

Министерство здравоохранения Республики Узбекистан

Самаркандский Государственный медицинский институт

На правах рукописи

УДК: 6184-089.85

Тилляева Ситора Махмуджоновна

**Метаболические изменения в организме женщин, перенесших
гистерэктомию**

5А 510101 - акушерство и гинекология

Диссертация на соискание академической степени магистра

Научный руководитель

к.м.н., доцент Л.Р.Агабабян

СОДЕРЖАНИЕ

	Условные обозначения	2
	Введение	4
ГЛАВА 1.	Гинекологические заболевания, гистерэктомия и изменения метаболизма.	9
1.1.	Показания к гистерэктомии	9
1.2.	Менопаузальный метаболический синдром у женщин после хирургической менопаузы	11
1.3.	Коррекция метаболических нарушений у женщин после гистерэктомии	17
Глава 2	Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования	21
2.1.	Клиническая характеристика обследованных больных.	21
2.2.	Методы исследования метаболических показателей	28
2.3.	Методы исследования гемостазиологических показателей	31
2.4.	Метаболитная терапия	33
Глава 3	Результаты клинико-лабораторных исследований	34
3.1.	Основные клинические показатели	34
3.2.	Состояние углеводного обмена у женщин после ГЭ с удалением придатков с одной стороны	38
3.3.	Липидный профиль женщин после ГЭ	39
3.4.	Состояние системы гемостаза у женщин после гистерэктомии	40
3.5.	Особенности психо-эмоциональных, вегето-сосудистых и обменно-эндокринных изменений на фоне терапии препаратами метаболитов.	45
Глава 4	Обсуждение полученных результатов	52
	Заключение	61
	Выводы	66
	Практические рекомендации	67
	Список использованной литературы	68

Условные обозначения:

- АГ - артериальная гипертензия
- АД - артериальное давление
- АС- атеросклероз
- ГБ - гипертоническая болезнь
- ГИ - гиперинсулинемия
- ГЭ - гистерэктомия
- ГФДГ - глицерофосфатдегидрогеназа
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- ЗГТ - заместительная гормональная терапия
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИМ - инфаркт миокарда
- ИМТ - индекс массы тела
- ИР - инсулинорезистентность
- К- кортизол
- КС - климактерический синдром
- КФ - кислая фосфатаза
- ЛГ - лютеонизирующий гормон
- ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
- ЛПВП2 - подкласс ЛПВП
- ЛПВП3 - подкласс ЛПВП
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности
- ММИ - модифицированный менопаузальный индекс
- МС - метаболический синдром
- НТГ- нарушение толерантности к глюкозе
- ОХС - общий холестерин
- ПОП - послеоперационный период
- Прл - пролактин
- САД - систолическое артериальное давление

СД - сахарный диабет

СДГ-сукцинатдегидрогеназа

СЖК - свободные жирные кислоты

С-п - С-пептид

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

Т - тестостерон

ТГ - триглицериды

ФСГ-фолликулостимулирующий гормон

ХС-холестерин

ВВЕДЕНИЕ

Проблема хирургической менопаузы у женщин репродуктивного и перименопаузального периода, перенесших гистерэктомию остается актуальной. В последние годы было показано, что у 75— 80% оперированных в течение нескольких лет после операции развивается комплекс многообразных симптомов, подобных посткастрационным нарушениям, приводящий в итоге к формированию менопаузального метаболического синдрома и связанных с ним сердечнососудистых заболеваний (Андреев А. Н. и соавт., 2007; Баркаган З. С. и соавт., 2005; Безнощенко Г. Б., 2008).

Актуальной проблемой современной гинекологии остается неуклонный рост эстрогензависимых доброкачественных гиперплазий органов женской репродуктивной системы: миомы матки, гиперпластических процессов эндометрия, эндометриоза, фиброзно-кистозной мастопатии (Дедов И., Андреева Е.Н., 2001; Дудик Ю.Е., 2003; Краснова И.А., Бреусенко В.Г., 2003; Григорян О.Р. и соавт., 2009). Кроме того, в последние десятилетия растет частота заболеваний органов репродуктивной системы женщины, требующих радикального хирургического лечения (Доброхотова Ю.Э., 2000; Юренева С.В., 2004; Задионченко В.С. и соавт., 2007; Новикова В.А., 2007). Частота операций гистерэктомии с удалением придатков матки или без них является самой высокой в мире среди всех гинекологических хирургических вмешательств (Безнощенко Г. Б., 2008; Бутрова С. А., Дэгоева Ф. Х., 2004). Большинство авторов признают, что гистерэктомия может неблагоприятно влиять на многие аспекты женского здоровья. В подавляющем большинстве исследований отмечаются развитие у пациенток репродуктивного возраста ранней менопаузы, возросшая частота обменно-эндокринных изменений, включающих прибавку массы тела, нарушения углеводного и липидного метаболизма, остеопороз, а также повышенный риск сердечнососудистых заболеваний (Азизова Д. Ш., 2005; Безнощенко Г. Б., 2008).

Отдаленные последствия гистерэктомии остаются предметом многочисленных споров. Вне зависимости от объема операции у 60-85% женщин развиваются симптомы хирургической менопаузы (Сметник В.П., Шестакова И.Г., 2003; Юренева С.В., 2004; Подзолкова Н.М., 2004; Азизова Д.Ш., 2005). В связи с этим возникают метаболические нарушения, развивается так называемый “Менопаузальный метаболический синдром”: увеличение массы тела, перераспределение жира с формированием абдоминального ожирения, артериальная гипертензия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ранний атеросклероз, ИБС (Айламазян Э.К., Васильева И.Ю., 2003; Можарова Л.Г., 2005; Аккер Л.В. и соавт., 2007; Геворкян М.А., Фаталиева К.З., 2009). Клиническая значимость сочетания этих заболеваний – значительное ускорение развития и прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, которые по данным экспертов ВОЗ, являются самой частой причиной смерти среди населения развитых стран (Геворкян М.А., Андреева Е.Н., 2007). Снижением, а затем прекращением функции яичников и стероидогенеза объясняется возрастание частоты многих заболеваний, развивающихся в периоде пери- и постменопаузы и существенно ухудшающих качество жизни и благополучие женщин (Азизова Д. Ш., 2005; Айламазян Э. К. и соавт., 2003; Геворкян М. А., Фаталиева К. З., 2009; Гинзбург М. М., Крюков Н. Н., 2002; Глазкова О. Л., Полетова Т. Н., Сумятина Л. В., 2010).

Особого внимания заслуживает увеличение частоты сердечнососудистой патологии, которая занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности населения, в связи с чем проблема изучения причин и профилактики сердечнососудистых заболеваний является актуальной. Основными факторами риска развития данной патологии наряду с курением, малоподвижным образом жизни, неправильным питанием и т.д., являются артериальная гипертензия, ожирение,

инсулинорезистентность, дислипидемия (Андреева Е. А., 2007; Баркаган З. С., Мамаев А. Н., Морозова Л. И., 2005; Глазкова О. Л., Полетова Т. Н., Сумятина Л. В., 2010; Глуховец Б. И., Глуховец И. Г., 2000). В вопросе реабилитации женщин после гинекологических операций гораздо более значимой является проблема отдаленных результатов гистерэктомии. Несмотря на то, что попытки обсуждения этого вопроса были предприняты еще в 70–80-е годы, в настоящее время любой практикующий гинеколог постоянно сталкивается с реальной клинической ситуацией, в которой у достаточно большого круга пациенток в отдаленные сроки после гистерэктомии развивается своеобразный патологический симптомокомплекс, приводящий к существенному снижению качества жизни, несмотря на отсутствие каких-либо хирургических осложнений раннего послеоперационного периода (Айламазян Э. К., Васильева И. Ю., 2003; Безнощенко Г. Б., 2008). Так, сведения о резком снижении функции оставшихся одного или обоих яичников после гистерэктомии приводят различные авторы, тем не менее, описания самого характера изменений гормонального профиля достаточно противоречивы (Айламазян Э. К., Васильева И. Ю., 2003; Безнощенко Г. Б., 2008; Доброхотова Ю. Э., 2000; Звычайный М. А., Воронцева А. В., 2002). Многие проблемы метаболического синдрома активно обсуждаются (Дедов И. И. и соавт., 2004; Дмитрев А. М., 2001; Дороднева Е. Ф., Пугачева Т. А., Медведева И. В., 2002). В частности, не решен вопрос о связи гинекологических заболеваний с развитием метаболических изменений в организме женщин, о влиянии гистерэктомии, на развитие менопаузального метаболического синдрома.

Цель исследования: Изучение влияния гистерэктомии на развитие менопаузального метаболического синдрома и совершенствование методов его профилактики.

Задачи:

1. Изучить показатели метаболизма у женщин, готовящихся к гистерэктомии по поводу гинекологических заболеваний.
2. Изучить и оценить ближайшие и отдаленные показатели метаболизма у женщин, перенесших гистерэктомию.
3. Изучить состояние системы гемостаза в послеоперационном периоде у женщин после гистерэктомии.
4. На основании полученных данных разработать систему профилактики метаболических изменений у данного контингента больных

Научная новизна работы. Впервые проведено комплексное изучение метаболических показателей и системы гемостаза у женщин, подвергшихся гистерэктомии. Обоснованно применение метаболитной терапии у данного контингента больных.

Практическая значимость работы. Результаты работы расширят представления о развитии метаболических нарушений в послеоперационном периоде у женщин, подвергшихся гистерэктомии по поводу гинекологических заболеваний и дадут обоснование методам профилактики метаболических изменений с учетом показаний к назначению специфических препаратов.

Методология: проспективное исследование.

Положения, выносимые на защиту:

1. ГЭ является фактором риска формирования (прогрессирования) метаболических и гемостазиологических нарушений у женщин, страдающих гинекологическими заболеваниями, характер и степень выраженности которых зависят от длительности послеоперационного периода.

2. Выявление метаболических изменений в сочетании с прогрессирующим гемостазиологическими нарушениями после операции, служит основанием для проведения дифференцированной метаболитной терапии.

Внедрение результатов работы

Основные положения магистерской работы внедрены в практическую работу в городском родильном комплексе № 2 (гл.врач – Джураева Г.Э.) г. Самарканда в лаборатории эндокринологического диспансера и медицинском центре Сангзор. По материалам работы опубликовано 3 журнальных статей и 2 тезисов в сборниках.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 78 страницах компьютерного текста шрифтом «Times New Roman» №14, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, указателя использованной литературы. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 5 рисунками. Список использованной литературы включает 107 источников, из них 77 на русском и 30 на иностранных языках.

ГЛАВА I.

Гинекологические заболевания, гистерэктомия и изменения метаболизма.

I.1. Показания к гистерэктомии

В настоящее время в гинекологии оперативное лечение рассматривается как безопасная и эффективная лечебная процедура, что обеспечивает бурное развитие оперативной гинекологии и увеличивает общее количество операций [2, 3, 5, 25]. Гистерэктомия является наиболее частым видом оперативного вмешательства в гинекологии, особенно при таких заболеваниях, как миома матки и эндометриоз. Показания к тотальной гистерэктомии при миоме матки: 1) обильные длительные менструации (меноррагии) или ациклические кровотечения (метроррагии), приводящие к анемизации больной; 2) величина опухоли, превышающая размеры беременной матки в 12 нед у молодых женщин и в 15–16 нед у женщин после 45 лет; 3) размер опухоли, соответствующий беременности сроком 12–13 нед при наличии симптомов сдавления соседних органов (учащенное мочеиспускание, нарушение акта дефекации и т.д.); 4) быстрый рост опухоли, особенно в период климактерия или менопаузы; 5) субсерозный узел на ножке (такой узел подлежит удалению, поскольку появляется опасность перекрута его ножки); 6) наличие субмукозных узлов миомы, имеющих тонкую ножку и склонных к рождению, перекручиванию и некрозу (такие миомы вызывают обильные кровотечения, приводящие к резкой анемизации больной; 7) некроз миоматозного узла (некротические изменения, обусловленные нарушением питания опухоли); 8) интралигаментарное расположение узлов миомы, приводящее к появлению болей вследствие сдавления нервных сплетений, и нарушению функции почек при сдавлении мочеточников; 9) шейные узлы миомы матки, исходящие из влагалищной части шейки матки; 10) сочетание миомы матки с патологией шейки матки; 11) сочетание миомы матки с другими

патологическими изменениями половых органов: рецидивирующей гиперплазией эндометрия, опухолью яичника, опущением и выпадением матки; 12) акушерская патология: невынашивание беременности, угроза прерывания беременности, угроза преждевременных родов и др. у женщин репродуктивного возраста, желающих реализовать свою репродуктивную функцию [13, 19, 24, 33, 74, 101]. Таким образом, в большинстве случаев хирургическое лечение является единственно возможным методом лечения миомы матки.

Среди пациенток гинекологических клиник, подвергаемых лапаротомии, 50% достигает частота эндометриоза [31, 41]. Данное обстоятельство обусловлено не только улучшением диагностики с использованием УЗИ органов малого таза и брюшной полости, лапароскопии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, гистероскопии и других методов исследования. Большое значение имеет ухудшение экологической обстановки, стрессовые ситуации с их влиянием на нервную, эндокринную и иммунные системы, увеличение частоты хирургических вмешательств (в том числе операций кесарева сечения, аборт), применение внутриматочных контрацептивов и т.д. [7, 14, 49]. Несмотря на бесспорную актуальность эндометриоза, до сих пор не разработан оптимальный алгоритм лечения данного заболевания. Существует лишь один общепринятый принцип: анатомические изменения, обусловленные эндометриозом (спайки и эндометриомы), должны быть удалены механически или уничтожены с помощью энергий (лазерной, электро-, крио- или ультразвуковой) [6, 7, 31]. Реакция пациенток на удаление матки зависит от состояния их до операции и имевшихся клинических симптомов. Пациентки с нарушенной жизненной активностью и болями воспринимают операцию положительно; в то время, как при отсутствии каких-либо жалоб, а также при быстром развитии заболевания, когда производится тотальная гистерэктомия и в возрасте

моложе 35 лет реакция на удаление матки крайне отрицательна [7, 19, 25, 33, 40, 101].

Установлено, что наличие опухоли, длительные мено-метроррагии, приводящие к необходимости оперативного лечения, прием гормональных препаратов для лечения основного заболевания способствуют нарушениям в обмене метаболизма еще до операции [13, 16, 22, 30, 36, 39, 69, 74], которые под действием операционной травмы, удаления гормонозависимых органов и органов-мишеней для половых стероидных гормонов трансформируются в метаболический синдром, ДВС или приводят к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2 типа, ожирению [20, 21, 23, 27, 30, 52, 68, 86, 88, 93].

Таким образом, ряд гинекологических заболеваний сопровождается нарушениями в системе метаболизма, что осложняет течение послеоперационного периода при необходимости хирургического лечения и приводит к развитию метаболических нарушений в послеоперационном периоде [2, 15, 35, 42].

I.2. Менопаузальный метаболический синдром у женщин после хирургической менопаузы

В 1988 г. G.Reaven [2, 16, 23, 36, 59] совокупность разных факторов риска сердечно-сосудистой системы назвал "синдромом X". В настоящее время данная патология обозначается общепринятым термином "метаболический синдром" (МС). Клинико-лабораторными признаками МС считаются абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, дислипидемия (липидная триада), артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет типа 2, ранний атеросклероз/ИБС, нарушение гемостаза, гиперурикемия и подагра, микроальбуминурия, гиперандрогения. Наличие двух из следующих признаков:

- окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ) $>0,85$;
- артериальное давление (АД) $>160/90$ мм рт. ст.,
- триглицериды $>1,7$ ммоль/л,
- микроальбуминурия >20 мг/сут,
- ЛПВП $<1,0$ ммоль/л

свидетельствуют о МС [10]. Инсулинорезистентность генетически детерминирована, ген P-450SCC обеспечивает аутосомно-доминантный тип наследования патологии [2, 5]. Заслуживает внимания роль инсулинорезистентности в формировании МС у женщин с тотальной овариэктомией. Доминирующим эстрогеном у женщин с овариэктомией представляется эстрон. В печени, жировой ткани, коже осуществляется периферическая конверсия андростендиона, образующегося в коре надпочечников. Повышенный уровень ФСГ В способствует увеличению активности ароматазы жировых клеток, что увеличивает экстрагонадальную продукцию эстрона. При инсулинорезистентности потенцируется ароматизация андрогенов в эстрогены, в печени подавляется продукция СССГ (секс-стероиды связывающий глобулин), опосредованно через инсулиноподобный фактор роста (IGF I) усиливаются патологические гиперпластические процессы в органах женской репродуктивной системы [5, 8, 11].

Согласно данным литературы [2, 5] через 5 лет после гистерэктомии с тотальной овариэктомией у женщин формируются разные компоненты МС: тенденция к развитию артериальной гипертензии, абдоминальное ожирение, дислипидемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность. Результаты многочисленных рандомизированных исследований (HERS, ERA, WHI) подтвердили возможности гормонотерапии в первичной профилактике метаболического синдрома у женщин с менопаузой, особенно хирургической.

На современном этапе распространенность метаболического синдрома в общей популяции достаточно высока и составляет 14–24%. Лидируют по

этому показателю США, относительно часто встречается МС и в странах Северной Европы [10, 32, 42, 48, 53]. По результатам исследования, проведенного в Финляндии и Швеции, метаболический синдром без признаков расстройств углеводного обмена выявлен у 10% женщин и 15% мужчин, при повышенной гликемии натощак и/или нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) – у 42 и 64%, а при сахарном диабете (СД) – у 78 и 84% больных соответственно [16, 57, 68]. Известно, что в патогенезе развития метаболического синдрома ведущую роль играет инсулинорезистентность. При этом основными клиническими проявлениями метаболического синдрома являются СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС) или другие признаки атеросклероза, и данный синдром рассматривают как "прелюдию" к СД [5, 16, 18, 27, 55].

Женские половые гормоны контролируют обмен жиров и углеводов в организме, ускоряя расщепление жиров и подавляя синтез липидных фракций, способствующих развитию атеросклероза. Доказано, что не только гиперлипидемия, но и нарушение соотношения между отдельными фракциями липидов (дислипидопроteinемия) играют важную роль в патогенезе ИБС и развитии системного атеросклероза [4, 6, 78, 84, 107].

С 70-х годов прошлого века отдаленные последствия гистерэктомии стали предметом многочисленных дебатов [4, 7, 37, 44]. В настоящее время большинство исследователей признают, что матку не следует рассматривать исключительно как "плодовместилище". В репродуктивном и пременопаузальном возрасте ее удаление влечет за собой множество проблем – от психоэмоциональных до серьезного риска увеличения заболеваний различных органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой. Предполагается, что эти нарушения являются следствием дефицита эстрогенов, возникающего после гистерэктомии [4, 39, 42].

Эстрогендефицитные состояния приводят к сложным обменным нарушениям, многократно увеличивая риск появления и прогрессирования атеросклероза [5, 55, 56, 64, 78], остеопороза, инсулинорезистентности

[4, 58, 68, 73]. Установлены следующие критические показатели уровня липидов сыворотки крови, повышающие риск развития ИБС: общий холестерин (ОХС) более 240 мг/дл; липопротеины высокой плотности (ЛПВП) менее 35 мг/дл; липопротеины низкой плотности (ЛПНП) более 160 мг/дл; триглицериды (ТГ) более 500 мг/дл. Механизм влияния половых стероидов на липидный спектр крови сложен [20, 22, 57]. Полагают, что гормоны действуют на катаболизм ЛПВП в основном посредством изменения активности печеночной липопротеидлипазы [4, 6]. Постепенное снижение уровня эстрогенов в перименопаузе приводит к нарушению липидного обмена и формированию инсулинорезистентности, что и обуславливает склонность к увеличению массы тела. В жировой ткани происходит активный синтез женских половых гормонов, являясь местом внегонадного синтеза эстрогенов: эстрона из андростендиона и эстрадиола из тестостерона. При избытке жировой ткани этот координированный процесс может нарушаться, а в период окончания менструальной функции усугубляться. В настоящее время очевидно, что патогенетической основой формирования метаболического синдрома является инсулинорезистентность (ИР).

Показано, что дефицит эстрогенов является важнейшей, но далеко не единственной причиной развития менопаузального метаболического синдрома [21, 35, 49, 69]. При наличии генетической предрасположенности (дефект на уровне инсулиновых рецепторов и/или наследственная дислипидопроteinемия) любой стрессогенный фактор, в том числе гистерэктомия, способны спровоцировать развитие метаболического синдрома. Широко распространенная гипотеза о нарушении кровоснабжения оставленных гонад после гистерэктомии [25, 38] не объясняет повышение уровней гонадотропинов при нормальной концентрации эстрадиола. Ряд авторов приписывают особую роль в возникновении подобных изменений после удаления матки отсутствию афферентной импульсации с эндометрия в ЦНС [2, 7, 43].

Вопрос о возможностях применения гормонотерпии с целью профилактики менопаузального метаболического синдрома и как следствие сердечно-сосудистых заболеваний окончательно не решен. Мета-анализ анамнестических популяционных исследований, оценивающих кардиопротективные свойства гормонотерапии, продемонстрировал снижение сердечно-сосудистого риска на фоне приема эстрогенов и эстроген-гестагенных комбинаций, что не согласуется с данными клинических исследований [10, 42, 53, 65, 69, 77].

Учитывая все накопившиеся к настоящему моменту замечания по методологии наиболее известных рандомизированных исследований (HERS, ERA, WHI), можно предположить, что гормонотерапию целесообразно использовать только с целью первичной профилактики метаболического синдрома и тесно связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. В первую очередь, это касается женщин с хирургической менопаузой, у которых дефицит эстрогенов развивается в более раннем возрасте, чем при естественной менопаузе [5, 10, 39, 52, 56, 64].

У трети оперированных женщин, находящихся в репродуктивном периоде, выявлено увеличение уровней ФСГ и уменьшение эстрадиола, причем подобные гормональные сдвиги прогрессировали с течением времени [3, 25, 35, 37, 42]. Описанные изменения, а также высокая частота ановуляторных циклов и неполноценности лютеиновой фазы цикла позволяют охарактеризовать возникающее состояние у женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии, как состояние пременопаузы.

Нельзя не согласиться с точкой зрения некоторых авторов [43, 44, 83] о том, что удаление одного из звеньев саморегулирующейся системы неминуемо повлечет за собой нарушение деятельности оставшихся звеньев этой системы и, в частности, яичников как непосредственно, так и через центральные регуляторные механизмы. В последние годы в литературе появился термин “постгистерэктомический синдром”, отражающий

развитие у женщин с сохраненными одним или обоими яичниками гипоэстрогении, гипергонадотропинемии, снижения кровотока в гонадах и, как следствие, климактерический синдром [1, 3].

По мнению ряда исследователей, удаление матки с сохранением яичников в репродуктивном периоде снижает средний возраст наступления менопаузы у оперированных женщин на 4—5 лет, т.е. до 44—45 лет [1, 4, 8, 37, 38]. При этом, чем моложе пациентка, подвергшаяся гистерэктомии, тем раньше возникает дефицит половых гормонов [4, 8, 25, 42]. Гистерэктомия, произведенная в репродуктивном возрасте, может вести к более раннему наступлению состояния, похожего на менопаузу (в 43,8 года, т.е. на 5,7 года раньше среднестатистического возраста наступления менопаузы у москвичек) [1, 7, 37, 44]. Причем тотальная гистерэктомия вследствие более выраженного отрицательного влияния на функцию яичников способствует и более скорому развитию клинических симптомов климактерического синдрома [4, 44, 69, 103, 104]. При проведении операции в более раннем возрасте наблюдается и более медленное прогрессирование климактерической симптоматики и наоборот [37, 57, 107].

Таким образом, в вопросе реабилитации женщин после гинекологических операций гораздо более значимой является проблема отдаленных результатов гистерэктомии. Несмотря на то, что попытки обсуждения этого вопроса были предприняты еще в 70–80-е годы [32, 34, 49], в настоящее время любой практикующий гинеколог постоянно сталкивается с реальной клинической ситуацией, в которой у достаточно большого круга пациенток в отдаленные сроки после гистерэктомии развивается своеобразный патологический симптомокомплекс, приводящий к существенному снижению качества жизни, несмотря на отсутствие каких-либо хирургических осложнений раннего послеоперационного периода [2, 7, 21, 25, 44, 57, 59].

Так, сведения о резком снижении функции оставшихся одного или обоих яичников после гистерэктомии приводят различные авторы, тем не менее, описания самого характера изменений гормонального профиля достаточно противоречивы [2, 38, 58].

Таким образом, вопросы влияния дефектов метаболизма, связанных с гистерэктомией в репродуктивном возрасте, на состояние здоровья женщин и степень выраженности менопаузального метаболического синдрома в будущем, требуют изучения,

1.3. Коррекция метаболических нарушений у женщин после гистерэктомии

Мнение о причинах появления симптоматики климактерического синдрома у женщин после гистерэктомии с сохранением придатков неоднозначно и остается таковым на протяжении нескольких десятилетий. Многие авторы считают, что подобного рода нарушения возникают на фоне и являются следствием дефицита эстрогенов, развивающегося у большинства оперированных женщин [6, 8, 38], что обуславливает проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в послеоперационном периоде у этих пациенток как патогенетически обоснованное. К настоящему моменту имеется целый ряд критических замечаний по методологии наиболее известных рандомизированных исследований (HERS, ERA, WHI), определены оптимальные сроки начала ЗГТ, сформулированы основные показания и противопоказания, подтверждена возможность профилактического применения данного вида лечения у больных с остеопорозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями [5, 52, 55, 56, 73].

Однако, как указывают некоторые авторы [26, 42] необходимо дальнейшее изучение использования различных типов ЗГТ, режимов и способов введения. При этом основное внимание должно уделяться женщинам, находящимся в хирургической менопаузе, т.е. с еще

сохраненной чувствительностью эстрогеновых рецепторов [12, 29, 65, 72, 76].

Изменения, происходящие в организме женщины после гистерэктомии, значительно отличаются от закономерного постепенного снижения функции яичников в процессе старения организма. Возникающий дефицит женских половых гормонов после удаления матки может обусловить нарушения углеводного и липидного обмена, явиться предиктором заболеваний сердца и сосудов. Полагают, что в структуре причин сердечно - сосудистых заболеваний до 30% составляет измененный метаболизм липидов и липопротеидов [5, 6, 11, 13].

Проблема изучения влияния гистерэктомии на здоровье и качество жизни, а также различных методов коррекции выявленных нарушений является актуальной в связи с омоложением контингента больных и высокой распространенностью заболеваний женской половой системы, требующих радикального хирургического лечения. Изменения в углеводном и липидном обмене, повышение уровня АД и массы тела, достигающие максимальной выраженности после операции на фоне ускоренного угасания функции яичников, безусловно, способствуют развитию сердечнососудистых заболеваний у данной категории женщин [3, 5, 11, 16, 44, 52, 55, 63, 68]. Для коррекции метаболических нарушений и снижения выраженности климактерических расстройств была разработана комплексная система лечебно-реабилитационных мероприятий, включающая рекомендации по правильному питанию и физической активности, применению препаратов, купирующих гормональный дефицит, обязательное назначение дезагрегационной терапии (дипиридамол) и системной энзимотерапии с учетом высокого риска тромботических осложнений у данного контингента женщин [8, 22, 41, 62, 77, 78].

Правильное питание, подразумевающее соблюдение баланса между количеством и составом пищи, поступающей в организм, наряду с

адекватной физической активностью значительно снижают риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения, благотворно влияют на сердечно-сосудистую, легочную, мышечную и нервную системы, укорачивают период реабилитации после операции. Необходимо отметить, что эффективность всех видов реабилитации (медицинской, социальной, профессиональной) зависит от своевременности начала восстановительного лечения и соблюдения преемственности и последовательности в его проведении [4, 26, 43, 56, 82]. Последствия оперативного лечения, в зависимости от характера их проявлений, подразделяют на ранние и отдаленные [2, 7, 25, 44, 74, 83]. Ранние, являющиеся следствием психо-эмоционального стресса, наркоза, хирургической травмы и проявляющиеся в первые часы и дни послеоперационного периода, характерны для катаболической фазы. Окончание катаболической фазы совпадает с концом острого послеоперационного периода и составляет от 4 до 9 дней. У больных, перенесших гистерэктомию, эта фаза характеризуется транзиторным падением уровня эстрадиола в плазме крови [7, 25, 65, 81] что может способствовать развитию депрессии, астенического состояния и колебаниям артериального давления в послеоперационном периоде. Продолжительность следующей, анаболической фазы, колеблется в пределах от 1—2 недель до нескольких месяцев. Ее длительность зависит от исходного состояния нейроэндокринной системы и энергетических ресурсов организма. Согласно рекомендациям Е.В. Уваровой [106], необходим дифференцированный подход и составление индивидуальных программ восстановительного лечения женщин, перенесших операцию в переходном возрасте. Программа условно разделена на три этапа:

До 3-х месяцев — коррекция послеоперационных осложнений, воспалительных процессов в малом тазу и эндометриоидных гетеротропий, лечение обострения сопутствующей экстрагенитальной патологии.

3 — 6 месяцев — комплексное лечение вегето-невротических нарушений и нарушений обменного характера, при необходимости — дальнейшая терапия гинекологических и соматических заболеваний.

6 — 12 месяцев и далее циклично, длительно, по показаниям, продолжение коррекции обменно-эндокринных нарушений и соматических заболеваний. При недостаточной эффективности проводимого лечения вегетоневротических нарушений, возможно добавление гормональных препаратов прерывистыми курсами.

По мнению автора, с целью коррекции вегетоневротических расстройств могут назначаться индивидуально подобранные дозы нейрорепрессантов в сочетании с микродозами транквилизаторов и седативных средств, а, начиная со второго этапа, физиотерапия и бальнеологические методы:

- контрастный душ, йодобромные, радоновые и хвойные ванны,
- гальванизация воротниковой зоны, электроаналгезию и
- электросон.

Все перечисленные мероприятия могут способствовать облегчению течения психоэмоциональных и вегетоневротических расстройств, однако, не обладают профилактическими свойствами относительно возможных после гистерэктомии урогенитальных и обменноэндокринных расстройств.

Специфическим, патогенетически обоснованным методом коррекции этих нарушений по мнению большинства авторов, особенно в репродуктивном возрасте, является ЗГТ [17,25, 28, 29, 41, 72, 77].

Общепринято, что у женщин с удаленной маткой методом выбора ЗГТ являются натуральные эстрогены [10, 41, 42, 53, 62, 69, 72, 77].

ГЛАВА 2

Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.

Для выполнения поставленных задач было обследовано 50 больных, которым по различным гинекологическим показаниям произведена гистерэктомия. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста. При обследовании больных учитывались общее состояние, особенности течения основного заболевания, приведшего к необходимости гистерэктомии, его осложнения, течение и исход операции, послеоперационного периода, наличие сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии.

Средний возраст больных составил $38,2 \pm 2,2$ года, с колебаниями от 30 до 46 лет. В таблице 1 представлена возрастная характеристика больных.

Таблица 1.

Возрастная характеристика больных

Показатель	Число больных	%
30-35 лет	10	20
36-40 лет	24	48
41-45 лет	11	22
46 лет	5	10
Всего	50	100

Из общего числа обследованных больных жительниц города было 41 (82%), сельской местности – 9 (18%). Социальная структура обследованных представлена в таблице 2.

Таблица 2.**Социальная структура обследованных больных**

Показатель	Число больных	%
Домохозяйки	28	56
Служащие	12	24
Занятые в сельском хозяйстве	10	20
Всего	50	100

При изучении анамнеза обращает на себя внимание большое количество перенесенных заболеваний и оперативных вмешательств в детстве, в период полового созревания, в зрелом возрасте (таблица 3). Несомненно, что эти факторы не могли не повлиять на формирование организма.

Таблица 3.**Показатели заболеваемости у обследованных больных**

Показатель	Число больных	%
Детские инфекции	46	92
Инфекционные заболевания во взрослом возрасте	9	18
Заболевания сердечно-сосудистой системы	8	16
Заболевания органов дыхания	5	10
Заболевания мочевыделительной системы	12	24
Заболевания желудочно-кишечного тракта	6	12

8 (16%) женщин в прошлом подвергались различным хирургическим вмешательствам в связи с гинекологическими заболеваниями и акушерскими ситуациями: кисты яичников (2), трубная беременность (2),

апоплексия яичника (1), кесарево сечение (2), у 1 больной за 1,5 года до поступления в стационар была произведена консервативная миомэктомия. Обращает на себя внимание большое количество оперативных вмешательств по поводу острого аппендицита и холецистита – у 16 (32%) больных.

У 9 (18%) больных имела место сопутствующая экстрагенитальная патология: ожирение – у 4, хронический пиелонефрит – у 3, хронический бронхит – у 2.

У 9 пациенток (18%) при обследовании установлено наличие сопутствующей патологии гениталий, из них у половины – хронические воспалительные процессы гениталий, что было подтверждено при гистологическом исследовании удаленного органа. Существенно, что воспалительные заболевания гениталий у них установлены еще до обнаружения основного заболевания (миомы матки).

Таблица 4.

Гинекологические заболевания у обследованных больных (данные анамнеза)

Заболевания	Число больных	%
Хронические эндометриты	4	8
Кисты и кистомы яичников	2	4
Трубная беременность	2	4
Апоплексия яичника	1	2
Всего	9	18

Анализ менструальной функции показал, что средний возраст менархе у обследованных женщин составил $15,5 \pm 3,5$ лет, с колебаниями от 11 до 19 лет. Менархе в 12-14 лет наблюдалось у 22 (44%) больных, в 15 лет и старше – у 26 (52%) больных и только 2 (4%) пациентки имели раннее

становление менструальной функции. Таким образом, у 54% обследованных имело место отклонение в становлении менструальной функции, что может служить одним из косвенных показателей нарушений в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-матка уже в периоде полового созревания. Наряду с преобладанием женщин (28 – 56%) с умеренной кровопотерей во время полового созревания, у 9 (18%) больных отмечены обильные менструации, у 7 (14%) – скудные и у 6 (12%) – болезненные. На протяжении жизни, чаще в репродуктивном возрасте, характер менструального кровотечения менялся: у 34 (68%) отмечены обильные менструации, со сгустками, продолжительностью более 7 дней, т.е. имел место гиперменструальный синдром. Обращает на себя внимание тот факт, что у 19 (38%) женщин в среднем за 2,2 года до обнаружения гинекологической патологии наблюдались неритмичные и обильные менструации. После выявления гинекологической патологии, приведшей к необходимости гистерэктомии, эти нарушения становились более выраженными у 58% больных.

Характер менструации у обследованных во многом зависел от выявленной гинекологической патологии. Из 50 обследованных женщин у 30 (60%) гистерэктомия произведена по поводу миомы матки; у 12 (24%) – по поводу генитального эндометриоза и у 8 (16%) – по поводу атипической гиперплазии эндометрия. При межмышечной локализации миоматозных узлов (12 – 40% больных миомой) у всех больных отмечалась обильная менструация. У всех 10 (33,3%) больных с подслизистой локализацией узлов миомы менструации были не только обильными, но и ациклическими и болезненными. У 8 (26,7%) пациенток имела место смешанная форма множественной миомы матки с соответствующей симптоматикой. У женщин с генитальным эндометриозом болевой синдром сочетался с обильными и длительными менструациями у 8 (33,3%) из 12. У пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия у всех имели место мено-метроррагии.

На позднее начало половой жизни указали 5 женщин, никогда не имели сексуальных отношений 3 и 10 пациенток не имели постоянного полового партнера. Таким образом, 36% пациенток имели позднее начало половой жизни, воздержание или нерегулярную половую жизнь.

При анализе репродуктивной функции установлено, что первичное бесплодие наблюдается у 4 (8%), вторичное – у 3 (6%). У 10 (20%) больных в анамнезе установлено от 1 до 6 самопроизвольных аборт. Под наблюдением находились также 11 (22%) больных, имеющих в анамнезе более 3 родов, и 14 (28%) пациенток, имеющих от 1 до 5 искусственных аборт. Таким образом, обращает на себя внимание большое количество искусственных и самопроизвольных аборт в анамнезе женщин, подвергнутых гистерэктомии.

Основными жалобами больных перед операцией были: кровотечение (32 – 64%), из них по типу циклических – у 23 (71,9%), по типу ациклических – 10 (28,1%); боли (25 – 50%); симптомы сдавления соседних органов (16 – 32%). У 4 (8%) больных с миомой матки заболевание протекало без выраженных клинических проявлений, основным показанием к операции явились большие размеры опухоли.

Выявлена определенная зависимость симптоматики гинекологических заболеваний от возраста женщин. Так, если в возрасте до 35 лет в жалобах больных преобладало кровотечение или сочетание кровотечения и болей, то нарушение функции соседних органов и быстрый рост опухоли отмечены в основном в возрасте 36-40 лет.

Пациентки, которым гистерэктомия произведена в возрасте до 35 лет, по поводу основного заболевания наблюдались не долго – в среднем 1,1 год со дня установления диагноза, тогда как у больных в возрасте 40-46 лет средняя продолжительность заболевания составила от 3 до 12 лет.

В таблице 5 представлены данные о размерах матки на момент гистерэктомии у обследованных больных, из которой видно, что у большинства женщин размеры матки соответствовали 13-16 недель

беременности. При величине матки до 12 недель оперированы в основном больные в возрасте до 35 лет.

Таблица 5.

Размеры матки у оперированных больных

Размеры матки	Количество больных	
	Абсолютное число	%
До 12 недель	21	42
13-16 недель	29	58

Как известно, метаболические нарушения в послеоперационном периоде зависят от объема произведенной операции, т.е. от наличия или отсутствия яичников. В таблице 6 представлены данные об объеме произведенных операций. У всех 50 больных одновременно с гистерэктомией произведены оперативные вмешательства на придатках матки. По поводу мелкокистозных изменений в яичниках у 14 больных, кист и кистом яичников – у 17.

Таблица 6.

Объем оперативных вмешательств

Наименование операции	Число больных	%
Суправагинальная ампутация матки:		
А) с придатками с одной стороны	10	20
Б) с придатками с обеих сторон	4	8
Гистерэктомия:		
А) с придатками с одной стороны	22	44
Б) с придатками с обеих сторон	14	28

Объем оперативного вмешательства определялся целым комплексом показаний: возрастом больных, размерами матки, состоянием эндометрия по данным диагностического выскабливания полости матки, состоянием шейки матки и придатков.

Женщинам в возрасте до 35 лет в основном производилась ампутация матки, из 10 в двух случаях произведено одновременное удаление придатков с обеих сторон, а в 8 – с одной стороны по поводу дермоидной кистомы, серозной кистомы, мелкокистозного перерождения яичников, эндометриоидной кисты яичников, мешотчатой опухоли придатков матки. Более радикальные операции производились чаще в возрасте 36 лет и старше.

В процессе предоперационной подготовки всем больным проводилось комплексное обследование: клинический и биохимический анализ крови и мочи, исследование влагалищного отделяемого, определение группы крови и резус-принадлежности, рентгеноскопия органов грудной клетки, электрокардиография. Перед операцией все больные были осмотрены терапевтом и анестезиологом.

Показаниями для оперативного лечения явились: нарушения менструального цикла по типу гиперменструального синдрома или ациклических кровотечений, большие размеры или быстрый рост миомы матки, эндометриоз внутренний и наружный (яичников), атипическая гиперплазия эндометрия. Продолжительность операции составила в среднем $60,0 \pm 20,5$ мин. Кровопотеря во время операции измерялась гравиметрическим методом. В таблице 7 представлены данные о величине кровопотери во время операции.

Таблица 7.

Величина кровопотери во время операции у оперированных больных.

Показатели	Кровопотеря в мл				
	До 200	201-300	301-400	401-500	Более 500
Число больных	12	23	8	4	3
%	24	46	16	8	6

Всем больным кровопотеря адекватно восполнена. Течение послеоперационного периода у 46 (92%) больных было гладким. У 4 больных осложнился: пневмонией (1 – 2%), расхождением швов передней брюшной стенки (3 - 6%).

Среднее количество послеоперационных койко-дней составило $3,2 \pm 2,5$ дней. 3 больных с расхождением кожных швов выписаны для дальнейшего лечения по месту жительства, остальные – домой в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, нами обследованы 50 гинекологических больных, оперированных по поводу различных гинекологических заболеваний. Объединяющим все случаи является факт производства гистерэктомии с придатками. У всех пациенток был неблагоприятный преморбидный фон, выраженные проявления основного заболевания, не поддающиеся консервативной терапии, наличием у ряда женщин экстрагенитальной патологии. Всем больным произведены типичные гинекологические операции. У большинства больных послеоперационный период протекал без осложнений. Состояние всех больных при выписке расценивалось как удовлетворительное.

При оценке результатов исследования метаболических показателей учитывались метаболические показатели пациенток до операции и время, прошедшее после операции.

2.2.Методы исследования метаболических показателей

Для оценки метаболических показателей применялись современные методы и тесты, характеризующие обменно-эндокринные нарушения. Метаболические показатели определяли до операции, в день выписки (4-5 сутки после операции), через 1 год после операции.

1. Индекс массы тела (ИМТ) по Вгеу.

Индекс массы тела (ИМТ) по Вгеу высчитывали по формуле

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / (\text{длина тела, м})^2$$

В норме ИМТ женщин репродуктивного возраста равен 20 — 25. ИМТ в пределах 26-30 свидетельствует о малой вероятности метаболических нарушений, свыше 30 - о средней степени риска их развития, свыше 40 - о высокой степени риска развития метаболических изменений

2. Тонометрия

Измерение АД проводили в положении сидя, затем через 10 минут после легкой физической нагрузки. Артериальную гипертензию у пациенток диагностировали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [27] (таблица 8).

Таблица 8.

Формы артериальной гипертензии

Категории АД	Систолическое АД	Диастолическое АД
Оптимальное АД	<120	<80
Нормальное АД	120-129	80-84
Высокое нормальное АД	130-139	85-89
Гипертензия 1-й ст. тяжести	140-159	90-99
Гипертензия 2-й ст. тяжести	160-179	100-109
Гипертензия 3-й ст. тяжести	180	110
Изолированная систолическая гипертензия	140	<90

Примечание.

1. Если уровни систолического и диастолического АД соответствуют разным категориям, по уровню АД данного человека относят к более высокой категории.
2. При изолированной систолической гипертензии можно также выделить три степени тяжести в зависимости от уровня систолического АД, учитывая диастолическое АД меньше 90 мм.рт.ст.
3. Приведенная классификация уровней АД применима лишь к лицам, которые не получают антигипертензивных препаратов. Как классифицировать больных АГ, которые получают антигипертензивные препараты, эксперты ЕОГ-ЕОК, к сожалению, не указывают.

3. Определение иммунореактивного инсулина и С-пептида, как маркеров метаболического синдрома.

Исследование инсулина (ИРИ) и С-пептида производили натощак и через 60, 120 минут после приема перорально 75 г глюкозы, (пациенты получали диету, содержащую не менее 150 г углеводов в сутки, в течение 3-х суток перед проведением теста). Гиперинсулинемией считали повышение уровня инсулина натощак свыше 25 мкЕд/мл (160 пмоль/л) и/или 28 мкЕд/мл (180 пмоль/л) через 120 минут после нагрузки глюкозой.

Инсулин и С-пептид определяли по методу перорального глюкозотолерантного теста и твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа.

Критерием метаболического синдрома также считали повышение уровней С - пептида выше 1,2 нмоль/л (2,5 нг/мл) натощак, и/или более 1,4 нмоль/л (2,9 нг/мл) через 120 минут после нагрузки.

4. Исследование липидного спектра.

С целью выявления нарушений липидного обмена проводили исследование следующих показателей: общего холестерина, холестерина ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов. Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) определяли в сыворотке крови, взятой после 12-часового голодания с помощью липидограммы по методу Абея.

Коэффициент атерогенности вычисляли по формуле А.Н. Климова:

$$\text{КА} = \frac{\text{ХС общий} - \text{ХС лпвп}}{\text{ХС лпвп}}$$

Для анализа полученных результатов использовали классификацию гиперлипидемий, принятую ВОЗ в 1970 году. В работе использованы нормативные показатели, принятые для женщин старше 30 лет (таблица 9).

Таблица 9.

Интерпретация данных исследования липидов.

Показатели	Норма ммоль/л	Прогноз благоприятный	Группа стандартного риска	Группа повышенного риска
ХС	<5,7	<5,5	5,5-6,5	>6,5
ХС-ЛПНП	<3,9	<3,8	3,8-4,8	>4,8
ХС-ЛПВП	>1,4	>1,4	0,88-1,4	<0,88
ТГ	<1,7	<1,65	1,65-2,2	>2,2

2.3. Методы исследования гемостазиологических показателей.

Забор крови для исследования системы гемостаза производился из локтевой вены в силиконовую пробирку в соотношении с антикоагулянтом 9:1. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор цитрата натрия. Для получения плазмы, богатой тромбоцитами, кровь центрифугировали при 1500 об/мин. в течение 7 минут. Для приготовления бестромбоцитной плазмы кровь центрифугировали при 3000 об/мин. в течение 10 мин.

1. Для оценки состояния прокоагулянтного звена системы гемостаза определяли концентрацию фибриногена по методу Рутберг, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время рекальцификации (АВР), которое характеризует суммарную активность факторов свертывания крови, исключая VII, XIII. Протромбиновое время по методу Квике которое характеризует суммарную активность факторов, составляющих внешних механизм свертывания крови.

2. Тромбоцитарное звено системы гемостаза изучалось с помощью подсчета количества тромбоцитов в периферической крови.

3. а Определение растворимых комплексов мономеров фибрин (РКМФ):

- Протамин-сульфатный тест по Niewiarowski и Gurevich. Принцип метода основан на способности протамин-сульфата разрушать комплексы мономеров фибрина продуктов деградации фибрина с последующей спонтанной полимеризацией фибрина. Готовили разведение 1% протамин-сульфата физиологическим раствором в соотношении 1:5, 1:10, 1:20, 1:40. Затем в 4 пробирки наливали по 0,2 мл бестромбоцитной плазмы и добавляли в каждую по 0,2 мл протамин-сульфата полученных разведений. Пробирки оставляли на 30 минут при комнатной температуре или ставили на 5 минут в водяную баню при температуре 37 ° С. Затем считали результаты. Положительным протамин-сульфатный тест считался в случае образования в третьей и четвертой пробирках хлопьев, нитей, плотного геля, либо в случае образования плотного геля в первой и второй пробирках. Отрицательным протамин-сульфатный тест считался при образовании хлопьев и нитей фибрина в первой и второй пробирках.
- Этаноловый тест по Godal и Abildgard. В стеклянную пробирку помещали 0,5 мл бестромбоцитной плазмы и добавляли 0,15 мл 50% раствора этанола. Результат считывался после инкубации этой смеси в течение 5 минут при температуре 37 ° С. Положительным результатом считался проявлении в пробирке плотного желеобразного сгустка.

4.Определение фибрин-фибриногеновых деградационных продуктов (ПДФ). Тест ингибиции гемагглютинации иммунологическим методом по Merskey и соавт. (Макацария А.Д., Макаров С.В., Мищенко А.Л; 2002). Иммунологический метод определения ПДФ в сыворотке крови основан на проведении реакции ингибиции гемагглютинации с использованием эритроцитов, сенсibilизированных фибриногеном. Кровь

для исследования брали из локтевой вены в количестве 2 мл в пробирку, содержащую 20 ед.тромбина и 3600 ед.трасилола. После образования сгустка инкубировали при 37⁰С в течение 30 минут и затем центрифугировали 10 минут при 1500 об/мин. После этого сыворотку переносили в другую пробирку, в которой она сохранялась до выполнения теста. Исследование выполнялось с помощью автоматической пипетки с рабочим объемом 25 мкл ($\pm 2\%$). Для абсорбции инородных антител исследуемая сыворотка инкубировалась в течение 30 минут с отмытыми эритроцитами овцы. Затем на пластинке для микротитрования с и-образными лунками производились серийные разведения исследуемых сывороток в фосфатном буфере рН = 6,4. Затем в лунки каждого ряда помещали по 25 мкл антифибриногенной сыворотки, а спустя 60 минут – по 25 мкл сенсibilизированных фибриногеном эритроцитов. Результат считывался через 2 часа. Результат вычислялся в эквивалентах стандартного раствора фибриногена. Концентрация ПДФ определялась путем умножения концентрации фибриногена в г/л, соответствующей конечной точке ряда, с разведениями раствора стандартного фибриногена на титр разведения, соответствующий конечным точкам ряда. Результат вычислялся в мкг/мл.

2.4. Метаболическая терапия.

С целью коррекции психо-эмоциональных, вегето-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений назначалась терапия препаратами естественных метаболитов. Применяли комплекс, содержащий кофакторы и субстраты цикла Кребса (липоевая кислота, кокарбоксылаза). Кроме того, назначали препараты, у которых механизм действия направлен в основном на стабилизацию клеточных мембран (пиридоксальфосфат, цианкобаламин, фолиевая кислота, глицерофосфат кальция, рибоксин, глицин). Лечение проводилось 6 курсами 10-дневной метаболитной терапии с перерывом 60 дней.

Глава III

Результаты клинико-лабораторных исследований

3.1. Основные клинические показатели

50 женщин, после перенесенной гистерэктомии, были обследованы для выявления обменно-эндокринных, психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений, кроме того, эти пациентки прошли углубленное клинико-лабораторное обследование. Все пациентки были распределены на 3 группы по объему оперативного вмешательства: I – гистерэктомия с придатками с одной стороны (32 пациентки); II – с придатками с обеих сторон (18 пациенток). Полученные данные сопоставлены с результатами идентичного обследования 20 женщин в возрасте $43,5 \pm 1,6$ лет, находящихся на диспансерном наблюдении по поводу миомы матки (III - контрольная группа). Кроме того, метаболические показатели определены у 20 женщин, перенесших гистерэктомию, которым в связи с противопоказаниями к ЗГТ, была назначена альтернативная метаболитная терапия (IV группа).

Вегето-сосудистые, обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения у обследованных больных до операции были не выражены, так же, как и в первые 5 суток послеоперационного периода. Динамика этих показателей через год после оперативного вмешательства представлена в таблице 10.

Таблица 10.

Основные жалобы женщин, перенесших ГЭ

Клинические симптомы	I группа (n=32)	II группа (n=18)	III группа (n=20)
Слабость	25	12	5
Подъем А/Д	17	7	3
Снижение толерантности к физической нагрузке	27	14	4
Прибавка веса	22	12	4
Головные боли	26	13	4
Повышенная утомляемость	19	10	2
Кардиалгии	21	16	0
Приливы	26	18	3
Головокружения	22	11	2
Тахикардия	23	14	0
Потливость	26	18	0
Одышка	20	15	1

Вегето-сосудистые нарушения проявлялись в виде приливов, дискомфорта или колющих болей в области сердца, тахикардии, повышенной потливости, головных болей. Частота данных нарушений представлена на рис. 1

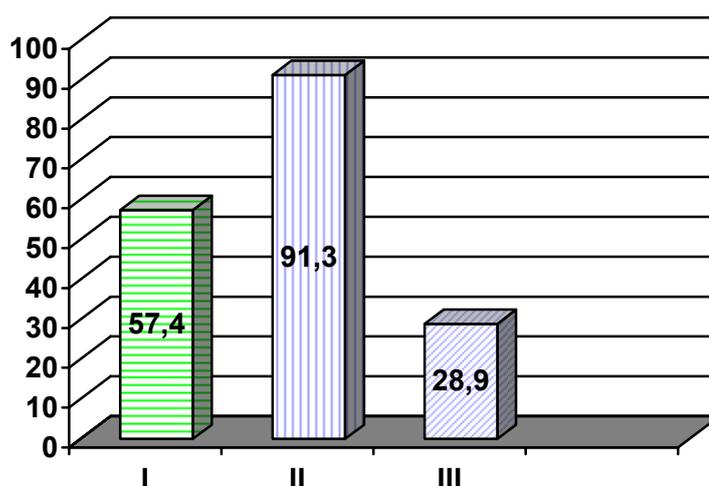


Рис 1. Частота вегето-сосудистых нарушений в трех группах обследованных

У 3 женщин (6%) приливы появились в первые дни после операции, у 22 пациенток (44%) — в первый год после операции; у женщин старшего репродуктивного возраста эти симптомы имели место в 40% случаев. Слабо выраженная потливость отмечалась у 4 (8%); умеренная — у 19 (38%); интенсивная — 3 (6%). Среди психоэмоциональных нарушений доминировали: слабость, повышенная утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, ухудшение сна и памяти, эмоциональная лабильность, раздражительность, плаксивость, снижение слуха, шум в ушах, чувство онемения различных участков тела, нехватка воздуха в закрытых помещениях, депрессия, в 88,5%, 70,7%, 24,4% для I; II; III соответственно (рис. 2).

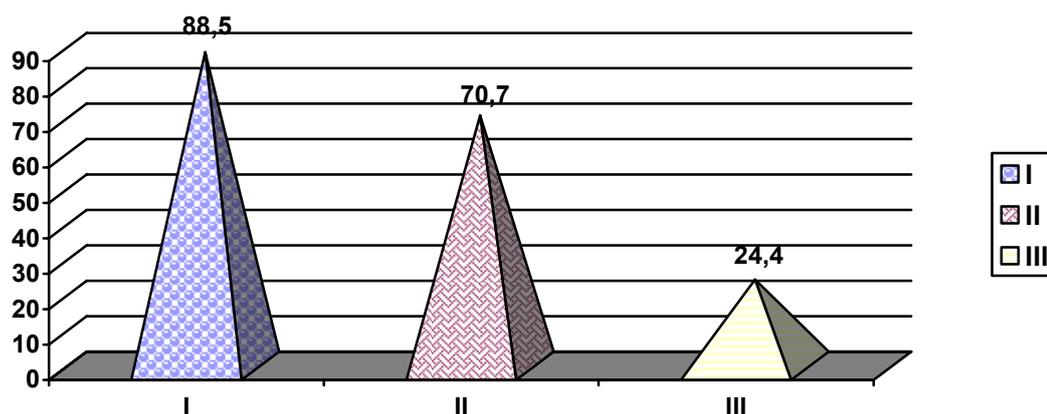


Рис. 2. Частота психо-эмоциональных нарушений

Ведущим метаболическим нарушением явилась выраженная прибавка массы тела, которая появлялась в течение первого года после операции у 39 (78%) женщин. (Рис. 3.)

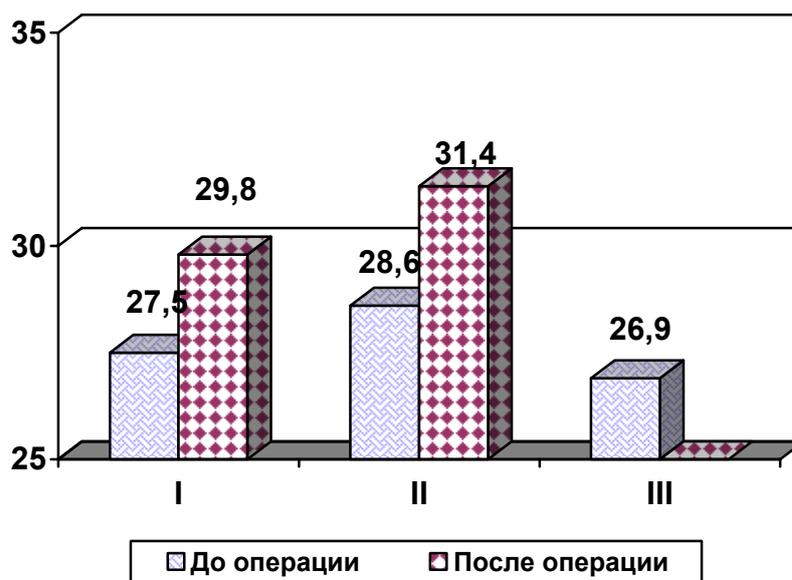


Рис. 3. Изменение весовых показателей у женщин, перенесших ГЭ (ИМТ)

Анализ динамики индекса массы тела (ИМТ) до операции не выявил различий средних значений показателей у пациенток всех трех групп. После хирургического вмешательства в двух группах отмечалась тенденция к росту ИМТ, наиболее выраженная после гистерэктомии с удалением придатков с обеих сторон.

С течением времени после операции увеличивается также количество женщин страдающих артериальной гипертензией 7(14 %). Так, если через 4-5 дней после операции у 8% отмечалась умеренная гипертензия, то через год этот показатель увеличился до 14 %. Изменения АД характеризовались либо усугублением тяжести уже имеющейся к моменту операции АГ (у 3 – 6%); либо периодическими подъемами показателей выше «рабочих» (у 54%), что женщины связывали именно с произведенным оперативным вмешательством.

На фоне исходной нормотензии, характерной для всех групп обследованных, к окончанию первого года после операции наблюдается постепенный, прогрессирующий прирост САД и, в меньшей степени ДАД (рис. 8;9, таблица 11).

Таблица 11.

Динамика показателей ИМТ, САД, ДАД

Группы	I		II		III
	До операции.	После операции	До операции.	После операции	-
ИМТкг/м ²	27,9±1,4	30,1±1,5	28,6±1,3	31,4±1,1	27,5±1,3
САД мм/рт.ст	128,2±4,7	157,1±7,1	129,4±4	162,2±7	124,0±7,3
ДАД мм/рт.ст	86,2±3,7	99,9±2,6	89,8±4,1	103,9±2,8	89,3±4,7

Согласно данным, представленным в таблице 11 отмечалось прогрессивное увеличение САД и ДАД, которые к концу первого года после операции достигали цифр 162,2 ±7 мм.рт.ст.и 103,9 ±2,8 мм.рт.ст. соответственно.

Таким образом, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по АГ, у 42(%) женщин при фоновом обследовании отмечалось «нормальное» АД. Однако, уже через 4-9 дней после ГЭ с аднексэктомией у обследованных отмечалась тенденция к «высоким нормальным» значениям, а к году после операции развивалась АГ 1-й степени тяжести.

3.2 Состояние углеводного обмена у женщин после ГЭ с удалением придатков с одной стороны

Анализ показателей углеводного обмена не выявил значительных отклонений от нормы уровней ИРИ в I группе в послеоперационном периоде (таб. 12).

Исследование углеводного обмена на фоне проведения глюкозотолерантного теста показало, что уровень ИРИ-2 во всех группах также не превышал нормальных значений.

Однако, несмотря на нормальные уровни ИРИ в двух группах, отмечался рост его показателей в III группе.

Вместе с тем, уровни С-п1 и С-п2, находясь в пределах нормы во всех трех группах, превышали таковые в контрольной.

Таблица 12.

Показатели углеводного обмена у женщин после ГЭ.

	I	II	III	Норма
ИРИ натощак	12,3±3,7	13,07±3,9	12,2±6,8	>12,5
ИРИ после нагрузки	18,9±3,7	23,5±3,4	21,7±11,7	>28
С-п1нг/мл	2,44±0,36	2,47±0,26	0,9±0,3	>2,5
С-п1нг/мл после нагрузки	2,65±0,16	2,90±1,7	1,8±0,7	>2,9

3.3. Липидный профиль женщин после ГЭ

При изучении липидного спектра, значительных изменений показателей ОХС, ЛПВП и ТГ во всех трех группах не выявлено. Однако, через год после оперативного вмешательства отмечалось значимое повышение уровня ОХС по сравнению с контрольной группой. Уровень триглицеридов значительно превышал таковой контрольной группы уже через 1 год после операции.

Показатели ЛПНП превышали норму во всех группах, наиболее значимое повышение отмечалось через год, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с нормой (таб. 13).

Таблица 13.**Показатели липидного обмена у женщин после ГЭ**

	I	II	III	Норма
ОХС мг/дл	213,6±10,	234,3±15,2	188,8±16,5	150-250
ЛПНП мг/дл	188,8±24,8	232,7±17,3	158,3±21,4	100-160
ЛПВП мг/дл	51,5±9,7	49,3±6,6	45,3±6,7	35 - 75
ТГ мг/дл	100,9±10,5	115,7±11,6	54,4±10,4	50-150

3.4. Состояние системы гемостаза у женщин после гистерэктомии.

Всем женщинами ДО операции определяли состояние системы гемостаза и была обнаружена выраженная гиперкоагуляция. Так, протромбиновый индекс увеличился на 11% по сравнению с нормальными показателями, АВР укорачивалось на 21%. Концентрация ПДФ в 20 раз превышала величину нормальных показателей. В таблице 14 представлены данные о состоянии системы гемостаза у обследованных женщин до операции.

Таблица 14.**Состояние системы гемостаза до операции**

Показатели	Норма	Больные до операции
Концентрация фибриногена	2,37±1,2	3,3±0,17
ПИ (%)	96,1±0,8	108,2±1,0
АВР (сек.)	65,2±0,9	54,0±0,7
АЧТВ (сек.)	35,4±0,6	24,0±0
ПДФ (мкг/мл)	2,56±0,12	54,0±2,1
РКМФ: Этаноловый тест Протаминсульфатный тест	Отр. Отр.	+ 6
Количество тромбоцитов (1x10 ⁹ /л)	280,6±7,2	420,7±9,2

Как видно из таблицы, еще перед операцией у гинекологических больных, готовящихся к плановой гистерэктомии по поводу различной гинекологической патологии, имело место повышение активности всех факторов, составляющих внешний и внутренний механизм свертывания крови. Оценка паракоагуляционных тестов позволила выявить у 6 больных наличие в циркулирующей крови мономеров фибрина. Кроме того, отмечалось существенное увеличение количества тромбоцитов – на 33%. Таким образом, еще до операции у гинекологических больных имеет место значительная активация внутрисосудистого свертывания крови. В послеоперационном периоде эти процессы имели тенденцию к усилению (таб.15).

Таблица 15.

Состояние системы гемостаза в послеоперационном периоде

Показатели	I сутки после операции	Vсутки после операции
Концентрация фибриногена	2,14±0,12	2,76±0,9
ПИ (%)	87,2±1,8	99,4±4,1
АВР (сек.)	69,4±1,2	49,7±0,8
АЧТВ (сек.)	40,2±1,8	31,2±1,2
ПДФ (мкг/мл)	80,4±4,2	73,5±4,7
РКМФ: Этаноловый тест Протаминсульфатный тест	Отр. + 6.	+ 5
Количество тромбоцитов (1x10 ⁹ /л)	380,4±7,6	396,4±10,2

Из таблицы видно, что в первые сутки послеоперационного периода отмечается замедление свертывания крови и удлинение показателей АВР и АЧТВ соответственно на 22 и 40%, а так же снижение протромбинового индекса. Количество фибриногена уменьшилось на 54% в сравнении с исходной величиной. Подъем ПДФ отмечался в I-V сутки послеоперационного периода. В плазменном звене системы гемостаза сохранялась гиперкоагуляция, которая проявлялась в показателях АВР и

АЧТВ. При исследовании количества тромбоцитов отмечалось уменьшение количества тромбоцитов по сравнению с исходными данными.

Таким образом, у больных, которые готовятся к гистерэктомии имеет место выраженная гиперкоагуляция, которая усиливается в послеоперационном периоде, особенно в I-V сутки, т.е. к моменту выписки из стационара. Обращает на себя внимание исходно выраженная гиперкоагуляция, которая по-видимому связана с влиянием на систему гемостаза основного заболевания, которое привело к необходимости гистерэктомии. Состояние гиперкоагуляции сохраняется на протяжении всего послеоперационного периода, и она более выражена. Все это свидетельствует о высоком риске тромбоэмболических осложнений у обследованных пациенток.

Выше изложенное иллюстрируется следующим клиническим примером. *Больная С., и/б № 61, 45 лет, проживающая в Самарканде, поступила в гинекологическое отделение родильного дома №2 21/IV/2011 с жалобами на кровянистые выделения из половых путей в течение 1 месяца. Из анамнеза – в течение 2-х лет состоит на учете в женской консультации по поводу миомы матки, беспокоили периодические кровотечения во время менструации. Была назначена консервативная терапия гестагенами, но пациентка получала ее не регулярно. В связи с появившимися болями внизу живота обратилась к врачу по месту жительства, установлена миома матки (величина матки соответствует 13-14 неделям беременности). Предложено хирургическое лечение.*

Общий анамнез: в детстве и будучи взрослой ничем не болела. Менструации с 15 лет, по 3-5 дней, регулярно, безболезненно. Половая жизнь с 20 лет. Имела 7 беременностей: 4 нормальных родов, 1 самопроизвольный и 2 медицинских аборта. Последняя беременность за год до обнаружения опухоли закончилась мед. абортom.

При обследовании патологии со стороны внутренних органов обнаруженная гипохромная анемия средней степени выраженности. Другой патологии не выявлено. При гинекологическом обследовании: тело матки увеличено соответственно 13-14 недель беременности, плотной консистенции, бугристой поверхности, подвижное, безболезненное. Область придатков свободна, безболезненна. Выделения – слизистые бели, в умеренном количестве. Клинический диагноз: Миома тела матки. Хроническая гипохромная анемия.

Предоперационное обследование. Рост – 1 м 60 см, вес – 78 кг. ИМТ – 30, . А/Д 130/80. ИРИ натощак - 13, ИРИ после нагрузки – 26, С-п - 2, 3 нг/мл, С-п после нагрузки – 3,0 нг/мл. ОХС – 180 мг/дл, ЛПНП – 156 мг/дл, ЛПВП – 70 мг/дл, ТГ – 144 мг/дл. Показатели свертывания крови до операции: фибриноген – 3,3 г/л, АЧТВ – 23 сек., АВР – 53 сек., протромбиновый индекс – 106%, тромбоциты – 420 000, ПДФ – 18 мкг/мл, РКМФ – пол.

25.04. 2011 произведена плановая лапаротомия, гистерэктомия с удалением придатков с обеих сторон. Течение послеоперационного периода гладкое. Патоморфологический диагноз: Лейомиома матки, смешанная форма. На 6 сутки после операции больная выписана домой в удовлетворительном состоянии. Показатели липидного и углеводного обмена в первые сутки послеоперационного периода не отличались от данных до операции. При динамическом наблюдении за гемостазиологическими показателями в I-V сутки послеоперационного периода установлено: в первые сутки - фибриноген 2 г/л, АЧТВ - 40 сек., протромбиновый индекс – 87%, тромбоциты 313.0×10^9 г/л, ПДФ – 54 мкг/мл, РКМФ – пол. ; в пятые сутки – фибриноген 2,7 г/л, АЧТВ – 31 сек., протромбиновый индекс – 99%, ПДФ – 42 мкг/л, РКМФ – пол.

Таким образом, изучение гемостазиологических показателей у больной с миомой матки до и в послеоперационном периоде показало, что имеет место активация процессов свертывания крови. Ярким

свидетельством масштабов внутрисосудистого тромбообразования явилось значительное увеличение уровней ПДФ в сочетании с увеличением количества тромбоцитов. Выполнение операции у этой больной, таким образом, представляло повышенный риск развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Динамическое наблюдение за системой гемостаза в послеоперационном периоде показало постепенно нарастающую тенденцию к усилению тромбофилического состояния и повышение масштабов внутрисосудистого свертывания. Указанные изменения представляли риск усугубления тромбообразования при назначении ЗГТ. В связи с этим пациентке была назначена метаболическая терапия: кокарбоксилаза 50 мг в/м х 2 раза; Витамин В-12 по 200 γ в/м; Рибофлавин – по 5мг х 2 раза per os, глицин по 50мг 1таб х 3раза под язык. Курсовое лечение продолжалось 2 недели. Затем повторялось дважды в связи с появлением жалоб на приливы, раздражительность, расстройство сна, боли в области сердца, сердцебиение. При обследовании пациентки С. Через 6 месяцев после операции выявлено:

Жалобы на снижение настроения. Рост 1м60 см, вес 80 кг, ИМТ – 32, А/Д – 130/80. Окружность живота – 84 см, окружность бедер – 90 см. ОЖ/ОБ = Показатели липидного обмена: ОХ – 200 мг/дл; ЛПНП – 150 мг/дл; ЛПВП – 40 мг/дл, ТГ – 60 мг/мл. Показатели углеводного обмена существенно не изменились.

Показатели гемостаза – фибриноген – 2 г/л, АЧТВ – 33 сек., АВР – 62 сек., протромбиновый индекс – 98%, ПДФ – 4 мкг/мл, РКМФ – отр.

Таким образом, метаболическая терапия в отдаленном послеоперационном периоде у пациентки С. после гистерэктомии оказала благотворное влияние на общее состояние, а также клинико-лабораторные показатели, включая систему гемостаза, что проявилось в нарастающей тенденции к нормализации показателей гемостаза, а также предупредила развитие метаболического синдрома у пациентки после тотальной гистерэктомии с удалением придатков матки с обеих сторон.

3.5. Особенности психоэмоциональных, вегето-сосудистых и обменно-эндокринных изменений на фоне терапии препаратами метаболитов.

20 пациенткам, с выявленными психоэмоциональными, вегето-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями, у которых имелись противопоказания для проведения ЗГТ, была назначена терапия препаратами естественных метаболитов (IV группа).

Таблица 16.

Основные жалобы женщин IV группы (n=20)

Жалобы	До лечения	После лечения
Приливы	5(25%)	4(20%)
Потливость	7(35%)	5(25%)
Прибавка массы тела	4(20%)	2(10%)
Расстройства сна	1(5%)	1(5%)
Раздражительность	5(20%)	2(10%)
Сердцебиения	7(35%)	5(25%)
Боли в области сердца	11(55%)	8(40%)
Онемение конечностей	1(5%)	0(0%)
Головокружение	7(35%)	4(20%)
Снижение работоспособности	11(55%)	7(35%)
Неустойчивость настроения	9(45%)	4(20%)
Снижение памяти и внимания	8(40%)	3(15%)

Из препаратов метаболитов применяли комплекс, содержащий кофакторы и субстраты цикла Кребса (липоевая кислота, кокарбоксилаза, рибофлавин, Пантотенат кальция). Данный комплекс стимулирует образование энергии (синтез АТФ) в клетках организма, способствует улучшению трофики его тканей. Кроме того, назначали препараты,

механизм действия которых в основном, направлен на стабилизацию клеточных мембран (пиридоксальфосфат, цианкобаламин, фолиевая кислота, глицерофосфат кальция, глицин). Учитывался эффект глицина как α -адреноблокатора., что должно было способствовать ослаблению избыточного влияния адреналина на сосудистый тонус, а также его седативный эффект за счет взаимодействия с глицеринергическими рецепторами головного мозга.

При повторном обследовании на фоне проведенной терапии, у всех пациенток отмечалось снижение утомляемости, головных болей, раздражительности, плаксивости, улучшение сна. Исследование липидного обмена показало достоверное снижение показателей ЛПНП и ТГ, тенденцию к снижению ОХ (таб 16.), (рис. 5).

Таблица 17.

Динамика показателей липидного обмена в IV группе.

Показатели	До лечения (n=20)	Через 6 месяцев (n=20)	Контроль (n=20)
ОХ мг/дл	217,1±13,7	204,4±11,9	188,8±16,5
ЛПНП мг/дл	188,9±11,33	167,3±9,1	158,3±21,4
ЛПВП мг/дл	50,7±6,0	43,0±3,2	45,3±6,7
ТГ мг/дл	107,8±14,9	81,6±8,6	54,4±10,4

Показатели углеводного обмена достоверно не изменялись, однако имелась тенденция к снижению уровня С-пептида в группе больных с исходным его повышением (рис 4.5).

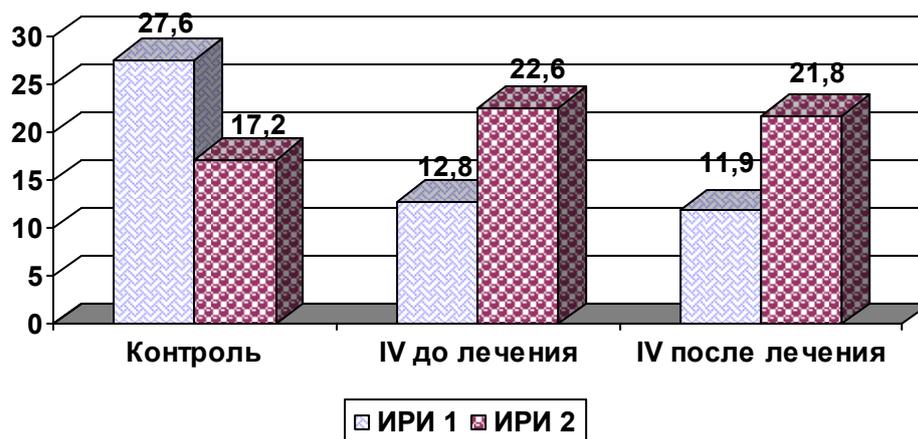


Рис. 4. Показатели инсулина на фоне метаболической терапии

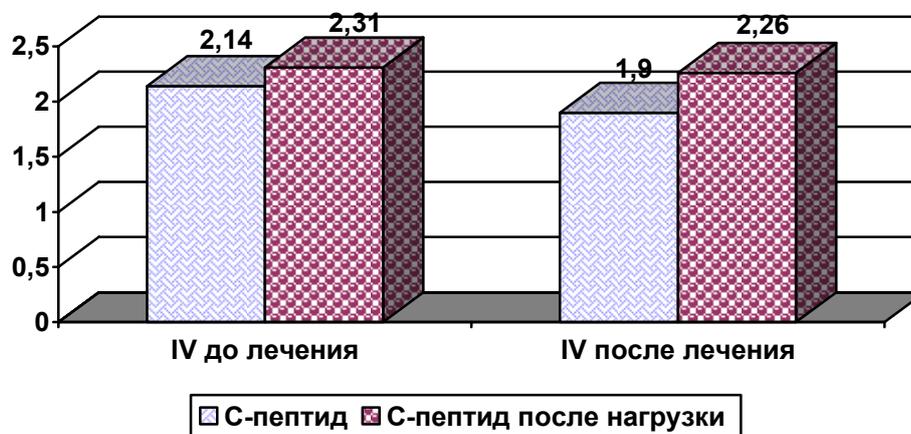


Рис. 5. Показатели С-пептида на фоне метаболической терапии

Таким образом, метаболическая терапия в отдаленном послеоперационном периоде у женщин после гистерэктомии оказывает благотворное влияние на состояние больных, а также клинико-лабораторные показатели.

Последствия удаления матки в последние годы активно обсуждаются в литературе [1, 5]. Особый интерес представляют данные о развитии так называемого постгистерэктомического состояния у женщин в репродуктивном возрасте после гистерэктомии [1, 2, 5]. В литературе отсутствует единое мнение о причинах его появления. По мнению одних авторов, постгистерэктомическое состояние обусловлено пересечением яичниковых ветвей маточных артерий во время операции, что уменьшает кровоснабжение яичников, приводя к снижению стероидогенеза и

формированию гипострогении [1]. Другие считают, что удаление матки оказывает повреждающее действие на гипоталамо-гипофизарную систему, приводя к снижению уровня компенсаторных процессов в организме женщины. Есть мнение, что матка как орган-мишень закономерно влияет на нейроэндокринную регуляцию функции яичников через центральный механизм (афферентная импульсация в ЦНС), или локальную регуляцию (собственная APUD-система эндометрия). В связи с выявлением сниженной функции яичников у больных после гистерэктомии с сохранением яичниковой ткани появились работы, в которых указывалось на необходимость заместительной гормональной терапии (ЗГТ), проводимой с раннего послеоперационного периода вплоть до периода естественной менопаузы [1]. Однако некоторые авторы призывают воздержаться от профилактического применения ЗГТ женщинам, не имеющим климактерических расстройств [6, 7]. С их точки зрения, именно раннее назначение ЗГТ после гистерэктомии с сохранением яичниковой ткани подавляет собственную функцию яичников и приводит к уменьшению их размеров вплоть до размеров постменопаузальных яичников. Однако выявленные изменения гомеостаза у женщин после гистерэктомии с сохранением яичниковой ткани определяют необходимость направленной медикаментозной коррекции. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей обменно-эндокринных и метаболических нарушений у женщин с хирургической менопаузой, обусловленной гистерэктомией на фоне комбинированной терапии метаболитами. В динамике изучены липидный спектр крови: общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов низкой, высокой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ); показатели углеводного обмена: иммунореактивный инсулин (ИРИ), С-пептид в плазме крови натощак. Было установлено, что у 57,5% женщин после гистерэктомии в течение года после хирургического вмешательства появляется симптомокомплекс вегетососудистых, психоэмоциональных и

обменно-эндокринных нарушений, не столь выраженных, однако идентичных таковым после пангистерэктомии. Вегетососудистые нарушения проявлялись в виде приливов легкой степени тяжести (43,5%) тахикардии, дискомфорта или колющих болей в области сердца (69,6%), повышенной потливости (30,4%), головных болей (56,5%). Комплекс психоэмоциональных проявлений включал повышенную утомляемость, слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам (91,3%), снижение памяти (26,1%), ухудшение сна (28,6%), эмоциональную неустойчивость, раздражительность, плаксивость (34,8%), чувство онемения различных участков тела (8,7%), шум в ушах, снижение слуха (4,3%), чувство недостатка воздуха в закрытых помещениях (8,7%), депрессию (4,3%). В наших исследованиях более чем у половины женщин (57,5%) в течение 6 мес-1 года после операции отмечалось повышение АД. Среди них гипертоническая болезнь I-II стадии выявлена впервые в 64,2% случаев, прогрессирование уже имеющейся гипертонической болезни констатировано у 8,5% обследованных. Обменные нарушения характеризовались патологической прибавкой массы тела у каждой третьей больной (34,8%). Прибавка массы тела составила от 4 до 10 кг (8,7 и 26,1% соответственно) с преимущественным развитием ожирения андроида типа. Проведенное нами исследование липидного обмена показало, что, несмотря на то, что средний уровень ТГ и ОХ не превышал нормальные значения и составил $98,48 \pm 8,23$ и $223,90 \pm 3,23$ мг/дл соответственно, у 21,7% женщин через 1 год после операции отмечена дислипидемия в виде гиперлипидемии 2б (8,7%) и 2а (13,04%) типов. У этих пациенток отмечено повышение уровня ОХ ($278,6 \pm 1,3$ г/дл); содержание ХС ЛПНП составило $205,5 \pm 0,9$ мг/дл, уровень ТГ был равен $179,1 \pm 1,88$ мг/дл, коэффициент атерогенности (КА) от 2,16 до 6,02. Исследование углеводного обмена выявило нарушение толерантности к глюкозе у 34,8% обследованных женщин, в этой же группе уровень С-пептида в плазме крови натощак составил $2,98 \pm 0,8$ мг/мл. Сопоставление

клинической симптоматики и данных объективного исследования показало, что у 13,4% обследованных женщин отмечалось сочетание гипертонической болезни, ожирения, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе с быстрым развитием этих нарушений в течение года после операции. Таким образом, после гистерэктомии для каждой 7-8-й женщины характерно формирование метаболического синдрома (МС), или синдрома Х, характеризующегося абдоминальным типом ожирения, артериальной гипертензией, дислипидемией, инсулинорезистентностью. Согласно нашим исследованиям, абдоминальное ожирение и АГ развивались одновременно у 57,1% женщин после операции в течение первого года. Известно, что в случае дебюта МС и сочетания ожирения и артериальной гипертензии прогрессирование заболевания происходит быстрее [10]. В этой связи можно предположить, что развитие метаболических нарушений у женщин после гистерэктомии приводит к увеличению риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая средний возраст обследованных женщин ($43,04 \pm 2,61$ года), можно говорить о наступлении ранней менопаузы, которая, вероятно, обусловлена удалением яичниковой ткани. Для коррекции выявленных нарушений было решено провести комбинированное лечение больных, назначив препараты метаболического действия, которые дают многосторонние эффекты. Данный комплекс стимулирует образование энергии (синтез АТФ) в клетках организма, способствует улучшению трофики его тканей. Назначали препараты, у которых механизм действия направлен в основном на стабилизацию клеточных мембран (пиридоксальфосфат, цианкобаламин, фолиевая кислота, глицерофосфат кальция, рибоксин, глицин). Учитывался эффект глицина как адrenoблокатора, что должно было способствовать ослаблению избыточного влияния адреналина на сосудистый. Известен также седативный эффект глицина за счет взаимодействия с глицинергическими рецепторами головного мозга. На фоне терапии при повторном

обследовании у всех больных отмечалось уменьшение утомляемости, головных болей, раздражительности, плаксивости, улучшение сна. Обследование по опроснику А.М. Вейна показало уменьшение синдрома вегетативной дистонии, снижение уровня личностной и ситуативной тревожности в 1,5 раза. Показатели АД у 65% обследованных достигли целевых значений (<140/90 мм рт. ст.). За прошедший период лечения ни у одной больной не было отмечено кризовых подъемов артериального давления. Достоверных изменений показателей липидного и углеводного обмена не выявлено, при этом имелась тенденция к снижению уровня С-пептида в группе больных с исходным его повышением. Так, уровень С-пептида достиг $1,95 \pm 0,7$ мг/мл, показатели липидного обмена на фоне терапии у больных с исходным повышением параметров составили: ОХ $274,5,8 \pm 5,7$ мг/дл, ХС ЛПНП $198,8 \pm 0,7$ мг/дл.

Таким образом, клинические исследования показали, что для каждой 7-8-й женщины, перенесшей гистерэктомию, наряду с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями характерно быстрое развитие симптомокомплекса, характеризующегося абдоминальным типом ожирения, артериальной гипертензией, дислипидемией, инсулинорезистентностью, или так называемого метаболического синдрома. С учетом полученных результатов одним из патогенетических методов лечения этих больных (наряду с основной терапией) является применение кофакторов и субстратов различных метаболических путей, которые усиливают энергетический потенциал клеток и тем самым способствуют стабилизации клеточных мембран; стимулируют рост митохондрий, синтез нуклеиновых кислот, белков и других внутриклеточных структур, т.е. в целом оптимизируют клеточный обмен. Проведение метаболитной терапии в отдаленном послеоперационном периоде у женщин после гистерэктомии позволяет успешно контролировать уровень АД и оказывает благотворное влияние на клинико-лабораторные показатели.

Глава IV

Обсуждение полученных результатов

Актуальной проблемой современной гинекологии остается неуклонный рост эстрогензависимых доброкачественных гиперплазий органов женской репродуктивной системы: миомы матки, гиперпластических процессов эндометрия, эндометриоза, фиброзно-кистозной мастопатии [2, 3, 11]. Являясь морфологической манифестацией патологических пролиферативных процессов на фоне дисгормональных нарушений регуляции репродуктивной функции женщины, они вызывают онкологическую настороженность и требуют своевременной диагностики и полноценного лечения. Наличие рецидивирующей патологии, отсутствие эффекта от гормонотерапии, заболевания, исключающие консервативное лечение (сочетание аденомиоза и миомы матки, быстрый рост опухоли, гормонально-активные опухоли яичников и др.), особенно у женщин перименопаузального периода, являются показанием для оперативного лечения. Гистерэктомия, особенно в сочетании с овариоэктомией приводит к катастрофическому снижению уровня половых гормонов. Уровень 17β -эстрадиола, наиболее активного эстрогена, в первые недели после операции часто снижается до следовых значений. Ответной реакцией на дефицит половых гормонов по принципу обратной связи между гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой рассматривается повышение уровня гонадотропинов: уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) увеличивается в 3–4 раза, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) – в 10–15 раз [4, 5, 8, 12].

Сочетание гипоестрогении и гипергонадотропного состояния характерно для менопаузы, как хирургической, так и естественной. При этом изменения, происходящие в организме, носят манифестный характер, имеют тяжелое течение. У 60–80% женщин развивается постовариэктомический синдром: с тяжелым течением – у 60%, средней степени – у 26%, только у 14% наблюдается легкое течение. Помимо

возникающих психоэмоциональных, нейровегетативных симптомов, у 25% женщин формируется стойкое нарушение трудоспособности. Остро возникающий дефицит эстрогенов приводит к развитию кардиометаболических нарушений: повышению уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов, снижению уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Потеря кардиопротективного воздействия эстрогенов при гистерэктомии способствует увеличению в 2,7 раза сердечно-сосудистой патологии у женщин [10]. Относительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний после гистерэктомии по сравнению с естественной менопаузой расценивается как равный 2:2. Наличие у женщин дополнительных факторов риска сердечно-сосудистой патологии (абдоминальное ожирение, курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, отягощенная наследственность по ишемической болезни сердца – ИБС, заболевания периферических сосудов, гиподинамия, хронический стресс) значительно усугубляют кардиометаболические нарушения, связанные с гистерэктомией [5, 9, 10, 12].

В 1988 г. G.Reaven совокупность разных факторов риска сердечно-сосудистой системы назвал "синдромом X". В настоящее время данная патология обозначается общепринятым термином "метаболический синдром" (МС). Клинико-лабораторными признаками МС считаются абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, дислипидемия (липидная триада), артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет типа 2, ранний атеросклероз/ИБС, нарушение гемостаза, гиперурикемия и подагра, микроальбуминурия, гиперандрогения.

Заслуживает внимания роль инсулинорезистентности в формировании МС у женщин после гистерэктомии. Доминирующим эстрогеном у

женщин с овариэктомией представляется эстрон. В печени, жировой ткани, коже осуществляется периферическая конверсия андростендиона, образующегося в коре надпочечников. Повышенный уровень ФСГ способствует увеличению активности ароматазы жировых клеток, что увеличивает экстрагонадальную продукцию эстрогена. При инсулинорезистентности потенцируется ароматизация андрогенов в эстрогены, в печени подавляется продукция СССГ (секс-стероиды связывающий глобулин), опосредованно через инсулиноподобный фактор роста (IGF I) усиливаются патологические гиперпластические процессы в органах женской репродуктивной системы [5, 8, 10].

Согласно данным литературы [5] через 5 лет после гистерэктомии у женщин формируются разные компоненты МС: тенденция к развитию артериальной гипертензии, абдоминальное ожирение, дислипидемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность. Результаты многочисленных рандомизированных исследований (HERS, ERA, WHI) подтвердили возможности гормонотерапии в первичной профилактике метаболического синдрома у женщин с менопаузой, особенно хирургической. Принципиально важным при выборе препарата гормонотерапии у женщин с ТО является его влияние на компоненты МС [4–7, 9]. Предпочтение отдается препаратам заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с "метаболически нейтральными" компонентами. Если препараты ЗГТ не оказывают влияния на углеводный обмен у здоровых женщин, то при наличии МС гестагены производят дозозависимое влияние. Гестагены, обладающие андрогенными (левоноргестрел, медроксипрогестерона ацетат) и особенно глюкокортикоидными (прогестерон, медроксипрогестерона ацетат) свойствами, неблагоприятно влияют на углеводный обмен.

Конъюгированные эстрогены, 17β -эстрадиол и эстрадиола валерат приводят к снижению общего холестерина, уменьшению ЛПНП, повышению уровня ЛПВП [5, 9].

Гистерэктомия (ГЭ) остается наиболее частым оперативным вмешательством в практике акушера-гинеколога [1]. С 70-х годов прошлого века отдаленные последствия ГЭ стали предметом многочисленных дебатов. В настоящее время большинство исследователей признают, что матку не следует рассматривать исключительно как "плодовместилище". В репродуктивном и пременопаузальном возрасте ее удаление влечет за собой множество проблем – от психоэмоциональных до серьезного риска увеличения заболеваний различных органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой. Предполагается, что эти нарушения являются следствием дефицита эстрогенов, возникающего после ГЭ [2]. Эстрогендефицитные состояния приводят к сложным обменным нарушениям, многократно увеличивая риск появления и прогрессирования атеросклероза [3], остеопороза, инсулинорезистентности [4].

В настоящее время показано, что дефицит эстрогенов является важнейшей, но далеко не единственной причиной развития менопаузального метаболического синдрома. При наличии генетической предрасположенности (дефект на уровне инсулиновых рецепторов и/или наследственная дислиппротеинемия) любой стрессогенный фактор, в том числе ГЭ, способны спровоцировать развитие МС.

Результаты данного исследования показали, что у женщин через год после ГЭ ИМТ увеличивается в среднем на 5,17%, возрастает уровень ЛПНП. По мнению M.Chu и соавт. [9], имеется непосредственная связь повышения концентрации тропных гормонов гипофиза с риском развития атеросклероза. Авторы показали достоверную связь высокого уровня ФСГ с увеличением ЛПНП вне зависимости от содержания в крови женских половых гормонов.

По нашему мнению, широко распространенная гипотеза о нарушении кровоснабжения оставленных гонад [10, 11] не объясняет повышение уровней гонадотропинов при нормальной концентрации эстрадиола. Ряд авторов приписывают особую роль в возникновении подобных изменений

после удаления матки отсутствию афферентной импульсации с эндометрия в ЦНС. Таким образом, можно констатировать, что через год после ГЭ у большинства обследуемых женщин имелось сразу несколько компонентов МС: тенденция к развитию АГ, абдоминальное ожирение, дислипидемия, ГИ в виде повышения уровней ИРИ2 и С-п2. Выявленный у наших пациенток нормальный уровень общего ХС и ТГ нередко встречается при МС, в то время как гиперхолестеринемия и уровень ТГ на верхней границе нормы отражают наследственную дислипидемию. Фактором, вызывающим развитие МС, является, по нашему мнению, не столько эстрогенная недостаточность, сколько ГЭ сама по себе, так как некоторые исследователи полагают, что матка может обладать неустановленной гормональной функцией. Известна ее роль в секреции простагландинов, которые предотвращают развитие атеросклероза и прогрессирование возможных метаболических нарушений [12]. Таким образом, после ГЭ наблюдается поэтапное формирование компонентов МС: ожирение → АГ → ИР → дислипидемия.

Вопрос о возможностях применения ГТ с целью профилактики менопаузального МС и как следствие сердечно-сосудистых заболеваний окончательно не решен. Метаанализ анамнестических популяционных исследований, оценивающих кардиопротективные свойства ГТ, продемонстрировал снижение сердечно-сосудистого риска на фоне приема эстрогенов и эстроген-гестагенных комбинаций, что не согласуется с данными клинических исследований [13]. Учитывая все накопившиеся к настоящему моменту замечания по методологии наиболее известных рандомизированных исследований (HERS, ERA, WHI), можно предположить, что ГТ целесообразно использовать только с целью первичной профилактики МС и тесно связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. В первую очередь это касается женщин с хирургической менопаузой, у которых дефицит эстрогенов развивается в более раннем возрасте, чем при естественной менопаузе.

Препарат для ГТ у женщин после ГЭ следует выбирать, учитывая его влияние на компоненты МС. В соответствии с современными рекомендациями Международного общества по менопаузе [14] после ГЭ следует использовать монотерапию эстрогенами. Однако после хирургического вмешательства по поводу эндометриоза предпочтительно использовать комбинированные препараты для того, чтобы подавить активность во внешних очагах эндометриоза. При этом гестагенный компонент комбинированного препарата должен обладать сильной антипролиферативной активностью в отношении эндометриоза и при этом быть "метаболически нейтральным". Кроме того, при назначении ГТ следует строго учитывать противопоказания. Полученные нами данные о применении метаболитной терапии дают возможность применять этот метод лечения даже у женщин с уже имеющимися обменными нарушениями (ожирение, дислипидемия).

Метаболитная терапия считается оправданной в связи с тем, что при исследовании основных факторов свертывания крови у оперированных больных до операции и в динамике послеоперационного периода нами выявлено наличие выраженных особенностей функционирования гемостаза у данного контингента больных. Эти особенности заключаются в значительной активации внутрисосудистого свертывания крови, что согласуется с данными многих авторов, как в гинекологических исследованиях, так и в исследованиях по хирургии [47, 92]. Полученные нами данные свидетельствуют о значительной гиперактивации тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза еще до операции. Операционная травма привела к развитию коагулопатии и риску внутрисосудистого тромбообразования. Развитие этих изменений можно объяснить массивной травмой сосудов и изменением реологических свойств крови. При повреждении тканей в сосудистое русло попадает некоторое количество тканевого тромбопластина с последующей реакцией, ведущей к образованию тромбина. В наших наблюдениях повышенный

риск послеоперационных тромботических осложнений связан с тем, что большинство пациенток имели факторы риска – возраст старше 40 лет, ожирение, опухоли органов малого таза. В этой группе больных антикоагулянтный потенциал крови снижен, в связи с чем образовавшиеся под действием тромбина конгломераты фибрина и тромбоцитов не могут лизироваться [9, 45, 46, 90]. При добавлении еще одного фактора риска, каким может стать на этом фоне ЗГТ, указанное тромбофилическое состояние будет прогрессировать в клинически выраженный тромбоз. В основе тромбоза у этих больных лежит резко выраженное внутрисосудистое свертывание крови. При исследовании содержания одного из важнейших дериватов фибрина и фибриногена – продуктов деградации (ПДФ) – обнаружено резкое увеличение этого показателя, несмотря на неосложненное течение послеоперационного периода. При этом еще до операции величина ПДФ значительно превышала показатели нормы. Повышение содержания ПДФ в крови, которые как правило образуются в ответ на активацию тромбина, свидетельствуют о внутрисосудистом свертывании крови [47, 74, 91, 94].

Таким образом, изучение гемостазиологических показателей у гинекологических больных, которым произведена ГЭ, до операции и в динамике послеоперационного периода указывает, что внутрисосудистая активация плазменных и тромбоцитарных факторов свертывания крови, повышение интенсивности интраваскулярной конверсии фибриногена в фибрин, интенсификация образования внутрисосудистых конгломератов тромбоцитов после операции связаны с основным заболеванием, а так же с операционной травмой, что согласуется с данными литературы об изменениях системы гемостаза у больных, оперированных на органах брюшной полости [46, 67, 90, 91]. Выраженность этих изменений зависит от исходного состояния больной в целом и системы гемостаза, длительности заболевания, объема и травматичности оперативного вмешательства, вида обезболивания и степени выраженности

гемодинамических расстройств [9, 24]. В последние годы в литературе появились сведения об активности гемостаза у пациенток метаболическим синдромом [23, 94]. Учитывая, что указанные изменения гемостаза у части оперированных больных явились преморбидным фоном для развития тромбозов и эмболий в послеоперационном периоде, нами обоснована и оценена эффективность метаболитной терапии, направленной на снижение выраженности вегето-сосудистых, обменно-эндокринных и психо-эмоциональных нарушений у пациенток после тотальной гистерэктомии. Оправдано назначение неспецифических препаратов, направленных на усиление энергетического потенциала клеток и тем самым стабилизацию клеточных мембран; эти препараты стимулируют рост митохондрий, синтез нуклеиновых кислот, белков и других внутриклеточных структур, т.е. в целом оптимизируют клеточный обмен. Проведение метаболитной терапии в отдаленном послеоперационном периоде у женщин после гистерэктомии позволяет успешно контролировать уровень АД и оказывает благотворное влияние на клинико-лабораторные показатели. В качестве медикаментозных средств применяли комплекс, содержащий кофакторы и субстраты цикла Кребса (липоевая кислота, кокарбоксилаза, рибофлавин, Пантотенат кальция). Данный комплекс стимулирует образование энергии (синтез АТФ) в клетках организма, способствует улучшению трофики его тканей. Кроме того, назначали препараты, механизм действия которых в основном, направлен на стабилизацию клеточных мембран (пиридоксальфосфат, цианкобаламин, фолиевая кислота, глицерофосфат кальция, глицин). Учитывался эффект глицина как α -адреноблокатора, что должно было способствовать ослаблению избыточного влияния адреналина на сосудистый тонус, а также его седативный эффект за счет взаимодействия с глицеринергическими рецепторами головного мозга. Объективным критерием эффективности проводимой терапии явилось отсутствие в послеоперационном периоде явных признаков тромбоза, восстановление системы гемостаза, а так же

отсутствие прогрессирования МС. Особо следует отметить значительное уменьшение вегето-сосудистых и психо-эмоциональных симптомов. У больных, которым в ближайшие и отдаленные сроки после операции проводилась метаболитная терапия, наступала полная реабилитация. Такой подход уменьшает степень выраженности всех симптомов, связанных с ГЭ и тромбофилическим состоянием.

Таким образом, проведенное исследование является определенным этапом в дальнейшей разработке проблемы развития метаболического синдрома у гинекологических больных и методах его коррекции.

Заключение

Не менее чем у 25% женщин менопауза наступает раньше времени в результате оперативного удаления яичников. Гистерэктомия с билатеральной овариэктомией проводится почти половине оперируемых женщин в возрасте от 40 до 44 лет и в 80% случаев пациенткам в возрасте от 45 до 54 лет.

Высокая распространенность гистерэктомического и постовариэктомического синдромов у женщин переходного возраста, находящихся в расцвете профессиональной и творческой деятельности, а также многовариантность проявлений и тяжесть процесса значительно ухудшают здоровье и благополучие женщин и снижают качество их жизни, приобретая огромную медицинскую значимость [1, 2, 5, 7-10].

Современным подходом к коррекции клинических проявлений климактерического синдрома является заместительная гормональная терапия (ЗГТ) натуральными эстрогенами, так как, восстанавливая возрастной гомеостаз, она нормализует функцию органов и систем, деятельность которых связана с половыми гормонами. Однако в многогранной проблеме терапии менопаузального синдрома довольно много спорных или пока не получивших окончательного решения вопросов [3, 6, 12, 19]. Противоречивый характер научных данных о влиянии заместительной гормональной терапии на реологические свойства крови и систему гемостаза [11, 14, 15], липидный метаболизм [7, 16-18], остающийся открытым вопрос об отсутствии побочного действия на молочные железы данной терапии [19] обуславливают необходимость проведения дополнительных исследований в этой области [4].

Нами проведено обследование 50 женщин в возрасте $38,2 \pm 2,2$ года. Из них 20 пациенткам после операции была проведена метаболитная терапия в связи с гиперкоагуляцией и риском послеоперационных тромботических осложнений, что явилось противопоказанием для назначения ЗГТ. Исследуемые группы женщин по основным показателям

(возраст, менструальная функция, контрацептивный, репродуктивный анамнез) были сопоставимы. Так же сопоставимы были гинекологический анамнез, что выражалось в увеличении числа гинекологических заболеваний у пациенток (миома матки, эндометриоз, доброкачественные опухоли яичников, гиперпластический процесс в эндометрии), что явилось показанием для гистерэктомии. Оценка степени тяжести гистерэктомического синдрома производилась путем выявления обменно-эндокринных, психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений. Метаболические изменения оценивали, определяя уровень общего холестерина (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ). Вычисление уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПВП производилось по формуле W. Freidwald (1972). Динамическая оценка состояния липидного обмена производилась через 12 мес после операции и начала приема препаратов.

Все женщины с хирургической менопаузой имели клинические проявления гистерэктомического синдрома. Жалобы на повышение артериального давления имели место у 7(14 %). Уже через 4-9 дней после ГЭ с аднексэктомией у обследованных отмечалась тенденция к «высоким нормальным» значениям, а к году после операции развивалась АГ 1-й степени тяжести. Кроме того имели место психо-эмоциональные нарушения. Среди них доминировали: слабость, повышенная утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, ухудшение сна и памяти, эмоциональная лабильность, раздражительность, плаксивость, снижение слуха, шум в ушах, чувство онемения различных участков тела, нехватка воздуха в закрытых помещениях, депрессия, в 88,5%, 70,7%, 24,4% для I; II; III групп соответственно.

Выявленные нарушения липидного спектра крови характеризовались преимущественно дислипидопропротеинемиями. При изучении липидного спектра, значительных изменений показателей ОХС, ЛПВП и ТГ во всех

трех группах не выявлено. Однако, через год послеоперативного вмешательства отмечалось значимое повышение уровня ОХС по сравнению с контрольной группой. Уровень триглицеридов значительно превышал таковой контрольной группы уже через 1 год послеоперации. Показатели ЛПНП превышали норму во всех группах, наиболее значимое повышение отмечалось через год, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с нормой.

Анализ показателей углеводного обмена не выявил значительных отклонений от нормы уровней ИРИ в I группе в послеоперационном периоде. Исследование углеводного обмена на фоне проведения глюкозотолерантного теста показало, что уровень ИРИ-2 во всех группах также не превышал нормальных значений. Однако, несмотря на нормальные уровни ИРИ в двух группах, отмечался рост его показателей в III группе. Вместе с тем, уровни С-п1 и С-п2, находясь в пределах нормы во всех трех группах, но превышали таковые в контрольной. Ведущим метаболическим нарушением явилась выраженная прибавка массы тела, которая появлялась в течение первого года после операции у 39% женщин.

Анализ гемостазиологических показателей установил, что еще до операции у гинекологических больных, готовящихся к плановой гистерэктомии по поводу различной гинекологической патологии, имело место повышение активности всех факторов, составляющих внешний и внутренний механизм свертывания крови. В послеоперационном периоде эти процессы имели тенденцию к усилению. В плазменном звене системы гемостаза сохранялась гиперкоагуляция. Состояние гиперкоагуляции сохраняется на протяжении всего послеоперационного периода, и она более выражена на 1-5 сутки. Все это свидетельствует о высоком риске тромбозных осложнений у обследованных пациенток, что является противопоказанием для назначения ЗГТ. В связи с этим данной группе пациенток была назначена метаболитная терапия. При проведении

терапии отмечен высокий клинический эффект. Из препаратов метаболитов применяли комплекс, содержащий кофакторы и субстраты цикла Кребса (липоевая кислота, кокарбоксилаза, рибофлавин, Пантотенат кальция). Данный комплекс стимулирует образование энергии (синтез АТФ) в клетках организма, способствует улучшению трофики его тканей. Кроме того, назначали препараты, механизм действия которых в основном, направлен на стабилизацию клеточных мембран (пиридоксальфосфат, цианкобаламин, фолиевая кислота, глицерофосфат кальция, глицин). Учитывался эффект глицина как α -адреноблокатора., что должно было способствовать ослаблению избыточного влияния адреналина на сосудистый тонус, а также его седативный эффект за счет взаимодействия с глицеринергическими рецепторами головного мозга.

Оценка проводимой в течение года циклической метаболитной терапии показала у всех пациенток снижение утомляемости, головных болей, раздражительности, плаксивости, улучшение сна. Исследование липидного обмена показало снижениепоказателей ЛПНП и ТГ, тенденцию к снижению ОХ. Показатели углеводного обмена не изменялись, однако имелась тенденция к снижению уровня С-пептида в группе больных с исходным его повышением. Таким образом, метаболитная терапия в отдаленном послеоперационном периоде у женщин после гистерэктомии оказывает благотворное влияние на состояние больных, а также клинико-лабораторные показатели. В лечении нейровегетативных расстройств отмечена положительная динамика, но темпы их снижения (особенно у оперированных женщин с тяжелым течением ГЭС) были низкими.

Полученные данные свидетельствуют об эффекте назначенных препаратов. Проведенное исследование выявило позитивное влияние проводимой терапии на показатели липидного спектра крови, углеводного обмена и клинические проявления постгистерэкомического синдрома.

Таким образом, состояние, обусловленное хирургической менопаузой, у женщин приводит к ухудшению здоровья и качества их

жизни, а также к глубоким метаболическим изменениям в организме. Применение метаболитной терапии является высокоэффективным методом коррекции данного состояния.

Выводы

1. Гистерэктомия способствует появлению в течение первого года после хирургического вмешательства вегето-сосудистых, психоэмоциональных, обменно-эндокринных нарушений, которые проявляются прибавкой массы тела, тенденцией к повышению АД, изменением показателей углеводного и липидного обмена.
2. У 18% женщин страдающих, гинекологическими заболеваниями, приводящими к необходимости гистерэктомии, имеют место нарушения метаболизма уже до операции, которые проявляются в формировании ожирения, АГ, инсулинрезистентности и дислипидемии.
3. После ГЭ у 74% пациенток в течение первого года наблюдается поэтапное формирование компонентов МС: ожирение → АГ → ИР → дислипидемии, т.е. после ГЭ у женщин появляются типичные симптомы дефицита эстрогенов и формируется МС.
4. В послеоперационном периоде у женщин, перенесших гистерэктомию, имеет место гиперкоагуляция, что следует расценивать как риск тромбообразования и противопоказание для ЗГТ.
5. Метаболитная терапия оказывает однонаправленное положительное влияние на обменно-эндокринные, психо-эмоциональные и вегето-сосудистые симптомы хирургической менопаузы.

Практические рекомендации.

1. Женщины перименопаузального возраста, перенесшие гистерэктомию, входят в группу риска по развитию и прогрессированию метаболических нарушений и нуждаются в динамическом диспансерном наблюдении врачей акушеров-гинекологов и терапевтов.
2. С целью снижения риска формирования метаболических нарушений у женщин, перенесших ГЭ, необходим ежегодный динамический контроль массы тела, уровней САД и ДАД, показателей углеводного (ИРИ и С-пептида) и липидного обмена (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ).
3. При наличии противопоказаний к ЗГТ, в качестве альтернативного метода может быть использована метаболитная терапия. Выбор препаратов осуществляется по результатам биохимического исследования: при повышении уровней ИРИ и ЛПНП — назначают препараты, механизм действия которых в основном направлен на стабилизацию клеточных мембран (пиридоксальфосфат, цианкобаламин, фолиевая кислота, глицерофосфат кальция, рибоксин глицин); при понижении их уровней - применяют комплекс, содержащий кофакторы и субстраты цикла Кребса (липоевая кислота, кокарбоксилаза, рибофлавинмононуклеотид (В6), пантотенат кальция, лимонтар).
4. В связи с тем, что у гинекологических больных, нуждающихся в хирургическом удалении матки, на фоне основного заболевания происходит интенсификация свертывания крови, а операционная травма может стать толчком к возникновению тромбоэмболических осложнений необходим контроль за показателями системы гемостаза как до, так и после операции, особенно перед решением вопроса о назначении ЗГТ.

Список использованной литературы

1. Азизова Д.Ш. Состояние липидного обмена после тотальной овариэктомии на фоне заместительной гормонотерапии у женщин, проживающих в условиях хронического иоддефицита. *Consilium medicum. Гинекология.* 2005; 3 (7)
2. Айламазян Э.К., Васильева И.Ю. Влияние оперативного лечения на качество жизни гинекологических больных. // *Журнал акуш.и женских болезней*, 2003/3/4-10
3. Аккер Л.В. Хирургическая менопауза, М., 2004:215
4. Аккер Л.В., Павлова А.Л., Гальченко А.И. Клинические и метаболические последствия хирургической и естественной менопаузы и их гормональная коррекция. // *Рос.вест.акуш.-гинеколога*, 2007/1/46-50
5. Андреев А.Н., Изможерова Н.В., Попов А.А. Оценка влияния гистерэктомии на состояние сердечно-сосудистой системы. // *Рос.вест.акуш.-гин.* 2007/6/45-47
6. Баркаган З.С., Мамаев А.Н, Морозова Л.И и др. // *Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии: Клинические лекции.* – М., 2005.
7. Безнощенко Г.Б. Проблема оперированного органа в гинекологии. // *Рос.вест.акуш.-гин.* 2004г
8. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*; 2004: 1; 10-6
9. Буевич Е.И., Воробьев А.И. Проблемы физиологии и паталогии системы гемостаза. – Барнаул, 2000.
10. Геворкян М.А., Фаталиева К.З. Роль гормонотерапии в профилактике постменопаузального метаболического синдрома. *Consilium medicum* 2009; 4 (11)

11. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: медпрактика, 2002
12. Глазкова О.Л., Полетова Т.Н., Сумятина Л.В. Динамика метаболических показателей у пациенток с избыточной массой тела на фоне применения гормональной контрацепции. // Проблемы репродукции, 2010/1/97-98
13. Глуховец Б.И., Глуховец И.Г. Маточные кровотечения. Этиология. Патогенез. Морфология. Диагностика. – СПб, 2000
14. Григорян О.Р., Андреева Е.А. Применение рилизинг-системы Мирена в профилактике и лечении гиперплазии эндометрия у женщин с метаболическим синдромом. Взгляд эндокринолога. Consilium medicum. Гинекология. 2007; 9 (4)
15. Григорян О.Р., Андреева Е.А. Менопаузальный метаболический синдром (клиника, диагностика, лечение): Научное руководство. М., 2007; 61.
16. Григорян О.Р., Андреева Е.А. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Научно-практическое руководство. М., 2008
17. Григорян О.Р., Макарова И.И., Андреева Е.А. Патогенетические аспекты развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы. // Проблемы репродукции, 2009/2/62-66
18. Давыдов А.И., Стрижаков М.А., Орлов О.Н. Роль лептина в рефуляции репродуктивной системы женщины. Вопр. Акуш., гинек. и перинат., 2004; 3 (6), 84-9
19. Дедов И.И., Андреева Е.Н. Гиперплазия эндометрия: патогенез, диагностика, клиника, лечение. Методическое пособие для врачей. М., 2001

20. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: Медицинское информационное агентство, 2004
21. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. – Ожирение и метаболизм, 2004, 1:3-9
22. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: российские рекомендации. // Кардиоваск.тер.и проф. (приложение), 2004/4/8-18
23. Дмитрев А.Н. Ожирение и метаболический синдром. – Екатеринбург, 2001
24. Дудик Ю.Е. Эпидемиология злокачественных новообразований репродуктивных органов женщин. Краснодар, 2003
25. Доброхотова Ю.Э. Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции), автореф. дисс.докт.мед.наук. М., 2000
26. Доброхотова Ю.Э. Ливиал как средство реабилитации после гистерэктомии. . Consilium medicum 2003; 5(2)
27. Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., Медведева И.В. Метаболический синдром. Тер. арх. 2002; 10: 7-12
28. Дьяконова А.А. Влияние монофазной комбинированной ЗГТ (трансдермальный 17 β-эстрадиол (Дивигель) и пероральный дидрогестерон (Дюфастон) на липидный спектр крови. Климактерий и постменопауза, 2001; 2:21-2
29. Звычайный М.А., Воронцова А.В. Пятилетний опыт применения препарата Ливиал у женщин репродуктивного возраста с хирургической менопаузой. Consilium medicum. 2002/4/12-16
30. Кирмасова А.В., Назаренко Т.А., Дуриня Э.Р., Чечурова Т.Н. Принципы терапии эндокринных и метаболических нарушений у больных репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников. // Российский вестник акушера-гинеколога

31. Коновалов В.И., Орлов Е.Ю., Мазур А.Е. Влияние радикальных оперативных вмешательств на состояние гормонального гомеостаза у больных эндометриозом в репродуктивном возрасте. *Consilium medicum* 2002; 4 (3)
32. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Consilium medicum* 2010; 3 (12)
33. Краснова И.А., Бреусенко В.Г. Диагностика и оперативное лечение миомы матки. *Акуш. и гинек.*, 2003; 2: 45-50
34. Крапивина Н.А., Артымук Н.В., Тачкова О.А. Оптимизация лечения ожирения у женщин репродуктивного возраста. *Consilium medicum. Гинекология*. 2006; 8 (4)
35. Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. – Челябинск, 2001
36. Кузнецова И.В. Влияние препаратов стероидных гормонов на углеводный и липидный обмен. *Consilium medicum. Гинекология*, 2004; 4 (6)
37. Кулаков В.Н., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. М.: Медицина, 1999; 310
38. Кулавский В.А., Голешева Ю.М., Кулавский Е.В. Коррекция метаболических нарушений у женщин после гистерэктомии без удаления придатков. // *Российский вестник акушера-гинеколога* 6/2009/14-19
39. Лактионова О.Е., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Краснова И.А., Богинская Л.Н. Применение кон'югированных эстрогенов для лечения климактерических расстройств после гистерэктомии у пациенток в перименопаузе. *Consilium medicum* 2001; 3 (4)
40. Ландеховский Ю.Д., Фадеев И.Е. Отраслевой стандарт (протокол) ведения больных миомой матки. *Акуш. и гинек.*, 2002; 5: 39-42

41. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.И.Кулакова, В.Н.Серова, Ю.И.Барашнеева, М: ГЭОТАР-Медиа, 2004, 904
42. Любченко Н.В. Отдаленные результаты гистерэктомии, произведенной в репродуктивном возрасте, и их гормональная коррекция. Автореф. дисс. канд.мед.наук, М., 2000
43. Мазурская Н.М., Буянова С.Н., Кашина Е.А. Показатели центральной гемодинамики и мозгового кровотока у пациенток с хирургической менопаузой. // Рос.вест. акуш.-гин.
44. Макаров О.В., Сметник В.П., Доброхотова Ю.Э. Синдром постгистерэктомии. М., 2000.
45. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М., 2003; 904
46. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояние в акушерской практике. М., 2001; 704
47. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Мищенко А.Л. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в акушерской практике. М., 2002; 523
48. Мамедов М.Н. Метаболический синдром – больше, чем факторы риска: принципы диагностики и лечения. М., 2006
49. Материалы конференции “Современные вопросы акушерства и гинекологии”, Москва, 2007
50. Медицина климактерия. Под ред. Сметник В.П., М., 2006; 847
51. Мкртумян А.М. Снижение массы тела – залог коррекции метаболических нарушений у пациентов с ожирением. Медицина, Качество жизни. 2003; 58-63
52. Можарова Л.Г. Состояние сердечно-сосудистой системы и метаболические изменения у женщин репродуктивного возраста

- после гистерэктомии с сохранением одного яичника. Автореф. дисс. канд.мед.наук, М., 2005
- 53.Новикова В.А., Федорович О.К. Роль заместительной гормональной терапии в профилактике и лечении метаболического синдрома у женщин после тотальной овариэктомии. Гинекология. Журнал для практических врачей, 2007, том 09, N 2
- 54.Овсянникова Т.В., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А., Куликов И.А. Современный взгляд на проблему избыточной массы тела и ожирения. // Российский вестник акушера-гинеколога 2005г
55. Подзолков В.И., Напалков Д.А., Маколкин В.И. Предикторы возникновения основных факторов сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом. Атмосфера. Кардиология. 2003; 4: 3-9
- 56.Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Можарова Л.Г. и др. Кардиологические аспекты менопаузы. //Сердце, 2003/6/300-303
- 57.Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Дмитриева Е.В., Никитина Т.И. Формирование метаболического синдрома после гистерэктомии и возможность его профилактики. Consilium medicum. Гинекология. 2004; 4(6)
- 58.Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Никитина В.М., Шищенко В.М. и др. Особенности обменно-эндокринных нарушений у женщин после гистерэктомии с односторонней аднексэктомией на фоне метаболической и антигипертензивной терапии. // Рос.вест.акуш.-гин 2007г.
- 59.Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Никитина Т.И., Брагина А.Е., Бразкова О.Л. Гистерэктомия как триггер эволюции метаболического синдрома // Рос.вест.акуш.-гин., 2009/6/60-64
- 60.Прилепская В.Н., Гогаева Е.В. Ожирение у женщин в различные возрастные периоды. Гинекология. 2002; 4 (1): 30-2

61. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Проблема ожирения и здоровье женщины *Consilium medicum. Гинекология*, 2005; 07 (4)
62. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Том IX. Под ред. В.И.Кулакова, В.Н.Серова. М.: Литтерра, 2005
63. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. *Кардиоваскул. тер. и профилак.* 2007; 5 (Прил.)
64. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. *Кардиоваскул. тер. и профилак.* 2009; 6 (Прил.2)
65. Рубченко Т.И. Клинико-метаболические последствия гистерэктомии и их гормональная коррекция: Автореф.дисс. Доктора мед.наук, М., 2000
66. Руководство по охране репродуктивного здоровья / Кулаков В.Н., Серов В.Н., Адамян Л.В. и др. – М., 2001
67. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. М., 2000
68. Светлаков А.В., Мавланова М.В., Филлипов О.С., Малахова М.А. Лептин и липидный спектр крови у женщин с различными типами ожирения. *Пробл.репродукции*, 2001; 6: 33-5
69. Серебренникова К.Г., Чумакова Н.В., Конев М.В. Влияние заместительной гормональной терапии на некоторые метаболические процессы у женщин с хирургической менопаузой. *Материалы Первого Российского конгресса по менопаузе. Москва, 10-12 сентября 2001. Климактерий.* 2001; 3-9
70. Серов В.Н., Кан И.И., Богданова Е.А. и др. Ожирение и здоровье женщины. М.: ГУ Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2005

- 71.Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме. *Consilium medicum* 2003; 5: 9: 543-545
- 72.Сметник В.П. Заместительная гормональная терапия: уроки последних лет. *Практич.гинекол.*, 2005; 4
- 73.Тихомиров А.Л., Серебренникова М.А. Проблема профилактики остеопороза при хирургической менопаузе. *Consilium medicum* 2001; 3 (5)
- 74.Хамадянов У.Р., Саубанова Т.В. Современные подходы к проведению предоперационной подготовки и восстановительной терапии после тотальной гистерэктомии у женщин группы высокого инфекционного риска. // *Российский вестник акушера-гинеколога* 2005г.
- 75.Шитикова А.С. Тромбоцитопатии врожденные и приобретенные / Под ред. Папаян Л.П., Головиной О.Г. СПб. 2008
- 76.Юренева С.В. Хирургическая менопауза в репродуктивном возрасте (патогенетические механизмы, особенности, клиника, диагностика, лечение) автореф. дисс.докт.мед.наук. М., 2004
- 77.Юренева С.В., Коновалова В.Н., Сметник В.П. Заместительная гормонотерапия: дискредитация реабилитация. // *Проблемы репродукции*, 2009/2/73-78
- 78.Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim atatement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lang and Blood Institute; American heart association; World heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the studyof Obesty. *Circulation*, 2009; 120:1640-5
- 79.Ahn E.N., Bai S.W., Song C.H. at all. Effect of hysterectomy on conserved ovarian function. *Yonsei Med.J.* 2002/43/ 53-58

80. AHA Scientific statement. Evidence based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109, 672-693
81. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. Women's Health Initiative Screening Committee. Effects of conjugated equine estrogen in menopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004/14/1704-1712
82. Caprio M., Fabbrini E., Andrea M. Isidory et al. Leptin in reproduction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2001; 12 (2):65-72
83. Casligia E, Ginnocchio G, Tichonof V et al. Blood pressure and metabolic profile after surgical menopause: comparison with fertile and naturally-menopausal women. *J. Hum Hypertens* 2000; 14 (12):799-805
84. Chu MC, Rath KM, Huie J, Taylor HS. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum reprod*, 2003; 8 (18): 1570-3
85. Collins P., Rosano G., Gasey C. et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynecologist. *Climacteric* , 2007/10:508-526
86. Davis S.R. Menopause: new therapies. *MJA*, 2003/12/178/634-637
87. Davis S.R., Dinatale I., Rivera-Woll L., Davison S. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches. *J. Endocrinol*. 2005/185:2:207-222
88. Eskardstein A. Tibolone, HDL and coronary heart disease, Organon symposium. Abstracts. Berlin, 2002, 12
89. Gardner C.D., Kiazand A., Alhassan S. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN Diets for Change in Weight and Related Risk Factors Among Overweight Premenopausal Women. *JAMA* 2007;297:969-977.
90. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients // *Semin. Thromb. Hemost.*- 2001; 585-92

91. Hanss M., Biot F. A database for human fibrinogen variants // Ann N.Y. Acad .sci.- 2008
92. Higgins S. Obstetric haemorrhage // Emerg. Med. 2003
93. Highlights From the first World Congress on the insulin resistance Syndrome. November 21-22, 2003, Los Angeles, California. Medscape Diabetes and Endocrinology.
94. Key N.S., Christie B., Henderson N. et al. Possible synergy between recombinant factor 7a and prothrombin complex concentrate in hemophilia therapy. 2002; 60-5
95. Kirshtein R. Menopausal hormone therapy: summary of a scientific workshop. Ann. Int.Med., 2003/138/4: 361-364
96. Lloyd R.V., In L., Tsumanuma I. Leptin and leptin receptors in anterior pituitary functions. J.Pituitary, 2001; (1-2): 33-47
97. Manzoros C.S. Role of leptin in reproduction. Ann NYAcad Sci 2000, 900: 174-83
98. Margetic S., Gazzola C., Pegg GG, Hill R.A. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. Int J. Obes. Relat. Metab. Disord.2002; 26 (11): 1407-33
99. Morin-Papunen L.C., Vauhkonen, Ruokonen A. at all. Effects of tibolone and cyclic hormone replacement therapy on glucose metabolism in non-diabetic obese postmenopausal women: a randomized study. // Eur.J.Endocrinol. , 2003/5/150:705-714
100. Oelkers WHK. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. Climacteric 2005; 8 (Suppl.3): 19-27
101. Schwartz SM. Epidemiology of uterine leiomyomata. Clin Obstet Gynecol , 2001; 44 (2): 316-22
102. Spicer LJ Leptin: a possible metabolic signal affecting reproduction. Domest. Anim. Endocrinol.2004; 21 (4):251-70

103. Stevenson J. The metabolic syndrome as related to menopause. Climacteric (abs). – 10th World Congress on the Menopause. Berlin, 2002; 43-01:44
104. Updated practical recommendation for HRT in peri- and postmenopause. Climacteric 2008; 11:108-23
105. Weiderpass J., Person I., Adami H.O. et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). Cancer Causes Control, 2000/11/185-192
106. Writing Group for Women's Health initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321-33
107. Ylikorkala O. Drospirenone, a progestine with a unique cardiovascular profile, for safe contraception and treatment of menopausal symptoms. Climacteric 2005; 8 (Suppl. 3): 1-3