## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ЄРМОЛЕНКО ТЕТЯНА ОЛЕКСІЇВНА**

УДК 618.173 - 616.71-007.234

**ПРОГНОЗУВАННЯ, ДІАГНОСТИКА, КОРЕКЦІЯ**

**МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, ЩО ОБУМОВЛЕНІ**

**ГІПОФУНКЦІЄЮ ЯЄЧНИКІВ.**

14.01.01 - акушерство та гінекологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Одеса - 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті

МОЗ України, м. Одеса.

**Науковий консультант:** академік АМН України, доктор медичних наук, професор **ЗАПОРОЖАН Валерій Миколайович**,

 Одеський державний медичний університет,

 завідувач кафедри акушерства та гінекології №1

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

 **ТАТАРЧУК Тетяна Феофан1вна**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», завідувач віділення ендокринної гінекології.

 доктор медичних наук, професор

**ПИРОГОВА Віра Іванівна,** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО.

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки та техніки України **ЛУЦЕНКО Наталія Степанівна,** Запорізька медична академія післядипломної освіти, завідувач кафедри акушерства та гінекології.

##### *Захист відбудеться « \_\_ » \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о\_\_\_ годині на засіданні*

##### *спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 Одеського державного медичного університету*

##### *(65082 м. Одеса, пров. Валіховський, 2).*

##### *З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського державного медичного університету (65082 м. Одеса, пров. Валіховський, 3).*

##### *Автореферат розісланий « \_\_\_ » \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 року.*

Вчений секретар

спеціалізованої вченої радиД 41.600.02

кандидат медичних наук Т.В. Стоєва

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

 **Актуальність теми.** Рівень реа­лізації біологічного потенціалу нації відзеркалює стан ре­продуктивного здоров'я жінок, яке є "дзеркалом" демографічних процесів, що відбуваються в суспільстві [Ващук А.В. и соавт., 2000; Айламазян Е.Д., 2000; Кулаков В.И. и соавт., 2001; Вихляева Е.М., 2001]. Низький репродуктивний потенціал сучасних жінок багато в чому визначається умовами трудової діяльності і стилем життя. Екзогенні чинники можуть виступати в ролі провокуючого, модифікуючого чинника, каталізатора природних інволютивних процесів, приводити до гіпофункції яєчників і передчасного старіння [Агаджанян Н.А., 2000; Пшенникова М.Г., 2000; Чураков А.Н., Матюхин В.В., 2002; Пышнов Г.Ю., 2003]. Ця проблема набула особливу актуальність в останні десятиріччя в умовах економічної, екологічної і демографічної кризи в Україні.

Через демографічну кризу в Україні, що супроводжується хронічною де­популяцією населення, середній вік менопаузи для українських жінок становить близько 48 років, в той же час у 23,1% жінок в Україні настає рання менопауза (до 45 років) і синдром передчасного висна­ження яєчників [Татарчук Т.Ф., Сольський Я.П., 2003]. З 26,7 млн. українських жінок 8,5 млн. (більше однієї третини) складають жінки перехідного і старшого віку [Венцковський Б.М., 2000]. Крім того, в останні роки відмічається зростання кількості гінекологічних захворювань (ендометріозу, доброякісних пухлин яєчників, запальних захворювань та ін.), що вимагають радикального оперативного втручання [Степанківська Г.К., 2003; Яроцький М. Е., 2005; Коханевіч Е.В., 2006; Айламазян Е.К., Васильева И.Ю., 2003; Сметник В.П., 2005]. і кожна четверта жінка вступає в менопаузу в наслідок оваріоектомії раніше біологічного віку [Венцковський Б.М., 2000; Тихомиров А.Л., Серебренникова М.А., 2001; Юренева С.В., 2004]. Є багато невирішених і мало вивчених питань, пов'язаних з тяж­ким перебігом вегето-судинних і метаболічних розладів після гістеректомії і гістероваріоектомії, хоча впродовж останніх 50 років ведуться наукові дискусії з цього питання [Вихляева Е.М., 2000; Кулаков В. И., Адамян Л. В., 2000]. Синдром гіперпролактинемії (ГПРЛ) - одне з найбільш поширених нейроендокринних захворювань, яке також, в більшості випадків, приводить до розвитку гіпогонадизму в молодих жінок [Зелінський О.О. і співавт., 2003; Татарчук Т.Ф., Сольський Я.П., 2003, Сметник В.П., Кулаков В.И., 2000; Рябцева И.Т., 2003; Овсянникова Т.В., 2004].

 Гіпофункція яєчників в жінок репродуктивного і особливо клімактеричного періодів приводить до розвитку широкого спектру розладів, що погіршують якість життя жінок, до підвищення ризику розвитку метаболічних порушень: урогенітальних і трофічних розладів, порушень з боку серцево-судинної системи (атеросклероз), що є причиною інфаркту міокарду й інсульту, а також порушень з боку скелета (остеопороз), що приводять до переломів тіл хребців і шийки стегна [Нагорна В.Ф., Григор’єва Н.В., 1998; Венцковський Б.М., 2000; Дубоссарська Ю.А., 2000; Поворознюк В.В., Григор’єва Н.В., 2004; Балан В.Е., 2000; Карелина С.Н., 2002; Ріггз Б.Л., Мелтон Л. Дж., 2000; Delmas P.D., 2000; Deyo R.A., 2000]. Гіпоестрогенія грає роль пускового чинника в розвитку комплексу взаємозв'язаних порушень, що об'єднуються поняттям "Метаболічний синдром менопаузи" [Никитин Ю.П. и соавт., 2000; Дедов И.И., 2004; Genazzani A. R., 2001; Goodman-Gruen D., 2000; Milewicz A., 2003]. У ряді досліджень показано, що в жінок перехід від сприятливих до несприятливих метаболічних показників пов'язаний не з віком, а саме із згасанням функції яєчників, що дозволяє вважати гіпофункцію яєчників за унікальний "жіночий" чинник ризику захворювань серцево-судинної і кісткової систем [Дубоссарська З.М., 2004; Маличенко С.Б., 2000; Мельниченко Г.А., 2001; Бутрова С.А., Дзгоєва Ф.Х., 2004; Прилепская В.Н.и соавт., 2005; Шестакова И.Г., 2006; Тихомиров Е.В., 2006]. Естрогенний дефіцит призводить до прискореної втрати кісткової маси незалежно від причин недостатності функції яєчників [Поворознюк В.В., Григор’єва Н.В., 2004; Сметник В.П., 2003; Lindsay R., 2006]. У пацієнток з ГПРЛ в 45% випадків спостерігається розвиток остеопенічного синдрому, частіше на рівні так званого асимптоматичного ОП [Татарчук Т.Ф., Сольський Я.П., 2003; Рожинская Л.Я., 2000; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2003]. При тривалому існуванні некомпенсованого синдрому ГПРЛ можливий розвиток і важкого ОП [Пивоварова С.В. и соавт., 2001; Дедов И.И. и соавт., 2000; Мельниченко Г. А., 2000]. ОП приводить до погіршення якості життя, обумовленого перш за все виникненням переломів, що супроводжуються високим відсотком інвалідності і смертності [Поворознюк В.В., Григор’єва Н.В., 2004; Ріггз Б.Л., Мелтон Л. Дж., 2000; Беневоленская Л.И., 2005 ]. За сучасними уявленнями дефект кальцієвого гомеостазу, що розвинувся на фоні гіпоестрогенії, разом з ОП, може приводити до розвитку широкого спектру захворювань: остеоартрозу, артеріосклерозу, артеріальної гіпертензії, недостатності кровообігу, ішемічної хвороби серця, деменції, важкість яких прогресує в залежності від вираженості остеопенії. Ці захворювання запропоновано визначати як "кальцій – дефіцитні" хвороби людини [Матюшин А.И., 1998; Рожинская Л.Я., 2000; Маличенко С.Б., 2000; Frost N.M., 2000].

У зв'язку з тим, що збереження КТ є легшим завданням, ніж її відновлення, актуальними стають прогнозування ОП і його рання діагностика. Значення своєчасної профілактики і лікування ОП важко переоцінити, оскільки це має стратегічне значення для збільшення тривалості і підвищення якості життя жінок. Дані щодо вдосконалення способів корекції і профілактики системних по­рушень у жінок з гіпофункцією яєчників лишаються досить суперечними. Все перелічене свідчить про актуальність розробки вищевикладених питань й демонструє научну, соціальну й практичну значимість даної теми.

**Зв'язок роботи *з* науковими програмами, планами, темами.** Дисер­таційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Одеського державного медичного університету "Кальцій-дефіцитні стани у працівників Одеського припортового заводу", № державної реєстрації 0105U008887. Дисертант є співвиконавцем теми.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи було створення диференційованої, патогенетично обгрунтованої системи ведення (прогнозування, рання діагностика, лікування) жінок з метаболічними розладами, обумовленими естрогенною недостатністю. Для досягнення зазначеної мети поставлені наступні *задачі*:

1.Вивчити характер гормональних взаємин у жінок репродуктивного і клімактеричного віку, що проживають в Південному регіоні України і працюють в умовах дії несприятливих чинників виробничого середовища.

 2. Виявити найбільш значущі варіанти клінічних проявів естрогендефіциту у жінок в репродуктивному і клімактеричному періодах.

 3.Вивчити зв'язок між змінами ліпідного спектру крові, станом мінеральної щільності кісткової тканини і урогенітальними розладами при гіпофункції яєчників в репродуктивному і клімактеричному періодах, а також визначити частоту поєднання цих метаболічних порушень.

 4.Вивчити стан мінеральної щільності кісткової тканини залежно від рівня гонадотропних гормонів і статевих стероїдів, тривалості естрогендефіцитного стану, маси тіла і чинників ризику.

5.На підставі математичної моделі визначити прогноз і клінічні предиктори виникнення зниження МЩКТ.

6.Оптимізувати ранню діагностику структурно-функціональних змін кісткової тканини у жінок репродуктивного віку, що працюють в умовах дії несприятливих чинників виробничого середовища.

7.Обґрунтувати систему лікувально-профілактичних заходів корекції метаболічних порушень з урахуванням патогенезу естрогендефіцитного стану.

*Об’єкт дослідження***:** метаболічні розлади, що обумовлені гіпофункцією яєчників у жінок репродуктивного, пери- і постменопаузального віку.

*Предмет дослідження:* стан статевих органів і молочних залоз, структурно-функціональний стан кісткової тканини, стан урогенітального тракту, показники рівня гонадотропних гормонів, гормонів щитовидної залози, надниркових залоз і статевих стероїдів, катехоламінів у сироватці крові, показники обміну речовин - ліпідного, вуглеводного, кальцій - фосфорного, кісткового ремоделювання - у сироватці крові, вплив патогенетичної терапії на метаболічні порушення, обумовлені гіпофункцією яєчників.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, інструментальні**,** біохімічні, імуноферментні, цитологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше проведено комплексне клінічне обстеження, вивчений характер гормональних взаємин гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової і гіпофізарно- надниркової систем, вивчений стан обміну речовин - ліпідного, вуглеводного, кальцій – фосфорного, кісткового ремоделювання, структурно – функціональний стан кісткової тканини, стан урогенітального тракту у жінок репродуктивного і клімактеричного віків, що проживають у Південному регіоні України і працюють в умовах дії несприятливих чинників виробничого середовища.

 Визначена роль хронічного стресу (тривала ушкоджувальна дія зовнішніх негативних чинників) у виникненні функціональної ГПРЛ, дисфункції ГГЯ системи, зниження і передчасного виключення функції яєчників, ранньої менопаузи у жінок репродуктивного віку. Вперше виявлено, що у 56 % пацієнток репродуктивного віку, які працюють в умовах дії негативних чинників виробничого середовища, мають місце клінічні і лабораторні ознаки гіпоестрогенії.

 Вперше встановлено, що при гіпофункції яєчників і ГПРЛ, структурно – функціональні зміни КТ і ефективність їх лікування залежать від характеру взаємин ГГ.

 Вперше показано, що за рівних умов дії комплексу негативних чинників зовнішнього середовища на організм, зміни МЩКТ розвиваються не у всіх жінок. У підвищеній чутливості до хронічних ушкоджувальних дій і у резистентності до них грають роль ендогенні чинники ризику розвитку ОП.

Вперше визначений взаємозв'язок метаболічних порушень, обумовлених гіпофункцією яєчників, у жінок репродуктивного і клімактеричного віку, що проживають в Південному регіоні України і працюють в умовах дії несприятливих чинників виробничого середовища. У роботі використано системний підхід, що дозволив розглянути метаболічні порушення, обумовлені гіпофункцією яєчників, у віковому аспекті з позицій взаємозв'язку функціональних систем цілісного організму.

**Практичне значення отриманих результатів.** Встановлено, що жінки репродуктивного віку, які працюють в умовах дії несприятливих чинників виробничого середовища, з клінічними і лабораторними проявами гіпофункції яєчників входять до групи ризику вік-асоційованої поліморбідності: урогенітальні розлади, остеопороз, атеросклероз. Показано, що інволюційна гормональна перебудова ініціює порушення обміну речовин - ліпідного, вуглеводного, кальцій – фосфорного, кісткового ремоделювання і приводить до підвищення ризику розвитку метаболічних захворювань скелета ОП, атеросклерозу і УГР.

Встановлено, що підвищеній чутливості до хронічних ушкоджувальних дій і в резистентності до них грають роль ендогенні чинники ризику розвитку ОП. Розроблено математичну модель, що дозволяє прогнозувати вірогідність розвитку метаболічних змін кісткової тканини шляхом кількісної оцінки чинників ризику зниження МЩКТ, а також визначено клінічні предиктори виникнення зниження МЩКТ при гіпофункції яєчників. Встановлено, що жінки з клінічними проявами гіпоестрогенії в сечостатевій системі (наявність атрофічного вагініту, опущення стінок піхви, ніктурії та т.і.) складають групу високого ризику що до розвитку ПМОП і його ускладнень (Декл. пат. на корисну модель № 12992, від. 15.03.2006).

 Визначено показання для проведення УЗ денситометрії у жінок групи ризику що до розвитку ПМОП при працевлаштуванні, з метою своєчасної профілактики і лікування метаболічних порушень з боку кісткової тканини. Встановлено, що патологічно прискорена втрата КТ у частини жінок виявляється і на фоні нормальних абсолютних значень МЩКТ. Показано, що об'єктивно оцінити вплив естрогендефіцитного стану на кісткову тканину і ефективність терапії, що проводиться, уявляється можливим при поєднаному використанні УЗ денситометрії – дослідження МЩКТ (існуючий ризик) і визначення БМ кісткового ремоделювання, які є предикторами втрати кісткової маси (ризик в майбутньому) (Пат. № 25016, від. 25.07.2007). Включення цих діагностичних параметрів в профілактичні програми, в систему первинних і періодичних медичних оглядів робітниць підприємств зі шкідливими умовами праці є основним напрямом профілактики ОП і кальційдефіцитних станів.

 Встановлено, що з метою оптимізації профілактики і лікування метаболічних порушень у жінок з гіпофункцією яєчників і ГПРЛ, необхідно враховувати характер взаємин ГГ, це дозволить своєчасно призначати комплексну терапію.

 Показано, що своєчасне призначення та індивідуалізація ЗГТ, яка заснована на принципах чіткого визначення її завдань і врахування преморбідного фону, дозволяють обґрунтовано здійснити вибір конкретного препарату і шляху його введення. Розроблено і клінічно апробовано диференційовану патогенетично обґрунтовану систему ведення жінок з метаболічними порушеннями, обумовленими естрогенною недостатністю, система, що включає: алгоритм скринінгового обсте­ження, динамічного моніторингу, вибір тактики лікування ранніх проявів порушення ремоделювання кісткової тканини, трофічних змін урогенітального тракту, а також проведення профілактичної і користуючої патогенетично обгрунтованої терапії, а за наявності протипоказань – альтернативних методів лікування (Декл. пат. на винахід № 56934 від. 15.05.2003; Декл. пат.на корисну модель № 17286, від 03.04.2006; Декл. пат на корисну модель № 17288, від 15.09.2006; Пат. № 79907, від. 25.07.2007).

 Результати роботи внесено у Методичні рекомендації МОЗ України (2007) – "Діагностика, лікування і профілактика структурно- функціональних змін кісткової тканини при гіпофункції яєчників", у інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я (№ 193-2007р.) та впроваджено в навчальну роботу кафедр акушерства та гінекології Вінницького національного медичного університета ім.М.І.Пирогова, Запорізького державного медичного університета, Луганського державного медичного університета й Одеського державного медичного університета.

 Впровадження в практичну охорону здоров'я запропонованих методів прогнозування, діагностики, лікування і профілактики метаболічних порушень, що виникають при гіпофункції яєчників: Одеський обласний медичний центр, лікувально-оздоровчий центр Одеського припортового заводу, Дунайська басейнова лікарня м. Ізмаіл, медико-санітарні частини Одеського, Іллічівського, Херсонського торговельних портів, порту Южний.

 **Особистий внесок здобувача.** Автором особисто здійснений інформаційно-патентний пошук, проведений аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дисертації, підготовлені матеріали планування роботи, самостійно обґрун­товані мета, задачі дослідження, відпрацьовано методи дослідження. Особисто автором проведено клінічне обстеження 800 жінок. Проведено статистичну обробку, аналіз та оформлення одержаних результатів у вигляді таблиць і графіків, сформульовано висновки та прак­тичні рекомендації. Розроблено лікувально-профілактичний комплекс диференційованої, патогенетично обгрунтованої системи ведення (рання діагностика, прогнозування, лікування) жінок з метаболічними розладами, обумовленими естрогенною недостатністю. Опубліковано основні положення дисертації, патенти, оформлено ди­сертаційну роботу та автореферат.

 **Апробация результатів дисертації**. Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені на I Українскій науково-практичній конференції "Менопауза та здоров’я жінки" (Київ, 1998). First Amsterdam menopause symposium (Amsterdam, the Netherlands, 1998). III International Congress Patophysiology (Finland, Lahti, 1998). Обласної науково-практичної конференції "Системні порушення у жінок в климактерії та їх коррегування" (Міколаев, 1998, Одеса, 1998, 1999, 2002, Севастопіль, 1999). Міжнародна конференція "Актуальні проблеми остеопорозу" (Київ – Євпаторія, 1999). Науково-практична конференція "Проблеми остеопорозу" (Одеса, 1999). Республіканська науково-практична конференція "Актуальные проблемы медицинской реабилитации на санаторно – курортном этапе" (Одеса, 1999). III Українська науково-практична конференція з міжнародною участю "Актуальні питання сімейної медицини" (Одеса, 2000). Обласна науково-практична конференція "Первичная, вторичная аменорея. Патология продукции пролактина" (Одесса, 2000). III Міжнародний конгрес "Актуальні питання інфектології в акушерстві й гінекології" української секції ЕSIDОS (Одеса, 2000). Школа-семінар за Національною програмою "Репродуктивне здоров'я 2001-2005" "Застосування препаратів замісної гормональної терапії в гінекологічній практиці" (Трускавец, 2001, Одеса, 2002). Всеукраїнська науково-практична конференція "Актуальні проблеми гінекологічної ендокринології" (Донецьк, 2001). Науково- практична конференція "Медична реабілітація та фізіотерапія хворих з патологією нервової та серцево-судинної систем у санаторно - курортних умовах" (Одеса, 2001). Науково- практична конференція "Сучасні медикаментозні підходи в лікуванні остеопорозу" (Симферополь, 2001; Одеса, 2001). III Національний конгрес геронтологів і геріатрів України (Київ, 2001). Науково-практична школа-семінар "Сучасні аспекти клінічної парадонтології: кісткова система та захворювання пародонта" (Одеса, 2001). II, IV, V Українська науково-практична конференція "Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування" (Львiв, 1997; Київ, 2001; Київ – Одеса, 2003; Євпаторія, 2006). 2-й Європейській спільній конференції з менопаузи (Афіни, Греція, 2003). 6-й Європейській конгрес з менопаузи (Бухарест, Румунія, 2003). Науково-практична конференція "Андрогены в физиологии и патологии женского организма" (Одеса, 2004). Науково-практична конференція з міжнародною участю "Сучасні принципи діагностики, профілактики та лікування захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку" (Київ, 2004). European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (Рим, Италия, 2005; Порто, Португалия, 2007). II Всеукраїнська науково-практична конференція "Актуальні питання біомінерології" (Луганськ, 2006). Науково-практична конференція "Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики захворювань внутрішніх органів і кістково-м'язової системи у працівників промислових підприємств" (Одеса, 2006). Науково-практична конференція "Морфогенез и патология костной системы в условиях промышленного региона" (Луганськ, 2007). Науково-практична конференція з міжнародною участю "Клінічні та фармакономічні аспекти професійно обумовленої патології" (Одеса, 2007). Міжобласна науково-практична конференція "Актуальні питання акушерства та гінекології" (Очаков, 2007). Українска республіканська науково-практична конференція "Лікування та реабілітація у загальній практиці – сімейній медицині" (Одеса, 2007). На засіданнях кафедри акушерства та гінекології №2 ОДМУ (2005, 2007).

 **Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 73 наукових роботи, з них глава в монографії, 1 методичні рекомендації МОЗ України, 1 інформаційний лист МОЗ України, 39 - у фахових спеціалізованих виданнях ВАК України, 10 патентів України, 21– у матеріалах зїздів, симпозіумів, конгресів і конференцій.

 **Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційну роботу викладено на \_\_\_ сторінках комп’ютерного тексту.Вона складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, включаючи аналіз й узагальнення результатів, висновки і практичні рекомендації; списку використаної літератури. Роботу ілюстровано 64 таблицями, 45 рисунками. Бібліографія включає 435 джерел, у тому числі 144 вітчизняних та російскомовних і 291 іноземних.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ.**

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 800 жінок у віці від 20 до 60 років. 596 з них працюють під впливом несприятливих виробничих чинників (гіподинамія, загальна і локальна вібрація, монотонність операцій, фізичні перевантаження, шум та ін.) на підприємствах Південного регіону. Контрольну групу склали 204 здорові жінки, робота яких не пов'язана з дією негативних чинників виробничого середовища.

З урахуванням мети роботи на першому етапі дослідження (при початковому обстеженні) вивчали прояви гіпофункції яєчників (клінічні, гормональні, з боку обміну речовин – ліпідного, вуглеводного, кальцій – фосфорного, кісткового ремоделювання) у жінок репродуктивного, пери- і постменопаузального віків з різною тривалістю роботи під впливом негативних чинників. В 30 здорових жінок репродуктивного віку, при працевлаштуванні на роботу в умови впливу негативних чинників, визначали в крові тропні гормони гіпофіза, катехоламіни, кортізол, інсулін до й протягом 2х місяців роботи. На другому етапі вивчали вплив патогенетичної терапії на метаболічні порушення, які обумовлені гіпофункцією яєчників.

 Проводили анкетування, вивчали сімейний і репродуктивний анамнези, анамнез життя, умови праці. Важкість КС оцінювали в балах за допомогою, модифікованого Е.В.Уваровою і В.П.Сметник, індексу менопаузи Куппермана (1988). Оцінка ступеня вираженості астенічного, больового синдромів в кістках також прово­дилась за бальною шкалою. Всім жінкам проводили гінекологічне дослідження, УЗД органів малого тазу і щитовидної залози, мамографію, кольпоскопію, досліджували мазки на цитологію, біохімічний аналіз крові, що включає ліпідограму, гемостазіограму, рівень глюкози крові. Щорічно здійснювали моніторинг за станом статевих органів (УЗД, онкоцитологія) і молочних залоз (мамографія або УЗД в репродуктивному віці), а також дослідження ліпідного спектру крові, гемостазіограми, рівня глюкози крові. Обстеження молочних залоз проводилося з використанням алгоритму, за­пропонованого "Аmегісаn Сапсег Sосіеtу" (1996). Контроль ендометрія перед при­значенням ЗГТ здійснювали за схемою, розробленою Я. 3. Зайдиєвою (2001). УЗД молочних залоз і геніталій проводилося на апа­раті Dогпіег АІ 3200 з використанням лінійного датчика 7,5 мГц для дослідження молочних залоз, трансабдомінального (3,5 мГц) та трансвагінального (6,5 мГц) датчиків для дослідження геніталій.

 У жінок з підвищеною вагою для визначення типа ожиріння використовували індекс ОТ/ОС, а також показник ОТ. За критерій абдомінального або центрального типа ожиріння вважали індекс ОТ/ОС > 0,8, або ОТ > 80см. ІМТ визначали за формулою маса тіла/зріст (кг/м2). Проводили 2-годинний ОГТТ з 75,0 глюкози: визначали базальні рівні глюкози і інсуліну. Попередньо і на фоні лікування через 12, 24 місяців проводили оцінку антропометричних параметрів: маси тіла, ІМТ, ОТ, ОС і ОТ/ОС.

 Для оцінки стану епітелію піхви та шийки матки застосовували розширену кольпоскопію, яка за загальноприйнятою методикою проводилася всім обстеже­ним хворим за допомогою кольпоскопу "Leisegang" (Німеччина), модель ID (із триступінчастим збільшенням (7,5х, 15х, ЗОх), робоча дистанція З0 см). При роз­ширеній кольпоскопії проводили обробку слизової оболонки шийки матки і піхви 3 % розчином оцтової кислоти і 2 % розчином Люголю (проба Шіллера). Для визначення ступеня атрофії піхвового епітелію виміряли рН піхвового вмісту за допомогою рН-індикаторних паперців фірми Lасhеmа (Чехія). Ступінь атрофі­чного процесу визначали за балами ИВЗ.

Спектр ліпопротеїнів крові оцінювали за основними показ­никами, що характеризують обмін ліпідів в організмі: загальний ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, визначення рівня Са, Р на аналізаторе "Humalyzer-2000" (Німеччина) із застосуванням наборів фірми "Human" на фоні прийому препаратів з інтервалом кожні 6 мі­сяців. Функцію яєчників вивчали за тестами функціональної діагностики, проводили проби з гестагенами і естроген–гестагенами. Функціональнії стан гіпофізарно-яєчниково-тиреоїдної, гіпофізарно-надниркової систем вивчали за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторе "Humareader Plus", визначення рівнів тропних гормонів гіпофіза, стате­вих стероїдних, тиреоїдних гормонів, гормонів надниркових залоз, катехоламіни у плазмі крові з використанням наборів фірми "Human". В пацієнток з ГПРЛ визначали поля зору, дослідження черепа (турецьке сідло) проводили на комп'ютерному томографі.

Дослідження МЩКТ здійснювали за допомогою ультразвукової и рентгеновскої (двофотонна абсорбциометрія) денситометрії. Згідно зі стандартами ВООЗ, зіставлення отриманих результатів проводиться за двома показниками: порівняння з нормальною "піковою" кістковою масою (Т-критерій) і порівняння з нормальними значеннями МЩКТ здорових людей, але вже з урахуванням віку і маси тіла (Z-критерій). При оцінці ступеня зниження МЩКТ, значення МЩКТ до "-1 SD" по Т-крит. є нормальними показниками; зниження МЩКТ від "-1 SD" до "-2,5 SD" свідчить про наявність остеопенії; зниження МЩКТ більш ніж на "-2,5 SD" свідчить про остеопороз (WHO Study Group Assesment, 1994). Проводили комп'ютерну кількісну оцінку мінеральної щільності кісткової тканини (Simens-Hig). Визначали маркер кісткової резорбції - В-crosslaps (Стх - С-термінальний телопептид, продукт деградації колагену 1-го типу), ОК на автоматичному аналізаторі "Elecsys " (2010) фірми F. Hoffman La Roche з використанням тест-систем "Elecsys B – Cross – laps - serum" з моноклональними антитілами в крові, вранці після нічного голодування.

 Для лікування ГПРЛ використовували препарат каберголін, який пригнічує секрецію ПРЛ. При неефективності лікування в плані відновлення менструальної функції і з метою лікування метаболічних порушень призначали комплексну терапію, що включає ЗГТ (17b-естрадіол + дідрогестерон).

 Використання препаратів натуральних статевих гормонів для лікування метаболічних порушень при естрогендефіциті патогенетично обгрунтоване, а відносно структурного – функціональних змін КТ, найефективніше завдяки яскраво вираженому антирезорбтивному впливу [Lindsay R., 1998; Ribot С. et. al, 2000; Поворознюк В.В., Григор’єва Н.В., 2003; Сметник В.П., 2006]. Вибір препарату для ЗГТ індивідуалізували з врахуванням положень, що регламентують режими їх використання в конкретних клінічних ситуаціях (Рекомендації Експертної Робочої групи Міжнародного Товариства по Менопаузі, 2004). Лікування починали після комплексного обстеження, визначення протипо­казань до ЗГТ і отримання інформованої згоди пацієнтки. Контрольну групу склали жінки, які відмовилися від ЗГТ або мали протипоказання. У групі ЗГТ проведена рандомізація по вигляду препарату: пацієнтки розділені на підгрупи (А, В, С, Д, Е).

**А.** Длякорекції системних порушень у жінок в перименопаузі застосовували двофазний препарат естрадіол-валерат + МПА. **В.** Якваріант ЗГТ використовували Е-гель (17b-естрадіол) і внутрішньоматочну систему, що вивільняє щодня 20 мкг ЛНГ. ЛНГ – ВМС була раніше введена жінкам з метою контрацепції, з лікувальною метою або як складова ЗГТ (Декл.пат. № 35072, опуб. 15.03.2001). **С.**Пацієнтки після гистеректомії**,** в постменопаузі приймали трансдермально Е-гель (17b-эстрадіол) в безперервному режимі. **Д.**У жінок з природною менопаузою, інтактною маткою і метаболічним синдромом в ПМП застосовували комбіновану трансдермальну терапію Е - гелем у поєднанні з безперервним прийомом дідрогестерону. **Е.** Ужінок з аменореєю (СПВЯ) і помірним зниженням МЩКТ, з метою заповнення дефіциту естрогену і як антирезорбтивну терапію, застосовували в циклічному режимі 17b-естрадіол + дідрогестерон. Пацієнтки з вираженим зниженням МЩКТ і з переломами при мінімальній травмі в анамнезі приймали поєднану антирезорбтивну терапію 17b-естрадіол і дідрогестерон + бісфосфонат.

Лікування метаболічних порушень, обумовлених естрогендефіцитом, проводили також селективним тканинним модулятором естрогенної активності тиболоном 2,5 мг в безперервному режимі.

За наявності протипоказань до системної ЗГТ або відмови від неї, лікування ОП проводили кальцитоніном, курс 15-20 днів, повторні курси призначали 3-4 рази на рік. При ОП і УГР застосовували комбіновану терапію кальцитоніном і місцеву ЗГТ (естріол) з застосуванням внутришньопіхвове введення пробиотику симбітер-2 (Декл. пат. на винахід № 56934, опубл. 15.05.2003; Декл. пат. на винахід № 63195А, опубл. 15.01.2004). Всі види патогенетичної терапії призначали спільно з 1000 мг кальцію і 400 ME віт. D щодня. Ефективність лікування оцінювали впродовж 2-х років. Візити після початку терапії здійснювали через 3, 6, 12, 18, 24 місяців. Контроль гормональних пока­зників, маркерів кісткового обміну проводили попередньо і через 3 місяці від початку лікування. Остеоденситометрію виконували в динаміці до і після закінчення 12, 24 місячної терапії.

 Для побудови математичної моделі прогнозування розвитку метаболічних порушень і оцінки чинників ризику розвитку структурно- функціональних змін КТ були використані поняття теорії інформації [Беллман Р., 1987]. З метою вдосконалення діагностики структурно-функціональних змін КТ обробку даних денситометрії і антропометричних вимірів проводили методом математичного моделювання [Morgan Kaufmann, 1993]. Всі показники були оброблені методом варіаційної статистики з використанням критерія Вилкоксона.

**Результати дослідження.** Враховуючи взаємозв'язок функції яєчників і щитовидної залози, а також схожість симптомів, спільних для гіпофункції яєчників і патології цієї ендокрин­ної залози, нами вивчено характер секреції ТТГ і тиреоїдних гормонів. У 17,1% жінок з виявле­ними гіпер- і гіпотиреозом з класичними симптомами, вузловими утвореннями були проконсультовані ендокринологом і виключені з дослідження. Жінки (493) основної групи були розділені за віком і станом менструальної функції:1Агр.- 115 обстежених, 20-30 років (24,52 ± 0,3), репродуктивний період, 1Б гр. - 110 осіб, 31-40 років (36,5 ± 0,2), репродуктивний період, 2гр. -103 жінки, 41- 50 років (42,3 ± 0,2), перименопауза і рання постменопауза, 3гр. –165 обстежених, 51-60 років (53,6 ± 0,2), період постменопаузи. В контрольной групе: 1А гр.- 46 осіб у віці 20—30 років (25,5 ± 0,2) - репродуктивний період; 1Б гр.- 60 жінок— від 31 до 40 років (37,2 ± 0,3) - репродуктивний період; 2 гр.- 48 обстежених— від 41 до 50 років (45,4 + 0,2) - перименопауза і рання постменопауза; 3 гр. - 50 жінок - від 51 до 60 років (54,3 + 0,3) - період постменопаузи. Групи були співставимі за віком, антропометричними даними, соматичним анамнезом.

Початок роботи (7, 14 доби) здорових жінок в умовах впливу негативних чинників супроводжувалося збільшенням А , НА, підняттям рівнів ПРЛ, АКТГ, К, інсуліну, що свідчило про активацію симпато-адреналової і гіпофізарно-надниркової систем, хаpактеpної для періоду термінової адаптації, коли у організмі переважає комплекс різних видів орієнтовних реакцій, вироблення нових стереотипів. Дослідження на 30-у 60-у добу роботи виявило фізіологічний рівень катехоламінів, гормонів гіпофіза й кортикостероидов, що відповідало періоду адаптації й характеризується стабілізацією більшості функціональних і гормональних показників. Однак, у результаті тривалого впливу несприятливих чинників, показники гормонального гомеостазу в жінок істотно змінюються, що вказує на розвиток фізіологічної напруги в організмі.

 Аналіз становлення менструальної функції у жінок репродуктивного віку основної групи не виявив особливостей, які в пубертатному і юнацькому віці сприяли підвищеному ризику виникнення більш раннього настання вікової інволюції репродуктивної системи. Вік менархе склав 13,2±0,4 року. Нормальний ритм менструацій був у 64 % жінок, проте у 70% з них були цикли з неповноцінною лютеїновою фазою і ановуляторні, у 30% обстежених - всі цикли були ановуляторні; 20% жінок мали олігоменорею і у 16% була аменорея. У більшості (85%) пацієнток з аменореєю початок захворювання виявлявся порушенням регулярності менструального циклу за типом олігоменореї. Раптове припинення менструацій відмічене у 15% пацієнток. Молоді жінки (1А гр.) із стажем роботи 5 років мали монофазний і двофазний менструальний цикл з укороченням і зниженням лютеїнових перетворень. Показники вмісту Е і П впродовж циклу були достовірно нижче (р < 0,05), ніж у жінок контрольної групи. У віці 30 - 40 років у жінок із стажем роботи 10 і більше років результати тестів функціональної діагностики показали збільшення частоти монофазних циклів більш ніж у 3 рази в основній групі, укорочення тривалості менструального циклу до 22-24 днів при збереженому ритмі - у 34% жінок, наявність епізодичних самостійних менструацій з інтервалом 3 - 6 місяців – у 14 %, мала місце аменорея. У контрольній групі даного вікового періоду менструальний цикл був ритмічний, тривалістю 28 – 30 днів (рис.1).

 Низький рівень Е корелював із стажем роботи жінок під впливом негативних виробничих чинників (r = - 0,548, р < 0,001). Незважаючи на тенденцію до зниження концентрації тестостерону в плазмі крові, виявлену у більшості з обстежених хворих основної групи, знайдено широкий діапазон ко­ливань його індивідуальних значень. При визначенні рівня К його значення не виходили за межі нормальних, у 11,2% паціенток з аменореєю були явні ознаки транзиторного гіперкортицизму («стрії», підвищення АТ). Віддзеркаленням зрос­таючого впливу гіпофіза на відносну недостатність яєчників є виявлений у 42% жінок рівень ФСГ на верхній межі норми або декілька вище.

 У 10,7% пацієнток (вік 33,5±1,7 років) з вторинною аменореєю, що мали у минулому нормальну менструальну і репродуктивну функцію, встановлена СПВЯ. Підвищений рівень ФСГ (р <0,01), вміст ПРЛ - в нормі мало місце у всіх пацієнток. На фоні припинення менструацій ранні симптоми дефіциту жіночих статевих гормонів у вигляді вазомоторних і емоційних порушень відмічені у 40%. Ці розлади були середнього ступеня важкості за даними індексу Купермана (17,2±1,8 балів). У 5 жінок були симптоми атрофічного вагініту і у 1 - спостерігалося порушення сечовипускання за типом полакіурії. Низька частота УГР у обстежених пацієнток, не дивлячись на гіпофункцію яєчників, пов'язана з молодим віком жінок, тривалістю аменореї менше 4-х років і рівнем Е - 0,25±0,2пг/мл. Симптоми урогенітальної атрофії і їх виникнення пов'язані з падінням рівня естрогену нижче 0,18 пг/мл [Балан В.Е., 1998]. Згідно даним ряду авторів [Балан В.Е. 1998; Lamlt., 2000; Сметник В.П., 2006] при дефіциті жіночих статевих гормонів протягом більше 10 років частота розвитку атрофічного вагініту досягає 73,7 %. Стаж роботи більше 10 років під впливом несприятливих чинників був у всіх жінок з СПВЯ.

**64**

**20**

**16**

**0**

**0**

**45**

**9**

**26**

**14**

**6**

**100**

**0**

**0**

**0**

**0**

**12**

**23,8**

**27**

**27,2**

**10**

**53**

**10,5**

**5**

**17,5**

**4**

**0%**

**20%**

**40%**

**60%**

**80%**

**100%**

**1**

**À**

**1**

**Б**

контроль

2

контроль

нормальний ритм

оліигоменорея

Аменорея

скорочення до 22-24 дней

епізодичні менстр.

Рис. 1. Структура порушення менструального циклу.

У 20% жінок (30,2 ± 2,4 р.) був виявлений підвищений рівень ПРЛ (28,5 ± 1,7нг/мл,

р < 0,01), була вториння аменорея і олігоменорея. Проведена комп'ютерна томографія органічної патології гіпофіза не виявила, поля зору у всіх були без особливостей. При аналізі секреції ГГ відмічено чотири типи секреції ГГ: 1. ЛГ і ФСГ низькі, 2. ЛГ підвищений, а ФСГ нижче за базальний рівень, 3. ЛГ низький, вміст ФСГ підвищений, 4. ЛГ і ФСГ високий**.** Гіпоестрогенемія мала місце у всіх пацієнток (р<0,05), середній рівень Т був в нормі, проте відзначали широкий діапазон коливань: від нижньої межі норми до верхньої. Вміст К був підвищений (р>0,05) у 18,5% жінок. В контрольній групі у всіх жінок репродуктивного віку був правильний ритм менструацій, вміст в крові тропних гормонів гіпофіза, стате­вих стероїдних, тиреоїдних гормонів, гормонів надниркових залоз відповідав репродуктивному періоду.

Кожна третя жінка основної групи в перименопаузі скаржилася на надбавку у вазі, болі в області спини, в суглобах, кістках. Аналіз ММІ виявив слабкі прояви симптомів клімактеричного синдрому у 35,4 % жінок, помірний ступінь вираженості у 45,6 % і важкий перебіг клімактеричного синдрому – у 18,6 %. Середній показник для всієї групи склав 25,5 ± 4,7 б, в контрольній групі – 17,6±3,26 б. На момент обстеження нормальний ритм менструацій був у 12 % жінок, укорочення ритму з коливаннями тривалості циклу в межах 21-24 днів у 47,2 %, у 40,8 % - епізодичні самостійні менструації з інтервалом 6-9 місяців, аменорея**.** У 15,8% обстежених пацієнток мало місце опущення стінок піхви I-II ступеня, атрофічні зміни статевих органів - у 18 %, скарги на диспареунію, зниження лібідо – у 22,4 %. Вивчення характеру вікових змін секреції гіпофізарно-яєчникових гормонів при первинному обстеженні підтвердило наявність клімактеричного періоду з характерним для періоду перименопаузи підвищеним рівнем ФСГ і пониженою концентрацією Е, низьким рівнем П в основній і контрольній групах. Рівень тестостерону був нормальний. Концентрація Е в основній групі була нижча, ніж в контрольній (р >0,05). При проведенні кореляційного аналізу не виявлено достовірного зв’язку між рівнем естрадіолу та тестостерону в сироватці. При дослідженні показників ліпідного обміну атерогенна дисліпідемія виявлена у 68% жінок (в контрольній групі – у 32%). Рентгенологічна картина молочних залоз при мамографії обстеженого контингенту жінок відповідала віковим змінам у 52,4 %, у 27,8 % - виявлена дифузна мастопатія з переважанням фіброзу, у 20,8% – фіброзно- кістозна мастопатія.

У жінок в постменопаузі основної групи - вік настання менопаузи – 44,7±0,4 років, що достовірно (р<0,05) раніше, ніж в контрольній. Вік настання менопаузи - 48,2±0,5 років в контрольній групі, що співпадає з даними Регеда С.І., Татарчук Т.Ф.(2000), Зелінський О.О., Чумак З.В.(2006). Кожна друга пацієнтка основної групи скаржилася на болі в поперековому і крижовому відділах, які посилювалися після фізичного навантаження, ходьбі або при тривалому перебуванні в одному положенні, біль по ходу довгих кісток, в суглобах, швидку втомлюваність. Легкий ступінь КС був у 64,6% жінок основної групи, 34 % - контрольної. У 26,6 % жінок основної групи, 14% - контрольної спостерігався клімактеричний синдром середньої важкості. Середнє значення ММІ було 26,7 ± 2,1; 18,7 ± 2,2, відповідно (р<0,05). Важка форма КС виявлена у 8,8% жінок основої групи, в контрольній - важкої форми КС не було. Аналіз гормонального стану виявив, що концентрація в крові ПРЛ, ФСГ, ЛГ, Е та Т відповідала тривалості постменопаузи. Рівень Е в сироватці крові достовірно зменшувався зі збільшенням тривалості ПМ, а рівень Т не змінювався. Проте в основній групі рівні ФСГ і ЛГ були вищі (р>0,05) порівняно з контрольною. Окремо було виділено в основній групі жінок (n=21) с ГПРЛ, у яких концентрація в крові ПРЛ дорівнювала в середньому (25,8 ± 1,7 пг/мл, р<0,05). За даними мамографії, у більшості жінок (76,6 %) була виявлена повна фіб­розно-жирова інволюція тканини молочних залоз. У 8,2 % жінок - фіброзно-жирова інволюція, залишкова залозиста тканина. У 9,5 % жінок була виявлена дифузна мастопатія з переважанням фіброзу, у 5,7 % жінок - дифузна мастопатія з переважанням аденозу. При прове­денні УЗД органів малого тазу були виявлені зміни, які характерні для періоду постменопаузи.

Для уточнення метаболічних порушень, що виникають в клімактерії на фоні дефіциту статевих гормонів, обстежували 45 жінок, які відзначили надбавку маси тіла після менопаузи. У всіх обстежених до менопаузи маса тіла була нормальною, надбавка в клімактерії склала 11,3 *±* 2,1кг. Середня вага пацієнток склала 88,5 ± 5,3 кг. У 6% жінок відмічений гиноїдний, у 94 % - андроїдний тип ожиріння (ОТ/ОБ - 0,89±0,03), ІМТ - від 29 до 35 кг/м2 (32,2 *±* 1,4). Нормальній ліпідний профіль відзначали у 6,3% жінок, дисліпопротеінемія у 93,7%. У 76,8% жінок спостерігали базальну гіперінсулінемію. ИР мала місце у всіх жінок. Отримані результати узгоджуються з даними Мельніченко Г.А., 2001; Бутрової С.А., Дзгоєвої Ф.Х., 2004; Сметник В.П., Шестакової І.Г., 2006 і показують, що дефіцит статевих гормонів прискорює розвиток ІР, гіперінсулінемії, дисліпідемії, значно впливає на масу тіла жінки, сприяючи підвищенню маси жиру і його перерозподілу в абдомінально-вісцеральну ділянку, що є чинником високого ризику розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, а також цукрового діабету II типу.

87 (53%) пацієнток в ПМ основної групи мали УГР. Дизурічні розлади виявлялися полакіурією (75 %), - ніктурією (68,5 %), відчуттям неповного спорожнення сечового міхура (34 %), дискомфортом при сечовиділенні (26 %). Симптоми нетримання сечі спостерігали у 23,2 % жінок. У 16,3 % пацієнток було опущення стінок піхви I-II ступеня. Результати кольпоскопічного дослідження продемонстрували наявність у більшої частини (86,8 %) жінок з УГР в ПМ ознак атрофії слизової оболонки піхви різного ступеня виразності, що характери­зувалося специфічною кольпоскопічною картиною, підвищеним рівнем рН вагінального вмісту та відповідними клінічними проявами. При аналізі показників ІВЗ відмічено їх коливання від 4,85±0,33 до 1,95±0,29, в залежності від тривалості менопаузи. При ретельному клінічному обстеженні та вивченні індивідуального анамнезу виявлено, що УГР у жінок основної групи розвиваються раніше (в середньому на 2,7 ± 0,2 р.) порівняно з контрольною групою, у жінок з ГПРЛ значно раніше (в середньому на 4,2±0,5 років). Встановлений тісний кореляційний зв’язок (r=0,66, р<0,01) поміж тривалістю ГПРЛ та виразністю УГР. У ПМ одночасно з наростанням частоти і важкості УГР посилюються і порушення сну (ніктурія - 68,5 %). Недосипання у зв'язку з нічними позивами, сонливість в денний час сприяє тому, що ці жінки схильні до падінь, травм, і це разом з вищою частотою ОП (32,7%) і остеопенії (39,5%) в цій групі пацієнток, обумовлює високий ризик переломів.

 В основній групі у жінок репродуктивного віку стан МЩКТ відповідав нормі у 182 (80%), остеопенія і остеопороз виявлені у 16% і 4% відповідно. В перименопаузі і ранній ПМ остеопенія мала місце у 27 (26,3%) робітниць, остеопороз – у 11 (10,6%), в ПМ остеопенія виявлена у 65 (39,5%) жінок, ОП– у 54 (32,7%) (рис. 1). У 134 (62,3%) жінок репродуктивного віку основної групи, які мали ритмічний менструальний цикл, але цикли були з неповноцінною лютеїновою фазою і ановуляторні, показники остеометрії

 – St.index. - 85,5%, Т критерій - (-0,80±0,04), Z - (-0,85±0,07) були понижені в порівняння з контрольною групою ( р > 0,05), але їх значення не виходили за межі норми для жінок репродуктивного періоду за критеріями ВООЗ. При цьому рівень маркера резорбції у 55 обстежених був підвищений (Стх - 0,66 +0,03нг/мл, р<0,01), що порівнянно з метаболізмом кісткової тканини у жінок в перименопаузі і свідчить про прискорену втрату МЩКТ. Денситометрія, яка була проведена через 12 місяців, виявила остеопенію у 84 (63%) жінок основної групи, у 50 (37%) обстежених МЩКТ відповідала нормі, але була пониженою в порівнянні з контрольною групою ( р > 0,05). Це свідчить про те, що показник СТх чутливіший, в порівнянні з денситометрією, в діагностиці початкових порушень кісткового метаболізму у бік резорбції.

Рис. 2. Стан кісткової тканини жінок.

 При ГПРЛ і першому типі секреції ГГ нормальна МЩКТ була у 82% жінок, остеопенія – у 18%, проте прискорена резорбція кісткової тканини виявлена у 42% (р <0,01); при другому типі - остеопенію мали 15% пацієнток, нормальні значення МЩКТ були у 85%, СТх перевищував верхню межу норми (р <0,05) у 35% жінок; при третьому типі - остеопенія виявлена у 28% жінок, норма – у 72%, підвищені СТх (р <0,05) мали 47 % пацієнток; при четвертому типі - нормальна МЩКТ була у - 57%, остеопенія – у 43%, прискорена резорбція кісткової тканини виявлена у 64 % жінок (рис.3).

 Встановлена зворотна кореляційна залежність між маркерами резорбції кісткової тканини – СТх в і Е в (r =- 0,482; р<0,001), ступенем підвищення вмісту ПТГ і рівнем МЩКТ (г = -0,473; р < 0,001), ГПРЛ і рівнем МЩКТ (г = - 0,523; р < 0,001), St.іndex. и длительностью аменореї ( r = - 0,897; р <0,001). Отже, відсутність своєчасної патогенетичної терапії в ранні терміни виникнення естрогендефіцита приводить до більш вираженого дисбалансу в процесах кісткового ремоделювання з подальшим збільшенням ризику переломів. Встановлена зворотня кореляційна залежність між ОК і ГПРЛ (r= - 0,641, p<0,001), и пряма ОК с рівнем Е в сыворотке крови (r= 0,567 , p<0,001). Прямая - СТх і ГПРЛ (г = 0,457; р <0,05). Рівень ЛФ в крові був нижче при ГПРЛ (р>0,05). Рівень Са сироватки, його іонізованої фракції і Р в крові у жінок з ГПРЛ не відрізнявся від контрольної групи. Екскреція Са і Р з січей була вище при ГПРЛ (р<0,05).



Рис. 3**.** Стан МЩКТ и кісткового ремоделювання при ГПРЛ в залежності від типу секреції ГГ.

Таким чином, в основі розвитку ОП у жінок репродуктивного віку, що працюють під впливом негативних виробничих чинників, лежать два механізми: 1) підвищення ПТГ і (або) ПРЛ, які підсилюють резорбцію КТ, у відповідь на хронічний стрес, 2) гіпофункція яєчників (естрогендефіцит) визначає зрушення в кістковому ремоделюванні у бік переважання процесів резорбції. Відбувається комбінація цих двох процесів, що посилюють один одного, сприяючи прискореній резорбції КТ.

 Показники остеометрії у жінок у періменопаузі основної групи (St.index.- 81,5±1,6%, Т критерій - (-2,0±0,4), Z - (-1,5±0,3) відповідали остеопенії і були достовірно понижені щодо контрольної групи (р < 0,05). Рівень маркера резорбції у обстежених основної групи був підвищений (СТх - 0,73 ±0,05нг/мл; р < 0,05). У 10,6 % робітниць основної групи виявлений ОП, у контрольній групі – у 2%. Збільшення кількості жінок з остеопенією (39,5%) і ОП (32,7%) в основній і контрольній групах у ПМ обумовлене віковими гормональними змінами, прогресуючою гіпоестрогенемією і стажем роботи під впливом негативних виробничих чинників. При аналізі показників кальцій-фосфорного об­міну у 65% обстежених жінок порушення спостеріга­лись в 3 рази частіше в основній групі і характери­зувалися відносно підвищеними значеннями Са сироватки (2, 60 ± 0,05 ммоль/л) і його іонізованої фракції (1,34 + 0,01 ммоль/л), що на 18% і 23 % перевищують показники в групі контролю. Рівень маркера резорбції у 128 пацієнток основної групи був підвищений (СТх - 0,75±0,03нг/мл, р <0,01), що свідчить про прискорену втрату МЩКТ. Встановлена зворотна кореляційна залежність між СТх і Е (r = - 0,572; р <0,001). У 22% жінок з підвищеним маркером резорбції КТ не було виявлено денситометричних ознак зниження МЩКТ при тривалості менопаузи від 5 до 10 років. У 18% жінок контрольної групи, у яких менопауза була 10,2 ± 2,4 років, не спостерігалося підвищення рівнів БМ кісткової резорбції, тобто кістковий обмін не був прискореним.

У жінок основної групи в пери- і постменопаузі на комп'ютерних томограмах виявлені зміни КТ у вигляді зниження її щільності. Структурні зміни КТ тіл хребців виражалися в зменшенні кількості балок і заміни їх жировою тканиною. У жінок контрольної групи МЩКТ відповідало віковій нормі. Показники компютерної кількісної оцінки МЩКТ (рис.4) корелювали з показниками ультразвукової денситометрії (рис.5).

Аналіз стану МЩКТ у жінок показав, що ОП і остеопенія мають місце у всіх вікових групах, що свідчить про вплив на стан МЩКТ як екзогенних, так і ендогенних чинників. Остеопенія у жінок молодого віку є фактом реєстрації по остеоденситометрії не лише ранніх втрат МЩКТ, а і фіксація ще несформованого у молодому віці або в пременопаузі, неадекватно сформованого піку кісткової маси. Підставою для цього є виявлений у пацієнток ряд чинників, що негативно впливають на кістковий обмін і існують тривало. Зокрема, в основній групі у 62,9% жінок з остеопенією мало місце достовірно нижчий ІМТ (20,23 ± 0,37 кг/м2) в порівнянні з обстеженими, які мають нормальну кісткову масу (24,32 ± 0,59 кг/м2). Отриманий кореляційний зв'язок між ІМТ і St.index. (r = 0,563, Р<0,001) у жінок з нормальною масою тіла свідчить про позитивний вплив достатньої маси тіла на формування і збереження адекватної кісткової маси. За даними Ліндсей Р. (2000), ожиріння є чинником, що сприяє розвитку атеросклерозу, але перешкоджає розвитку ОП. За нашими даними, м'язова маса тіла (у спортсменок, у жінок, що займаються фізичними вправами) є чинником, що перешкоджає розвитку ОП, а не ожиріння. Зворотна статистично достовірна кореляція виявлена нами між St. index. і ожирінням (r = -0,863; p<0,001) у жінок в постменопаузі. Маса м'язової тканини і МЩКТ кістки п'яти були значно вище у жінок, що займаються регулярними фізичними вправами (Р<0,05 і Р<0,001 відповідно), ніж в контрольній групі малорухливих жінок. При аналізі даних денситометрії і чинників ризику ОП, виявлений взаємозв'язок між St.index. і основними чинниками ризику ОП, ризиком розвитку переломів. Зворотна статистично достовірна кореляція виявлена: між St.index. і переломами в анамнезі (r = -0,596; р <0,001), St.index. і наявністю профшкідливостей (r = - 0,393; p < 0,001), St. index. і стажем роботи з профшкідливостями (r = - 0,748; р < 0,001), St.іndex. і кількістю пологів в анамнезі (r = - 0,975; p < 0,001), St.index. і тривалістю годування ( r = -0,654,

р <0,001), St. index. і тривалістю менопаузи ( r = -0,997; р <0,001). St. index. і УГР (r = - 0,574, р <0,001). У жінок в пременопаузі, на підставі аналізу отриманих даних, виявлені додаткові чинники ризику розвитку ОП: низька фізична активність (67,2%), куріння (32%), невживання молочних продуктів (27%), захворювання ЖКТ (29,8%) і нирок (16%). Проте жоден з чинників ризику розвитку структурно-функціональних змін КТ не є ізольованим: всі вони діють в комплексі між собою, нашаровуються на чинники спадкові і соціальні.

Методом математичного моделювання отримана графічна класифікаційна схема для діагностики структурно – функціональних змін КТ при гіпофункції яєчників. Важливими чинниками є вік, вага і зріст пацієнта, але визначає класифікацію початковий St.index. Істотним чинником є наявність, наприклад, УРГ (при гіпофункції яєчників), які супроводжуються прискореною резорбцією КТ і є передвісниками ризику формування структурно–функціональних змін КТ. Розроблена математична модель прогнозування втрати КТ, під впливом несприятливих чинників, у жінок різного віку, які мають однакову початкову МЩКТ (рис.4). Математична модель, що дозволяє прогнозувати вірогідність розвитку метаболічних змін КТ шляхом кількісної оцінки чинників, що сприяють зниженню МЩКТ. Це дозволило виділити чотири категорії пацієнток, що відрізняються різним ступенем ризику розвитку метаболічних змін КТ, та надало можливість диференційованого підходу в профілактиці і лікуванні.

Гормонотерапія при СПВЯ і в клімактерії призначається в мінімально-оптимальних дозах для профілактики, лікування системних метаболічних порушень і корекції симптомів клімактеричного синдрому [Татарчук Т.Ф., Регеда С.І., 2002; Зелінський О.О. і співавт., 2003; Вихляєва Е.М., 2000; Сметник В.П., 2006; Genazzani A.R., 2001].

**МЩКТ (мг/мл)**

**125**

**127**

**129**

**131**

**133**

**135**

**137**

**139**

**141**

**143**

**145**

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

**8**

**9**

**10**

**11**

**12**

**31-40 років**

**41-50 років**

**51-60 років**

Рис. 4. Динаміка зниження середньогрупових показників МЩКТ поперекових хребців - залежність змін від віку і стажу роботи (основна група).

Найбільш виражений вплив ЗГТ робила на секрецію ГГ і статевих гормонів, що виявляється в зниженні рівня ФСГ і підвищенні Е, що відповідало рівню гормонів жінок репродуктивного віку в ранній стадії проліферації менструального циклу і свідчило про прихильність пацієнток до лікування. При моніторингу на фоні лікування показники Е достовірно (р<0,05) перевищували початкові значення. Динамічне спостереження протягом 2-х років за станом органів малого тазу за допомогою ультразвукового методу не виявило статистично значущих змін структури і розмірів матки і яєчників на фоні ЗГТ, порівняно з початковими даними, не було виявлене негативного впливу на ендометрій і молочні залози. Аналіз ефективності використаних в роботі препаратів ЗГТ (рис.6) і способів їх введення (перорального і трансдермального введення Е) при лікуванні метаболічних розладів достовірних відмінностей не виявив. Результати, які отримані при застосуванні комбінованої терапії Є-геля і дидрогестерону співставимі з позитивним впливом монотерапії Є-геля на обмін глюкози, ІР і розподіл жирової тканини у жінок в ПМ. Комбінація трансдермального Є- гелю і ЛНГ-ВМС є ефективною терапією естрогендефіциту і альтернативним режимом ЗГТ. Дослідження динаміки БМ КР на фоні проведеної ЗГТ показали, що всі використані препарати сприяли достовірному (р < 0,01) зниженню СТх вже до 3 місяця після початку лікування. Вміст ПРЛ в крові у жінок, що отримували тривалу ЗГТ, знаходився в межах нормальних значень. У пацієнток при гіпоестрогенемії отримані однакові закономірності в наборі кісткової маси у жінок з початково нормальною МЩКТ, з остеопенією і ОП (рис.7). Єфективність ЗГТ в збільшенні МЩКТ вище у жінок з мінімальними термінами естрогендефіцитного стану (г=-0,63, р < 0,001).

 

Рис. 5. Динаміка St. index. в залежності від стажу роботи.

Рис. 6. Показники липідного спектру крові у пацієнток перименопаузального периоду на фоні застосування ЗГТ.

Удослідженні застосування ЗГТ у жінок з аменореєю і помірним зниженням МЩКТ підтвердило її виражений профілактичний антирезорбтивний ефект на кісткову тканину. Зниження маркера кісткової резорбції СТх на фоні антирезорбтивної терапії тільки натуральними статевими стероїдами на 33,8% і у поєднанні з бісфосфонатом (алендронатова кислота) на 41,3% відбувається вже до 3-го місяця лікування, що демонструє ранній антирезорбтивний ефект ЗГТ і в її поєднанні з бісфосфонатом, через диференційовану дію на процеси кісткового ремоделювання (рис.8). Отримані результати збігаються з даними Palomba S., Orio F. et al. (2002), Evio S., Tiitinen A. еt al. (2003).

Ефективність лікування каберголіном при ГПРЛ залежала від рівня вмісту ГГ. Добрий ефект, в плані відновлення функції яєчників, зниження резорбції КТ,



Рис. 7. Набор кісткової маси на фоне ЗГТ у жінок з початково нормальною МЩКТ, з остеопенією і остеопорозом.



Рис. 8. Зниження маркера кісткової резорбції СТх на фоні антирезорбтивної терапії у жінок с аменореєю.

отриманий у жінок з низьким рівнем ГГ. Відсутність менструацій при досягненні нормального рівня ПРЛ і наявність підвищених ГГ була свідченням для додаткового призначення препарату ЗГТ (17b-естрадіол + дідрогестерон). Комплексна терапія забезпечила позитивний вплив на метаболізм КТ (рис. 9). У групі жінок, котрі отримували лікування тиболоном, у результаті дослідження встановлено, що через 3 місяця лікування відбувалось достовірне зменшення індексу Купермана. На фоні терапії тиболоном вже через 3 місяці від початку лікування було зниження Стх на 32 %. Отримані дані через 12, 24 місяців наочно демонструють статистично значущий приріст МЩКТ при остеопенії–St. Index. виріс на 5,6 %, 6,2 % (р<0,01) відповідно. При вивченні залежності початкового рівня маркера резорбції і динаміки МЩКТ на фоні лікування виявлена зворотна корелятивна залежність між СТх і ступенем приросту МЩКТ на фоні лікування (r = - 0,48; р < 0,001).

Рис. 9. Стан кісткового ремоделювання (СТх) и МЩКТ при третьому й четвертому типах секреції ГГ та ГПРЛ на фоні різних типів антирезорбтивної терапії.

Отриманий добрий ефект при терапії кальцитоніном структурно- функціональних змін КТ. При ОП і УГР застосовували комбіновану терапію кальцитоніном і місцеву ЗГТ (естріол) з застосуванням внутришньопіхвове введення пробиотику симбітер-2. Визначення маркерів кісткової резорбції через 3 місяці від початку лікування показало достовірне зниження СТх на 31,5%. Через 6 місяців лікування біль повністю припинився у 33% пацієнток, 30 % жінок відзначали незначні періодичні болі в області спини. У 47 % пацієнток зникла загальна слабкість, у 50% – явища астено-невротичного синдрому. Stіff. іnd. виріс через 12 місяців на 4,6% (р<0,05), через 24 місяці - 6,1% (р<0,01). За період лікування ні в одному випадку не відмічено нових переломів кісток. Клінічні симптоми атрофічного вагініту булі відсутні. Кольпоскопічна картина оцінена як нормальна, рівень рН знизився и сладав 4,4 ± 0,2. Амінотест був негативним в усіх випадках. Показники ІВЗ підвищились і складали 4,80±0,03 балів. Комбінована терапія е єфективної терапией вибору лікування жінок з ОП и УГР за наявності протипоказань до системної ЗГТ.

 Згідно точці зору A.Vermeulen, 1993; Марченко Л.А. и соавт., 2004; Сметник В.П., 2006, хронічний стрес відноситься до ведучих ушкоджувальних чинників, що впливають на ендокринні залози, а індивідуальне сприйняття підвищених фізичних і психічних навантажень може змінювати регуляторну функцію імунної системи і через підвищення рівня кортикостероїдних гормонів впливати на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему. У нашому дослідженні вже в першій місяц роботи молодих жінок під впливом негативних чинників відбуваеться активація симпато-адреналової і гіпофізарно-надниркової систем, хаpактеpної для періоду термінової адаптації, а вже в перші роки роботи формується дисфункція ГГЯ системи, для якої характерні різні взаємини ГГЯ. Цьому сприяє і недостатня повноцінність ГГЯ системи у ряду жінок молодого віку, оскільки неповністю сформований організм жінки в даний віковий період не володіє потрібним рівнем функціональної толерантності до дії негативних чинників зовнішнього середовища, що зумовлює його велику уразливість. Отримані дані узгоджуються з дослідженнями Бескровной Н.И., Хрусталёвой Г.Ф., Свечниковой Ф.А., 1997; Сметник В.П., Туміловіч Л.Г., 2003. Адаптація організму до дії різних екстремальних чинників пов'язана з перебудовою діяльності його регуляторних систем . Тривала дія комплексу негативних чинників на організм і специфічні функції жінки призводить до зниження адаптаційних можливостей окремих біологічних систем [Пшенникова М.Г., 2000, Чураков А.Н. и соавт., 2001, Баевский Р. М. и соавт., 2003., Пышнов Г.Ю., 2003]. Дані клінико- гормонального обстеження у 56% жінок репродуктивного віку виявили гіпофункцію яєчників, що виявляється ановуляторними менструальними циклами, олігоменореєю, аменореєю. Порушення менструальної функції є одним з яскравих проявів дезадаптації організму в результаті хронічних ушкоджувальних дій чинників техногенного походження, до яких немає еволюційно вироблених механізмів захисту, і визнано одним з критеріїв несприятливого впливу чинників трудового процесу і навколишнього середовища на жіночий організм [Агаджанян Н.А., 1998].

 Виникле порушення менструальної функції пов'язане з дією негативних чинників як на центральну, так і на периферичну ланку ГГЯ системи, що при тривалій ушкоджувальній дії, з урахуванням індивідуального сприйняття підвищених навантажень, є причиною функціональної ГПРЛ, дисфункції ГГЯ системи, ранньої менопаузи, зниження і передчасного виключення функції яєчників з розвитком гіпергонадотропного гіпогонадизму. Результати проведених досліджень показують, що тривалість дії комплексу негативних чинників на організм жінки в репродуктивному віці і зниження надійності адаптаційних можливостей ГГЯ системи ведуть до прискореного розвитку наростаючих в часі інволюційних процесів в репродуктивній і кістковій системах. Виявлена пряма залежність частоти і важкості змін ГЯ системи і структурно-функціонального стану КТ від тривалості дії на організм комплексу негативних виробничих чинників. Після періоду первинних порушень настає період адаптації і потім – стадія виснаження. Остання відмічена у жінок із стажем роботи більше 10 -15 років. Н.І.Бескровная и соавт. (1987) позначили це явище як неспецифічну реакцію адаптації репродуктивної системи на дію шкідливих чинників.

Інволюційна гормональна перебудова приводить до цілої низки метаболічних розладів, що погіршують якість життя жінок, ініціюють порушення обміну речовин і приводить до підвищення ризику розвитку метаболічних захворювань сердцево - судинної системи (атеросклерозу), скелета (ОП) і УГР. При виникненні гіпофункції яєчників під впливом негативних чинників в репродуктивному віці маніфестація метаболічних порушень відбувається в більш ранньому віці, порушення мають прискорений розвиток і виявляються у важчій формі.

Патологічно прискорена втрата КТ у 63% жінок репродуктивного віку виявлена на фоні нормальних абсолютних значень МЩКТ. Проте, за рівних умов дії комплексу негативних чинників зовнішнього середовища на організм, зміни МЩКТ розвиваються не у всіх жінок. У підвищеній чутливості до хронічних ушкоджувальних дій і в резистентності до них грають роль ендогенні чинники ризику розвитку ОП. УГР, які обумовлені гіпофункцією яєчників, є предиктом розвитку порушень кісткового ремоделювання у клімактерії. Ретельний аналіз чинників ризику у кожної жінки є украй важливим для прогнозу виникнення ПМ ОП і ризику переломів, а також своєчасного визначення тактики профілактики або лікування. Встановлено також, що при гіпофункції яєчників і ГПРЛ, структурно – функціональні зміни КТ і ефективність їх лікування залежать від характеру взаємин ГГ. Це важливо в світлі сучасних пріоритетів в медицині, що ставлять на чільне місце профілактику, а не лікування хвороб старіння.

 Отримані дані дозволяють розглядати патогенетичну обгрунтованість і доцільність своєчасного використання ЗГТ як профілактику і лікування вегето-невротичних розладів, УРГ, структурно – функціональних змін КТ, дисліпидемії, ІР, корекції маси тіла, що сприяє профілактиці атеросклерозу. Індивідуалізація ЗГТ дозволяє здійснити вибір конкретного препарату і шляху його введення. Застосування каберголіну, ЗГТ, тиболону, сприяє профілактиці зниження МЩКТ і ризику розвитку структурно-функціональних змін КТ; каберголіну у поєднанні з ЗГТ, кальцитоніну, ЗГТ у поєднанні з бісфосфонатом (алендронатова кислота) - для лікування ОП у жінок з гіпофункцією яєчників. Комбінована терапія кальцитоніном і місцева ЗГТ (естріол) з застосуванням внутришньопіхвове введення пробиотику симбітер-2 є ефективною терапією вибору лікування ОП и УГР, за наявності протипоказань до системної ЗГТ.

**ВИСНОВКИ.**

У дисертаційній роботі вирішено важливу проблему гінекологічної ендокринології щодо розробки нових методів діагностики, профілактики та лікування метаболічних порушень при гіпофункції яєчників у жінок у репродуктивному й клімактерічному періодах життя, на підставі вивчення механізмів та факторів ризику розвитку метаболічних порушень. Використаний системний підхід, що дозволив розглянути метаболічні порушення, які обумовлені гіпофункцією яєчників, у віковому аспекті з позицій взаємозв'язку функціональних систем цілісного організму.

1.Комплекс негативних чинників зовнішньго середовища у ряді випадків набуває екстремального характеру в зв'язку тривалою і повторною ушкоджувальною дією на організм жінки, це викликає дискоординацію роботи ланок регуляції репродуктивної системи і може бути причиною розвитку синдрому ГПРЛ, зміни рівня ГГ і більш раннього настання вікової інволюції репродуктивної системи (гіпофункції яєчників, СПВЯ, ранньої менопаузи (44,7 ± 0,4 років). Зміни в ГГЯ системі відіграють важливу роль у механізмах розвитку метаболічних порушень у жінок в репродуктивному й клімактеричному періодах.

2.Метаболічні розлади в постменопаузі проявляються поєднаним розвитком порушень: у 94,3% жінок, які страждають на ПМОП, встановлена дисліпопротеїнемія. УГР мають місце у 71,7 % жінок з КС і у 84% пацієнток з атерогенною дисліпідемією. УГР поєднуються зі скаргами з боку кісткової системи – у 41% пацієнток, прискорена резорбція КТ виявлена у 77,5% жінок з УГР в клімактерії. УГР обумовлені гіпофункцією яєчників, є предиктором розвитку порушень кісткового ремоделювання. Жінки з клінічними проявами гіпоестрогенії в сечостатевій системі і УГР складають групу високого ризику щодо розвитку ПМОП і його ускладнень.

3.За рівних умов дії комплексу негативних чинників зовнішнього середовища на організм, зміни МЩКТ розвиваються не у всіх жінок. У підвищеній чутливості до хронічних ушкоджувальних дій і в резистентності до них грають роль ендогенні чинники ризику розвитку ОП. МЩКТ достовірно зворотно корелює з кількістю переломів і пологів в анамнезі, з тривалістю годування, з тривалістю менопаузи, з ожирінням, із стажем роботи під впливом негативних виробничих чинників. Ретельний аналіз чинників ризику у кожної жінки є украй важливим для прогнозу виникнення ПМОП і ризику переломів, а також своєчасного визначення тактики профілактики або лікування.

4. Патологічно прискорена втрата КТ у 63% жінок репродуктивного віку виявлена на фоні нормальних абсолютних значень МЩКТ. БМ кісткової резорбції (Стх ) є предиктором втрати кісткової маси, відображає інтенсивність кісткового обміну і дає можливість ранньої оцінки ефективності терапії (через 3 місяці), з метою виявлення пацієнток резистентних до лікування, своєчасно проводити корекцію терапії.

5. При ГПРЛ характер взаємин ГГ визначає стан МЩКТ і інтенсивність кісткового ремоделювання у жінок репродуктивного віку. Врахування патогенетичних особливостей захворювання дозволяє диференційовано підходити до оцінки стану МЩКТ і своєчасно призначати комплексну антирезорбтивну терапію (каберголін + ЗГТ).

6. При метаболічних порушеннях, обумовлених гіпофункцією яєчників, ЗГТ препаратами жіночих статевих стероїдів або тиболоном є "першою лінією" лікувальних дій, ефективним і патогенетично обгрунтованим методом профілактики і лікування. Індивідуалізація ЗГТ, яка заснована на принципах чіткого визначення її завдань і урахування преморбідного фону, дозволяє обгрунтовано здійснити вибір конкретного препарату і шляху його введення і сприяє хорошій прийнятності терапії.

 7. Вміст ПРЛ в крові у жінок, що отримували тривалу (2 роки) ЗГТ різними препаратами жіночих статевих стероїдів, знаходився в межах нормальних значень. Натуральний естроген, що входить до складу препаратів ЗГТ, не викликав ГПРЛ.

 8. Встановлена пряма залежність між ступенем зниження МЩКТ і тривалістю аменореї. Ефективність ЗГТ у збільшенні МЩКТ вище у жінок з мінімальними термінами естрогендефіцитного стану (г=- 0,58, р<0,01). Наслідки дефіциту естрогену посилюються необоротними метаболічними змінами в тканинах, які обмежують ефект ЗГТ, що вказує на необхідність своєчасного профілактичного її початку.

 9. При вираженому зниженні МЩКТ і особливо переломах, використання лише ЗГТ недостатньо для блокади процесів резорбції, необхідно використовувати комбінації препаратів, тобто ЗГТ і бісфосфонатів (алендронатова кіслота) через диференційовану дію на процеси кісткового ремоделювання. Поєднання цих препаратів дозволяє інтегровано впливати на кісткову систему і більш виражено надавати антирезорбтивний ефект. ЗГТ з бісфосфонатом є оптимальним видом корекції вираженого зниження МЩКТ у жінок при аменореях і з переломами при мінімальній травмі в анамнезі.

10.Комбінована терапія кальцитоніном і місцева ЗГТ (естріол) з застосуванням внутришньопіхвове введення пробиотику симбітер-2 є ефективною терапією вибору лікування ОП и УГР, за наявності протипоказань до системної ЗГТ або відмови від неї.

11.Спостереження за жінками з гіпофункцією яєчників у репродуктивному і клімактеричному періодах потребує своєчасного використання методів донозологічної та нозологічної оцінки структурно – функціонального стану кісткової тканини, щорічного моніторингу, своєчасного й тривалого призначення препаратів кальцію та вітаміну Д, каберголіну, ЗГТ, тиболону для профілактики втрати кісткової тканини, каберголіну у поєднанні з ЗГТ, кальцитоніну, ЗГТ у поєднанні з бісфосфонатом для лікування ОП.

 **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

 1. Мінімізація ендогенних чинників ризику ПМ ОП, шляхом повної корекції захворювань, що сприяють зниженню МЩКТ (ГПРЛ, гіпофункції яєчників, захворювання щитовид­ної залози, діабет та ін.).

 2. Виявлення ендогенних чинників ризику ОП і ультразвукову денситометрію необхідно проводити жінкам при влаштуванні на роботу на підприємства зі шкідливими умовами праці. Це дозволить своєчасно призначати відповідну терапію в доклінічній стадії захворювання і тим самим покращити якість КТ, знизити ризик переломів.

 3. Об'єктивно оцінити вплив естрогендефіцитного стану на кісткову тканину і ефективність терапії представляється можливим при поєднаному використанні УЗ денситометрії (дослідження МЩКТ) і визначення БМ кісткового ремоделювання. На підставі визначення БМ ремоделювання можна судити про ефективність лікування вже через 3 місяці, коли денситометрія ще неінформативна.

 4. При нормальній МЩКТ і наявності факторів ризику ОП показано визначення маркера резорбції СТх і при його високих показниках необхідно проводити профілактику структурно - функціональних змін КТ, шляхом призначення антирезорбтивної терапії в доклінічній стадії захворювання. При рівні Стх в межах норми і наявності чинників ризику розвитку остеопорозу жінки підлягають спостереженню зі систематичним визначенням БМ резорбції (з кратністю 1 раз на 6 місяців) і проведенню профілактики структурно - функціональних змін КТ, що включає призначення препаратів кальцію і вітаміну D, дозованого фізичного навантаження, відмовлення від паління і алкоголю (рис.10).

 5. У жінок з гіпофункцією яєчників і ГПРЛ, при проведенні патогенетичної терапії, необхідно враховувати характер взаємин ГГ. Наявність підвищених ГГ є показанням для додаткового призначення препаратів ЗГТ, з метою реалізації антирезорбтивного ефекту (каберголін + 17b-естрадіол і дідрогестерон + СаD3) (рис.11).

 6. ЗГТ і тиболон - "перша лінія" лікувальних дій, спрямованих на забезпечення збереження КТ. Показано раннє призначення ЗГТ при гіпофункції яєчників, після оваріоектомії, при СПВЯ, при передчасній і ранній менопаузі. За наявності про­типоказань до проведення ЗГТ, необхідно проводити альтернативну терапію.

7. Пацієнткам з аменореєю і вираженим зниженням МЩКТ (по Т-крітерію < -2,0 SD), з переломами при мінімальній травмі в анамнезі необхідно призначати поєднану антирезорбтивну терапію (17b-естрадіол і дідрогестерон + алендронат 70 мг 1 раз протягом 2 тижн. + СаD3).

8. При зниженні МЩКТ в ПМ, кальцитонін є ефективним альтернативним засобом терапії (кальцитонін+СаD3).

9.Комбінована терапія кальцитоніном і місцева ЗГТ (естріол) з застосуванням внутришньопіхвове введення пробиотику симбітер-2 є ефективною терапією вибору лікування ОП и УГР, за наявності протипоказань до системної ЗГТ.

 10.Адекватне споживання кальцію і вітаміну Д, починаючи з дитячого віку, забезпечення організму кальцієм в період вагітності, годування грудьми і в менопаузі, активний спосіб життя, регулярні фізичні вправи з помірним навантаженням є ефективним способом профілактики ОП і переломів.

 **СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1.Єрмоленко Т.О. Діагностика, лікування і профілактика структурно- функціональних змін кісткової тканини при гіпофункції яєчників / Єрмоленко Т.О., Ігнатьєв О.М. // Методичні рекомендації МОЗ Украіни ─ Київ, 2007. ─ С. 36. *Внесок дисертанта полягає в проведенні літературного пошуку, виконанні дослідження, аналізі власних даних, впровадженні результатів досліджень у практику охорони здоров’я.*

2. Ермоленко Т.А. Остеопения и остеопороз у моряков / Лобенко А.А., Игнатьев А.М., Ермоленко Т.А. // «Остеопороз: Эпидемиология, клиника, диагностика и лечение» Харьков: «Золотые страницы». ─ 2002. ─ С. 252 - 261. *Внесок дисертанта полягає у виконанні дослідження, Проведення статистичної обробки одержаних результатів, формування висновків.*

3. Ермоленко Т.А. Лечение урогенитальных расстройств у женщин в климактерии / Запорожан В.Н., Ермоленко Т.А. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. ─ 1998. ─ № 1. ─ С. 123-125. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів*

4. Ермоленко Т.А. Некоторые аспекты патогенеза адаптационного остеопороза. / Лобенко А.А., Игнатьев А.М., Ермоленко Т.А. и др. //Вiсник морської медицини. ─ 1998. ─ №1. ─ С.30-32. *Внесок дисертанта* *полягає в аналізі літературних даних, проведенні досліджень, відбору хворих і клінічних досліджень, аналізі результатів у відборі хворих, аналізі отриманих результатів.*

5. Ермоленко Т.А. Состояние минеральной плотности костной ткани и пародонта у женщин в климактерии/Ермоленко Т.А. // Вiсник морської медицини. ─ 1998. ─ № 2. ─ С. 30-32.

6. Ермоленко Т.А. Состояние минеральной плотности костной ткани у женщин репродуктивного возраста с нарушением менструальной функции **/** Ермоленко Т.А. // Вiсник морської медицини. ─ 1998. ─ №1. ─ С. 39-41.

7. Ермоленко Т.О. Особенности развития остеопороза у женщин плавсостава в климактерии / Игнатьєв А.М., Ермоленко Т.А., Бацуля Л.А. // Вiсник морської медицини. ─ 1998. ─ №2. ─ С.32-33. *Внесок дисертанта полягає в аналізі літературних даних, проведенні досліджень, відбору хворих і клінічних досліджень, аналізі результатів*

8. Ермоленко Т.А. Роль гормонов щитовидной железы в развитии климактерических расстройств у женщин / Ермоленко Т.А. // Вiсник морської медицини. ─ 1998. ─ №3. ─ С. 16-17.

9. Ермоленко Т.А. Дистантные регуляторы метаболизма / Игнатьєв А.М., Ермоленко Т.А. // Вiсник морської медицини. ─ 1998. ─ № 3. ─ С. 75-77. *Внесок дисертанта полягає у формуванні напрямку та обгрунтування цілей дослідження. Виконання дослідження. Проведення статистичної обробки одержаних результатів, формування висновків.*

10. Ермоленко Т.А. Состояние минеральной плотности костной ткани у женщин плавсостава в перименопаузе / Игнатьєв А.М., Ермоленко Т.А. // Проблеми Остеології. ─ 1998. ─ Т.1, № 2-3. ─ С. 145. *Внесок дисертанта полягає у формуванні напрямку та обгрунтування цілей дослідження. Виконання дослідження, проведення статистичної обробки одержаних результатів, формування висновків.*

11. Ермоленко Т.А. Опыт применения гормонально-заместительной терапии у женщин в постменопаузе / Запорожан В.Н., Беспоясная В.В., Ермоленко Т.А., Лавриненко А.Л. // Збірник наукових праць. Асоціації акушерів - гінекологів України. ─ 1999. ─ С.277 - 279. *Внесок дисертанта полягає у виконання дослідження.*

12. Ермоленко Т.А. Профилактика постменопаузального остеопороза заместительной гормональной терапией / Запорожан В.Н., Беспоясная В.В., Ермоленко Т.А., Лавриненко А.Л. // Проблеми остеології. ─ 1999. ─ том 2.-№3. ─ С. 116 - 117. *Внесок дисертанта полягає у частковому наборі матеріалу дослідження, виконання дослідження, аналізі отриманих даних.*

13. Ермоленко Т.А. Клиническое течение постменопаузального остеопороза / Ермоленко Т.А. // Вiсник морської медицини. ─ 1999. ─ № 1(5). ─ С. 57-59.

14. Ермоленко Т.А. Состояние костной ткани у больных гипотиреозом. / Игнатьев А.М., Ермоленко Т.А., Таварткиладзе Н.Е., Лобанов Н.В. // Вiсник морської медицини. ─ 1999. ─ №2. ─ С.46-48. *Внесок дисертанта полягає в аналізі літературних даних, проведенні досліджень, відбору хворих і клінічних досліджень, аналізі результатів.*

15. Єрмоленко Т.О. Зміни опорно-рухового апарату у моряків під вплівом негативних факторів рейсового періоду / Лобенко А.О., Ігнатьєв О.М., Єрмоленко Т.О. // Українский медичний часопис. ─ 1999. ─ № 6(14). ─ С.144 - 146. *Внесок дисертанта полягає в відбору хворих і клінічних досліджень, аналізі результатів.*

16. Ермоленко Т.А. Развитие адаптационного остеопороза в зависимости от функционального состояния костной ткани / Лобенко А.А., Игнатьев А.М., Ермоленко Т.А., Верба А.И. // Вісник морської медицини. ─ №1(9) ─ 2000. ─ С. 6 - 7. *Внесок дисертанта полягає в відбору хворих і клінічних досліджень, аналізі результатів.*

 17. Ермоленко Т.А. К вопросу диагностики остеопороза / Игнатьєв А.М., Ермоленко Т.А. // Вісник морської медицини. ─ 2000. ─ №3 - (11). ─ С. 48 – 51. *Внесок дисертанта полягає у виконанні дослідження.*

 18. Єрмоленко Т.О. Профілактика остеопорозу замісною гормональною терапією при лікуванні жінок агоністами ГнРГ. /Єрмоленко Т.О., Беспоясна В.В. //Збірник наукових праць.«Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики». ─ Вип.5 ─ Київ-Луганськ. ─ 2001. ─ С. 141 - 145. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, виконанні дослідження, аналізі отриманих результатів.*

19. Єрмоленко Т.О. Особливості перебігу клімактеричного пері­оду у жінок з гіперпролактинемісю / Єрмоленко Т.О., Лавриненко Г.Л. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. ─ 2001. ─ № 1. ─ С. 123 - 125. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, виконанні дослідження, аналізі отриманих результатів.*

20. Ермоленко Т.А. Комбинированное лечение постменопаузального остеопороза миакальциком и биокальцевитом / Игнатьєв А.М., Ермоленко Т.А., Поливода А.М. // Проблемы остеологии. ─ 2001. ─ Т.4, №1-2. ─ С. 88 - 89. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, виконанні дослідження, аналізі отриманих результатів.*

21. Ермоленко Т.А. Минеральная плотность костной ткани и показатели фосфорно-кальциевого обмена у работниц виброопасных производств / Игнатьєв А.М., Ермоленко Т.А. // Вісник морської медицини. ─ 2001. ─ №3. ─ С. 201 - 204. *Внесок дисертанта полягає у формуванні напрямку та обгрунтування цілей дослідження. Виконання дослідження. Проведення статистичної обробки одержаних результатів, формування висновків.*

22. Ермоленко Т.А. К вопросу патогенеза остеопороза / Игнатьєв О.М., Ермоленко Т.А. // Вісник морської медицини. ─ 2001. ─ №1. ─ С. 26 - 29. *Внесок дисертанта полягає у виконанні дослідження. Проведення статистичної обробки одержаних результатів, формування висновків.*

23. Ермоленко Т.А. Факторы риска развития остеопороза / Игнатьев А. М., Ермоленко Т.А., Ярмула К.А., Косовєров Ю.Е. // Вiсник морської медицини. ─ 2001. ─ № 4(16). ─ С. 29 - 31. *Внесок дисертанта полягає у проведенні досліджень, аналізі первинного матеріалу.*

24. Ермоленко Т.А. Клинический опыт применения препарата Дивина при климактерических расстройствах у женщин в перименопаузе / Ермоленко Т.А., Беспоясная В.В., Лавриненко А.Л. // Репродуктивнеє здоровье женщины. ─ 2002. ─ №1(10). ─ С. 53-55. *Внесок дисертанта полягає у проведенні досліджень, аналізі первинного матеріалу.*

25. Ермоленко Т.А. Содержание пролактина в крови у женщин, получающих ЗГТ / Ермоленко Т.А., Беспоясная В.В., Тумасян К.П., Лавриненко А.Л. // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної имунології та медичної генетики. Збірник наукових праць. Кіїв - Луганськ. ─ 2002. ─ №7. ─ С. 156 - 160. *Внесок дисертанта полягає у проведенні досліджень, аналізі первинного матеріалу, формуванні висновків.*

 26. Єрмоленко Т.О. Комплексне лікування ат­рофічного вагініту у жінок в постменопаузі / Запорожан В.М., Єрмоленко Т.О., Лавриненко Г.Л. // Репродуктивное здоровье жснщины. ─ 2004. ─ №1(17). ─ С. З – 5. *Внесок дисертанта полягає у проведенні літературного пошуку, виконанні досліджень.*

27. Єрмоленко Т.О. Мікробіоценоз піхви у різні вікові періоди життя жінок / Єрмоленко Т.О., Лавриненко Г.Л. // Український медичний альманах. ─ 2004. ─ Т.7, №2. ─ С. 197-201. *Внесок дисертанта полягає у формуванні ідеї дослідження. Формування напрямку та обгрунтування цілей дослідження. Виконання дослідження*

28. Ермоленко Т.А. Прогнозирование структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин, работающих на промышленных предприятиях Юга Украины / Игнатьєв А.М., Ермоленко Т.А. // Український морфологічний альманах. ─ 2005. ─ Т.3, № 4. ─ С. 37 - 40. *Внесок дисертанта полягає у проведенні літературного пошуку, виконанні дослідження.*

29. Єрмоленко Т.О. Стан слизової оболонки та мікробіоценозу піхви у жінок з урогенітальніми розладами в постменопаузі. / Єрмоленко Т.О., Лавриненко Г.Л., Зубаренко К.О., Голубенко М.Ю. // Збірник науковіх праць Асоціації акушерів- гінекологів України, 2005, К. Інтермед, С.565-568. *Внесок дисертанта полягає у виконанні дослідження, підборі тематичних хворих.*

30. Ермоленко Т.А. Сочетание трансдермального эстрадиол-геля с внутриматочной системой, содержащей левоноргестрел − вариант заместительной гормональной терапии / Ермоленко Т.А., Тумасян К.П., Татарова А.М. // Український медичний альманах. ─ 2006. ─ Том 9.- № 1. ─ С. 180 - 181. *Внесок дисертанта полягає у формуванні ідеї дослідження. Формування напрямку та обгрунтування цілей дослідження. Виконання дослідження*

31. Ермоленко Т.А. Влияние заместительной гормональной терапии на массу тела и углеводный обмен у женщин в постменопаузе / Ермоленко Т.А., Татарова А.М., Лавриненко А.Л. // Український морфологічний альманах.-№1. ─ 2006. ─ С. 23 - 25. *Внесок дисертанта полягає у формуванні ідеї дослідження. Формування напрямку та обгрунтування цілей дослідження. Виконання дослідження*

32. Єрмоленко Т.О. Спосіб профілактики й лікування остеопенії та остеопорозу в жінок, що працюють при підвищених вібраційних та статичних навантаженнях / Ігнатьев О.М., Єрмоленко Т.О., Бацуля Л.О. //Проблеми остеології, 2006, Т.9, додаток, С. 48-50. *Внесок дисертанта полягає у проведенні літературного пошуку, підборі тематичних хворих, літературному оформленні роботи..*

33. Ермоленко Т.А. Вопросы диагностики заболеваний опорно-двигательного аппарата / Кузьмін В.Е., Ігнатьев О.М., Ермоленко Т.А., Сидельникова Т.А., Бацуля Л.О. // Украінский морфологічний альманах. ─ 2006. ─ №2. ─ С. 73 - 74. *Внесок дисертанта в удосконаленні методики діагностики остеопорозу та її апробації в практиці охорони здоров’я. Виконання дослідження.*

34. Ермоленко Т.А. Анализ влияния различных факторов на динамику изменения плотности костной тканив ходе лечения патологии опорно-двигательного аппарата с использованием дерева решений **/** Игнатьев А.М., Ермоленко Т.А., Кузьмин В.Е., и др. // Вiсник морської медицини. ─ 2006. ─ №1-2 (32–33). ─ С. 3 - 12. *Внесок дисертанта полягає у проведенні літературного пошуку, підборі тематичних хворих, виконання дослідження*

35. Ермоленко Т.А. Прогнозирование и ранняя диагностика постменопаузального остеопороза / Игнатьев А.М., Ермоленко Т.А., Бацуля Л.А. // Вiсник морської медицини. – 2006. ─ №3. ─ С. 122 - 124. *Внесок дисертанта полягає у формуванні напрямку та обґрунтуванні цілей дослідження*

36. Ермоленко Т.А. Биомаркеры резорбции костной ткани в диагностике структурно- функциональных изменений у женщин репродуктивного возраста / Игнатьев А.М., Ермоленко Т.А., Бацуля Л.О. // Український морфологічний альманах. ─ 2007. ─ №2. ─ С.29-31. *Внесок дисертанта полягає у формуванні напрямку та обґрунтуванні цілей дослідження.*

37. Ермоленко Т.А. Механизм развития остеопороза у женщин репродуктивного возраста / Ермоленко Т.А. // Репродуктивное здоровье женщины. ─ 2007. ─ №2 (31). ─ С. 130 - 133.

38. Ермоленко Т.А. Ранняя диагностика остеопороза у женщин репродуктивного возраста / Ермоленко Т.А. // Репродуктивное здоровье женщины. ─ 2007. ─ №1(30). ─ С. 160 - 163.

39. Ермоленко Т.А. Динамика биохимического маркера костной резорбции на фоне терапии тиболоном у женщин с постменопаузальной остеопенией / Ермоленко Т.А. // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета. ─ 2007. ─ Т. 143, ч.111. ─ С. 67 - 70.

40. Ермоленко Т.А.Влияние неблагоприятных факторов внешней среды на менструальную функцию женщин репродуктивного возраста / Ермоленко Т.А. // Медико - соціальні проблеми сім`і. ─ 2007. ─ Т. 12, №1 - №2. ─ С. 30 - 34.

41. Ермоленко Т.А. Влияние различных типов антирезорбтивной терапии на минеральную плотность кости у пациенток с вторичной аменореей / Сметник В.П., Гависова А.А., Ермоленко Т.А. // Проблемы репродукции. ─ 2008. ─ № 1. ─ С. 61 - 65. *Внесок дисертанта полягає у проведенні літературного пошуку, підборі тематичних хворих, літературному оформленні роботи.*

 42. Декл. пат. на винахід 35072 Україна МПК А 61В 10/02 Спосіб лікування сполучених гіперпластичних процесів матки / Запорожан В.М., Беспоясна В.В., Тумасян К.П., Єрмоленко Т.О., Жижикіна О.А.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед ун-т. - № 99084528; заявл. 09.08.1999; опубл. 15.03.2001, Бюл. № 2. - 3 с. *Внесок дисертанта – участь у розробці нового способу, виконанні дослідження, написання та оформлення патенту.*

43. Декл. пат. на винахід 56934, Україна, МІЖ 7 А61К38/22. Спосіб лікування урогенітальних розладів у жінок в постменопаузальному періоді / Запорожан В.М., Беспоясна В.В.; Ермоленко Т.А., Лавриненко Г.Л.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед ун-т. - № 2202119525; заявл. 29.11.2002; опубл. 15.05.2003, Бюл. № 5. - 3 с. *Внесок дисертанта – участь у розробці нового способу, виконанні дослідження, написання та оформлення патенту.*

44. Декл. пат. на винахід 63195А, Україна, А61К35/74, А61К38/22. Спосіб лікування атрофічного вагініту у жінок в постменопаузальному періоді /Запорожан В.М., Беспоясна В.В., Єрмоленко Т.О., Лавриненко Г.Л.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед ун-т. - № 200302617; заявл. 22.02.2003; опубл. 15.01.2004, Бюл. № 1. - 3 с. *Внесок дисертанта – участь у розробці нового способу, виконанні дослідження, написання та оформлення патенту.*

45. Декл. пат. на корисну модель 17288, Україна, МПК (2006), А61К 33/06 Спосіб профілактики і лікування вібраційної хвороби у жінок, що працюють при підвищених вібраційних та статичних навантаженнях / Ігнатьев О. М., Єрмоленко Т.О.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед ун-т. - № u200603544; заявл. 03.04.2006; опубл. 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006. *Внесок дисертанта – участь у розробці нового способу, виконанні дослідження, проведення аналізу результатів, написання та оформлення патенту*.

46. Декл. пат.на корисну модель 17286, Україна, МПК (2006), А61К 33/06, А61К 33/42. Спосіб лікування остеопорозу / Ігнатьєв О.М., Сідельникова Т.А., Єрмоленко Т. О., Бацуля Л.О.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед ун-т. - № u200603538; заявл. 03.04.2006; опубл. 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006. *Внесок дисертанта – участь у розробці нового способу, виконанні дослідження, проведення аналізу результатів, написання та оформлення патенту*.

47. Декл. пат. на корисну модель 58707 А, Україна, А61В 10/00, 5/16. Спосіб оцінки рівня здоров’я / Ігнатьєв О.М., Єрмоленко Т.А., Ярмула К.А.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед ун-т. - № 2002076250; заявл. 26.07.2002; опубл. 15.08.2003, Бюл. №8. – 4 с. *Внесок дисертанта – участь у розробці нового способу, виконанні дослідження, написання та оформлення патенту.*

48. Декл. пат. на корисну модель 12992, Україна, МПК (2006) А61В10/00. Спосіб визначення ступеня тяжкості патологічного стану опорно-рухового апарату / Ігнатьєв О.М., Кузьмін В.Є., Єрмоленко Т. О. та інш.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед ун-т. - № u2005075775; заявл. 29.07.2005; опубл. 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006. - 4с. *Внесок дисертанта – участь у розробці нового способу, виконанні дослідження, написання та оформлення патенту.*

 49. Пат. 25016 Україна, МПК (2006) А61В 5/00. Спосіб діагностики втрати мінеральної кісткової тканини у жінок репродуктивного віку, що працюють в умовах з підвищеним рівнем негативних чинників / Ігнатьев О.М., Єрмоленко Т. О., Бацуля Л.О.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед ун-т.­ - № u200702159; заявл. 28.02.2007; опубл. 25.07.2007, Бюл. № 11. – 4с. *Внесок дисертанта – участь у розробці нового способу, виконанні дослідження, написання та оформлення патенту.*

50. Пат. 79907 Україна, МПК (2006) А61К 33/06, А61К 31/56. Спосіб профілактики і лікування вібраційної хвороби у жінок / Ігнатьєв О.М., Єрмоленко Т.О.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед ун-т. - № а2006 03543; заявл. 03.04.2006; опубл. 25.07.2007, Бюл. №11. – 4с. *Внесок дисертанта – участь у розробці нового способу, виконанні дослідження, написання та оформлення патенту.*

51. Пат. № 25756 Україна, МПК (2007) А61F 5/26. Пристрій для профілактики і лікування захворювань хребта. / Ігнатьев О. М., Єрмоленко Т.О.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед ун-т. - № u20070215; заявл 28.02.2007; опубл. 27.08.2007, Бюл. №13. – 4с. *Внесок дисертанта – участь у розробці нового способу, виконанні дослідження, написання та оформлення патенту*

 52. Ермоленко Т.А. Математическое прогнозирование развития остеопороза у женщин в менопаузе / Лобенко А.О., Игнатьєв А.М., Ермоленко Т.А. // Здоро­вье женщины и климакс: Междунар. симпозіум: тези. - Флоренция, Италия. ─ 1996. ─ С. 43. *Внесок дисертанта полягає у виконанні дослідження*

53. Ermolenko T.A. Usage of divines medicinal preparation by women in menopausal period / Bespoyasnaya V.V., Nizova N.N., Ermolenko T.A., Parhomenko T.V. // Women’s helth and menopause: 2nd International Symposium: Florence, Italy. ─ 1996. ─ P. 58. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, виконанні дослідження, аналізі отриманих результатів.*

54. Ермоленко Т.А. Изменения метаболизма костной ткани у женщин с гиперпролактинемией / Ермоленко Т.А. //Остеопороз: епiдемiологiя, клiнiка, дiагностика, профiлактика та лiкування:II Українська наук.-практ. конф.: матер. ─ Львiв. ─ 1997. ─ С. 63 - 65.

55. Ermolenko T. Neuro-Horminal interactions in seafarers /Ignatyev A., Lobenko A., Ermolenko T., Domrachev V. // Мaritime health: 4 International Symposium on 1997 : аbstracts. – Oslo.- 1997.- P.28. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, виконанні дослідження, аналізі отриманих результатів.*

56.Ermolenko T.A. Experience with combination of combined treatment of endometrial hyperplasia and hormone replacement therapy in perimenopausal women /Zaporozhan V.N., ErmolenkoT.A., Tumasyan K.P., Borisova S.N. // First Amsterdam menopause symposium of the 1-3 April 1998: аbstract. – Amsterdam.-1998.- P.107. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, виконанні дослідження, аналізі отриманих результатів.*

57. Ermolenko T.A. Osteoporosis development and neuroendocrinal interactions in organism / ErmolenkoT.A., Ignatyev A.M.// Congress Patophysiology: Congress of the III International of Finland, Lahti, 1998: аbstracts.- Finland ─ P. 145 - 146. *Внесок дисертанта полягає у формуванні ідеї та виконання дослідження.*

58. ErmolenkoT.A. The State of Spine in Seafarers. / Lobenko A.A., Ignatyev A.M., Ermolenko T.A., Polivoda A.N. // Мaritime health: 1International Symposium on. London, may 8 to 12, 1999: abstracts.- London.-1999.- Р.-20 *Внесок дисертанта* *полягає у виконанні дослідження.*

59. Ермоленко Т.А. Лечение и профилактика стресс-переломов при при адаптационном остеопорозе у моряков. / Игнатьев А.М., Ермоленко Т.А. // Актуальные проблемы медицинской реабилитации: Межд. науч-практ конф., 1999: материалы. Одесса.─ 1999. ─ С. 51 - 52. *Внесок дисертанта* *полягає у виконанні дослідження.*

60. Єрмоленко Т.О. Проблеми остеопороза у контексті роботи сімейного лікаря. / Ігнатьєв О.М., Єрмоленко Т.О. // Актуальні питання сімейної медицини: 111 Українська науково-практ.конференція з міжнародною участю 19-20 жовтня 2000: ─ матеріали.- Одеса, 2000. ─ С. 93 - 94. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, виконанні дослідження, аналізі отриманих результатів.*

61. Ермоленко Т.А. Лечение урогенитальных расстройств в климактерии / Беспоясная В.В., Ермоленко Т.А., Лавриненко А.Л. //Актуальные вопросы инфектологии в акушерстве й гинекологии: III Международный конгресс украинской секции ЕSIDOS, 2000: тезисы.- Одесса, 2000. ─ С. 51 – 52. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, виконанні дослідження, аналізі отриманих результатів.*

62. Ермоленко Т.А. Состояние минеральной плотности костной ткани у рабочих, подвергшихся воздействию вибрации. / Лобенко А.А., Игнатьев А.М., Ермоленко Т.А. и др. // 111з’їзд ортопедів-травматологів України, 12-14 вересня 2001р.: збірник наукових праць, Донецьк, 2001. ─ С. 377 - 378. *Внесок дисертанта* *полягає у виконанні дослідження.*

63. Ермоленко Т.А. Роль коррекции нарушения кальциевого гомеостаза в реабилитации заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин климактерического периода / Ермоленко Т.А., Игнатьєв А.М. // Медична реабілітація та фізіотерапія хворих з патологією нервової та серцево-судинної систем у санаторно курортних умовах: Регіон. науково-практ.конфер, 2001.: матеріали. Одеса, 2001. ─ С. 96 – 98. *Внесок дисертанта полягає у формуванні ідеї та виконанні дослідження.*

64. Ермоленко Т.А. Комплексное влияние физических упражнений и медикаментозного лечения на процессы ремоделирования костной ткани / Игнатьєв А.М., Ермоленко Т.О., Ярмула К.А., Дидевич Н.В. // Сучасні досягнення валеології та спортивної медицини: V11 Міжнародна науково – практична конференція, 21-23 черв. 2001: матеріалы. Одеса, 2001.- С. 105-106 *Внесок дисертанта – участь у розробці нового способу, виконанні дослідження, написання та оформлення патенту.*

65. Ermolenko T. Preventive measures against postmenopausal osteoporosis with hormone replacement therapy / Ignatyev A., Ermolenko T. //2nd European consensus conference on menopause, Athens – Greece, 2003: Book of abstracts. ─ 2003. ─ V.8, Suppl.1. ─ P. 54. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, виконанні дослідження, аналізі отриманих результатів.*

66. Ermolenko T.A. Im­provement of the quality of life of women in menopause by means of the preventive educational program / Zaporozhan V.N., Bespoyasnaya V.V., Ermolenko T.A., Lavrinenko A.L. // 2nd European consensus conference on menopause, Athens – Greece, 2003.: Book of abstracts. ─ 2003. ─ V.8, Suppl.1. ─ P. 61. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, виконанні дослідження, аналізі отриманих результатів.*

67. Ermolenko T.A. The hormone replacement therapy and level of prolactine / Zaporozhan V.N., Bespoyasnaya V.V., Ermolenko T.A. at ol. // 6th European Congress on Menopause: Maturitas. ─ 2003. ─ V.44, Suppl.2. ─ P.142. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, виконанні дослідження, аналізі отриманих результатів.*

68. Ermolenko T. The structural and functional state of bone tissue in women of the reproductive age under the effect of productional factors / Ermolenko T., Ignatyev A., Batsulya L. // Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis: Fifth European Congress, 2005: Abstract of the on.Roma, Italy. ─ 2005. ─ V.16, Suppl. 3. ─ P. 103. *Внесок дисертанта полягає у формуванні ідеї та виконання дослідження.*

69. Ермоленко Т.А. Влияние факторов производственной среды на состояние минерального обмена / Игнатьєв А.М., Ермоленко Т.А., Бацуля Л.А. // Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики захворювань внутрішніх органів і кістково-м'язової системи у працівників промислових підприємств: Науково-практична конференція, 2006.: матер. ─ Одеса. ─ 2006. ─ С. 18. *Внесок дисертанта* *полягає у проведенні досліджень, аналізі первинного матеріалу.*

70. Ермоленко Т.А. Минеральная плотность костной ткани и физические упражнения / Игнатьєв А.М., Ермоленко Т.А., Бацуля Л.А. // Биофизические стандарты и информационные технологии в медицине: Межд.конф. лист.2006.: материалы.- Одесса. ─ 2006. ─ С. 75 - 76. *Внесок дисертанта* *полягає у частковому проведенні відбору хворих, досліджень та розрахунків, аналізі первинного матеріалу.*

71. Єрмоленко Т.О. Діагностика зниження мінеральної щільності кісткової тканини у жінок репродуктивного віку, що працюють / Ігнатьев О.М., Єрмоленко Т.О., Бацуля Л.О. // Лікування та реабілітація у загальній практиці – сімейній медицині: Українска республіканська наук.-практ. конф. 11-12 травня 2007р: матер. - Одеса, 2007. ─ С. 38 - 40. *Внесок дисертанта полягає у відборі хворих, виконанні дослідження, аналізі отриманих результатів.*

72. Yermolenko Т. Complex therapy of pain syndrome during osteopeny and osteoporosis / Ignatyev A., Yermolenko T., Batsulya L. // Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis: European Congress mart.2007.: Abstract of the on. Porto, Portugal, 2007.- P.535. *Внесок дисертанта полягає у формуванні напрямку та обґрунтуванні цілей дослідження, виконанні дослідження.*

73. Єрмоленко Т.О. Диференційований підхід в діагностиці, лікуванні, та профілактиці дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта та суглобів у осіб різного віку при застосуванні природних і фізичних лікувальних чинників /Ігнатьєв О.М., Єрмоленко Т.О., Мацегора Н.А., Ярмула К.А.,Бацуля Л.О., Ямилова Т.Н. // Інформаційній лист МОЗУ – Київ,- Укрмедпатентінформ № 193.- 2007.- 4с.

**Визначення**

**ПРЛ, ТТГ**

**ГПРЛ ТТГ N**

**ПРЛ N**

**ТТГ↑ГПРЛ**

**Визначення ФСГ, ЛГ**

**Визначення ФСГ, ЛГ**

**Лікування**

**щит. зал.**

**ФСГ↓ ЛГ↓**

**ФСГ↓ ЛГ↑**

**ФСГ**↑ **ЛГ**↑

**ФСГ**↑ **ЛГ↓**

**ФСГ**↑ **ЛГ**↑

**ФСГ↓ ЛГ↓**

**Каберголін**

**Каберголін**

**Каберголін**

 **+ ЗГТ**

**ЗГТ або Тіболон**

**ЗГТ, стим.**

**Гіпофункція яєчників**

**Каберголін**

 **+ ЗГТ**

Рис. 11. Схема диференційованої патогенетично обгрунтованої терапії жінок згіпофункцією яєчників.

 **Алгоритм відбору жінок з метою ранньої діагностики и профілактики остеопороза.**

**Клініко-анамнестичні чинники ризику ОП**

**Відсутність**

**Наявність**

**N**

**Денситометрія**

**Спостереження та профілактика**

**Визначення БМ (СТх) в перименопаузі**

**Визначення БМ (СТх)**

**Зниження МЩКТ**

**Лікування**

**N**

**Підвищений**

**Спостереження**

**Профілактика и визначення БМ(СТх)**

**1 раз в 6міс.**

**Лікування та профілактика ускладнень**

**АНОТАЦІЯ.**

**Єрмоленко Т.О. Прогнозування, діагностика, корекція метаболічних порушень, що обумовлені гіпофункцією яєчників. - Рукопис.**

 Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальнністю 14.01.01- акушерство та гінекологія. - Одеський державний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2008.

Дисертація присвячена вивченню характеру гормональних взаємин і спектру метаболічних порушень у жінок репродуктивного і клімактеричного віку, що працюють в умовах дії несприятливих чинників виробничого середовища і проживають в Південному регіоні України.

 Встановлено, що тривала ушкоджувальна дія негативних чинників на фоні індивідуального сприйняття підвищених навантажень є причиною функціональної ГПРЛ, дисфункції ГГЯ системи, гіпофункції яєчників і ранньої менопаузи.

 Показано, що інволюційна гормональна перебудова ініціює взаємообтяжуючі порушення обміну речовин - ліпідного, вуглеводного, кальцій – фосфорного, кісткового ремоделювання і приводить до підвищення ризику розвитку метаболічних захворювань скелета (остеопорозу) і урогенітальних розладів. Розроблена математична модель, що дозволяє прогнозувати вірогідність розвитку метаболічних змін кісткової тканини шляхом кількісної оцінки чинників ризику зниження МЩКТ, а також визначені клінічні предиктори які сприяють зниженню МЩКТ при гіпофункції яєчників.

Розроблена і апробована диференційована система ведення жінок з метаболічними порушеннями при гіпофункції яєчників. Отримані результати лікування свідчать про патогенетичну обґрунтованість і доцільність використання ЗГТ. Застосування ЗГТ, тиболону, кальцитоніну, фосамаксу, карбеголіну сприяє підвищенню МЩКТ і профілактиці розвитку структурно-функціональних змін кісткової тканини.

*Ключові слова:* фактори ризику, дисфункція ГГЯ системи, гіпофункція яєчників, метаболічни порушення, прогнозування, діагностика, корекція.

**АННОТАЦИЯ.**

**Ермоленко Т.А. Прогнозирование, диагностика, коррекция метаболических нарушений, обусловленных гипофункцией яичников. - Рукопись.**

 Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01- акушерство и гинекология. **-** Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2008.

 Диссертация посвящена изучению характера гормональных взаимоотношений и спектра метаболических нарушений у женщин репродуктивного и климактерического возраста, работающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов производственной среды и проживающих в Южном регионе Украины.

В работе проведено комплексное клиническое обследование, изучен характер гормональных взаимоотношений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и гипофизарно - надпочечниковой систем, исследованны структурно-функциональное состояние КТ, урогенитального тракта, показатели липидного, углеводного, кальций - фосфорного, костного ремоделировання, а также влияние патогенетической терапии на метаболические нарушения, обусловленные гипофункцией яичников. В исследовании использован системный поход, что позволило рассмотреть метаболически нарушения, обусловленные гипофункцией яичников, в возрастном аспекте с позиции взаимозвязи функциональных систем целостного организма. Установлено, что женщины репродуктивного возраста работающие в условиях воздействия негативных факторов производственной среды с клиническими и лабораторными проявлениями гипофункции яичников входят в группу риска возраст - ассоциированой полиморбидности: УГР, остеопороз, атеросклероз.

Выявлено, что длительное повреждающее воздействие негативных факторов производственной среды происходит как на центральное, так и на периферическое звено ГГЯ системы, и на фоне индивидуального восприятия повышенных нагрузок является причиной функциональной ГПРЛ, дисфункции ГГЯ системы, снижения и преждевременного выключения функции яичников и ранней менопаузы. Показано, что при ГПРЛ структурно – функциональные изменения КТ и эффективность их лечения зависят от характера взаимоотношений ГГ. Установлено, что при равных условиях действия комплекса негативных факторов внешней среды на организм, измения минеральной плотности костной ткани развиваються не у всех женщин. В повышенной чувствительности к хроническим воздействиям и в резистентности к ним играет роль наличие эндогенных факторов риска развития ОП.

Определена роль патогенетической взаимосвязи метаболических расстройств при гипофункции яичников. Показано, что инволюционная гормональная перестройка инициирует взаимоотягощающие нарушения обмена веществ - липидного, углеводного, кальций – фосфорного, костного ремоделирования и приводит к повышению риска развития метаболических заболеваний скелета и к урогенитальным расстройствам, ухудшающим качество жизни женщин.

 Разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать вероятность развития метаболических изменений КТ путем количественной оценки факторов риска снижения МПКТ, а также определены клинические предикторы возникновения снижения МПКТ при гипофункции яичников.

 Разработана и апробирована дифференцированная система ведения женщин с метаболическими нарушениями, обусловленными эстрогенной недостаточностью, система, которая включает: алгоритм скринингового обсле­дования, мониторинг, профилактику и выбор тактики лечения.

Учет патогенетических особенностей ГПРЛ позволяет дифференцировано подходить к оценке состояния МПКТ и своевремнно назначать комплексную антирезорбтивную терапію, включающую каберголин, ЗГТ и кальций с витамином D. Полученные результаты лечения свидетельствуют о патогенетической обоснованности и целесообразности использования ЗГТ в качестве лечения вегето-невротических расстройств и как возможность коррекции дислипидемии, ИР, коррекции массы тела. Индивидуализация ЗГТ позволяет осуществить выбор конкретного препарата и пути его введения. Установлено, что ЗГТ с бисфосфонатом является оптимальным видом коррекции ОП у женщин при аменореях. Комбинированная терапия кальцитонином и местная ЗГТ, с использованием внутривлагалищного пробиотика - эффективная альтернативная терапия вибора лечения женщин с ОП и УГР. Применение ЗГТ, тиболона, кальцитонина, бисфосфонатов, каберголина способствует повышению МПКТ и профилактике развития структурно-функциональных изменений КТ.

*Ключевые слова:*факторы риска, дисфункция ГГЯ системы, гипофункция яичников, метаболические нарушения, прогнозирование, диагностика, терапия.

**АNNOTATION**

**Yermolenko T.A. The prognosis, the diagnostics, the correction of metabolic dysfunctions, caused by the hypofunction of ovaries. -** Manuscript.

The thesis is for the receiving of the doctor degree in medicine in specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – Odessa State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2008.

 The thesis is dedicated to the investigation of the nature of the hormonal changes and the variety of metabolic dysfunctions faced by women of reproductive and climacteric ages who live in the Southern region of Ukraine and work under the influence of negative factors of the working environment.

 It has been found that long harmful influence of these negative factors supplemented by individual perception of overloads is the source of the hypofunction of ovaries.

 It has been showed that involutionary hormonal reconstruction initiates interdependent disorders of the lipid, carbohydrate, calcium-phosphoric metabolisms and bone remodeling, which increases the risk of the development of metabolic diseases of skeleton and urogenital disorders.

 The differentiated system for watching women with hypofunction of ovaries has been developed and applied.

 The received results show the pathologenetic validity and appropriateness of using the hormone replacement therapy. The applying of hormone replacement therapy, tibolone, calcitonin, bisphosphonates, cabergoline helps to prevent and treat the decreasing of bone mineral density.

*Key words*: the risk factors, the dysfunction of hypothalamo-hypophyseal-ovariansystem, hypofunction of ovaries, metabolic disorders, prognosis, diagnostics, therapy.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>