

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО"

Берегуляк Олеся Олександрівна

УДК: 618.11-089.87-06-008.6]-092

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ПОСТОВАРІОЕКТОМІЧНОГО СИНДРОМУ**

14.01.01 - акушерство та гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державному вищому навчальному закладі "Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського" МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Бойчук Алла Володимирівна,**

Державний вищий навчальний заклад "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Пирогова Віра Іванівна,**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти;

доктор медичних наук, професор **Нагорна Вікторія Федорівна,**

Одеський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства і гінекології №1

Захист дисертації відбудеться 12 травня 2008 року об 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.02 у Державному вищому навчальному закладі "Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського" МОЗ України за адресою 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державного вищого навчального закладу "Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського" МОЗ України за адресою 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8

Автореферат розіслано 7 квітня 2008 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, доцент

Синицька В.О.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. У зв'язку з подовженням тривалості життя проблема здоров'я жінок періоду перименопаузи набуває все більшої актуальності (Я.П. Сольський, Т.Ф. Татарчук, 1997; В.П. Сметник, 2001). Більше третини життя сучасної жінки припадає на період клімактерію. Фізіологічним та клінічним аспектам перименопаузи присвячено багато досліджень (Г.А. Савицький, 1999; С.І. Жук, 2000; Л.Ю. Шиляєв, 2005), однак дана проблема залишається недостатньо вивченою.

Незважаючи на появу нових методів хірургічного лікування фіброміоми матки (В.І. Кулаков і співавт., 1999; В.І.Чередниченко і співавт., 2005), що полягають у проведенні консервативної міомектомії та емболізації маткових артерій, кількість жінок з фіброміомою матки, яким виконується радикальна операція, не зменшується. Часта супутня патологія придатків (В.В. Сімрок, 1998; В.І. Пирогова, 2004) та вік жінок з міомою матки старше 45 років обумовлює проведення гістероваріоектомії.

Видалення яєчників призводить у 60-80 % випадків до розвитку постоваріоектомічного синдрому (В.Ф. Нагорна, 1998; В.П. Сметник, 2003). У результаті хірургічного виключення функції яєчників в клімактеричному періоді розвивається яскрава симптоматика постоваріоектомічного синдрому (нейровегетативні, психоемоційні, обмінно-ендокринні зміни). Залишається актуальною проблема лікування та профілактики посткастраційних змін в нейровегетативній та ендокринній системах (Б.М.Венцківський, Є.В. Коханевич, 2000; В.М. Запорожан, 2002).

Доведено високу ефективність замісної гормонотерапії у профілактиці і лікуванні проявів постоваріоектомічного синдрому (В.В. Поворознюк і співавт., 2002; В.В. Камінський, 2006), вивчення ефективності застосування фітоестрогенів продовжується (О.В. Грищенко, Ю.П. Вдовиченко, 2004).

Однак тривале призначення естрогенвмісних препаратів жінкам після оваріоектомії в безперервному режимі може індукувати надмірну проліферативну активність в естрогенчутливих органах-мішенях, а сталість вмісту естрогенів утруднює перехід гормонального статусу жінки на рівень природної менопаузи (Т.Ф. Татарчук, 1997; А.Ф. Урмачеева і співавт., 2001). Тому виникає необхідність пошуку нових ефективних комплексів гормональної терапії, що базуються на принципах індивідуального підходу й послідовного етапного застосування гормональної та фітоестрогенотерапії для адаптації гіпоталамо-гіпофізарної функції до хірургічної менопаузи.

Зв'язок роботи з науковими проблемами, планами, темами. Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідної роботи Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського і є фрагментом комплексної теми "Вторинний остеопороз: патогенетичні механізми формування та прогресування, клініко-інструментальні та біохімічні маркери ранньої діагнос-

тики, профілактики і лікування”, № держреєстрації 0104U004523. Здобувач є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи. Тема дисертації затверджена експертною комісією АМН і МОЗ України з акушерства та гінекології 24.09.04 року (протокол №5).

Мета дослідження. Знизити частоту розвитку та ступінь прояву постоваріоектомічного синдрому шляхом розробки етапного методу замісної гормональної та фітотерапії на основі вивчення гормонального статусу, ліпідного, кальцієво-фосфорного обміну, гемостазу, стану кісткової системи та уrogenітального тракту.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу постоваріоектомічного синдрому в ранньому та віддаленому періодах хірургічної менопаузи (через 1, 3, 6 місяців) та встановити їх взаємозв'язок з даними кольпоцитологічного дослідження, змінами гормонального статусу, системи гемостазу, ліпідного та кальцієво-фосфорного обміну, мінеральною щільністю кісткової тканини та уrogenітальними порушеннями.

2. Дослідити ефективність застосування традиційної гормональної терапії протягом шести місяців післяопераційного періоду та її вплив на систему гемостазу, ліпідний та кальцієво-фосфорний обмін, гормональний статус та мінеральну щільність кісткової тканини у жінок після гістероваріоектомії.

3. Розробити та впровадити патогенетично обгрунтований етапний метод профілактики та лікування постоваріоектомічного синдрому шляхом послідовного застосування естрогенного, естроген-гестагенного та фітоестрогенного препаратів.

4. Оцінити переваги розробленого методу у порівнянні з традиційною гормональною терапією протягом шести місяців спостереження за динамікою змін гормонального статусу, системи гемостазу, ліпідограми, кальцієво-фосфорного обміну, за ранніми та пізніми проявами посткастраційного синдрому, станом мінеральної щільності кісткової тканини, уrogenітальними порушеннями (кольпоцитограма, індекс “вагінального здоров'я”).

Об'єкт дослідження: постоваріоектомічний синдром, гормонотерапія.

Предмет дослідження: гормональний статус, кольпоцитологія, кольпоскопія, система гомеостазу, мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта у здорових жінок та у жінок з фіброміомою матки після гістероваріоектомії.

Методи дослідження: клінічні показники (індекс Куппермана, індекс “вагінального здоров'я”), біохімічні (кальцієво-фосфорний обмін, ліпідограма), коагулограма, гормональні (визначення концентрації фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів, пролактину та естрадіолу), кольпоцитологічні, кольпоскопічні, рентгенологічні (денситометричне обстеження поперекового відділу хребта), математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Розширено дані про особливості перебігу піс-

ляопераційного періоду (зміни гормонального статусу, системи гомеостазу, кісткової тканини та уrogenітального тракту) у жінок з фіброміомою матки після гістероваріоектомії та встановлено чітку залежність від методу гормонального лікування.

Запропоновано етапний підхід до застосування естрогенвмісного, естроген-гестагенного та фітоестрогенного препаратів, що дозволяє максимально наблизити адаптацію гіпоталамо-гіпофізарної функції до вікової менопаузи.

Вивчено взаємозв'язок між клінічним перебігом постоваріоектомічного синдрому та динамікою показників гормонального статусу, кольпоцитологічного дослідження, змінами мінеральної щільності кісткової тканини у порівняльній оцінці традиційного та розробленого методів лікування.

Практичне значення одержаних результатів. У результаті проведених досліджень розроблений, науково обґрунтований та впроваджений в клініку акушерства та гінекології новий ефективний спосіб профілактики та лікування постоваріоектомічного синдрому, що призначається з першої доби після гістероваріоектомії протягом шести місяців та полягає в етапному застосуванні естрогенного, естроген-гестагенного та фітоестрогенного препаратів (естрожел, клімодієн та клімадинон) (Деклараційний патент на корисну модель України 7174 (UA) МКВ 7A61K35/78, A61K38/00).

Впроваджений метод лікування у обстежених хворих має позитивний вплив на гормональний баланс, гемостаз, ліпідограму та кальцієво-фосфорний обмін, запобігає розвитку уrogenітальних порушень, остеопенічним змінам мінеральної щільності кісткової тканини, що підтверджено результатами лабораторних досліджень; позитивно впливає на клінічний перебіг раннього та віддаленого післяопераційного періоду, знижує тривалість лікування та попереджує виникнення рецидивів.

За матеріалами дослідження видано інформаційний лист № 257-2005 “Етапний спосіб лікування постоваріоектомічного синдрому і його профілактики”.

Розроблений спосіб профілактики та лікування постоваріоектомічного синдрому впроваджено в роботу жіночої консультації та гінекологічного відділення Тернопільської комунальної міської лікарні №2, консультативно-лікувального центру Тернопільського державного медичного університету, Тернопільської комунальної міської лікарні №3, Рівненської обласної комунальної лікарні, Бучацької центральної районної лікарні, Збаразької центральної районної лікарні, гінекологічного відділення Львівського міського пологового будинку №1, Самбірської центральної районної лікарні, Дрогобицького районного територіального медичного об'єднання.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі при викладанні відповідних розділів гінекології на кафедрі акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університе-

ту ім. І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є власною науковою працею здобувача. Дисертантом самостійно розроблена дослідницька програма, проведений патентний пошук та аналіз літератури за темою, визначені основи теоретичного та практичного напрямку роботи, сформульована мета та завдання дослідження. Автором самостійно проведено підбір хворих, формування груп, клінічне спостереження, виконано денситометричне обстеження, забір матеріалу для кольпоцитологічного дослідження. Дисертант брала активну участь у проведенні досліджень гормонального статусу, системи гемостазу, ліпідного профілю та кальцієво-фосфорного обміну хворих.

Клінічне обстеження та забір матеріалу проводились на базі гінекологічного відділення та жіночої консультації Тернопільської міської комунальної лікарні №2. Біохімічні дослідження крові (з визначенням концентрації кальцію, фосфору та концентрації лужної фосфатази), ліпідограма, коагулограма, бактеріоскопічне дослідження вмісту піхви, кольпоцитологічне дослідження проводились на базі клінічної лабораторії Тернопільської міської комунальної лікарні №2. Визначення рівнів гонадотропних гормонів, пролактину та естрадіолу в сироватці крові імуноферментним методом та денситометричне дослідження поперекового відділу хребта здійснювали на базі міжкафедральної наукової клінічної лабораторії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

Самостійно дисертантом проведено статистичну та математичну обробку отриманих даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх застосування в медичній практиці та відображено в опублікованих працях. Оформлення роботи виконано автором самостійно.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднені на підсумкових науково-практичних конференціях "Здобутки клінічної та експериментальної медицини" (Тернопіль, 2006, 2007), VII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Тернопіль, 2003), міжнародних науково-практичних конференціях "Актуальні питання сучасного акушерства" (Тернопіль, 2004, 2006, 2007), "Новини року в акушерстві та гінекології" (Тернопіль, 2005), науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю "Актуальні проблеми геронтології та геріатрії" присвяченій пам'яті академіка В.В.Фролькіса (Київ, 2006), пленумах Асоціації акушер-гінекологів (Київ, 2005; Донецьк, 2006; Одеса, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць: з них 7 – в журналах та збірниках, затверджених переліком ВАК України, 2 статті – у наукових журналах, 4 – у матеріалах наукових конференцій і конгресів, з'їздів, один Деклараційний патент на корисну модель.

Структура та об'єм дисертації. Дисертація викладена на 160 сторінках машинописного

тексту (основний обсяг складає 122 сторінки до списку використаних джерел) та складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що включає 260 праць вітчизняних та зарубіжних авторів, додатків. Дисертація ілюстрована 14 таблицями і 4 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота виконана на базі Тернопільської комунальної міської лікарні №2. Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету МОЗ України (протокол № 13 від 18.04.2007) не виявлено порушень етичних норм при проведеному науково-дослідній роботі.

Під нашим спостереженням за період з 2003 по 2007 роки знаходилося 139 жінок, які були розділені на 5 клінічних груп. Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок у менопаузальному періоді віком ($53,55 \pm 0,75$) років. Основну групу склали 109 хворих на фіброміому матки віком ($46,85 \pm 4,25$) років. З них 90 жінок були прооперовані в об'ємі гістероваріоектомії та розділені на три групи залежно від призначеного лікування після операції.

Першу групу склали 30 жінок, яким з об'єктивних та суб'єктивних причин не призначалась специфічна гормонотерапія постоваріоектомічного синдрому у віддаленому післяопераційному періоді (обтяжений генетичний анамнез, наявність протипоказань до гормонотерапії, негативне ставлення до гормонального лікування).

Другу групу становили 30 жінок, яким з третьої доби після операції з метою профілактики розвитку постоваріоектомічного синдрому, призначали традиційну гормонотерапію двофазним естроген-гестагенним препаратом (протягом перших 9 днів 1 таблетка містить 2 мг естрадіолу валєату, а наступні 12 днів – 2 мг естрадіолу валєату та 0,15 мг левоноргестрелу) в безперервному режимі протягом шести місяців по схемі.

До третьої групи увійшло 30 жінок, яким з першої доби після операції призначали естрожень по 2,5 г трансдермально один раз на добу протягом 14 днів. З 15-го дня після операції впродовж трьох місяців застосовували клімодієн по 1 таблетці (2 мг естрадіолу валєату і 2 мг дієногесту) один раз на добу. З третього по шостий місяць призначали клімадинон по 30 крапель двічі на добу. Термін спостереження після операції становив 6 місяців.

Включені в обстеження жінки були попередньо консультовані ендокринологом з метою виключення ендокринної патології.

При поступленні, через один, три та шість місяців проводили загальноклінічні аналізи та додатково досліджували концентрацію кальцію, фосфору, лужної фосфатази, ліпідограму (холестерин, ліпопротеїди високої та низької щільності, тригліцериди), гемостазіограму (протромбіно-

вий індекс, тромбіновий час, концентрація фібриногену, кількість тромбоцитів, спонтанна агрегація тромбоцитів), екскрецію кальцію з сечею, концентрацію гонадотропних гормонів (фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів), пролактину та естрадіолу в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою наборів фірми “Human Elisa” (Німеччина), “Хема-медіка” (Росія). Кольпоцитологічне, кольпоскопічне дослідження проводили при поступленні хворих у стаціонар та через шість місяців після операції.

Для оцінки ступеня вираженості менопаузального та постоваріоектомічного синдрому в обстежених жінок та динаміки його розвитку здійснювали анкетування та підрахунок менопаузального індексу Куппермана в модифікації Уварової (В.И. Кулакова, Е.М. Вихляева, 1996) через один, три, шість місяців після операції.

Мінеральну щільність губчастих кісток поперекового відділу хребта та стан кісткової тканини перед операцією та через шість місяців визначали методом двофотонної (рентгенологічної) денситометрії поперекового відділу хребта в зоні L1– L4 на апараті DPX-A №2589 фірми “LUNAR” у консультативно-лікувальному центрі Тернопільського державного медичного університету. Отримані результати дослідження порівнювали із даними контрольної групи, показники якої співпадали з референтною базою даних фірми “Lunar Corp.”(США) (С.І. Сміян, 2000).

Статистична обробка отриманих даних проводилась на персональному комп’ютері “Samsung” з використанням пакету статистичних програм Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У обстежених жінок основної групи у порівнянні з жінками контрольної групи виявлено несприятливий преморбідний фон, що, можливо, сприяло розвитку порушень нейроендокринної регуляції та виникненню пухлин. Діагностовано підвищення захворюваності на дитячі інфекції (кашлюк, скарлатина, вітряна віспа, хронічний тонзиліт – у 50,4 %), більш часті хірургічні втручання (тонзилектомія, апендектомія – в 28 % в анамнезі), наявність залізодефіцитної анемії (у 91%). У дорослому віці у жінок основної групи в порівнянні з контрольною переважали захворювання шлунково-кишкового тракту та печінки, серцево-судинної системи, рідше опорно-рухового апарату та сечовидільної системи.

Аналіз менструальної функції виявив достовірні відмінності у жінок контрольної та основної груп: у 7 % контрольної групи встановлено пізнє менархе, тоді як у жінок основної групи цей показник становив 28 %, мено- та метрорагії діагностували в 3 % контрольної та в 61 % основної групи. Гіперменструальний синдром у 61 % жінок основної групи був пов’язаний з основним захворюванням (фіброміомою матки та супутньою патологією додатків).

У структурі гінекологічного анамнезу жінок основної групи на відміну від контрольної ви-

явлено вищу частоту штучних абортів (53 %), мимовільних викиднів (33 %), хронічних сальпінго-офоритів (40 %), перенесених гінекологічних операцій (37 %) та обтяжений спадковий анамнез (30 %).

Наявність фіброміоми матки у обстежених хворих часто поєднувалась з доброякісними пухлинами яєчників (49 %), гіперпластичними процесами ендометрія (44 %), патологічними змінами шийки матки (87 %) та супроводжувалась виснажливими кровотечами з анемізацією (50 %), вираженим больовим синдромом (37 %), великими розмірами пухлини (33 %), швидким ростом пухлини (16 %), ішемією та некрозом фіброматозного вузла (7 %), порушенням функції сечового міхура (4 %).

Аналізуючи отримані нами дані, можна стверджувати, що хірургічне видалення матки та яєчників порушує механізм негативного зворотного зв'язку в системі гіпофіз-яєчники і призводить до глибоких змін у рівні гонадотропних гормонів (ЛГ та ФСГ), індексу ЛГ/ФСГ та концентрації естрадіолу в обстежених жінок (табл.1). Впродовж шести місяців післяопераційного періоду концентрація пролактину у всіх групах в динаміці спостереження змінювалась незначно та знаходилась в межах норми.

Гістероваріоектомія веде до зростання рівня ФСГ до $(37,32 \pm 2,83)$ МО/л через один місяць спостереження в першій групі обстежених, тоді як у жінок, що отримували гормонотерапію двофазним естроген-гестагенним препаратом, цей показник був незначно нижчим і становив $(31,53 \pm 2,01)$ МО/л, а в третій групі достовірно ($p < 0,05$) нижчим – $(28,76 \pm 1,76)$ МО/л (табл. 1). Через три та шість місяців рівень ФСГ продовжував зростати (від доопераційного) в першій групі хворих у 3,2 та 4,1 рази відповідно. Тоді як застосування традиційної гормонотерапії сповільнювало ріст цього показника: ФСГ зростав у 2,4 та 2,9 рази (від доопераційного) через три та шість місяців спостереження відповідно. У третій групі хворих, яким призначали розроблений комплекс гормональної терапії, рівень ФСГ через шість місяців після операції становив $(41,02 \pm 2,11)$ МО/л і достовірно не відрізнявся від показника природної менопаузи.

Результати наших досліджень свідчать про достовірні коливання рівня ЛГ в динаміці спостереження, спричинені хірургічним виключенням оваріальної секреції. Так, рівень ЛГ через місяць після операції достовірно зростав і становив в порівнянні з доопераційними показниками 156, 145 і 136 % відповідно у жінок першої, другої та третьої груп. Через три та шість місяців після операції продовжувалась тенденція до зростання цього показника, але достовірних відмінностей у жінок другої та третьої груп з рівнем ЛГ у менопаузі не спостерігалось.

За рахунок швидкого зростання концентрації ФСГ у порівнянні з концентрацією ЛГ впродовж всього спостереження у всіх групах обстежених індекс ЛГ/ФСГ достовірно зменшувався у порівнянні з доопераційним показником. Через шість місяців цей показник був достовірно вищим у жінок третьої групи у порівнянні з першою та другою групами хворих.

**Показники гормонального статусу в обстежених жінок в динаміці
спостереження (M ± m)**

Групи (n=30)		Показник				
		ФСГ, МО/л	ЛГ, МО/л	Пролактин, мкг/л	Естрадіол, нг/л	Індекс ЛГ/ФСГ
Контрольна (природна менопауза)		41,11±1,98	35,92±1,73	7,89±0,69	59,89±1,97	0,89±0,03
До операції		16,27±1,55 ▼	19,13±1,60 ▼	9,86±0,69 ▼	84,45±4,07 ▼	1,23±0,03 ▼
Через один місяць після операції	I	37,32±2,83 □	29,95±2,00 ▼, □	8,39±0,75	61,46±2,27 □	0,84±0,04 □
	II	31,53±2,01 ▼, □	27,82±1,63 ▼, □	8,94±0,72	70,48±2,12 ▼, □, *	0,92±0,04 □
	III	28,76±1,76 ▼, □, *	26,02±1,40 ▼, □	7,95±0,63 □	75,05±2,30 ▼, □, *	0,92±0,02 □
Через три місяці після операції	I	51,86±3,01 ▼, □, Δ	39,32±2,55 □, Δ	7,77±0,72 □	50,04±2,18 ▼, □, Δ	0,76±0,02 ▼, □, Δ
	II	38,80±1,82 □, *, Δ	34,05±1,61 □, Δ	7,05±0,57 □, Δ	66,56±2,17 ▼, □, *	0,88±0,02 □, *
	III	34,54±1,97 ▼, □, *, Δ	31,19±1,78 □, *, Δ	8,70±0,57 **	65,18±2,02 □, *, Δ	0,91±0,02 □, *
Через шість місяців після операції	I	67,22±3,36 ▼, □, ♦, ■	48,98±2,27 ▼, □, ♦, ■	7,00±0,35 □	39,92±1,48 ▼, □, ♦, ■	0,74±0,01 ▼, □, ♦
	II	47,38±1,99 ▼, □, *, ♦, ■	39,92±1,48 □, *, ♦, ■	8,07±0,61	63,09±2,00 □, *, ♦	0,85±0,01 □, *
	III	41,02±2,11 □, *, **, ♦, ■	37,00±1,78 □, *, ♦, ■	6,76±0,55 □, ■	60,29±1,93 □, *, ♦	0,91±0,02 □, *, **

Примітки:

▼ – достовірно (p<0,05) у порівнянні з контрольною групою

□ – достовірно (p<0,05) у порівнянні з рівнем до операції

* – достовірно (p<0,05) у порівнянні з показниками першої групи

** – достовірно (p<0,05) у порівнянні з показниками другої групи

Δ – достовірно (p<0,05) у порівнянні показників через 1 та 3 місяці після операції

■ – достовірно (p<0,05) у порівнянні показників через 3 та 6 місяців після операції

◆ – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні показників через 1 та 6 місяців після операції

Зниження рівня естрадіолу через один, три та шість місяців після операції залежало від призначеної схеми лікування. Так, через шість місяців після операції рівень естрадіолу був найнижчий і становив 47 % від початкового рівня у жінок першої групи. Застосування гормональної терапії сповільнювало процес зниження концентрації естрадіолу у жінок другої та третьої груп і його рівень в динаміці спостереження коливався в межах вікової менопаузи.

За результатами наших досліджень, використання гормонотерапії у жінок другої та третьої груп суттєво не впливає на зростання концентрації ФСГ та ЛГ протягом спостереження, що, очевидно, свідчить про зменшення чутливості зворотного зв'язку між гонадотропними гормонами гіпофіза та яєчниковими стероїдами. Однак застосування гормонотерапії достовірно зменшувало клінічні прояви та тяжкість перебігу посткастраційного синдрому у порівнянні з групою жінок, які такого гормонального лікування не отримували.

Динаміка клінічних симптомів ПОЕС відповідала динаміці менопаузального індексу Куппермана у обстежених жінок (табл. 2).

Таблиця 2

Показники модифікаційного менопаузального індексу в обстежених жінок в динаміці спостереження, бали ($M \pm m$)

Групи		Симптоми			
		Нейро- вегетативні	Психо- емоційні	Обмінно- ендокринні	Індекс Куппермана
Контрольна (n=30)		6,23±0,57	3,43±0,38	0,83±0,14	10,50±0,98
Основна (до операції) (n=109)		6,29±0,37	2,42±0,15 к	0,58±0,07	9,29±0,56
Через один місяць після операції	I (n=30)	15,23±1,09 ▼, □	9,43±0,71 ▼, □	1,03±0,11 □	25,70±1,77 ▼, □
	II (n=30)	11,57±0,89 ▼, □,*	7,20±0,65 ▼, □,*	0,70±0,11 *	19,47±1,61 ▼, □,*
	III (n=30)	11,07±0,89 ▼, □,*	6,10±0,50 ▼, □,*	0,67±0,13 *	17,83±1,44 ▼, □,*
Через три місяці після	I (n=30)	18,07±1,26 ▼, □	12,70±0,82 ▼, □, Δ	1,97±0,22 ▼, □, Δ	32,73±2,15 ▼, □, Δ
	II (n=30)	10,00±0,71 ▼, □,*	6,40±0,50 ▼, □,*	0,60±0,10 *	17,00±1,27 ▼, □,*

операції	III (n=30)	8,70±0,77 ▼, □, *, Δ	5,00±0,37 ▼, □, *, **	0,47±0,09 ▼, *	14,17±1,14 ▼, □, *
Через шість місяців після операції	I (n=30)	24,13±1,51 ▼, □, ■, ◆	14,87±0,71 ▼, □, ◆	3,00±0,19 ▼, □, ■, ◆	42,00±2,24 ▼, □, ■, ◆
	II (n=30)	8,37±0,65 ▼, □, *, ◆	5,13±0,45 ▼, □, *, ◆	0,50±0,10 *	14,00±1,16 ▼, □, *, ◆
	III (n=30)	5,40±0,60 *, **, ■, ◆	3,23±0,38 *, **, ■, ◆	0,40±0,09 ▼, *, **	9,03±1,04 *, **, ■, ◆

Примітки:

▼ – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою

□ – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні з рівнем до операції

* – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками першої групи

** – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками другої групи

Δ – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні показників через 1 та 3 місяці після операції

■ – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні показників через 3 та 6 місяців після операції

◆ – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні показників через 1 та 6 місяців після операції

Аналізуючи частоту та інтенсивність нейровегетативних та психоемоційних симптомів через один, три та шість місяців, можна відмітити достовірне зростання цих проявів у жінок, що не отримували специфічної гормонотерапії. Тоді як у хворих, яким проводилась специфічна гормонотерапія, протягом другого-третього місяців частота та інтенсивність нейровегетативних та психоемоційних симптомів не наростала, а з четвертого по шостий місяць відбувалось поступове зникнення даних симптомів. Про високу ефективність розробленого комплексу гормонотерапії в порівнянні з традиційним свідчить те, що через шість місяців дані симптоми діагностувались майже вдвічі рідше.

Через один місяць після операції індекс Куппермана достовірно зростав в 2,8; 2,1 і 1,9 рази у жінок першої, другої та третьої групи відповідно. Через три та шість місяців у жінок, що не отримували специфічної гормонотерапії, індекс Куппермана продовжував достовірно зростати відповідно в 3,5 та в 4,5 рази від доопераційного. У жінок, що отримували традиційну гормонотерапію, менопаузальний індекс через три та шість місяців поступово зменшувався в порівнянні з показником через один місяць, але був в 1,8 та 1,5 рази вищий від доопераційного. У жінок, що лікувались розробленим методом гормонотерапії, індекс Куппермана через три та шість місяців зменшувався в порівнянні з показником через один місяць і досягав передопераційного рівня наприкінці спостереження. Менопаузальний індекс у жінок третьої групи через шість місяців після операції достовірно не відрізнявся від показника природної менопаузи та був достовірно нижчий,

ніж у жінок першої та другої груп.

Про високу ефективність розробленого методу лікування свідчить те, що через шість місяців після операції індекс Куппермана у жінок першої групи був в 4,65 раза, а у жінок другої групи в 1,55 раза більший, ніж у жінок третьої групи.

Динаміка змін індексу ЛГ/ФСГ та індексу Куппермана виявили високу клінічну ефективність розробленого методу в корекції гормональних розладів та проявів ПОЕС у порівнянні з традиційним лікуванням.

Аналізуючи отримані нами результати дослідження системи гемостазу, можна стверджувати, що гістероваріоектомія у віддаленому післяопераційному періоді сприяє розвитку гіперкоагуляції, що підтверджується достовірними змінами відповідних показників: вкороченням тромбінового часу, збільшенням концентрації фібриногену та спонтанної агрегації тромбоцитів.

Тривале застосування гормонотерапії (протягом 6 місяців) у віддаленому післяопераційному періоді веде гіперкоагуляції, що підтверджується достовірними змінами відповідних показників: зростанням протромбінового індексу, вкороченням тромбінового часу, збільшенням концентрації фібриногену, підвищенням спонтанної агрегації та кількості тромбоцитів. Серед обстежених другої групи клінічно спостерігався один випадок тромбозу глибоких вен правої кінцівки через п'ять місяців після операції.

Перевагою розробленого методу гормонотерапії є етапне застосування гормональних препаратів та заміна їх на фітоестроген, що не має гіперкоагуляційного ефекту на гемостаз у віддаленому післяопераційному періоді. Дані зміни у жінок третьої групи через шість місяців після операції підтверджуються достовірно ($p < 0,005$) нижчим показником протромбінового індексу та концентрації фібриногену, вищим тромбіновим часом в порівнянні з другою групою і відсутністю достовірних відмінностей показників гемостазу від доопераційних.

В динаміці спостереження у жінок першої групи відбуваються атерогенні зсуви в ліпідогамі (табл.3), що полягають в достовірному зростанні коефіцієнта атерогенності, концентрації холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів та зменшенні концентрації ліпопротеїдів високої щільності.

Таблиця 3

Показники ліпідогамі у жінок контрольної, основної та першої, другої, третьої груп у динаміці спостереження, ммоль/л ($M \pm m$)

Групи	Показники				
	Загальний холестерин	ЛПНЩ	ЛПВЩ	Тригліцериди	Коефіцієнт атерогенності
Контрольна група (n=30)	5,65±0,19	3,35±0,15	1,43±0,05	1,44±0,08	3,09±0,20

Основна група (n=90)		4,88±0,11	3,04±0,08	1,58±0,03	1,20±0,05	2,21±0,11
Через один місяць після операції	I (n=30)	5,52±0,19 □	3,36±0,15	1,48±0,05	1,39±0,07 □	2,92±0,23 □
	II (n=30)	5,19±0,15	3,13±0,14	1,52±0,04	1,42±0,09 □	2,52±0,17 ▼
	III (n=30)	4,92±0,20 *, ▼	3,28±0,13	1,50±0,04	1,25±0,07	2,39±0,20 ▼
Через три місяці після операції	I (n=30)	5,94±0,20 □	3,64±0,11 □	1,41±0,04 □	1,58±0,06 □, Δ	3,33±0,20 □
	II (n=30)	5,48±0,19 □	3,29±0,13 *	1,48±0,04 □	1,52±0,08 □	2,86±0,21 □
	III (n=30)	5,22±0,22 *	3,38±0,14 □	1,45±0,04 □	1,41±0,06 □	2,71±0,20 □, *
Через шість місяців після операції	I (n=30)	6,71±0,16 ▼, □, ◆, ■	3,91±0,10 ▼, □, ◆	1,35±0,05 □	1,79±0,05 ▼, □, ◆, ■	4,16±0,21 ▼, □, ◆, ■
	II (n=30)	5,81±0,21 □, *, ◆	3,41±0,12 □, *	1,51±0,04 *	1,60±0,08 □, *	2,94±0,19 □, *
	III (n=30)	4,94±0,16 ▼, *, **	3,22±0,13 *	1,59±0,04 ▼, *, ■	1,24±0,08 *, **	2,18±0,14 ▼, *, **, ■

Примітки:

▼ – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою

□ – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні з рівнем до операції

* – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками першої групи

** – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками другої групи

Δ – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні показників через 1 та 3 місяці після операції

■ – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні показників через 3 та 6 місяців після операції

◆ – достовірно ($p < 0,05$) у порівнянні показників через 1 та 6 місяців після операції

Застосування традиційної гормональної терапії протягом шести місяців після операції приводить як до достовірних атерогенних змін у ліпідогамі: зростання концентрації тригліцеридів ($p < 0,01$), холестерину ($p < 0,01$) та ліпопротеїдів низької щільності ($p < 0,05$) в порівнянні з доопераційними, так має частково антиатерогенну дію, яка полягає в стабілізації концентрації ліпопротеїдів високої щільності та коефіцієнта атерогенності. Результатом застосування гормональної терапії шість місяців після операції є достовірна відмінність показників ліпідогамі від доопераційних

та відсутність достовірної відмінності від показників вікової менопаузи. Тоді як у жінок, при лікуванні яких використовували розроблений метод замісної терапії, за рахунок заключного застосування фітоестрогену, через шість місяців після операції показники ліпідограми достовірно не відрізнялись від доопераційних.

Отже, проведення гістероваріоектомії та застосування традиційної гормонотерапії викликає атерогенні зміни у віддаленому післяопераційному періоді, тоді як розроблений метод лікування такого впливу на показники ліпідограми немає.

У жінок, що не отримували специфічної гормонотерапії, в післяопераційному періоді відбувались суттєві зміни в кальцієво-фосфорному обміні, які проявлялись через шість місяців такими достовірними змінами у порівнянні з доопераційними: зменшенням концентрації загального кальцію, зростанням концентрації лужної фосфатази та екскреції кальцію з сечею. Застосування традиційного та розробленого методів гормонотерапії має стабілізуючий вплив на показники кальцієво-фосфорного обміну у жінок після гістероваріоектомії, що підтверджується відсутністю достовірних змін у концентрації кальцію, фосфору та екскреції кальцію з сечею за час спостереження. Про високу ефективність застосування розробленого комплексу свідчить достовірна відмінність всіх показників кальцієво-фосфорного обміну в жінок третьої групи від показників першої групи через шість місяців спостереження.

Динаміка показників кальцієво-фосфорного обміну в обстежених жінок свідчить про стабілізуючий вплив традиційного та розробленого методів гормонотерапії на розвиток резорбційних порушень у кістках. Достовірні зміни показників кальцієво-фосфорного обміну у віддаленому післяопераційному періоді у жінок, що не отримували специфічної гормонотерапії, поряд зі зменшенням співвідношення кальцій/фосфор можуть свідчити про активізацію процесів кісткового метаболізму з переважанням резорбції та вимиванням кальцію з кісток, що об'єктивно корелює з результатами денситометричного обстеження хребта в ділянці L1–L4.

Отже, застосування традиційної гормонотерапії протягом шести місяців післяопераційного періоду достовірно зменшує прояви ПОЕС (в 3 рази) за індексом Куппермана в порівнянні з групою жінок, що не отримували специфічної гормонотерапії, але проявляється негативним атерогенним впливом та гіперкоагуляційним синдромом. Розроблений метод, що складається з комбінації гормонотерапії та фітоестрогену, повноцінно нормалізує прояви ПОЕС та не має атерогенного впливу на ліпідограму, не порушує систему коагуляції та попереджує розвиток резорбційних процесів у кістках.

Урогенітальні порушення у жінок після гістероваріоектомії оцінювали за динамікою скарг на специфічні розлади, кольпоскопічного та кольпоцитологічного досліджень, індексу “вагінального здоров'я”. У жінок, яким не проводилась специфічна гормональна терапія ПОЕС, скарги на урогенітальні розлади з'являлись з четвертого місяця після операції та наростали до закінчення

спостереження, тоді як у жінок другої та третьої груп дані скарги достовірно не змінювались. У жінок першої групи через шість місяців діагностували достовірні зміни кольпоцитограми: зростання кількості парабазальних клітин, зменшення кількості проміжних та поверхневих клітин, зниження еозинофільного індекса на 79% та каріопікнотичного індекса на 74%, що свідчило про ранній розвиток атрофічних процесів слизової як причину урогенітальних розладів. Індекс “вагінального здоров'я” у жінок цієї групи через шість місяців зменшувався на 10,4 % ($p < 0,05$) від доопераційного за рахунок зростання рівня pH, зменшення трансудату, еластичності та вологості слизової вагіни. Дані зміни підтверджені кольпоскопічно незначним стоншенням слизової оболонки піхви, неоднорідним судинним малюнком, що також є ознакою початку вагінальної атрофії.

Кольпоцитологічне дослідження проведене через шість місяців після операції жінкам, які приймали традиційний та розроблений метод гормонотерапії, виявило такі достовірні зміни: зростання кількості парабазальних клітин, зменшення індексу каріопікнозу та кількості поверхневих клітин. Через шість місяців показники кольпоцитограми у жінок другої та третьої груп достовірно не відрізнялись між собою та показниками у жінок вікової менопаузи ($p > 0,05$), але достовірно відрізнялись від показників першої групи. Результати кольпоцитологічного дослідження у жінок другої та третьої груп підтверджуються незначними ($p > 0,05$) змінами індексу “вагінального здоров'я” в динаміці та відсутністю патологічних відхилень при кольпоскопії через шість місяців після операції.

Отже, отримані результати динаміки скарг, кольпоцитологічного та кольпоскопічного досліджень вказують, що в основі розвитку урогенітальних порушень є розлади трофіки слизової оболонки вагіни і сечових шляхів, спричинені постоваріоектомічною гіпоестрогенемією. Застосування традиційного та розробленого методів гормонотерапії попереджує урогенітальні розлади після гістероваріоектомії за рахунок збереження нормальної трофіки слизової вагіни після операції.

Встановлено середній обернений кореляційний зв'язок між показником індексу Куппермана та результатами кольпоцитологічного дослідження у жінок контрольної, основної, другої та третьої груп, що свідчить про діагностичну цінність кольпоцитологічного дослідження в об'єктивній оцінці ступеня тяжкості ПОЕС ($r = (-0,52) - (-0,77)$; $p < 0,05$).

Скарги, характерні для остеопенічного синдрому (біль в попереку, крижах при фізичному навантаженні та в спокої, швидка втома і скутість рухів), в динаміці спостереження в обстежених першої групи наростали, тоді як у жінок другої та третьої груп частота цих симптомів достовірно не змінювалась.

Динаміка скарг, характерних для остеопенічного синдрому, корелювала з отриманими показниками мінеральної щільності кісткової тканини у обстежених через 6 місяців після операції. У жінок, що не приймали специфічну гормональну терапію, діагностовано достовірно нижчі показники BMD, Young Adult та Age Matched по хребцях L1, L2, L1-L2, L1- L4, L2- L3 в порівнянні з

доопераційними показниками ($p < 0,05$). Зниження мінеральної щільності кісткової тканини у жінок першої групи корелює з розвитком атрофічних процесів слизової вагіни (прямий середній кореляційний зв'язок між показниками BMD, Young-Adult та індексом еозинофілії $r = 0,33-0,52$) та з динамікою концентрації естрадіолу (прямий середній кореляційний зв'язок між показниками BMD, Young-Adult та Age Matched та концентрацією естрадіолу $r = 0,47-0,64$; $p < 0,05$).

Застосування традиційного та розробленого методів гормональної терапії попереджує зміни кісткової тканини після гістероваріоектомії, оскільки показники МЦКТ (BMD, Young Adult та Age Matched) по хребцях L1- L4 у жінок другої та третьої груп через 6 місяців достовірно не відрізняються від доопераційних показників.

Денситометричні показники у жінок третьої групи були достовірно вищими при порівнянні з показниками у жінок першої групи через шість місяців після гістероваріоектомії по хребцях L1, L2, L3, L1-L2, L1- L3, L1- L4, L2- L3, L2- L4, L3- L4. Достовірної різниці між денситометричними показниками у жінок другої та третьої груп не діагностували ($p > 0,05$). При порівнянні порушень кісткового метаболізму у жінок з хірургічною та природною менопаузами виявлено, що гістероваріоектомія приводить до достовірно нижчих показників за віком (показник Age Matched).

При оцінці розподілу стану МЦКТ по хребцях L1, L2, L3, L4 у обстежених з природнім перебігом післяопераційного періоду виявлено значне зростання частоти остеопенічного синдрому через шість місяців після операції (рис. 1), тоді як у жінок, що приймали гормонотерапію частота остеопенічного синдрому достовірно не змінювалась.

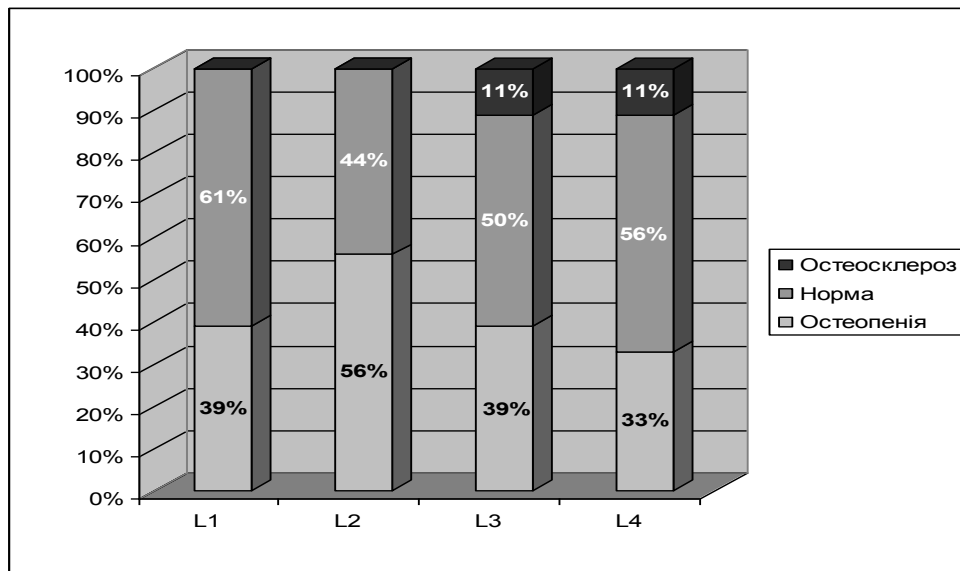


Рисунок 1. Стан мінеральної щільності кісткової тканини на фоні хірургічної менопаузи

Отже, у жінок після гістероваріоектомії виникають ранні порушення кальцієво-фосфорного обміну, які у віддаленому післяопераційному періоді викликають зниження мінеральної щільності кісткової тканини, розвиток остеопенії та остеопорозу. Дані порушення носять більш інтенсивний

характер у жінок із хірургічною менопаузою, ніж у жінок у віковій менопаузі. Проведення традиційного та розробленого методів гормонотерапії ефективно запобігає розвитку порушень кальцієво-фосфорного обміну та змін МЩКТ.

Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок, що у жінок з фіброміомою матки проведення гістероваріоектомії призводить до появи змін гомеостазу, ранніх (психоемоційних, нейровегетативних) та віддалених (змін кісткового метаболізму та уrogenітальних розладів) проявів ПОЕС, для яких характерне більш швидке наростання порушень в часі та глибині в порівнянні з жінками у віковій менопаузі, що вимагає медикаментозного лікування та профілактики.

Розроблений метод, як і традиційна гормонотерапія, протягом шести місяців післяопераційного періоду ефективно нормалізує прояви ПОЕС (нейровегетативні, психоемоційні симптоми), має стабілізуючий вплив на уrogenітальний тракт та кісткову систему, але не має атерогенного впливу на ліпідограму, не викликає достовірних змін у системі згортання крові, що виникають при застосуванні традиційної гормонотерапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення наукового завдання з удосконалення комплексної терапії та тактики ведення постоваріоектомічного синдрому на основі розробки, клінічної апробації та впровадження в практику патогенетично обґрунтованого етапного застосування гормональної та фітотерапії завдяки його позитивному впливу на гормональний, ліпідний, кальцієво-фосфорний обмін, гемостаз та мінеральну щільність кісткової тканини.

1. Хірургічна кастрація через 1, 3 та 6 місяців динамічного спостереження достовірно викликає ранню появу та зростання клінічних проявів постоваріоектомічного синдрому (за індексом Куппермана в 2,8–4,5 рази) та патологічні зміни гормонального статусу (зростання рівня фолікулостимулюючого гормону в 2,3–4,1 рази, лютеїнізуючого гормону – 1,5–2,5 рази, зниження концентрації естрадіолу у 1,3–2,1 рази, індексу ЛГ/ФСГ у 1,4–1,6 рази) в порівнянні з показниками до операції. Через 6 місяців у цій групі виникає гіперкоагуляційний синдром та атерогенні зміни в ліпідограмі (достовірне зростання коефіцієнта атерогенності, концентрації холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів та зменшення концентрації ліпопротеїдів високої щільності). Гістероваріоектомія активізує процеси кісткового метаболізму з переважанням резорбції та вимивання кальцію з кісток, що підтверджується достовірним зростанням концентрації лужної фосфатази на 41 %, збільшенням екскреції кальцію з сечею на 156 %. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини у цій групі хворих корелює з динамікою концентрації естрадіолу та розвитком атрофічних процесів слизової вагіни (зниження еозинофільного індекса на 79 % та каріопікнотичного індекса на 74%).

2. Застосування традиційної гормонотерапії протягом 6 місяців після операції в 3 рази зменшує прояви посткастраційного синдрому (за індексом Куппермана) та достовірно сповільнює

зростання рівня фолікулостимулюючого гормону (у 1,9 –2,9 рази), лютеїнізуючого гормону (1,4–2,0 рази), зменшення концентрація естрадіолу (у 1,2–1,3 рази) в порівнянні з показниками до операції. Проте використання традиційної гормонотерапії протягом шести місяців має негативний атерогенний вплив на ліпідограму (викликає достовірне ($p<0,005$) зростання концентрації тригліцеридів, холестерину, ліпопротеїдів низької щільності), сприяє розвитку гіперкоагуляційного синдрому (достовірне зростання протромбінового індексу, вкорочення тромбінового часу, підвищення концентрації фібриногену та спонтанної агрегації тромбоцитів).

3. Розроблений етапний метод гормональної та фітотерапії достовірно нормалізує ранні (психоемоційні та нейровегетативні) та запобігає розвитку пізніх (урогенітальні порушення та остеопенічні зміни кісткової тканини) симптомів постоваріоектомічного синдрому, про що свідчить зниження індексу Куппермана в 4,65 рази в порівнянні з першою групою та в 1,55 рази – в порівнянні з другою групою, сповільнює зростання рівня фолікулостимулюючого гормону (в 1,7–2,5 рази), лютеїнізуючого (в 1,3–1,9 рази), зменшення концентрації естрадіолу (в 1,1-1,4 рази) в порівнянні з доопераційними показниками, та наближаються до показників природної менопаузи.

4. Застосування традиційного та розробленого методів гормонотерапії достовірно запобігає розвитку порушень кальцієво-фосфорного обміну, мінеральної щільності кісткової тканини, попереджує розвиток атрофічних процесів в слизовій вагіни. Розроблений метод лікування не має атерогенного впливу на ліпідограму та не сприяє розвитку гіперкоагуляційного синдрому.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На основі проведених нами досліджень пропонується широке впровадження в гінекологічну практику етапного методу лікування та профілактики постоваріоектомічного синдрому.

1. З першої доби після гістероваріоектомії призначати естрожель по 2,5 г трансдермально один раз на добу протягом 14 днів. Надалі впродовж трьох місяців застосовувати клімодієн по 1 таблетці (2 мг естрадіолу валету і 2 мг дієногесту) один раз на добу, а з третього по шостий місяць призначати клімадинон по 30 крапель двічі на добу.

2. Жінкам після гістероваріоектомії проводити контроль згортальної системи крові та ліпідограму, оцінювати мінеральну щільність кісткової тканини денситометричним методом. Використовувати кольпоцитограму як скринінговий метод оцінки ступеня дефіциту естрогенів у жінок після гістероваріоектомії.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гормонозамісна терапія в лікуванні клімактеричного синдрому / А.В. Бойчук, В.І. Коптюх, О.І. Хлібовська, В.С. Шадріна, Б.М. Бегош, А.Ю. Франчук, Т.Є. Шубала, О.О. Берегуляк // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 3 (32). – С.159–160. (виконання дослідження).

2. Профілактика та лікування посткастраційного синдрому / А.В. Бойчук, А.Ю. Франчук, О.О. Берегуляк, Т.Є. Шубала, В.П. Ткаліч // Вісник наукових досліджень. – 2004. – №2 (35). – С. 100–101. (виконання дослідження, статистичне опрацювання отриманих результатів, оформлення до друку).
3. Берегуляк О.О. Корекція урогенітальних порушень у жінок після оваріоектомії // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 4 (41). – С.83–85.
4. Берегуляк О.О. Новий спосіб етапної реабілітаційної терапії жінок після оваріоектомії // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2005. – С. 471–475.
5. Берегуляк О.О. Ефективність нового етапного способу застосування естрожелю, клімодієну, клімадинону для профілактики і лікування посткастраційного синдрому // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 2 (43). – С. 68–71.
6. Берегуляк О.О. Особливості гормонального статусу та ліпідного обміну у жінок після оваріоектомії // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2006. – С. 47–50.
7. Берегуляк О.О. Вивчення впливу різних методів лікування на стан кісткової тканини у жінок після гістерооваріоектомії // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2007. – С. 40–44.
8. Деклараційний патент на корисну модель України 7174 (UA) МКВ 7A61K35/78, A61K38/00. Спосіб лікування хворих на посткастраційний синдром і його профілактики / Бойчук А.В., Берегуляк О.О.– №20041008216; Заявл. 11.10.2004; Опубл. 15.06.2005, Бюл. № 6. – 6 с. (виконання дослідження, статистичне опрацювання отриманих результатів, оформлення до друку).
9. Дослідження ефективності нового етапного способу профілактики і лікування посткастраційного синдрому в експерименті на щурах / А.В. Бойчук, О.О. Берегуляк, В.І. Коптюх, В.С. Шадрина, В.В. Сопель // Вісник наукових досліджень. — 2006. – №2 (43). – С.71–73. (основна ідея, виконання дослідження, статистичне опрацювання отриманих результатів, оформлення до друку).
10. Корекція змін гемостазу у жінок після гістерооваріоектомії / А.В. Бойчук, О.О. Берегуляк, А.Ю. Франчук, О.І. Хлібовська // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2007. – С. 62–65. (основна ідея, виконання дослідження, статистичне опрацювання отриманих результатів, оформлення до друку).
11. Лікування посткастраційного синдрому фітогормонами /А.В. Бойчук, А.Ю. Франчук, Р.І. Гонта, Т.Є. Шубала, О.О. Берегуляк // Українські медичні вісті / Тези доповідей VII з'їзду ВУЛТ. – 2003. – Т. 5, № 1 (63). – С. 36. (виконання дослідження, статистичне опрацювання отриманих результатів, оформлення до друку).
12. Вплив гістерооваріоектомії на стан кісткової тканини у жінок / А.В. Бойчук, О.О. Берегуляк, В.І. Коптюх, В.С. Шадрина, О.І. Хлібовська // ”Здобутки клінічної і експериментальної меди-

цини” / Матеріали XLIX підсумкової науково-практичної конференції. – Тернопіль: ТДМУ ”Укрмедкнига”, 2006. – С. 113–115. (основна ідея, виконання дослідження, статистичне опрацювання отриманих результатів, оформлення до друку).

13. Берегуляк О.О. Вплив замісної гормональної терапії на стан мінеральної щільності кісткової тканини у жінок після гістероваріектомії // Тези доповідей наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю “Актуальні проблеми геронтології та геріатрії”, присвяченої пам’яті академіка В.В. Фролькіса. – К., 2006. – С. 16–17.

14. Ефективність корекції уrogenітальних порушень етапним способом лікування у жінок після гістероваріектомії / О.О. Берегуляк, А.В. Бойчук, А.Ю. Франчук, В.С. Шадріна // Збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції "Здобутки клінічної і експериментальної медицини". – Тернопіль: ТДМУ ”Укрмедкнига”, 2007. – С. 103. (основна ідея, виконання дослідження, статистичне опрацювання отриманих результатів, оформлення до друку).

АНОТАЦІЯ

Берегуляк О.О. Клініко-патогенетичні аспекти профілактики та лікування постоваріектомічного синдрому. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія, Державний вищий навчальний заклад "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", Тернопіль, 2008 р.

Дисертаційна робота присвячена розробці та вивченню порівняльної ефективності етапного методу гормональної і фітотерапії посткастраційного синдрому для ефективної адаптації гіпоталамо-гіпофізарної системи до хірургічної менопаузи та профілактики порушень гемостазу, ліпідного, кальцієво-фосфорного обміну, атрофічних змін уrogenітального тракту, остеопенічних змін в кістках.

Хірургічна кастрація в післяопераційному періоді призводить до наростання клінічних проявів постоваріектомічного синдрому, змін гормонального статусу, гіперкоагуляції, атерогенних зсувів в ліпідогамі, розвитку порушень кальцієво-фосфорного обміну з достовірними змінами мінеральної щільності кісткової тканини та уrogenітальних порушень.

Застосування традиційної гормонотерапії в 3 рази (за індексом Куппермана) зменшує ранні клінічні прояви посткастраційного синдрому, попереджує уrogenітальні розлади (динаміка кольпоцитограми, індексу ”вагінального здоров’я”) та остеопенічні зміни в кістках, але викликає ознаки гіперкоагуляції та атерогенні зміни в ліпідогамі.

Розроблений метод нормалізує ранні (психоемоційні та нейровегетативні) й пізні (urogenітальні розлади та остеопенічні зміни кісткової тканини) прояви постоваріектомічний синдром, позитивно впливає на гормональний баланс, кальцієво-фосфорний обмін, не має атерогенного

впливу на ліпідограму та не сприяє розвитку гіперкоагуляційного синдрому.

Ключові слова: гістероварієктомія, постоваріоектомічний синдром, гормонотерапія, фітоестрогени, гомеостаз, кольпоцитотограма, мінеральна щільність кісткової тканини.

АННОТАЦІЯ

Берегуляк О.О. Клинико-патогенетические аспекты профилактики и лечения постовариоэктомического синдрома. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01– акушерство и гинекология, Государственное высшее учебное заведение “Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского”, 2008 г.

Диссертационная работа посвящена разработке и изучению сравнительной эффективности этапного метода гормональной и фитотерапии посткастрационного синдрома для эффективной адаптации гипоталамо-гипофизарной системы к хирургической менопаузе и профилактике нарушений гемостаза, липидного, кальциево-фосфорного обмена, атрофических изменений урогенитального тракта, остеопенических изменений в костях.

Проведено клинико-лабораторное обследование 109 женщин с фибромиомой матки и 30 женщин контрольной группы менопаузального возраста. Гистеровариоэктомия проведена 90 женщинам основной группы, которые разделены на 3 группы в зависимости от назначенного лечения. Первую группу составили 30 женщин, которые не принимали гормонотерапию по разным причинам. Вторую группу составили 30 женщин, которые с третьей сутки после операции принимали традиционную гормонотерапию двухфазным эстроген-гестагенным препаратом в непрерывном режиме шесть месяцев. Третью группу составили 30 женщин, которые принимали разработанный метод лечения: эстрожель по 2,5 г трансдермально один раз в сутки 14 дней. После этого первые три месяца принимали климодиен по 1 таблетке на сутки. С третьего по шестой месяцы назначали климадинон по 30 капель два раза в сутки.

При сборе анамнеза исследованных основной группы в сравнении с контрольной диагностировано более частые хирургические вмешательства в анамнезе, возрастание заболеваемости на детские инфекции, гинекологических заболеваний, нарушений менструального цикла, что создавало неблагоприятный фон и стимулировало нарушения нейроэндокринной регуляции и возникновение опухолей.

Хирургическая кастрация спустя 1, 3, 6 месяцев после операции приводит к росту клинических проявлений постовариоэктомического синдрома и индекса Куппермана 2,8–4,5 раза, достоверным изменениям гормонального статуса: возрастания концентрации фолликулостимулирующего гормона в 2,3–4,1 раза, лютеинизирующего гормона – 1,5–2,5 раза, снижения индекса ЛГ/ФСГ и концентрации эстрадиола у 1,3–2,1 раза. У женщин с природным течением послеоперационного

периода спустя 6 месяцев при исследовании гомеостаза диагностировано гиперкоагуляцию, атерогенные сдвиги в липидограмме, развитие нарушений кальциево-фосфорного обмена с достоверными изменениями минеральной плотности костной ткани (снижение показателей BMD, Young-Adult та Age Matched) и развитием атрофических процессов в слизистой уrogenитального тракта (динамика индекса “вагинального здоровья”, кольпоскопического, кольпоцитологического исследования).

Применение традиционной гормональной терапии на протяжении 6 месяцев в 3 раза в сравнении с природным течением (за индексом Куппермана) снижает ранние клинические проявления посткастрационного синдрома, стабилизирует изменения гормонального статуса (концентрация фолликулостимулирующего гормона возрастает у 2,9 раза, концентрация лютеинизирующего гормона возрастает у 2,0 раза, концентрация эстрадиола снижается у 1,3 раза), предупреждает нарушения кальциево-фосфорного обмена, уrogenитальные нарушения (динамика кольпоцитогаммы, индекса “вагинального здоровья”) и остеопенические изменения в костях, но приводит к гиперкоагуляции и атерогенным изменениям в липидограмме.

Разработанный метод нормализует ранние (психоэмоциональные и нейровегетативные) и отдаленные (урогенитальные нарушения и остеопенические изменения костной ткани) проявления постовариоэктомиического синдрома, положительно влияет на гормональный баланс: концентрация фолликулостимулирующего гормона возрастает в 1,7–2,5 раза, лютеинизирующего гормона возрастает в 1,3–1,9 раза, эстрадиола снижается в 1,1–1,4 раза, в конце наблюдения показатели не отличаются от природной менопаузы. Применение разработанного метода гормонотерапии, как и традиционной гормональной терапии, на протяжении 6 месяцев достоверно предупреждает развитие нарушений кальциево-фосфорного обмена, изменения минеральной плотности костной ткани и атрофические процессы в слизистой вагины.

Преимуществом применения разработанного метода в сравнении с традиционной гормонотерапией является отсутствие развития гиперкоагуляционного синдрома и атерогенного воздействия на липидограмму.

Ключевые слова: гистеровариоэктомия, постовариоэктомиический синдром, гормональная терапия, фитоэстрогены, гомеостаз, кольпоцитогамма, минеральная плотность костной ткани.

ANNOTATION

Berehulyak O.O. Clinicopathogenetic aspects of preventing and treating postovariectomic syndrome. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the Candidate of Medical Sciences degree in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology, Ternopil State Medical University by name Horbachevsky, Ternopil, 2008.

Dissertation is dedicated to the elaboration and study of comparative efficacy of the staged method of hormonal therapy and phytotherapy in postcastrative syndrome to adapt successfully hy-

potalamohypophysial system to the surgical menopause as well as to prevent disorders in the homeostasis, lipid, calcium and phosphorus metabolism, atrophic changes in urogenital tract and osteopenic changes in the bones.

The surgical castration in the postoperative period leads to increasing clinical evidences of postovariectomic syndrome, changes in the hormonal state, hypercoagulation, atherogenic shifting in lipidogram, lesions in calcium and phosphorus metabolism resulting in the bone tissue mineral density changes as well as urogenital disorders.

The use of conservative hormonal therapy results in three times decrease (by Kupperman index) of early clinical evidences of postcastrative syndrome, prevents urogenital lesions (dynamics of colpocytogram and “vaginal health” index) and osteopenic changes in the bones. However, it causes the marks of hypercoagulation and atherogenic changes in lipidogram.

The elaborated method enables to normalize early (psychoemotional and neurovegetative) and distant (urogenital disorders and osteopenic changes in the bone tissue) evidences of postovariectomic syndrome and to influence positively on the hormonal balance, calcium and phosphorus metabolism. No atherogenic influence upon lipidogram or hypercoagulation syndrome are observed while using this method.

Key words: hysterovariectomy, postovariectomic syndrome, hormonal therapy, phytotherapy, homeostas, colpocytogram, bone tissue mineral density.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

ПОЕС – постоваріоектомічний синдром

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон