

РОЛЬ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В ГЕНЕЗІ СТРЕСОВОГО НЕТРИМАННЯ СЕЧІ У ЖІНОК ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ

ВСТУП

Нетримання сечі (НС) є поширеною патологією у жінок, частота якої має значну варіабельність у різних вікових групах і, за даними різних досліджень, коливається від 15 до 56%. Відповідно до визначення Міжнародного товариства з проблем нетримання сечі (International Continence Society, ICS), НС – це мимовільне підтікання сечі, що є об'єктивно доведеним і спричиняє певні соціальні та гігієнічні проблеми [1, 2, 3, 5, 8].

У структурі НС одна з провідних ролей належить стресовому нетриманню сечі (СНС), яке визначається як мимовільне підтікання сечі при раптовому підвищенні внутрішньочеревного тиску й недостатності сфінктерного апарату уретри, що виникають при кашлі, чханні, фізичних навантаженнях [10, 11, 14, 17].

Проблема СНС є вельми актуальною в сучасній гінекологічній практиці, а частота її поширеності вражає своїми масштабами. Питомо вага СНС у структурі НС становить 50%, а випадки первинної маніфестації СНС найпоширеніші серед жінок віком понад 40 років [1, 3, 5]. В Україні кількість жінок, які страждають на СНС, продовжує неухильно зростати. Ця проблема з соціальної перейшла до рангу медико-соціальних. СНС суттєво знижує якість життя жінок, призводить до дискомфорту, стає причиною замкненості, породжує розвиток комплексів, а інколи і психологічних порушень [1–3].

Незважаючи на поширеність цієї патології і серйозні її наслідки, тільки незначна кількість жінок звертаються по допомогу до фахівців. Для України це питання особливо актуальне, оскільки, на думку більшості пацієнок, обговорювати таку інтимну проблему ніяково навіть із лікарем. Тоді як варто знати, що СНС можна не лише контролювати, але й лікувати, а ефективність призначеної терапії повністю залежить від своєчасності звернення пацієнток [10, 14, 15].

Основною причиною СНС вважають зміни в уrogenітальній діафрагмі, яка виконує функцію фіксації та підтримання органів малого таза. Ці процеси найчастіше асоціюються з пролапсом тазових органів, який останнім часом трапляється й у молодих жінок після

нормальних пологів, не ускладнених травмою тазового дна [18, 20, 21].

На особливу увагу заслуговують жінки віком понад 45 років, адже в їхньому організмі відбуваються певні фізіологічні гормональні перебудови – зменшення утворення естрогенів. Саме через недостатність цих гормонів виникають такі ускладнення, як вагінальна сухість і розвиток атрофічних процесів у піхві, уретрі, атрофії м'язів тазового дна та зв'язкового апарату внутрішніх статевих органів [9, 11, 12, 16]. Старіння жіночого організму відбувається на тлі поступового зниження функції яєчників, що призводить до маніфестації естрогендефіцитного стану [1, 12, 16]. Уrogenітальний тракт є однією з найбільш чутливих систем жіночого організму до зміни рівня жіночих статевих гормонів. Переважна більшість пацієнок не звертаються до гінеколога по допомогу, вважаючи зміни свого самопочуття частиною нормального старіння [20].

На сьогодні термін «стресове нетримання сечі» заведено розглядати в контексті генітоуринарного синдрому (ГУС). ГУС – термін, що описує різні симптоми й ознаки, які супроводжують жінку в репродуктивному та пременопаузальному віці і пов'язані з фізичними змінами вульви, піхви й нижніх сечових шляхів. ГУС включає в себе не тільки симптоми з боку статевих органів (сухість, печіння і подразнення), сексуальні розлади (відсутність любрикації, дискомфорт або диспареунія та порушення функції), але також уринарні симптоми (стресове нетримання сечі, дизурія, рецидивні інфекції сечовивідних шляхів, прискорені поклики до сечовипускання). Метою цієї роботи стало вивчення СНС як частини глобального ГУС [21–24].

СНС є мультифакторним захворюванням, етіопатогенетичні особливості якого дотепер залишаються недостатньо вивченими. Для пояснення механізмів розвитку захворювання однією з перших запропоновано теорію трансмісійного тиску, згідно з якою втрата сечі виникає при превалюванні тиску сечового міхура над уретральним. Ця теорія ґрунтувалася на припущенні, що уретра, як і сечовий міхур, схильна до впливу абдомінального тиску. У разі дислокації уретри вона не повною мірою відчуває цей вплив, через що тиск

В.О. БЕНЮК

д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-5984-3307

М.С. ПУЧКО

асистент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0002-2936-7741

Ю.Г. ДРУПП

к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-6179-9141

Т.Р. НИКОНЮК

к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-5813-3808

В.Ф. ОЛЕШКО

к. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0003-2493-2892

А.А. МОМОТ

асистент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-7120-0307

Т.В. КОВАЛЮК

к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9339-881X

Контакти:

Бенюк Василь Олексійович
НМУ ім. О.О. Богомольця,
кафедра акушерства
і гінекології № 3
03148, Київ, В. Кучера, 7
Тел.: +38 (044) 405-60-33
Email: beniudoc@gmail.com

DOI: <https://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.68.89-93>

у ній стає нижчим, ніж у сечовому міхурі, що й призводить до появи клінічних проявів СНС [1, 2, 11, 12, 18, 22].

Причини розвитку СНС у жінок є численними та поліетіологічними. До чинників ризику належать спадковість (наявність захворювання в родичів першої лінії) і європеїдна раса (опущення стінок піхви у представниць негроїдної раси трапляється на 30% рідше, ніж у європейок) [8, 10, 16, 17].

На сьогодні серед основних причин розвитку СНС виділяють недиференційовану дисплазію сполучної тканини (СТ), частота якої у жінок репродуктивного віку становить від 26 до 80%. Цей стан реалізується через зміну темпів синтезу й побудови колагену та еластину, синтезу незрілого колагену, порушення структури колагенових і еластинових волокон унаслідок їхнього недостатнього поперекового зшивання. СТ відрізняється від будь-якого іншого типу тканини надлишком позаклітинного матриксу, який складається з основної речовини (протеоглікани), механічно посиленого волокнами трьох типів: колагенових волокон (колаген I типу), гнучких (еластин і фібрилін) і сітчастих (колаген III типу) [1, 4, 7, 19].

Численні дослідження демонструють наявність ремоделювання парауретральної СТ, яке насамперед пов'язане зі зміною колагенового стану. Обстеження жінок з ГУС, які мають прояви недиференційованої дисплазії СТ, виявляли атипичну просторову структуру без формування виражених пучків волокон колагенів I і III та їхню заміну на колаген IV типу у зв'язковому апараті матки [4, 6, 7, 19, 25]. У парауретральних і піхвових тканинах пацієнок з ГУС виявляли структурні порушення колагенових волокон у вигляді їхньої фрагментації, потовщення та вогнищ склерозу з елементами дегенеративних змін еластичних волокон у вигляді скорочення, фрагментації та зернистого розпаду [7, 19]. Дослідники стверджують, що ці зміни сполучнотканинного матриксу з елементами фіброзу, найімовірніше, призводять до зміни еластичності тканин, появи мікроциркуляторних порушень, що є ознакою дисплазії СТ [6, 7, 19, 25].

Натепер відсутній єдиний погляд на етіологію та патогенез розвитку СНС, а наведені в сучасній літературі відомості є суперечливими й малочисельними, що й зумовило мету нашого дослідження.

Мета дослідження: дослідити патогенетичні ланки розвитку СНС шляхом визначення стану СТ, концентрації мікроелементів, вітамінів та естрадіолу у жінок пременопаузального віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У межах проведення проспективного клініко-статистичного дослідження комплексно обстежено 189 жінок віком 45–55 років із СНС, які перебували на лікуванні на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця: КНП «Київський міський пологовий будинок № 3», КЛ «Феофанія» та ТОВ «АЦМД-Медокс».

Окрім загальноклінічних досліджень, усім жінкам із СНС з метою оцінювання стану волокнистої СТ у сироватці крові за допомогою автоматичного аналізатора Cobas-411 визначали концентрації маркерів синтезу СТ – маркера синтезу колагену I типу Total PINP (procollagen type I N-terminal

propeptide) і маркера синтезу колагену III типу Total PIIINP (procollagen type III N-terminal propeptide), а також маркера резорбції СТ – Pyriliks-D. Визначення в сироватці крові концентрацій іонізованого магнію, кальцію та кальцію загального виконували методом імуноферментного аналізу за допомогою автоматичного аналізатора електролітів і наборів реактивів для їхнього визначення Easylyte. Вміст вітамінів D і C у сироватці крові жінок із СНС визначали за допомогою автоматичного аналізатора Cobas-411. Визначення концентрації естрадіолу в сироватці крові учасниць дослідження проводили за допомогою імуноферментного аналізу на апараті Рідер-MSR-1000.

Дослідження не мало підвищеного ризику для суб'єктів дослідження, виконане з урахуванням чинних біоетичних норм і наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів та погоджене комісією з біоетики (протокол № 126 від 13.11.2019). Інформовану згоду пацієнок на участь у дослідженні отримано.

Результати дослідження оброблено за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм Statistica і Microsoft Excel 10.0. Розбіжності визначали як статистично достовірні при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Середній вік обстежених пацієнок становив $49,3 \pm 2,4$ року, коливаючись у межах від 45 до 55 років.

У структурі соматичної захворюваності переважали хвороби серцево-судинної системи – 116 (61,4%) жінок, шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи – 129 (68,3%) осіб. Майже кожна третя з обстежених мала хвороби очей – 61 (32,3%) жінка.

Привертає до себе увагу наявність станів, які визначаються як фенотипові прояви недиференційованої дисплазії СТ у структурі соматичної захворюваності. Серед хвороб серцево-судинної системи фіксували: пролапс клапанів – 17 (14,6%) пацієнок, наявність хибних хорд – 12 (10,3%), малі аномалії серця – 13 (11,2%), варикозне розширення вен нижніх кінцівок – 24 (20,7%), вегетосудинну дистонію – 37 (31,9%). У структурі захворювань очей діагностувалися міопія слабкого ступеня – 24 (39,3%) пацієнтки, міопія середнього ступеня – 12 (19,7%), міопія тяжкого ступеня – 8 (13,1%), астигматизм – 4 (6,6%), дистопія кришталіка – 2 (3,3%).

Серед захворювань дихальної системи виявлено рецидивні ателектази – 2 (5,4%) та аномалії поділу бронхіального дерева – 4 (10,8%) випадки. 3-поміж захворювань опорно-рухової системи: деформація стоп – 6 (22,2%) випадків, деформація грудної клітки – 4 (14,8%), деформація хребта – 9 (33,3%), деформація кінцівок – 3 (11,1%).

За захворюванням сечовивідних шляхів та шлунково-кишкового тракту характеризувалися наявністю нефроптозів – 6 (16,9%), пієлоектазій – 3 (9,4%), езофагітів – 26 (20,2%), рефлюксної хвороби – 14 (10,8%), дискінезії жовчовивідних шляхів – 36 (27,9%) та доліхосигми – 6 (4,6%) пацієнок. У структурі захворювань ЛОР-органів виявлено 2 (11,7%) випадки нейросенсорної приглухуватості.

Під час аналізу гінекологічної захворюваності діагностовано високу частоту запальних захворювань жіночої

статевої системи – 98 (51,9%) випадків, фонових та передракових захворювань шийки матки – 76 (40,2%). Практично в кожній третій пацієнтки в анамнезі виявлено інфекції, що передаються статевим шляхом, – 61 (32,3%) особа та порушення менструального циклу – 71 (36,7%). Майже кожна четверта жінка повідомила про оперативні втручання на матці та придатках в анамнезі – 42 (22,2%) випадки, про ендометріоз – 37 (19,6%) та лейоміому матки – 29 (15,3%).

З огляду на наявність у соматичному анамнезі станів, що є фенотиповими проявами недиференційованої дисплазії СТ, було досліджено стан волокнистої СТ, яка відіграє провідну роль у забезпеченні підтримувальної функції тазового дна й обтураційної спроможності сфінктерів сечостатевої діафрагми.

Для жінок із СНС було характерним зниження середньої концентрації маркера синтезу колагену I типу (Total PINP) на 24,9% від мінімального значення фізіологічної норми, цей показник становив $23,2 \pm 3,24$ нг/мл ($p < 0,05$) (табл. 1). Водночас середній рівень маркера синтезу колагену III типу (Total PIIINP) виявився достовірно вищим на 46,7% від максимального значення фізіологічної норми і становив $29,2 \pm 2,66$ нг/мл ($p < 0,05$). Середнє значення маркера резорбції СТ Pyriliks-D, який є продуктом деградації колагену, у жінок із СНС достовірно перевищувало максимальне значення фізіологічної норми на 54,1% ($11,2 \pm 0,31$ нмоль/л; $p < 0,05$).

Досліджуючи вміст Mg^{2+} у жінок із СНС, автори звернули увагу на достовірне зниження його середнього рівня на 16,7% від мінімального значення фізіологічної норми ($0,55 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,05$) (табл. 2). Середня концентрація Ca^{2+} виявилася достовірно підвищеною на 5,3% порівняно з максимально допустимим показником фізіологічної норми ($1,39 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,05$). Схожу тенденцію зафіксовано і для середнього рівня загального кальцію, значення якого достовірно перевищувало максимально допустиме значення фізіологічної норми на 3,9% ($2,65 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Дослідження вмісту вітаміну D свідчило про достовірне зниження його концентрації на 40,6% порівняно з мінімальним показником фізіологічної норми ($17,8 \pm 0,43$ нг/мл; $p < 0,05$), що розцінювалося як дефіцит вітаміну D (табл. 3). Визначення концентрації вітаміну C в сироватці крові жінок із СНС демонструвало достовірне її зниження порівняно з мінімальним показником фізіологічної норми на 37,0% ($6,3 \pm 0,16$ мкг/мл; $p < 0,05$).

Виконано кореляційний аналіз (рисунок), під час якого встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ($r = 0,7011$) між концентрацією вітаміну C та маркером резорбції СТ Pyriliks-D в сироватці крові учасниць дослідження.

Середня концентрація естрадіолу в сироватці крові учасниць дослідження відповідала мінімальним значенням вікових норм і становила $58,6 \pm 4,36$ пг/мл (при фізіологічній нормі 12,5–166,0 пг/мл).

ОБГОВОРЕННЯ

Виявлені особливості біосинтезу колагену I і III типів у поєднанні з підпороговими значеннями концентрації естрадіолу з великою ймовірністю можуть вказувати на зміну кола-

Таблиця 1. Середнє значення маркерів синтезу та резорбції в сироватці крові жінок із СНС ($M \pm m$)

Показник	Значення показника	Фізіологічна норма
Total PINP, нг/мл	$23,2 \pm 3,24$ *	30,9–57,6
Total PIIINP, нг/мл	$29,2 \pm 2,66$ *	0,6–19,9
Pyriliks-D, нмоль/л	$11,2 \pm 0,31$ *	3,0–7,4

* статистично достовірні відмінності

Таблиця 2. Середнє значення мікроелементів у сироватці крові жінок із СНС ($M \pm m$)

Показник	Значення показника	Фізіологічна норма
Mg^{2+} , ммоль/л	$0,55 \pm 0,02$ *	0,66–1,07
Ca^{2+} , ммоль/л	$1,39 \pm 0,02$ *	1,08–1,32
Ca загальний, ммоль/л	$2,65 \pm 0,03$ *	2,15–2,55

* статистично достовірні відмінності

Таблиця 3. Середнє значення вітамінів у жінок із СНС ($M \pm m$)

Показник	Значення показника	Фізіологічна норма
Вітамін D загальний, нг/мл	$17,8 \pm 0,43$ *	30–50
Вітамін C, мкг/мл	$6,3 \pm 0,16$ *	10–20

* статистично достовірні відмінності

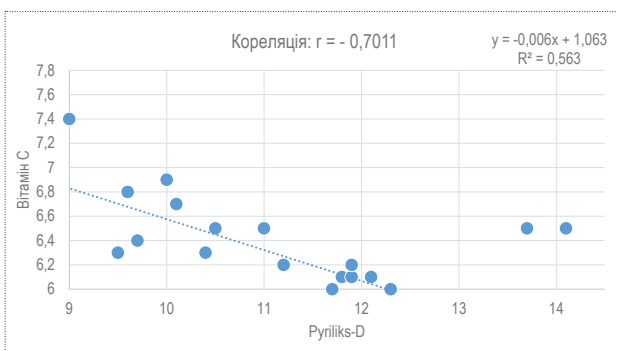


Рисунок. Зворотна кореляційна залежність ($r = 0,7011$) концентрацій вітаміну C та маркера резорбції СТ Pyriliks-D у жінок із СНС

генового статусу, наслідком чого є порушення еластичності волоконця і мікроциркуляції, що призводить до ослаблення підтримки шийки сечового міхура та зниження пружності тканин стінки піхви [4, 6, 7, 12]. Прогресивне ремоделювання позаклітинного матриксу може виступати як тригер порушення нормальної архітектоники і механічних властивостей тазових тканин, що сприяє розвитку СНС [19, 25]. Численні дослідження свідчать, що в слизовій оболонці піхви при СНС наявні ознаки розвитку запальних, деструктивних і компенсаторно-приспосувальних процесів, які включають у себе руйнування еластичних волокон, зсув концентрацій колагенів у бік домінування колагену III типу замість I типу та зменшення кількості мікросудин, а також руйнування їхньої базальної мембрани [7, 12, 19, 25].

Вплив недостатності магнію на структуру СТ є беззаперечним. При дефіциті магнію синтез протеїнів у СТ гальмується, активність металопротеїназ підвищується й позаклітинна матриця СТ прогресивно деградує, оскільки структурна

підтримка тканини, зокрема колагенових волокон, руйнується швидше, ніж синтезується [19, 25]. Іони Mg^{2+} в організмі забезпечують активний транспорт кальцію, регулюють секрецію паратгормону та метаболізм вітаміну D. Саме тому недостатність магнію загострює диспластичні процеси в СТ, погіршуючи її міцність і еластичність. Абсолютний дефіцит магнію, притаманний жінкам із СНС у поєднанні зі зниженням концентрації маркера синтезу СТ Total PINP, є однією з патогенетичних ланок розвитку недостатності обтураційної спроможності сфінктерів сечового міхура та слабкості м'язів промежини [25].

Особлива роль у функціонуванні СТ належить іонам Ca^{2+} та загальному кальцію, які беруть участь у забезпеченні проведення специфічного трансмембранного сигналу до клітини, визначенні гнучкості волокон еластину та активації центрів еластаз [13]. Порушення концентрацій кальцію загального та його іонізованої форми погіршують властивості як самої СТ, так і органів, до складу яких вона входить. Також украй важливим аспектом є баланс між кальцієм та магнієм. Так, при недостатності Mg^{2+} і нормальному або підвищеному рівні Ca^{2+} зростає активність металопротеїназ, які спричиняють деградацію колагенових волокон, що призводить до надлишкової деградації СТ [13, 17, 25].

Одним із провідних чинників, що мають безпосередній вплив на регуляцію концентрації кальцію в організмі, є вітамін D. Цей механізм реалізується шляхом стимуляції всмоктування кальцію в тонкому кишечнику, внаслідок чого підвищується ефективність кишкової абсорбції кальцію на 30–40%. Кінцевий продукт подвійного гідроксилювання загального вітаміну D спочатку в печінці, а потім у нирках – 1,25-дигідроксикальциферол або кальцитриол – стимулює вихід іонізованого Ca^{2+} з кісткової тканини шляхом підтримки процесів диференціювання моноцитів і макрофагів в остеокласти та знижує синтез колагену I типу остеобластами, що, безперечно, позначається на функціональному стані СТ. Інтенсивність процесів гідроксилювання загального вітаміну D стимулюється різноманітними гормонами, які пригнічують ці процеси, що призводить до порушень ланок нутритивного гомеостазу людини [13, 17, 25].

Недостатність вітаміну С посилює процеси резорбції СТ шляхом вивільнення оксипроліну та первинних продуктів розпаду СТ, що підтверджується проведенням кореляційним аналізом, який засвідчив наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили між рівнем вітаміну С і маркером резорбції СТ Pyriliks-D у жінок із СНС.

ВИСНОВКИ

Отже, для жінок у пременопаузальному віці характерні порушення процесів синтезу й резорбції СТ, які реалізуються через зниження процесів утворення маркера синтезу колагену I типу (Total PINP) на тлі інтенсифікації утворення маркерів синтезу колагену III типу (Total PIIINP) та резорбції колагену Pyriliks-D.

Під час дослідження нутритивного статусу виявлено зниження концентрації іонізованого магнію та підвищення концентрацій загального й іонізованого кальцію в сироватці крові жінок із СНС.

Дослідження вітамінного балансу виявило зниження концентрації вітаміну D загального та вітаміну С в сироватці крові жінок із СНС. Встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили ($r = 0,7011$) між концентрацією вітаміну С та маркером резорбції СТ Pyriliks-D.

Дослідження концентрації естрадіолу показало, що вона перебуває на рівні підпорогових значень, що має безпосередній негативний вплив на утворення і функціонування колагену в СТ.

Зазначені особливості з високим ступенем імовірності можна розглядати як предиктори розвитку СНС у жінок пременопаузального віку. Порушення балансу основних мікроелементів і вітамінів, що впливають на стан СТ, сприяє прогресуванню порушення обтураційної функції сфінктерів уретри та маніфестації СНС. Наведені дані обґрунтовують доцільність комплексного підходу в лікуванні СНС з використанням лазерних технологій і корекцією нутритивного статусу в жінок пременопаузального віку, які мають СНС.

Конфлікт інтересів

Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів і зв'язків із фармацевтичними компаніями.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бенюк, В.О.

Корекція уродинамічних порушень у жінок з генітоуринарним синдромом шляхом застосування фракційного CO_2 -лазера / В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко, М.С. Пучко [та ін.] // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2021. – № 4. – С. 58–62.

Beniuk, V.O., Goncharenko, V.M., Puchko, M.S., et al.

“Correction of urodynamics disorders in women with Genital Syndrome by using a fractional CO_2 laser.” Women's reproductive health 4 (2021): 58–62.

2. Бідованець, Б.Ю.

Аналіз морфологічних змін слизової оболонки сечового міхура жінок раннього та пізнього менопаузального періодів залежно від гормонального статусу / Б.Ю. Бідованець, Я.Я. Боднар, Т.К. Головата, А.М. Пришляк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2020. – № 2. – С. 65–69.

Bidovanets, B.Y., Bodnar, Y.Y., Golovata, T.K., Pryshliak, A.M.

“Analysis of morphological changes in the bladder mucosa of women of early and late menopausal periods depending on hormonal status.” Achievements of Clinical and Experimental Medicine 2 (2020): 65–9.

3. Вдовиченко, Ю.П.

Диференційовані підходи до лікування генітоуринарного синдрому в жінок у перименопаузі / Ю.П. Вдовиченко, О.О. Єфіменко, Н.Ю. Педаченко, О.І. Яцина // Репродуктивна ендокринологія. – 2019. – № 2 (46). – С. 8–18.

Vdovychenko, Y.P., Yefimenko, O.O., Pedachenko, N.Y., Iatsyna, O.I. “Practical urogynecology: a course of lectures.” Reproductive Endocrinology 2.46 (2019): 8–18.

4. Корда, М.М.

Біологічна хімія. Лабораторний практикум / М.М. Корда, Г.Г. Шершун, М.І. Куліцька // практикум; 3-тє вид., випр. і допов. – Тернопіль: ТДМУ, 2015. – 216 с.
Korda, M.M., Shershun, G.G., Kulitska, M.I. Biological Chemistry. Laboratory workshop. Practicum; 3rd ed., corrected and supplemented. Ternopil: TSMU publ. (2015): 216 p.

5. Костиук, І.Ю.

Основні чинники ризику маніфестації симптомів нетримання сечі у жінок фертильного віку із синдромом гіперактивного сечового міхура / І.Ю. Костиук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – № 22 (1). – С. 120–125.
Kostiuk, I.Y.

“The main risk factors for the manifestation of urinary incontinence symptoms in women of fertile age with hyperactive bladder syndrome.” Bulletin of the Vinnytsia National Medical University 22.1 (2018): 120–5.

6. Поливода, С.Н.

Изменение метаболизма соединительной ткани как патогенетический механизм нарушения структурно-функционального состояния крупных артерий при гипертонической болезни / С.Н. Поливода, Р.А. Сычев // Серце і судини. – 2004. – № 3. – С. 73–78.
Polyvoda, S.M., Sychov, R.A.
“Changes in the metabolism of connective tissue as a pathogenetic mechanism of violation of the structural and functional state of large arteries in hypertension.” Heart and Vessels 3 (2004): 73–8.

7. Arsentiev, V.G., Sereda, Y.V., Tikhonov, V.V. "Connective tissue dysplasia is the constitutional basis of multiple organ disorders in children and adolescents." *Pediatrics*. Journal named after G.N. Speransky 90.2 (2011): 54–7.
8. Bardsley, A. "An overview of urinary incontinence." *Br J Nurs* 25.18 (2016): 14–21.
9. Brotman, R.M., Ravel, J., Bavoil, P.M., et al. "Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract: challenges for vaccine development against sexually transmitted infections." *Vaccine* 32.14 (2014): 1543–52.
10. Cervigni, M., Gambacciani, M. "Female urinary stress incontinence." *Climacteric* 18.1 (2015): 30–6.
11. Consensus Recommendations. "Management of genitourinary syndrome of menopause in women with high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and the International Society for the Study of Women's Sexual Care." 25.6 (2018): 1–13.
12. Dorfman, R.I. "Metabolism of androgens, estrogens and corticoids." *Am J Med* 21 (1956): 679–87.
13. Fait, T. "Menopause hormone therapy: Latest developments and clinical practice." *Drugs Context* 8 (2019): 212551.
14. Fan, Y., Huang, Z., Yu, D. "Incontinence-specific quality of life measures used in trials of sling procedures for female stress urinary incontinence: a meta-analysis." *Int Urol Nephrol* 47.8 (2015): 1277–95.
15. Hagan, K.A., Erekson, E., Austin, A., et al. "A prospective study of the natural history of urinary incontinence in women." *Am J Obstet Gynecol* 218.2 (2018): 502.e1–502.e8.
16. Hodgins, M.B., Spike, R.C., Mackie, R.M., et al. "An immunohisto-chemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina." *Br J Obstet Gynaecol* 105 (1998): 216–22.
17. Hrycyna, M., Strupińska-Thor, E. "Ćwiczenia wzmacniające mięśnie dna miednicy mniejszej u kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu." *Zeszyty Naukowe WSK* 11 (2016): 21–8.
18. Komesu, Y.M., Schrad, R.M., Ketaj, L.H., et al. "Epidemiology of mixed, stress and urgency urinary incontinence in mid aged/older women: importance of incontinence history." *Int Urogynecol J* 27.5 (2016): 763–72.
19. Liu, C., Yang, Q., Fang, G., et al. "Collagen metabolic disorder induced by oxidative stress in human uterosacral ligament-derived fibroblasts: A possible pathophysiological mechanism in pelvic organ prolapse." *Mol Med Rep* 13.4 (2016): 2999–3008.
20. Minassian, V.A., Bazi, T., Stewart, W.F. "Clinical epidemiological insights into urinary incontinence." *Int Urogynecol* 28.5 (2017): 687–96.
21. Nambiar, A.K., Bosch, R., Cruz, F., et al. "EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence." *Eur Urol* 73.4 (2018): 596–609.
22. Ostle, Z. "Assessment, diagnosis and treatment of urinary incontinence in women." *Br J Nurs* 25.2 (2016): 84–91.
23. Thubert, T., Bakker, E., Fritel, X. "Pelvic floor muscle training and pelvic floor disorders in women." *Gynecol Obstet Fertil* 43.5 (2015): 389–94.
24. Tien, Y.W., Hsiao, S.M., Lee, C.N., Lin, H.H. "Effects of laser procedure for female urodynamic stress incontinence on pad weight, urodynamics, and sexual function." *Int Urogynecol J* 28.3 (2017): 469–76.
25. Vulic, M., Strinic, T., Tomic, S., et al. "Difference in expression of collagen type I and matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 155.2 (2011): 225–8.

РОЛЬ ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ СПЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В ГЕНЕЗІ СТРЕСОВОГО НЕТРИМАННЯ СЕЧІ У ЖІНОК ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ

В.О. Бенюк, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

М.С. Пучко, асистент кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ю.Г. Друпп, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Т.Р. Николюк, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

В.Ф. Олешко, к. мед. н., асистент кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

А.А. Момот, асистент кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Т.В. Ковалюк, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: дослідити патогенетичні ланки розвитку стресового нетримання сечі (СНС) шляхом визначення стану сполучної тканини (СТ), концентрацій мікроелементів, вітамінів та естрадіолу у жінок пременопаузального віку.

Матеріали та методи. Обстежено 189 жінок віком 45–55 років із СНС. Окрім загальноклінічних досліджень із метою визначення стану волокнистої СТ у сироватці крові досліджували концентрації маркера синтезу колагену I типу Total PINP, маркера синтезу колагену III типу Total PIIINP, маркера резорпції СТ Pyriliks-D, іонізованого магнію, кальцію, кальцію загального, вітамінів D і C, а також концентрацію естрадіолу.

Результати. У структурі соматичної захворюваності привертала до себе увагу наявність станів, які визначаються як фенотипові прояви недиференційованої дисплазії СТ. Виявлено зниження концентрації Total PINP на 24,9% на тлі підвищеної концентрації Total PIIINP на 46,7% та збільшення концентрації маркера резорпції СТ Pyriliks-D на 54,1%. Для жінок із СНС було характерним достовірне зниження середнього значення Mg^{2+} в середньому на 16,7%, а також достовірне підвищення середнього значення Ca^{2+} на 5,3% та загального кальцію на 3,9%. Дослідження вітамінного балансу показало достовірне зниження вмісту вітаміну D на 40,6% і вітаміну C на 37,0%. Визначення концентрації естрадіолу продемонструвало мінімальні значення фізіологічної норми.

Висновки. Для жінок у пременопаузальному віці зі СНС характерні порушення процесів синтезу та резорпції СТ, які реалізуються через зниження процесів утворення маркера синтезу колагену I типу (Total PINP) на тлі інтенсифікації утворення маркерів синтезу колагену III типу (Total PIIINP) та резорпції колагену Pyriliks-D, у поєднанні з порушенням балансу вітамінів і мікроелементів. Такі особливості з високим ступенем імовірності можна розглядати як предиктори розвитку СНС у жінок у пременопаузальному віці.

Ключові слова: стресове нетримання сечі, сполучна тканина, маркер синтезу, маркер резорпції, мікроелементи, вітаміни.

THE ROLE OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM DISORDERS IN THE GENESIS OF STRESS URINARY INCONTINENCE IN PREMENOPAUSAL WOMEN

V.O. Beniuk, MD, professor, head of the Obstetrics and Gynecology Department No. 3, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

M.S. Puchko, assistant, Obstetrics and Gynecology Department No. 3, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Y.H. Drupp, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 3, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

T.R. Nykoniuk, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 3, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

V.F. Oleshko, PhD, assistant, Obstetrics and Gynecology Department No. 3, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

A.A. Momot, assistant, Obstetrics and Gynecology Department No. 3, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

T.V. Kovalyuk, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 3, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Research objectives: to study the pathogenetic links in the development of stress urinary incontinence (SUI) by determining the state of connective tissue (CT), concentrations of trace elements, vitamins and estradiol in premenopausal women.

Materials and methods. 189 women aged 45–55 years with SUI were examined. In addition to general clinical examination, concentrations of Total PINP (type I collagen synthesis marker) and Total PIIINP (type III collagen synthesis marker) and CT resorption marker Pyriliks-D, ionized magnesium, ionized calcium, total calcium, vitamins D and C, estradiol were studied in the blood serum in order to determine the state of fibrous CT.

Results. In the structure of somatic morbidity were conditions defined as phenotypic manifestations of CT undifferentiated dysplasia. A decrease of the Total PINP by 24.9% was found against the background of an increased Total PIIINP by 46.7% and an increased Pyriliks-D by 54.1%. Women with SUI were characterized by a significant decrease in the average value of Mg^{2+} by an average of 16.7%, as well as a significant increase in the average value of Ca^{2+} by 5.3% and total Ca by 3.9%. The vitamin balance study shows a significant decrease of vitamin D by 40.6% and vitamin C by 37.0%. Estradiol concentration was at the minimum values of the physiological norm.

Conclusions. Women in premenopausal age with SUI are characterized by a violation of the CT synthesis and resorption, which are realized by reducing the formation of the Total PINP against the background of intensification of the Total PIIINP and Pyriliks-D synthesis, combined with a disbalance of vitamins and trace elements. These features are highly likely to be considered as predictors of the SUI development in women of premenopausal age.

Keywords: stress urinary incontinence, connective tissue, synthesis marker, resorption marker, trace elements, vitamins.