Leeuwen J. P., van Osch G. J. Animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment – a systematic approach. Osteoarthritis Cartilage. 2008; 16(5):533-41. DOI: 10.1016/j.joca.2008.01.002.

236. Song Y., Weng X., Qiu G., Yu W., Lin S. [Influence of aging, menopause and knee osteoarthritis on women's femoral neck strength and muscle force ]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2002 Jun 10; 82(11):752-5. Chinese. PubMed PMID: 12126545.

237. Sowers M. R., McConnell D., Jannausch M., Buyuktur A. G., Hochberg M., Jamadar D. A. Estradiol and its metabolites and their association with knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2006; 54(8):2481-7. DOI: 10.1002/art.22005.

238. Spector T. D., Nandra D., Hart D. J., Doyle D. V. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women? The Chingford Study. Ann Rheum Dis. 1997; 56(7):432-4. DOI: 10.1136/ard.56.7.432.

239. Srikanth V. K., Fryer J. L., Zhai G., Winzenberg T. M., Hosmer D., Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2005; 13(9):769-81. DOI: 10.1016/j.joca.2005.04.014.

240. Stuenkel C. A. Perimenopause. Curr Ther Endocrinol Metab. 1997; 6:270-4. Review. PubMed PMID: 9174753.

241. Syed F. A., Mödder U. I., Fraser D. G., Spelsberg T. C., Rosen C. J., Krust A., et al. Skeletal effects of estrogen are mediated by opposing actions of classical and non-classical estrogen receptor pathways. J Bone Miner Res. 2005; 20(11):1992-2001. DOI: 10.1359/JBMR.050713.

242. Taaffe D. R., Sipilä S., Cheng S., Puolakka J., Toivanen J., Suominen H. The effect of hormone replacement therapy and/or exercise on skeletal muscle attenuation in postmenopausal women: a yearlong intervention. Clin Physiol Funct Imaging. 2005; 25(5):297-304. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2005.00628.x.

243. Talwar R. M., Wong B. S., Svoboda K., Harper R. P. Effects of estrogen on chondrocyte proliferation and collagen synthesis in skeletally mature articular cartilage. J Oral Maxillofac Surg. 2006; 64(4):600-9. DOI: 10.1016/j.joms.2005.12.006.

244. Tankó L. B., Søndergaard B. C., Oestergaard S., Karsdal M. A., Christiansen C. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage. Climacteric. 2008; 11(1):4-16. DOI: 10.1080/13697130701857639.

245. te Velde E. R., van Leusden H. A. Hormonal treatment for the climacteric: alleviation of symptoms and prevention of postmenopausal disease. Lancet. 1994 Mar 12; 343(8898):654-8. DOI:10.1016/S0140-6736(94)92642-5.

246. Towheed T. E., Maxwell L., Anastassiades T. P., Shea B., Houpt J., Robinson V., et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;.(2):CD002946. DOI: 10.1002/14651858. CD002946.pub2. Review.PubMed PMID: 15846645.

247. Tsai C. L., Liu T. K. Estradiol-induced knee osteoarthrosis in ovariectomized rabbits. Clin Orthop Relat Res. 1993; (291):295-302. PubMed PMID: 8504610.

248. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. Rheumatology (Oxford). 2006 Feb; 45(2):129-38. DOI: 10.1093/rheumatology/kei171.

249. Yager R., Filev D. Essential of Fuzzy Modeling and Control: JohnWilley&Sons. 1994. – 388 p.

250. Watt F. E. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy. Maturitas. 2016 Jan; 83:13-8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.09.007.

251. Wong C. W., McNally C., Nickbarg E., Komm B. S., Cheskis B. J. Estrogen receptor interacting protein that modulates its nongenomic activity-crosstalk with Src/Erk phosphorylation cascade. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99(23):14783-88. DOI: 10.1073/pnas.192569699.

252. Wood P. Age and the rheumatic diseases. In: Bennett PH, Wood PH, editor. Population Studies of the Rheumatic Diseases. Vol. 4. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982. – Р. 26–37.

253. Zhang Y., McAlindon T. E., Hannan M. T., Chaisson C. E., Klein R., Wilson P. W., et al. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study. Arthritis Rheum. 1998; 41(10):1867-73. DOI: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1867::AID-ART20>3.0.CO;2-W.

ДОДАТОК А

**Cписок публікацій здобувача за темою дисертації в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. **Грищук К. А.** Распространенность артропатического варианта климактерического синдрома у женщин страдающих ожирением / **К. А.** **Грищук** // Актуальні питання медичної науки та практики : збірник наукових праць / ред. Н. О. Никоненко. – Запоріжжя: Дике поле, 2004. – Вип. 67, кн. 1. – С. 262–266.
2. Грищенко О. В. Оптимізація ведення пацієнток з естрогенною артропатією/ О. В. Грищенко, І. А. Васильєва, **К. О. Грищук** // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика / ред.: Ю. В. Вороненко, І. С. Зозуля. – Київ : Нац. мед. акад. післядипл. освіти   
   ім. П. Л. Шупика, 2015. – Вип. 24, кн. 3. – С. 388–395.
3. Терапевтические подходы к ведению пациенток с артропатией в менопаузе / О. В. Грищенко, **К. А. Грищук**, А. В. Сторчак, И. А. Васильева // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України/ред.: В. М. Запорожан, В. В. Камінський, О. М. Борис. – Київ: ТОВ ЮСТОН, 2015. – Вип. 2 (36). – С. 41–46.
4. **Gryshchuk K. O.** Options of medication management of climacteric syndrome of arthrological type in women with surgical menopause / **K. O. Gryshchuk** // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2015. – № 3. – С. 53–56.
5. Грищенко О. В. Особенности метаболизма соединительной ткани у больных с климактерическим синдромом при различных типах менопаузы / О. В. Грищенко, И. А. Васильева, **К. А. Грищук** // Georgian medical news = Медицинские новости Грузии. – 2017. – Т. 265, N 4. – С. 59–66. (Scopus).

**Які засвідчують апробацію матеріалів**

1. Луценко Н. С. Возможности хондропротекторов в терапии артралгического варианта климактерического синдрома / Н. С. Луценко, **К. А. Грищук** // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2006. – Т. 11, № 3. –   
   С. 139–141.
2. **Грищук К. А.** Особенности терапии артропатий при климактери-ческом синдроме / К. А. Грищук // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – Т. 43, № 3/1, спец. вып. : Гормональная терапия и контрацепция. – С. 72–73.
3. **Грищук К. А.** Возможности медикаментозного ведения артрологического варианта климактерического синдрома у женщин с хирургической менопаузой / **К. А.** **Грищук** // Слово о здоровье. – 2016. –   
   № 6. – С. 34–37.

**Які додатково відображають наукові результати дисертації**

1. Грищенко О. В. Курабельність естрогендифіцитних артралгій у клімактерії / О. В. Грищенко, І. А. Васильєва, **К. О. Грищук** // Український журнал болю. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 30.