

СЕРІЯ «Медицина»

УДК: 618.173-085.32

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2022-6\(11\)-495-509](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2022-6(11)-495-509)

Надашкевич Олег Никонович доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, тел.: (097) 249-60-42, <https://orcid.org/0000-0002-9529-8406>

Макагонов Ігор Олександрович кандидат медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, тел.: (096) 453-82-81, <https://orcid.org/0000-0003-2382-6262>

Вергун Андрій Романович доктор медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини, старший інспектор наукового відділу, антиплагіатний експерт наукових, навчально-методичних праць та дисертаційних матеріалів, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, тел.: (050) 747-33-40, <https://orcid.org/0000-0002-7521-3241>

Чуловський Ярослав Богданович заступник головного лікаря з паліативної допомоги, Комунальне некомерційне підприємство «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», ВП «4-а лікарня», 79000, м. Львів, вул. Ярослава Стецька, 3, тел.: (050) 668-67-11

Вергун Оксана Михайлівна кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, тел.: (050) 5340627, <https://orcid.org/0000-0002-3990-8791>

Мацях Юрій Михайлович студент 31 групи 3 курсу медичного факультету №2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, тел.: (095) 141-24-19, <https://orcid.org/0000-0003-1386-5161>

Кіт Зоряна Михайлівна кандидат медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, тел.: (098) 331-56-02, <https://orcid.org/0000-0001-6151-5583>

Моцинська Оксана Миколаївна завідувач відділенням паліативної допомоги, Комунальне некомерційне підприємство “Львівське територіальне медичне об’єднання “Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги”, ВП “4-а лікарня”, 79000, м. Львів, вул. Ярослава Стецька, 3, тел.: (067) 319-05-78

Литвинчук Михайло Михайлович ординатор відділення паліативної допомоги, Комунальне некомерційне підприємство “Львівське територіальне медичне об’єднання “Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги”, ВП “4-а лікарня”, 79000, м. Львів, вул. Ярослава Стецька, 3, тел.: (063) 683-86-64, <https://orcid.org/0000-0002-1684-8749>,

Марко Оксана Григорівна ординатор відділення паліативної допомоги, Комунальне некомерційне підприємство “Львівське територіальне медичне об’єднання “Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги”, ВП “4-а лікарня”, 79000 м. Львів, вул. Ярослава Стецька, 3, тел.: (067) 586-27-45

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ КЛІМАКТЕРИЧНИХ РОЗЛАДІВ У ЖІНОК В ПЕРИМЕНОПАУЗІ: ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ НЕГОРМОНАЛЬНИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ

Анотація. Клімактерій (у перекладі з грецької – щабель сходів) – фізіологічний перехідний період у житті жінки, впродовж якого на фоні вікових змін внаслідок генетично запрограмованого припинення функціонування яєчників у репродуктивній системі відбуваються процеси інволюції, що характеризуються зниженням репродуктивної і менструальної функції, і який у 75% жінок, ускладнюється розвитком клімактеричного синдрому. За даними сучасних дослідників, клімактеричний синдром – симптомокомплекс, що характеризує несприятливу адаптацію організму до фізіологічної інволюції або операційного «вимкнення» функції яєчників. Метою нашої роботи було порівняти клінічну ефективність фітотерапії клімактеричного синдрому на основі аналізу сучасних літературних даних і матеріалів власних спостережень та дослідити переносимість і безпечність застосування деяких негормональних фітопрепаратів. На підставі комплексного обстеження 104 жінок віком від 46 до 50 років (середній вік $48,4 \pm 0,5$ років) з проявами клімактеричного синдрому легкого і середнього ступеня тяжкості в перименопаузі викладені результати вивчення спектру терапевтичної активності, переносимості та безпечності застосування фітокомплексу, який містить комбінацію природних естроген-гестагенних фітомолекул екстрактів з шишок хмелю (120мг), кореневища циміцифуги рацимоза (*Cimicifuga racemosa*) (30мг), кореню пуерарії лопасної (*Pueraria lobata*) (50мг), кореню дягілью китайського (*Angelica sinensis*) (50мг),

дикого ямсу (70мг) та перлинний порошок (60мг) (Лайфемін), виробництва “Naturex” (Авіньон. Франція) у порівнянні з препаратом, який виготовляється на основі екстракту червоної конюшини і складається з чотирьох активних компонентів – ізофлавонів: геністеїну, деїдзеїну, біоканіну А та формонетіну (Клеверол), виробник – фармацевтична компанія “Ядран”, Хорватія. Результати дослідження свідчать, що на фоні застосування протягом 6 місяців препаратів природного походження з високою ступеню достовірності ($P \leq 0,05$) покращується загальний стан пацієнток, знижується вираженість психоемоційних та вегетосудинних розладів, засоби виявили добру переносимість та практично відсутність побічних ефектів. Констатовано позитивні зміни гормонального профілю, ліпідного спектру плазми, відсутність негативного впливу на стан ендометрію та морфофункціональний стан молочних залоз; встановлено дещо вищу клінічну ефективність фітокомплексу, який містить фітогормони, фітоестрогени та мікроелементи (Лайфемін) у порівнянні з препаратом ізофлавонів червоної конюшини (Клеверол) у терапії нейровегетативних і психоемоційних проявів клімактеричного синдрому легкого і середнього ступеня тяжкості у жінок в перименопаузі.

Ключові слова: менопауза, клімактеричний синдром, комплексне лікування, негормональна фітотерапія

Nadashkevych Oleh Nykonovych MD, PhD, DSc, professor, head of the family medicine departmen, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, 79010, Lviv, Pekarska St., 69, tel.:(097) 249-60-42, <https://orcid.org/0000-0002-9529-8406>

Makahonov Igor Olexandrovych MD, PhD, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, 79010, Lviv, Pekarska St., 69, tel: (096) 453-82-81, <https://orcid.org/0000-0003-2382-6262>

Vergun Andrii Romanovych MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Family Medicine Department, senior inspector of the scientific department, anti-plagiarism expert of scientific, educational and methodical works and dissertation materials, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, 79010, Lviv, Pekarska St., 69, tel.: (050) 747-33-40, <https://orcid.org/0000-0002-7521-3241>

Chulovskyi Yaroslav Bohdanovych MD, Chief Physician for Palliative Care, Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv communal Medical Association "Clinical Hospital for Complex Treatment, Rehabilitation and Palliative Care", separated department" 4th Hospital", 79000, Lviv, Yaroslava Stetska St., 3, tel.: (050) 668-67-11

Vergun Oksana Mykhailivna MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy No. 1, Medical Diagnostics and Hematology and Transfusiology FPGE, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, 79010, Lviv, st. Pekarska, 69, tel: (050) 534-06-27, <https://orcid.org/0000-0002-3990-8791>

Matsyakh Yurii Mykhailovych Graduate student, 31st group, 3rd year, medical faculty №2, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, 79010, Lviv, Pekarska St., 69, <https://orcid.org/0000-0003-1386-5161>

Kit Zoriana Mykhailivna MD, PhD, Associate Professor of the Family Medicine Department, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, 79010, Lviv, Pekarska St., 69, tel.: (098) 331-56-02, <https://orcid.org/0000-0001-6151-5583>

Moshchynska Oksana Mykolaivna MD, Head of the Department of Palliative Care, Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv communal Medical Association "Clinical Hospital for Complex Treatment, Rehabilitation and Palliative Care", separated department" 4th Hospital", 79000, Lviv, Yaroslava Stetska St., 3, tel.: (067) 319-05-78

Lytvynchuk Mykhailo Mykhailovych MD, ordinator of the Department of Palliative Care, Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv communal Medical Association "Clinical Hospital for Complex Treatment, Rehabilitation and Palliative Care ", separated department" 4th Hospital", 79000, Lviv, Yaroslava Stetska St., 3, tel.: (063) 683-86-64, <https://orcid.org/0000-0002-1684-8749>

Marko Oksana Hryhorivna MD, ordinator of the Department of Palliative Care, Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv communal Medical Association "Clinical Hospital for Complex Treatment, Rehabilitation and Palliative Care", separated department" 4th Hospital", 79000, Lviv, Yaroslava Stetska St., 3, tel.: (067) 586-27-45

COMPLEX THERAPY OF CLIMACTERIC DISORDERS IN WOMEN DURING THE PERIMENOPAUSE: SOME ASPECTS OF THE USE OF NON-HORMONAL PHYTODRUGS

Abstract. Menopause (translated from Greek – the rung of a ladder) is a physiological transitional period in a woman's life, during which, against the background of age-related changes due to genetically programmed cessation of the functioning of the ovaries, involution processes occur in the reproductive system, characterized by a decrease in reproductive and menstrual function, and which in 75% women, is complicated by the development of menopausal syndrome. According to modern researchers, the climacteric syndrome is a symptom complex that characterizes the unfavorable adaptation of the body to physiological involution or operational "switching off" the function of the ovaries. The aim of our work was to compare the clinical efficacy of phytotherapy for menopausal syndrome based on the analysis of modern literature data and materials of our own observations and to investigate the tolerability and safety of the use of some non-hormonal natural

phytocomplexes. Based on a complex survey of 104 women aged 46 to 50 years (mean age 48.4 ± 0.5 years) with mild to moderate menopausal symptoms in perimenopause, the results of studying the spectrum of therapeutic activity, tolerability and safety of using the phytocomplex combination of natural estrogen-gestagenic phyto molecules of extracts from hop cones (120mg), rhizomes of *Cimicifuga racemosa* (*Cimicifuga racemosa*) (30mg), *Pueraria lobata* root (*Pueraria lobata*) (70mg) and pearl powder (60mg) (Layfemin), produced by "Naturex" (Avignon, France) in comparison with the drug, which is made on the basis of red clover extract and consists of four active components – isoflavones: genistein, deidzein, biochanin A and formononetin (Cleverol), manufactured by the pharmaceutical company Jadran, Croatia. The results of the study indicate that against the background of the use of drugs of natural origin for 6 months with a high degree of reliability ($P \leq 0.05$), the general condition of patients improves, the severity of psycho-emotional and vegetovascular disorders decreases, the drugs showed good tolerance and practically no side effects. Positive changes in the hormonal profile, plasma lipid spectrum, the absence of a negative effect on the state of the endometrium and the morphofunctional state of the mammary glands were stated; a slightly higher clinical efficacy of a phytocomplex containing phytoestrogens, phytoestrogens and microelements (Layfemin) was established compared to the preparation of red clover isoflavones (Cleverol) in the treatment of neurovegetative and psycho-emotional manifestations of mild to moderate menopausal syndrome.

Keywords: menopause, climacteric syndrome, complex treatment, non-hormonal herbal medicine.

Постановка проблеми. У всіх державах світу, в зв'язку з тенденцією до збільшення середньої тривалості життя і старінням населення, залишається актуальною проблема впливу преклімактеричних і клімактеричних станів на якість життя та ступінь працездатності жінок [10-14]. За прогнозом ООН кількість літніх людей у 2050 році становитиме майже 2 млрд.; більшість з них – літні жінки. Як свідчать дослідження різних авторів [2-6, 20-23], середній вік початку природної менопаузи у жінок в світі коливається від 49 до 51 року, а для українських – становить 48,7 років. При цьому в нашій країні у 23,1% випадках вона настає передчасно до 45 років. Клімактерій (у перекладі з грецької – шабель сходів) – фізіологічний перехідний період у житті жінки, впродовж якого на фоні вікових змін внаслідок генетично запрограмованого припинення функціонування яєчників у репродуктивній системі відбуваються процеси інволюції, що характеризуються зниженням репродуктивної і менструальної функції, і який нерідко, за даними деяких вчених до 75%, ускладнюється розвитком клімактеричного синдрому [6, 10, 14]. До теперішнього часу не втрачають своєї актуальності онкологічні аспекти такого лікування, можлива алергія до компонентів терапії; частина жінок відчуває певні упередження до гормональних засобів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. За даними сучасних дослідників, клімактеричний синдром – симптомокомплекс, що характеризує несприятливу адаптацію організму жінки до фізіологічної інволюції або операційного «вимкнення» функції яєчників [1-5, 10, 12]. При цьому відсоток жінок фертильного віку, які потребують радикальних хірургічних втручань, не має тенденції до зниження [12, 16]. Частота клімактеричного синдрому, як свідчать сучасні наукові дані, визначається особливостями досліджуваної популяції жінок і коливається у межах від 40 до 80% [1-5, 7-9]. Клінічні прояви даної патології зумовлені перш за все тим, що в корі головного мозку є найвища кількість цитоплазматичних рецепторів до статевих гормонів, яка виявлена також у гіпоталамусі і лімбічній системі [4-8, 16]. Згідно з даними однофотонної емісійної томографії встановлено, що під час припливів відбувається різке зниження кровотоку в гіпокампі [12-16], що призводить до втрати пам'яті та когнітивних здібностей [13, 20]. Період природної менопаузи збігається з активною соціальною і професійною діяльністю жінок. Зниження якості життя та психосоціальної адаптації обумовлює не тільки медичний, а й соціальний аспект даної проблеми [11, 13]. Альтернативними видами терапії клімактеричного синдрому є: синтетичні модулятори естрогенових рецепторів, фітотомодулятори естрогенових рецепторів, зокрема фітостерини (ізофлавоноїди), які мають характерну особливість – дифенольне кільце, що робить їх схожими на просторову структуру 17β -естрадіолу, можуть прикріплюватися до рецепторів естрогенів у тканинах організму і, таким чином, блокують взаємодію з рецептором ендogenous естрадіолу, приймають активну участь в обмінних процесах кісткової тканини [9, 23]. Фітокомплекс Лайфемін, виробництва “Naturex” (Авіньйон. Франція), представляє комбінацію природних естроген-гестагенних фітомолекул екстрактів з шишок хмелю (120мг), кореневища циміцифуги рацимоза (*Cimicifuga racemosa*) (30мг), кореню пуерарії лопасної (*Pueraria lobata*) (50мг), кореню дягілью китайського (*Angelica sinensis*) (50мг), дикого ямсу (70мг) та перлинного порошку (60мг). Активними компонентами засобу є патентований екстракт *Humulus lupulus* (lifenol), Lifenol – основні активні молекули (8-пренілнарингенін, ксантогумол, ізоксантогумол), екстракт кореню пуерарії лопасної (*Pueraria lobata*), екстракт кореню дягілью китайського (*Angelica sinensis*), дикого ямсу, перлинний порошок. Комплекс фітоестрогенів хмелю й пуерарії впливає на альфа- й бета естрогенові рецептори [3-6]. *Pueraria lobata* (екстракт кореня) – містить фітоестрогени дайдзеїн і геністеїн. Ізофлавоноид пуерарин чинить потужний антиоксидантний вплив. Препарат є джерелом таких біологічно активних сполук, як фітоестрогени (міроестрол, диоксиміроестрол, куместрол, 8-ізопренілнарингенін), ізофлавоноиди (геністеїн, дайдзеїн), флавоноїди, ефірні олії, фенольні сполуки, органічні кислоти, мікроелементи. Наявність у складі засобу перлинного порошку робить його джерелом іонів кальцію. Препарат Клеверол, фармацевтична компанія “Ядран”, Хорватія, виготовлено на основі екстракту червоної конюшини і складається з

чотирьох активних компонентів – ізофлавонів: геністеїну (Genstein), дайдзеїну (Daidzein), біоханіну А (Biochanin A) та формононетину (Formononetin). Допоміжними речовинами є целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид і магнію стеарат, що є кофактором оптимізації метилювання та екскреції катехолестрогенів і сприяє детоксикації естрогенів через пряме підвищення активності глюкуронілтрансферази – ферменту, залученого до процесу глюкуронидації в печінці. Ізофлавоони, які входять до складу засобу, завдяки їх селективному зв'язуванню з бета-рецепторами естрогенів здійснюють позитивний вплив на кістки, піхву, мозок, серцево-судинну систему [4, 12]. У кожній капсулі Клеверолу міститься 40 мг ізофлавонів. Геністеїн є найбільш активним ізофлавоном, що міститься в червоній конюшині. Він гальмує тирозин і протеїнкіназу, що вкрай важливо, оскільки ці ферменти залучені в процеси контролю мітогенезу, регуляції клітинного циклу, виживання клітин та їх трансформації. Зважаючи на те, що патогенетичною основою розвитку клімактеричних проявів є зміни гормонального гомеостазу, у першу чергу дефіцит естрогенів [12-15], “золотим стандартом” їх лікування вважається медикаментозна замісна гормональна терапія з використанням натуральних естрогенів або їх аналогів у комбінаціях з гестагенами або андрогенами [3, 13-15].

Мета статті. Порівняти клінічну ефективність фітотерапії клімактеричного синдрому на основі аналізу сучасних літературних даних і матеріалів власних спостережень та дослідити переносимість і безпечність застосування деяких негормональних природніх фітокомплексів.

Виклад основного матеріалу. Під нашим спостереженням знаходилося 104 жінки віком від 46 до 50 років (середній вік $48,4 \pm 0,5$ років) із клімактеричними розладами легкого та середнього ступеня вираженості, які звернулися по медичну допомогу до гінекологів жіночих консультацій м. Львова протягом 2020-2022 років. Критеріями включення були клінічно та лабораторно підтверджені клімактеричні розлади легкого і середнього ступеня тяжкості у жінок в пременопаузі, у яких мали місце протипокази до замісної гормонотерапії або пацієнтки, що відмовлялися від лікування гормонами, а також відсутність в анамнезі вживання лікарських препаратів, призначених для зниження рівня ліпідів [15, 19, 20]. Критеріями виключення стали: наявність органічної патології органів малого тазу, активних запальних процесів матки та придатків, ендометріозу, захворювань центральної нервової системи, патології серцево-судинної системи, ендокринних та онкологічних захворювань [13]. Застосований фітокомплекс складається з комбінації природніх естроген-гестагенних фітомолекул екстрактів з шишок хмелю (120мг), кореневища циміцифуги рацимоза (*Cimicifuga racemosa*) (30мг), кореню пуерарії лопасної (*Pueraria lobata*) (50мг), кореню дягілью китайського (*Angelica sinensis*) (50мг), дикого ямсу (70мг) та перлинного порошку (60мг) (Лайфемін). Також пацієнтками застосовано препарат, що виготовлений на основі екстракту

червоної конюшини, який містить активні компоненти – чотири ізофлавонони: геністеїн, даїдзеїн, біоканін А та формонетін (Клеверол) для лікування проявів клімактеричного синдрому легкого і середнього ступеня тяжкості у жінок в перименопаузі. Завданнями дослідження було вивчити вплив лікувальних засобів на гормональний профіль, ліпидограму (рівні тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїдів особливо низької та високої щільності), стан ендометрію (проліферація естрогензалежного епітелію) і морфофункціональний стан молочних залоз на основі даних ультразвукового сканування [1-3, 4-7, 23]. Оцінка клінічних особливостей перебігу клімактеричного синдрому [13-18] у досліджуваного контингенту жінок проводилася за допомогою менопаузальної рейтингової шкали (MRS) [14-16, 20-23]. Ступінь виразності кожного клінічного прояву оцінювався за 5-бальною шкалою: відсутня (0), слабо виражено (1), помірно (2), сильно (3) і дуже сильно виражено (4). Після комп'ютерної обробки даних, отриманих при заповненні спеціальної анкети, що враховує клінічні прояви клімактеричних порушень з бальною оцінкою ступеня патології, обчислювався сумарний індекс менопаузи [1-5, 9-14]. Результати оцінювалися до лікування, через 3 та 6 місяців терапії. Комплекс досліджень включав оцінку симптомів, що існують за наступними групами: нейровегетативні, метаболічно-ендокринні, психоемоційні [6-12, 21-23]. З метою визначення ролі тривожності в структурі психоемоційних розладів проводилася оцінка особистої і реактивної тривожності по шкалі С.Д. Спілбергера, Ю.А. Ханіна. Орієнтовні нормативи шкали: низький рівень тривоги – 20–34 балів; середній рівень – 35–44 бали; високий рівень – більше 45 балів; збирали анамнез хвороби, репродуктивний анамнез: вік менархе, характер становлення репродуктивної функції, стан генеративної функції [13-17], наявність гінекологічних та екстрагенітальних захворювань. Гінекологічне обстеження включало оцінку стану слизової піхви, шийки матки і стану тіла матки та придатків матки шляхом бімануального дослідження, просту та розширену кольпоскопію здійснювали за допомогою апарату "SCANERMK-200" (Україна). Нами виявлено суб'єктивні скарги пацієнток – сухість піхви, свербіж, печіння та диспареунія. Ці показники є основою для оцінки індексу вагінального здоров'я Бахмана [15-18], який дорівнював $3,3 \pm 0,5$ бала, що свідчило про переважання помірної атрофії слизової оболонки піхви у всіх обстежених пацієнток. Матеріал для цитологічного дослідження брали з поверхні шийки матки, зони трансформації та каналу шийки матки методом рідинної цитології (Liquid Based Cytology). Цитологічні зміни характеризували за термінологічною класифікацією Бетесда (The Bethesda system – TBS, 1988 р., США), яка змінювалась та доповнювалась у 2001, 2006, 2014 роках. Лабораторні методи дослідження включали гормональне обстеження з визначенням рівню концентрації естрадіолу, фолікулоstimулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ)

гормонів в сироватці крові, розрахунок співвідношення ЛГ/ФСГ, як критерію менопаузи (відношення менше 1) [3-8, 12-15, 18-20]; мікробіологічні аналізи піхвового вмісту та цервікального слизу (бактеріоскопія, бактеріологія, ДНК-ПЛР). Вище наведені дослідження проводили у лабораторіях, ліцензованих МОЗ України та акредитованих Укрметротестстандартом. Ультразвукова діагностика на апараті Esaote My Lab ClassC (Italy) з використанням мультичастотних датчиків (конвексного SA541, трансвагінального EC1123 та лінійного LA523), крім трансабдомінального і трансвагінального ультразвукового сканування органів малого тазу, включала кольорове доплерівське картування та доплерометрію. Оцінювали стан ендометрію (товщину і структуру) та морфофункціональний стан молочних залоз в динаміці. Дослідження проводили до терапії, через 3 та 6 місяців від початку лікування. Переносимість препаратів оцінювалася з використанням шкали побічних симптомів, яка фіксувала дату та опис небажаного явища, тривалість, зв'язок з застосуванням досліджуваного препарату, ступінь виразності (легкий, середній, тяжкий). Пацієнтки були рандомізовані на дві клінічні групи порівнянні за віком, індексом маси тіла та ступенем тяжкості клімактеричного синдрому. Основну групу склали 52 жінки, у схему комплексного лікування яких включали фітокомплекс Лайфемін по 1 капсулі на добу. До групи порівняння включили 52 хворих, які отримували Клеверол по 1 капсулі раз на день. Терапія тривала 6 місяців. Обстеження і лікування пацієнток проведені відповідно до положень Гельсінкської Декларації 1975 року, переглянутої та доповненої у 2002 році, директив Національного Комітету з етики наукових досліджень. Від усіх учасниць одержано інформаційну згоду та вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток. Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького не виявлено порушень морально-етичних норм. Статистичне оброблення результатів досліджень проводилось за допомогою параметричних критеріїв Стьюдента. Проводились розрахунки середньої арифметичної, стандартного відхилення, коефіцієнта вірогідності за загальноприйнятими формулами та таблицями. При визначенні ступеня імовірності припускалась точність 95,00%. Порівняння кількісних результатів у вибірках проводилося за допомогою двовибіркового t-тесту Стьюдента для різнодисперсних вибірок після перевірки гіпотези про розподіл даних у вибірках за нормальним законом. Визначали такі основні статистичні величини: M – середнє арифметичне; m – стандартну похибку середнього арифметичного; t – критерій Стьюдента; P – показник достовірності різниці між середніми величинами (відмінність між величинами вважали достовірною при значенні $P \leq 0,05$). Для вивчення ефективності кожної методики комплексного лікування використано ліцензійне програмне забезпечення операційних систем Linux та Windows із застосуванням програмних пакетів математичної обробки Derive та стандартного забезпечення Microsoft Office

(pro Windows) та Libre Office / Open Office Org (pro Linux), за допомогою комп'ютерних програм «Excel», «LibreOffice Calc», та «Statistica 6.0» (pro Windows).

Середній вік пацієнток на момент дослідження склав $48,4 \pm 0,5$ років, 100% хворих знаходилося у пременопаузі. Менопауза наступила як природно, так і в наслідок хірургічного втручання. Аналіз менструальної функції дозволив уточнити середній вік початку менархе: в основній групі – $14,3 \pm 0,4$ років; у групі порівняння – $14,8 \pm 0,5$ років, середня тривалість менструального циклу складала $25 \pm 0,7$ днів в основній групі, $24 \pm 0,2$ – у групі порівняння. Оцінка гінекологічного анамнезу виявила, що більша частина обстежених пацієнток перенесла у період становлення менструальної функції такі інфекційні захворювання, як кір, краснуха, вітряна віспа, що викликають негативні наслідки у вигляді порушень повноцінного оогенезу в подальшому репродуктивному житті жінок та знижують яєчниковий резерв [13, 14, 20-23]. Аналіз гінекологічного анамнезу дозволив встановити, що 58,65% (61) хворих мали більше ніж 3 мимовільні викидні, 62,5% (65) пацієнток вказували в анамнезі на артифіційні аборти, а 12,5% (13) жінок штучно переривали вагітності більше 3 разів. Сучасні наукові дані свідчать про те, що обтяжений гінекологічний анамнез є чинником ризику патологічного клімактерію [13, 17, 22]. При оцінюванні репродуктивного анамнезу клінічні групи були паритетні. Висока питома вага жінок 59,62% (62) обох груп спостереження зловживали тютюнопалінням [20]. Після 3-місячного комплексного лікування в обох клінічних групах спостерігалось достовірно ($P \leq 0,05$) зниження показників перименопаузальних симптомів: покращення пам'яті, нормалізація сну, підвищення працездатності, зменшення кількості припливів, рівню депресії, зникли перепади настрою. Значно зменшились урогенітальні прояви у пацієнток основної групи (сухість піхви, свербіж, диспареунія) [6, 7]. Відповідно покращилася якість життя [12-15, 20-23]. Через 6 місяців від початку терапії в основній групі жінок середній сумарний індекс менопаузи, у відповідності до шкали MRS, був достовірно нижчим $7,8 \pm 0,6$ бала, ніж до початку терапії $21,9 \pm 0,5$ бала, у хворих групи порівняння до лікування дорівнював $21,5 \pm 0,7$ бала, а після терапії знаходився у межах $10,3 \pm 0,5$ бала. Через 6 місяців комплексного лікування вдалося повністю ліквідувати синдром менопаузи [9, 10, 15] у 69,23 % (72) жінок основної групи та 60,58% (63) пацієнток групи порівняння.

За оцінкою ліпідного спектру крові до лікування рівень загального холестерину дорівнював, у середньому, $5,3 \pm 0,01$ ммоль/л. При дослідженні рівню загального холестерину через 3 місяці на фоні терапії зафіксована позитивна динаміка у всіх обстежених жінок, у середньому, $5,16 \pm 0,6$ ммоль/л, через 6 місяців – $4,8 \pm 0,5$ ммоль/л. Рівень тригліцеридів та ліпопротеїдів [15-19, 22, 23] особливо низької і високої щільності також мав тенденцію до зниження в обох клінічних

групах. Показник тригліцеридів до лікування, у середньому, склав $1,52 \pm 0,5$ ммоль/л, через 6 місяців терапії - $1,44 \pm 0,5$ ммоль/л, ліпопротеїдів особливо низької щільності до лікування - $3,71 \pm 0,1$ ммоль/л, через 6 місяців від початку терапії - $3,12 \pm 0,1$ ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності до лікування - $1,53 \pm 0,2$ ммоль/л, через 6 місяців від початку терапії - $1,47 \pm 0,3$ ммоль/л (табл. 1) [19, 20].

Таблиця 1

Оцінка даних ліпидограми (середній показник) у пацієнток з клімактеричним синдромом на фоні лікування

Біохімічні показники у пацієнток з клімактеричним синдромом	До лікування	Через 6 місяців від початку лікування
Ліпопротеїди особливо низької щільності, ммоль/л	$3,71 \pm 0,1$	$3,12 \pm 0,1$
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	$1,53 \pm 0,2$	$1,47 \pm 0,3$
Загальний холестерин, ммоль/л	$5,31 \pm 0,1$	$4,80 \pm 0,5$
Тригліцериди, ммоль/л	$1,52 \pm 0,5$	$1,44 \pm 0,5$

При дослідженні гіпофізарних гормонів до лікування встановлено підвищення рівнів фолікулоstimулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів у всіх обстежених жінок із клімактеричним синдромом. В основній групі концентрація ФСГ зменшилася до $29,86 \pm 0,3$ мМО/мл, у групі порівняння - до $30,39 \pm 0,5$ мМО/мл, показник ЛГ дорівнював $19,87 \pm 0,4$ мМО/мл в основній групі, у групі порівняння - $22,34 \pm 0,8$ мМО/мл. Показник сироваткового рівня естрадіолу впродовж терапії мав тенденцію до підвищення в обох групах спостереження: в основній групі знаходився в межах $47,05 \pm 0,5$ пмоль/л, а в групі порівняння - $46,47 \pm 0,7$ пмоль/л (табл. 2). Через 6 місяців лікування у пацієнток основної групи індекс вагінального здоров'я склав, у середньому, $3,7 \pm 0,5$ бала, що свідчить про суттєве покращення стану слизової оболонки піхви. У групі порівняння позитивних змін індексу вагінального здоров'я [18, 21] не зафіксовано.

Таблиця 2

Динаміка вмісту гормонів крові (середній показник) у пацієнток з клімактеричним синдромом на фоні лікування

Показник у пацієнток з клімактеричним синдромом	Основна група до лікування	Основна група через 6 місяців після лікування	Група порівняння до лікування	Група порівняння через 6 місяців після лікування
ФСГ мМО /мл	$67,53 \pm 0,5$	$29,86 \pm 0,3$	$65,53 \pm 0,3$	$30,39 \pm 0,5$
ЛГ мМЕ /мл	$23,25 \pm 0,7$	$19,87 \pm 0,4$	$23,17 \pm 0,2$	$22,34 \pm 0,8$
Естрадіол пмоль/л	$20,29 \pm 0,4$	$47,05 \pm 0,5$	$19,38 \pm 0,5$	$46,47 \pm 0,7$

За даними ультразвукового моніторингу протягом 6 місяців від початку лікування у обстеженого контингенту хворих констатовано відсутність проліферативних змін у порожнині матки. Товщина ендометрію у жінок з інтактною маткою була у референтних межах (у середньому 4,35 мм), ехопровідність ендометрію – звичайною. У 100% обстежених жінок під час динамічного ультрасонографічного спостереження протягом лікування не виявлено змін у молочних залозах. Переносимість терапії оцінена як відмінна 65,38% (68) пацієнток, добра – 33,65% (35), задовільна – 0,96% (1). Жодна з пацієнток не припинила лікування препаратами природного походження, відзначаючи зручність дозування (1 раз на добу) і практично відсутність побічних ефектів.

Висновки.

1. Результати дослідження та дані літератури стверджують, що на фоні використання протягом 6 місяців препаратів природного походження для лікування жінок з клімактеричним синдромом легкого і середнього ступеня тяжкості в перименопаузі (з високою ступеню достовірності $P \leq 0,05$), покращується загальний стан пацієнток, знижується вираженість психоемоційних та вегетосудинних розладів. Засоби виявили добру переносимість, практично відсутність побічних ефектів і можна вважати альтернативним варіантом для жінок з протипоказаннями до менопаузальної замісної гормонотерапії або при відмові від даного виду лікування.

2. Дослідження продемонструвало позитивні зміни гормонального профілю, ліпідного профілю плазми, відсутність негативного впливу на стан ендометрію та морфофункціональний стан молочних залоз у жінок з клімактеричним синдромом легкого і середнього ступеня тяжкості в перименопаузі на фоні терапії препаратами природного походження.

3. Констатовано дещо вищу клінічну ефективність фітокомплексу, який містить фітогормони, фітоестрогени та мікроелементи (Лайфемін) у порівнянні з препаратом ізофлавонів червоної конюшини (Клеверол) у терапії нейровегетативних і психоемоційних проявів клімактеричного синдрому легкого і середнього ступеня тяжкості у жінок в перименопаузі.

4. Вибір методів корекції і засобів терапії клімактеричного синдрому повинен передбачати комплексність та диференційований підхід до лікування, включати немедикаментозну і медикаментозну терапію з урахуванням тяжкості та тривалості захворювання, віку, супутніх патологій і особистих уподобань пацієнтки. Компоненти препарату Лайфемін на основі стандартизованих рослинних екстрактів ефективно елімінують симптоми та прояви атрофічних змін слизової оболонки піхви.

5. Подальше дослідження щодо застосування природних препаратів у жінок із клімактеричним синдромом допоможе зменшити вегетосудинні і психоемоційні прояви синдрому менопаузи, значно покращить якість життя даної вікової категорії жінок.

Література:

1. Веропотвелян П. Н. Перспективы использования негормональных методов лечения при патологическом течении климакса. / П. Н. Веропотвелян, А. А. Тамамшева, Н. П. Веропотвелян [и др.] // Здоровье женщины. – 2015. – 5. – С.110-117.
2. Гінчицька Л. В. Клінічна характеристика менопаузальних проявів у жінок із застосуванням негормональних препаратів. / Л. В. Гінчицька // Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – 2. – С.26-29.
3. Дністрянська А.П. Комплексна корекція клінічних проявів перименопаузального періоду у жінок. / А.П. Дністрянська // Здоровье женщины. – 2014. – 10. – С.157-162.
4. Дубоссарская З. М. Возможности оптимизации терапии при вазомоторных пароксизмах у женщин в перименопаузе и постменопаузе. / З. М. Дубоссарская // Здоровье женщины. – 2013. – 6. – С.107-109.
5. Дубоссарская З. М. Концептуальная модель необходимости преодоления климактерических расстройств. Клиническая лекция. / З. М. Дубоссарская // Здоровье женщины. – 2018. – № 6 (132). – С.109-112.
6. Дубоссарська З. М. Концепція лікування клімактеричного періоду. Огляд літератури. / З. М. Дубоссарська, Л. П. Грек // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2019. – 2 (44). – С. 51-58.
7. Жидкова Е. В. Эффективность фитоэстрогенов в коррекции климактерических нарушений (обзор литературы). / Е. В. Жидкова, Е. Е. Лесиовская, В. А. Линде // Проблемы репродукции. – 2012. – 18(5). – С.115-119.
8. Кузнецова И. В. Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе. / И. В. Кузнецова // Здоровье женщины. – 2014. – 6. – 113-117.
9. Лахно И. В. Эффективность фитопрепаратов в менеджменте менопаузы / И. В. Лахно // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – 2. – С.30-34.
10. Рафаэлян И. В. Оценка эффективности и безопасности длительного применения фитоэстрогенов в терапии климактерического синдрома. / И. В. Рафаэлян, В. Е. Балан, Л. А. Ковалева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. – 18 (3). – С. 94-99.
11. Сапожак И. Н. Коррекция климактерических расстройств у пациенток с медикаментозной менопаузой / И. Н. Сапожак, Ю. П. Богослав // Репродуктивная эндокринология. – 2013.- № 4 (12). – С. 36-39.
12. Суханова А. А. Современные аспекты ведения женщин в климактерический период. / А. А. Суханова, О. И. Гервазюк // Здоровье женщины. – 2016. – 5. – С.130-136.
13. Татарчук Т. Ф. Современные подходы к лечению постменопаузального остеопороза / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко // Здоровье женщины. – 2011. – №6 (62). – С. 18-22.
14. Татарчук Т. Ф. Проблема клімактерію в практиці сімейного лікаря / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко, К. М. Дубовка // Репродуктивна ендокринологія. Альманах репродуктивного здоров'я. – 2012. – № 5. – С. 86-104.
15. Татарчук Т. Ф. К вопросу о лечении ранних климактерических расстройств у женщин позднего репродуктивного возраста. / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко, А. О. Исламова // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – 3. – С.72-75.
16. Татарчук Т. Ф. Негормональна терапія клімактеричних розладів. / Т. Ф. Татарчук, О. О. Єфименко, О. В. Занько // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – 4. – С.75-80.
17. Татарчук Т. Ф. Климактерический синдром как первое клиническое проявление перименопаузы. / Т. Ф. Татарчук, А. О. Исламова, О. А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – 1. – С.52-56.
18. Татарчук Т. Ф., Ефименко О. А., Исламова А. О. Менопауза: новый взгляд на старую проблему. / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко, А. О. Исламова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – 1. – С.7-11.

19. Чумак З. В. Вивчення ліпідного профілю у жінок з хірургічною менопаузою. / З. В. Чумак // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед, 2011. – С. 932- 935.
20. Яшина О. Г. Профілактика ускладнень перименопаузального періоду у жінок з метаболічними порушеннями [автореферат дис. канд. мед. наук]. Донецьк: Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького, НДІ мед. пробл. сім'ї; 2009. – 20 с.
21. Marjoribanks J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. / J. Marjoribanks, C. Farquhar, H. Roberts [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – 1. – CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143. PubMed PMID: 28093732.
22. Santoro N. Menopausal symptoms and their management. / N. Santoro, C. N. Epperson, S. B. Mathews // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2015. – 44 (3). – P.497-515. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
23. Schneider H.P.G. The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal compleants. / H.P.G. Schneider, L.A.J. Heinemann, H.P. Rosemeier [et al.] // Climacteric. – 2000. – Vol.3. – P.59-64.

References:

1. Veropotvelyan, P.N., et al. (2015). Perspektivy i ispolzovaniya negormonalnyih metodov lecheniya pri patologicheskom techenii klimaksa [Prospects for the use of non-hormonal methods of treatment in the pathological course of menopause]. *Zdorove zhenshchiny – Women's health*, 5, 110-117. [in Russian].
2. Hinchytska, L.V. (2014). Klinichna harakterystyka menopauzalnykh proyaviv u zhinkov iz zastosuvannyam negormonal'nykh preparativ [Clinical characteristics of menopausal manifestations in women with the use of non-hormonal drugs]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive endocrinology*, 2, 26-29. [in Ukrainian].
3. Dnistrianska, A.P. (2014). Kompleksna korektsiya klinichnih proyaviv perimenopauzalnogo periodu u zhinkov [Complex correction of clinical manifestations of the perimenopausal period in women]. *Zdorovie zhenshchiny – Women's health*, 10, 157-62. paroksizmah u zhenshin v perimenopauze i postmenopauze [Possibilities of optimization of therapy for vasomotor paroxysms in perimenopausal and postmenopausal women]. *Zdorovie zhenshchiny – Women's health*, 6, 107-109. [in Russian].
4. Dubossarskaya, Z.M. (2013). Vozmozhnosti optimizatsii terapii pri vazomotornykh paroksizmah u zhenshin v perimenopauze i postmenopauze. [Possibilities of optimization of therapy for vasomotor paroxysms in perimenopausal and postmenopausal women]. *Zdorovie zhenshchiny – Women's health*, 6, 107-109. [in Russian].
5. Dubossarskaya, Z.M. (2018). Kontseptualnaya model neobhodimosti preodoleniya klimaktericheskikh rasstroystv. Klinicheskaya lektsiya [Conceptual model of the need to overcome menopausal disorders. Clinical lecture]. *Zdorovie zhenshchiny – Women's health*, 6, 109-112. [in Russian].
6. Dubossarska, Z.M., Hrek, L.P. (2019). Kontseptsiiia likuvannia klimakterychnogo periodu. Ohlyad literatury. [The concept of treatment of menopause. Literature review]. *Zb. nauk. pr. asotsiatsiyi akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Coll. Science. Proceedings of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*, 2 (44), 51-58. [in Ukrainian].
7. Zhidkova, E.V., Lesiovskaya, E.E., Linde, V.A. (2012). Effektivnost fitoestrogenov v korektsii klimaktericheskikh narusheniy, obzor literatury. [Effectiveness of phytoestrogens in the correction of menopausal disorders, literature review]. *Problemyi reproduksii – Reproduction problems*, 18 (5), 115-119. [in Russian].
8. Kuznetsova, I.V. (2014). Primenenie fitoestrogenov u zhenshin v period menopauzalnogo perehoda i postmenopauze. [The use of phytoestrogens in women during menopausal transition and postmenopause]. *Zdorovie zhenshchiny – Women's health*, 6, 113-117. [in Russian].

9. Lakhno, I.V. (2014). Effektivnost fitopreparatov v menedzhmente menopauzy. [Effectiveness of phytopreparations in the management of menopause]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive endocrinology*, 2, 30-34. [in Russian].
10. Rafaelyan, I.V. et al. (2012). Otsenka effektivnosti i bezopasnosti dlitel'nogo primeneniya fitoestrogenov v terapii klimaktericheskogo sindroma. [Evaluation of the efficacy and safety of long-term use of phytoestrogens in the treatment of menopausal syndrome]. *Problemy reproduksii – reproduction problems*, 18 (3), 94-99. [in Russian].
11. Sapozhak, I.N., Bogoslav, Yu.P. (2013). Korektsiya klimaktericheskikh rasstroistv u patsientok s medikamentoznoi menopauzoi. [Correction of menopausal disorders in patients with menopause drug induction]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive endocrinology*, 4 (12), 36-39. [in Russian].
12. Suhanova, A.A., Gervazyuk O.I. (2016). Sovremennyye aspekty vedeniya zhenschin v klimaktericheskiy period. [Modern aspects of the management of women in menopause]. *Zdorovie zhenshiny – Women's health*, 5, 130-136. [in Russian].
13. Tatarchuk, T.F., Efimenko, O.A. (2011). Sovremennyye podhody k lecheniyu postmenopauzalnogo osteoporoza. [Modern approaches to the treatment of postmenopausal osteoporosis]. *Zdorovie zhenshiny – Women's health*, 6 (62), 18-22. [in Russian].
14. Tatarchuk, T.F., Efimenko, O.A., Dubrovka, K.M. (2012). Problema klimakteriyu v praktyci simeinogo likaria. [The problem of menopause in the practice of a family doctor]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive endocrinology*, 5, 86-104. [in Ukrainian].
15. Tatarchuk, T.F., Efimenko, O.A., Islamova, A.O. (2014). K voprosu o lechenii rannih klimaktericheskikh rasstroystv u zhenshin pozdnego reproduktivnogo vozrasta. [To the question of the treatment of early menopausal disorders in women of late reproductive age]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive endocrinology*, 3, 72-75. [in Russian].
16. Tatarchuk, T.F., Efimenko, O.A., Zan'ko, O.V. (2016). Negormonalna terapiya klimakterychnykh rozladiv. [Non-hormonal therapy for menopausal disorders]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive endocrinology*, 4, 75-80. [in Ukrainian].
17. Tatarchuk, T.F., Islamova, A.O., Efimenko, O.A. (2015). Klimaktericheskiy syndrom kak pervoe klinicheskoe proiavlenie perymenopauzy. [Climacteric syndrome as the first clinical manifestation of perimenopause]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive endocrinology*, 1, 52-56. [in Russian].
18. Tatarchuk, T.F., Efimenko, O.A., Islamova, A.O. (2013). Menopauza: novyi vzglyad na staruyu problemu. [Menopause: a new look at an old problem]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive endocrinology*, 1, 7-11. [in Russian].
19. Chumak, Z.V. (2011). Vyvchennia lipidnogo profilu u zhinok z hirurgichnoyu menopauzoiu. [Improving the lipid profile in women with surgical menopause]. *Zbirnik naukovih prats asotsiatsiyi akusheriv-ginekologiv Ukrayiny – Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*. Kyiv: Intermed, 932-935.
20. Yashina, O.G. (2009). *Profilaktyka uskladnen perymenopauzalnogo periodu u zhinok z metabolichnymy porushenniamy*. [Prevention of complications of the perimenopausal period in women with metabolic disorders, PhD abstract]. Donetsk: Maksym Gorkyi Donetsk. nat. med. univ., Fam. med. probl. research Institute, 20 p. [in Ukrainian].
21. Marjoribanks, J. et al. (2017). Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.*, 1, CD004143.
22. Santoro, N., Epperson, C.N., Mathews, S.B. (2015). Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 44 (3), 497-515.
23. Schneider, H.P.G. et al. (2000). The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal compleants. *Climacteric*, 3, 59-64.