**ДУБОССАРСЬКА Юліанна Олександрівна. Патофізіологія клімактерія і менопаузи у жінок з порушеннями системи репродукції в анамнезі, стратегія замісної гормональної терапії. : Дис... д-ра наук: 14.01.01 - 2006.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Дубоссарська Ю.О. Патофізіологія клімактерія і менопаузи у жінок з порушеннями системи репродукції в анамнезі, стратегія замісної гормональної терапії. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ, 2006.  У дисертації приведено клінічно-теоретичне обґрунтування і запропоновано нове рішення наукового напряму найважливішої проблеми гінекологічної ендокринології шляхом створення патогенетично обґрунтованого інтегрованого підходу для збереження якості життя жінки, зниження частоти і ступеня тяжкості КС при природній і хірургічній менопаузі у пацієнток з безплідністю, невиношуванням вагітності в анамнезі; вироблення алгоритмів діагностики, принципів диференційованого лікування, профілактики ТЕУ на підставі результатів вивчення системних змін (нейрогормональних взаємовідносин, ролі монооксиду азоту, АФС).  Комплексні дослідження у жінок з природною або хірургічною менопаузою довели, що виникаюча патологія є, незважаючи на спільність клінічної симптоматики, проявом різних за патогенезом гінекологічних захворювань, що ускладнюють перебіг перименопаузи. | |
| |  | | --- | | У дисертації приведено клінічно-теоретичне обґрунтування і запропоновано нове рішення наукового напряму, найважливішої проблеми гінекологічної ендокринології – створення патогенетично обґрунтованого, інтегрованого системного підходу для збереження якості життя жінки, зниження частоти і ступеня тяжкості клімактеричного синдрому при природній і хірургічній менопаузі у пацієнток з порушеною репродуктивною функцією в анамнезі на підставі результатів вивчення:  системних змін (нейрогормональних взаємостосунків, вегетосудинних і психоемоційних порушень);  патофізіологічної ролі оксиду азоту і антифосфоліпідного синдрому;  порушень з боку органів-мішеней – щитовидної залози, молочних залоз;  особливостей мікробіоценозу піхви;  функціонального стану центральної і вегетативної нервової системи для розробки і впровадження в клінічну практику діагностичного алгоритму і принципів диференційованого лікування, профілактики і корекції патологічних змін залежно від поєднаної гінекологічної та екстрагенітальної патології у віковому аспекті.  1. Проведені комплексні клінічні, функціональні і лабораторні дослідження у жінок з природною або хірургічною менопаузою довели, що виникаюча патологія є, незважаючи на спільність клінічної симптоматики, проявом різних за патогенезом гінекологічних захворювань, що призводять не тільки до порушень репродуктивної функції в анамнезі, а й до оперативних втручань, що ускладнюють перебіг перименопаузального періоду.  2 . Раннім клінічним проявом естрогенного дефіциту у жінок перименопаузального періоду є клімактеричний синдром, що виникає на фоні збереженого ритму менструацій (8%), затримок до 6–9 місяців (38%) і в перший рік менопаузи (54%). При хірургічній менопаузі у жінок в репродуктивному віці за наявності поєднаної гінекологічної патології (лейоміоми матки, ендометріозу) ступінь тяжкості КС можна зіставити із ступенем сімейного ризику захворювання серед родичок, сполучених з пробандами 1, 2, 3-м ступенем спорідненості. Тяжкий перебіг КС при хірургічній менопаузі відмічено у 33,9%, середнього ступеня – у кожної другої (50,8%) жінки і легка форма – у 15,3% жінок.  3. Обмінно-ендокринні розлади в перименопаузі у жінок із СПКЯ в анамнезі характеризуються порушенням жирового обміну за «андроїдним типом», гіперандрогенією і зниженням функції щитовидної залози (27,5%), гіперінсулінізмом (22,6%), інсулінорезистентністю (25,8%), при цьому клінічні прояви КС залежать від методу корекції СПКЯ в репродуктивному віці.  4. Патофізіологія системних порушень у жінок з хірургічною менопаузою, зумовлена генітальним ендометріозом, проявляється зниженням рівня статевих стероїдних гормонів (Е2, Р), збільшенням вмісту гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ) і посиленням сомато-вегетативних розладів, починаючи від 3-ї доби післяопераційного періоду, що прогресують протягом перших 3–6 місяців. Тяжкість клінічних проявів КС не залежала від доступу і об'єму оперативного втручання. Визначальну роль відігравали індивідуально-типологічні особливості і вік хворих на момент операції. У 76% у пацієнток у віці до 40 років нейровегетативна і психоемоційна симптоматика чітко виявлялася до 5–7 діб післяопераційного періоду.  5. Особливості клінічного перебігу і системних порушень в перименопаузі у хворих, що в анамнезі страждали на ендокринну безплідність та невиношування вагітності, виявили переважання нейровегетативних розладів (84%), обмінно-трофічних порушень (32%), змін шкіри та її придатків (40,8%), а нестабільність артеріального тиску і серцебиття відзначала кожна третя жінка. Гіпотиреоз виявлено в 27,6% випадків, доброякісну дисплазію молочних залоз – в 51%, у кожної п'ятої пацієнтки (21,6%) відмічено зниження МЩКТ, що перевищує середньорічні темпи її втрати.  6. Патогенетична значущість АФС у хворих із синдромом втрати плода в анамнезі визначалася високим ступенем ризику тромбоемболічних ускладнень при неадекватному призначенні ЗГТ. Виявлено залежність сумарних АФА від ступеня вираженості клімактеричних порушень (у хворих з тяжким ступенем КС у ВА-позитивних жінок АФА класу IgG виявлялися у 39,8%, сумарні антитіла до фосфоліпідів класу IgМ – у 11,2%, антитіла до в2 ГП-1 обох класів IgМ і IgG – у 31,8%, що корелювало з порушеннями системи гемостазу, – хронічну форму синдрому ДВЗ відмічено у 49,7%, гіперкоагуляцію – у 31,6% хворих). Це підтверджувало необхідність включення до лікувальної тактики (за можливості проведення їм ЗГТ) препаратів НМГ, аспірину, есенціальних фосфоліпідів під контролем рівня гомоцистеїну і СРП.  7. Диференційована тактика ЗГТ у ВА-негативних жінок (анжелік для профілактики ПО, естрожель з утрожестаном на фоні профілактики ТЕУ при посиленні коагуляційних властивостей крові за рахунок підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів (29,8±0,2) – НМГ), а у ВА-позитивних жінок з підтвердженим АФС і гіпергомоцистеїнемією необхідність проведення альтернативної терапії, у зв'язку з протипоказанням до ЗГТ, була доповнена прийомом вітамінів групи В, фолатами, есенціальними фосфоліпідами, що сприяло запобіганню підвищеній схильності до тромбоутворення у жінок з генітальним ендометріозом і лейоміомою матки (зниження активності антитромбіну III у середньому на 84%, підвищення рівня ПДФФ склало 9,67±3,23 мкг/мл).  8. У зв'язку з високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень у жінок з АФС, генітальним ендометріозом, синдромом втрати плода в анамнезі виникає необхідність динамічного стеження за циркуляцією ВА, рівнем сумарних АФА, антитіл до в2 ГП-1, рівнем гомоцистеїну для виділення груп ризику реалізації тромбофілії, з'ясування доцільності проведення профілактики ТЕУ (у 51,8% пацієнток) і для ухвалення патогенетично обґрунтованих рішень з приводу правомірності призначення ЗГТ на підставі розробленої нами лінійної математичної моделі.  9. У зв'язку з багатогранною патофізіологічною значущістю біорегуляторної системи оксиду азоту, у тому числі і при хірургічній менопаузі, для корекції системних порушень нами було застосовано як ЗГТ клімонорм в поєднанні із стимулятором ендогенного монооксиду азоту – пірогеналом (на що було одержано декларативний патент на винахід); це спричинило зниження частоти вегето-судинних порушень на 56%, нормалізацію артеріального тиску, зменшення частоти психоемоційних порушень на 46%, поліпшення системних метаболічних процесів, що проявлялося зниженням гіперхолестеринемії на 32%, зниженням ХС-ЛПНЩ і рівня тригліцеридів на 13%, підвищенням ХС-ЛПВЩ на 25,3%, а також підвищенням МЩКТ, що знижувало ризик розвитку як серцево-судинних захворювань, так і остеопорозу.  10. Індивідуалізація ЗГТ у пацієнток з порушеною репродуктивною функцією в анамнезі визначена не тільки клінічною варіантністю КС, але і з урахуванням екстрагенітальної патології, що вимагає впровадження розробленого нами діагностичного алгоритму і стало підставою для такої стратегії ЗГТ:  при гіпотиреозі – до призначення ЗГТ необхідно провести його медикаментозну корекцію;  при патології гепатобіліарной системи – застосування гепатопротекторів;  у пацієнток з лейоміомою матки після хірургічного втручання і церебро-васкулярних розладах – застосування бетасерку;  при ендометріозі і соматоформних порушеннях – транквілізатори, натуропатичні препарати, антидепресанти;  для профілактики ТЕУ в осіб високого ризику – трансдермальне призначення 17b-естрадіолу з натуральним прогестероном при інтактній матці;  при порушенні біотопу піхви і початкових проявах урогенітальних розладів – естроген з місцевою дією проместрин як монотерапія або в поєднанні із ЗГТ, що підвищувало комплаєнтність ЗГТ.  11. На підставі системної моделі взаємодії різних функціональних систем жіночого організму при порушеннях репродуктивної функції в анамнезі було розроблено методичний підхід до способів медичної реабілітації і профілактики системних порушень у жінок, яким проводилася ЗГТ. Застосування фітоестрогенів, препаратів гінкго білоба, раціональна дієта, фізична і розумова активність, бальнеотерапія, натуропатія, антидепресанти, гіпносуггестивні методи дозволили знизити частоту психоемоційних порушень на 31,5%, вегето-судинних порушень – на 19,6%. | |