

Патофизиологические изменения в организме женщины в результате хирургической менопаузы

Вопросы отдаленных последствий хирургической менопаузы остаются малоизученными и актуальными, так как в отдаленные сроки после оперативного вмешательства в большинстве случаев у женщин развивается своеобразный патологический симптомокомплекс, приводящий к существенному снижению качества их жизни.

Анализ литературных данных позволил установить, что в проблеме физиологической и социальной адаптации женщин при хирургической менопаузе, а также в вопросах формирования ранних и отдаленных нарушений при синдроме постовариоэктомии остается ряд нерешенных задач, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении с целью разработки патогенетически обоснованного подхода к коррекции системных нарушений с учетом возраста и объема оперативного вмешательства, что будет направлено на достижение поставленной цели – улучшения качества жизни женщин при возникновении у них менопаузы вследствие хирургического вмешательства.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что, несмотря на успехи консервативных методов лечения, в том числе и гормональной терапии, основным методом лечения миомы матки является гистерэктомия. Этот вид оперативного вмешательства составляет от 34% до 38% среди всех гинекологических операций [1,16,25,38]. Если тактика хирурга при оперативном лечении женщины до 40-45 летнего возраста, как правило, органосохраняющая и направлена на максимально бережное отношение к репродуктивным органам, то после 45 лет с целью профилактики рака яичников часто необоснованно удаляются придатки матки [18,24].

Исследованиями В.П. Сметник и В.И. Кулакова (2001), В.И. Дуда (2005) [21,41] установлено, что доброкачественные опухоли яичников после надвлагалищной ампутации матки возникают у 0,33% больных, а после экстирпации матки – у 2,25% женщин. Причем лишь в 0,2% случаев после экстирпации был выявлен рак яичников [5,6]. Оперативное удаление яичников приводит к резкому падению уровня половых гормонов в крови, что влечет за собой характерные патологические изменения во всех основных системах женского организма, снижая его адаптационные возможности [15].

В.И. Кулаков с соавт. (2001) доказали, что ГЭ приводит к нарушению сложных нейроэндокринных взаимоотношений в системе «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников – щитовидная железа», влияя на иннервацию, лимфатическую систему тазового дна и иммунологическую реактивность организма [41].

Данные исследований В.Е. Балан (1998) показали, что от 15% до 60% пациенток после удаления матки указывали на ожирение, стрессовое недержание мочи, сухость влагалища, что коррелировало с гормональными нарушениями. В последние годы появились работы, свидетельствующие об увеличении риска сердечной недостаточности с поражением коронарных артерий у женщин, перенесших гистерэктомию в сочетании с овариоэктомией, однако они в основном носят описательный характер, что указывает на необходимость изучения особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы у таких больных [4,5].

Таким образом, вопросы отдаленных последствий хирургической менопаузы остаются малоизученными и актуальными, так как в отдаленные сроки после оперативного вмешательства в большинстве случаев у женщин развивается своеобразный патологический симптомокомплекс, приводящий к существенному снижению качества их жизни [2,36].

Согласно исследованиям В.Н. Серова, В.Н. Прилепской, Т.Я. Пшеничниковой (1995), миома матки является местом локальной гиперэстрогемии, поэтому одномоментное удаление матки приводит к резкому изменению гормонального баланса, в особенности, если гистерэктомия сочетается с овариоэктомией [43].

В исследованиях Е.М. Вихляевой (1998) показано, что в постменопаузе концентрация гонадотропинов в периферическом кровотоке возрастает и продолжается несколько лет, причем концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) повышается в 6-8 раз, а лютеинизирующего гормона (ЛГ) – в 4-4,5 раза по сравнению с периодами пре- и постменопаузы. Эти изменения способствуют вегетососудистым, психоэмоциональным и обменно-эндокринным нарушениям, которые нередко приводят к потере трудоспособности и психосоциальным расстройствам в семейной, профессиональной, интеллектуальной сферах деятельности [42].

Работы, посвященные проблеме изменения уровня гормонов в организме женщины как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после оперативного вмешательства, немногочисленны. Спектр исследованных гормонов далеко не полный, а полученные результаты часто противоре-

чивы. Первые сведения о падении уровня половых стероидов были опубликованы в 1997 году L. Dennerstein, который обнаружил их снижение уже в первые 48 часов после гистерэктомии. Позже Filiberti с соавт. (1999) на основе изучения эстрогенов и прегнадиола в моче сделали вывод, что яичниковая функция после ГЭ остается неизменной до предполагаемого возраста менопаузы у 80-85% женщин [41]. В то же время В.И. Дуда (2005) через 5 лет после операции обнаружил стойкое повышение ФСГ и характерное для менопаузального периода снижение эстрадиола (E_2) у 28% пациенток 30-35 – летнего возраста, перенесших гистерэктомию, и выявил вазомоторные симптомы у большинства пациенток после гистерэктомий в возрасте до 40 лет [20,21,22].

Многочисленные исследования как отечественных, так и зарубежных авторов подтвердили мнение о дефиците эстрогенов при синдроме постовариоэктомии [39,52,53]. Исследованиями Быстрова М.М. (2001) установлено некоторое повышение ФСГ, ЛГ при снижении индекса ФСГ/ЛГ, E_2 и Р у женщин после удаления матки. В то же время было выявлено некоторое повышение содержания прогестерона в крови пациенток через год после гистерэктомии. Нет единства во мнении исследователей о характере изменения содержания и других тропных гормонов гипофиза после хирургической менопаузы. По мнению одних авторов, в постменопаузе уровень пролактина и тиреотропного гормона в крови несколько снижен в сравнении с фертильным возрастом, причем по мере увеличения длительности менопаузы уровень этих гормонов вначале повышается, а в дальнейшем снижается [8,12,30,44] свидетельствуют о том, что у женщин при физиологическом течении климактерического периода не обнаружено достоверных различий в содержании пролактина и тиреотропного гормона в сравнении с группой женщин активного репродуктивного возраста, причем по мере увеличения длительности постменопаузального периода уровень пролактина и тиреотропного гормона достоверно не изменяется. В то же время В.П. Сметник с соавт. (2001) обнаружили, что при патологическом течении синдрома постовариоэктомии увеличивается концентрация тиреотропного гормона в плазме крови, а при неосложненном его течении содержание в крови тиреотропного гормона достоверно ниже, в сравнении с аналогичным показателем у женщин репродуктивного возраста [41].

R. Jaffe в 1989 году отмечал: «На удивление нам мало известно к настоящему времени об эндокринологии менопаузы». По отношению к хирургической менопаузе, по-видимому, эти слова не утратили актуальности и по сегодняшний день [42].

Важным аспектом в развитии изменений в нервной и эндокринной системах является установление роли иммунных механизмов в процес-

сах формирования патологического течения синдрома постовариоэктомии. Связь между нервной и иммунной системами опосредуется гормонами и нейромедиаторами, которые достигают лимфоидных органов и клеток через кровь или по прямым связям с вегетативной нервной системой [9,46]. Нейроэндокринноиммунные взаимодействия осуществляются посредством циркуляции гуморальных факторов эпифизарно-гипоталамо-гипофизарной системы, или непосредственно нейропептидами и гормонами, либо опосредованно через действие компонентов этой системы на секрецию гормонов периферических эндокринных желез, которые также обладают иммуномодулирующей активностью [9,34,39].

Установлено, что снижение эндокринной активности тимуса является ведущим фактором в дисфункциях иммунной системы, поскольку заместительная гормональная терапия способна восстанавливать различные иммунные нарушения [42,49].

В своих исследованиях М.Т.Романцев с соавт. (1998) обнаружили выраженные изменения функциональной активности Т-лимфоцитов у женщин в менопаузе. В то время, как общее количество Т-клеток в периферической крови заметно не изменялось, наблюдались четкие различия в относительном количестве подтипов Т-клеток [29]. Увеличение количества незрелых лимфоцитов Т-предшественников наряду с повышением процента частично активированных Т-лимфоцитов и цитотоксических супрессорных Т-клеток было выявлено у женщин, перенесших овариоэктомию, что, по-видимому, свидетельствует о функциональных дефектах клеточно-опосредованного иммунитета [40].

В работах Е.М. Вихляевой (1998) указано на снижение способности к пролиферации Т-клеток у пожилых людей вне зависимости от стимуляции (антигенами, митоантигенами), причем дефект касается не только снижения числа клеток, отвечающих за стимуляцию, но и преждевременного истощения мощности клона клеток, отвечающих за этот процесс [43]. Кроме того, отмечено, что подавляется ответ на многие интерлейкины, которые физиологически опосредуют модуляцию пролиферативной реакции. Причем, этот феномен был зарегистрирован не только в отношении Т-клеток, но и для НК-клеток, которые в пожилом возрасте менее чувствительны к действию интерлейкина-2 или интерферона. В отношении вспомогательных клеток (фагоцитов, макрофагов) доказано, что их количество и функция не изменяются с возрастом, а при определенных обстоятельствах их активность несколько усиливается [15,16].

Галактионов В.Г. (2000) в своих исследованиях указывает на взаимосвязь между нейроэндокринной и иммунной системами организма, которая имеет место в течение всей жизни, особое значение приобретая в процессе старения [15]. По-видимому, нейроэндокринная система

не только модулирует иммунную систему, но и является мишенью для сигналов, генерируемых в иммунной системе. Примерами подобных взаимодействий являются изменения нейроэндокринного баланса, которые могут быть индуцированы удалением соответствующих лимфоидных органов или нарушением функций иммунной системы в результате реагирования на иммуногенные дозы антигена. Кроме того, отмечено, что зрелые лимфоидные клетки, стимулируемые антигеном, способны активировать гуморальные факторы, сходные с классическими гормонами и нейромедиаторами [16,40].

Вышеизложенные данные убеждают в необходимости изучения особенностей функционирования иммунной и эндокринной систем у женщин различных возрастных групп в зависимости от степени выраженности у них синдрома постовариоэктомии.

Клинически синдром постовариоэктомии у женщин репродуктивного и перименопаузально-го возраста характеризуется полиморфизмом с типичными проявлениями климактерического синдрома: потливость, приливы, бессонница, головная боль, подъемы артериального давления, тревожность, депрессивное настроение. По мнению большинства исследователей, при таком состоянии ведущими являются вегетососудистые и психические нарушения [16,34].

В этиопатогенезе развития синдрома постовариоэктомии отсутствует единая точка зрения. Ряд исследователей считают, что пусковым фактором развития проявлений синдрома постовариоэктомии является дефицит эстрогенов [3,19,26,45]. По мнению М.Е. Вихляевой (1998), гипоталамус не только связан с эндокринными функциями организма, но в нем сосредоточены различные центры, регулирующие вегетативнососудистые реакции организма, что является причиной появления у женщин с синдромом постовариоэктомии различной вегетососудистой симптоматики [12,13].

Особое значение в патогенезе синдрома постовариоэктомии придается возрастному изменению гипоталамических структур центральной нервной системы. Так, по данным В.Д. Менделевич (2001), показателями возрастных функциональных изменений в состоянии высших нервных центров, наряду с вазомоторными симпато-тоническими проявлениями, могут быть и другие признаки: повышенное содержание гонадотропных гормонов, увеличение артериального давления, нарастание массы тела, холестеринемия, которые характерны для женщин позднего репродуктивного возраста [34].

Некоторые авторы указывают на роль личностных особенностей женщины в развитии менопаузальных проблем [33, 46,47,48,], в том числе и психовегетативной симптоматики, которая часто развивается в этот период жизни. В контроле над психоэмоциональным статусом имеет значение не только самооценка женщины,

её образовательный уровень, статус занятости, но и семейное положение, и количество детей [47,48]. Также есть точка зрения, что вазомоторные симптомы (приливы, потливость, головные боли, прибавлением массы тела) являются гормонзависимыми и, по мнению В.П. Сметник (2001), не зависят от личностных качеств женщины [41]. На роль эндокринных, психосоциальных факторов, лежащих в основе вегетативных нарушений в климактерическом периоде, указывают работы В.Д. Менделевич (2001) [34].

В исследованиях отечественных и зарубежных авторов отражена проблема клинкопсихопатологической оценки аффективных расстройств, развивающихся в 100% случаев после овариоэктомии и почти в 70% случаев после гистерэктомии [46, 47]. По данным Н.А. Тювиной депрессия развивается у женщин в первые 3-6 месяцев после операции [48].

Многие авторы указывают, что гистерэктомию отрицательно влияет на сексуальную функцию. При этом тотальная гистерэктомия вызывает более выраженные анатомические изменения, чем субтотальная, так как нарушается нормальная форма влагалищной культи, образуется рубцовая ткань, которая может повреждать маточно-влагалищное нервное сплетение [50,51].

В своих наблюдениях Е.В. Вихляева с соавт. (1998) пришли к выводу, что почти у 40% пациенток после гистерэктомии ухудшаются сексуальные отношения с мужем, проявляясь в снижении либидо, отсутствии удовлетворения, снижении числа оргазмов [42].

И.В. Кулаков, В.П. Сметник (2001) считают, что ввиду дефицита эстрогенов снижается неспецифическая резистентность влагалищного эпителия, в результате чего нижние отделы уrogenитального тракта становятся уязвимыми для колонизации патогенной микрофлорой и развития воспалительных процессов [41].

Таким образом, гормональная перестройка организма в результате искусственной менопаузы приводит к психологическим, урогенитальным и сексуальным расстройствам. При этом в патогенезе этих нарушений ведущая роль отводится аутоиммунным процессам в условиях эстрогенного дефицита, что и предполагает проведение наших дальнейших исследований.

Дефицит эстрогенов приводит к возникновению отдаленных обменных нарушений, к которым относятся заболевания сердечно-сосудистой системы и остеопороз [37].

Остро возникшее эстрогендефицитное состояние в результате хирургического вмешательства на половых органах ведет к развитию обменно-эндокринных расстройств, среди которых ведущими являются нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС). У пациенток, перенесших овариоэктомию, часто развивается климактерическая кардиомиодистрофия, для которой характерны не только функциональные нарушения в сердечно-

сосудистой системе, но и электрофизиологические и кардиогемодинамические изменения [26,27,36,38].

Е.М. Вихляева (1998) в своих исследованиях установила, что хирургическая менопауза, наступившая в более молодом возрасте, в большей степени оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему [43]. Исследования сосудистой резистентности маточных и сонных артерий с использованием эффекта Допплера, показали, что снижение эндогенного эстрадиола ведет к увеличению резистентности кровотока [37,38,48]. Причем пульсационный индекс и индекс резистентности у женщин в перименопаузе ниже, чем у женщин, находящихся в периоде постменопаузы. С помощью этого же метода измерялся кровоток в аорте у молодых женщин, в возрасте от 25 до 42 лет на фоне искусственной менопаузы, где было выявлено значительное снижение скорости кровотока и кардиального индекса. Эти результаты свидетельствуют о корреляционной взаимосвязи дефицита эстрогенов со снижением удельного объема кровотока и ускорением кровотока [13,14].

В.И. Кулаков с соавт. (2001) указывают на недостаточную оценку состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у женщин в климактерическом периоде. Согласно данным В.П. Сметник с соавт. (1998), у женщин в периоде перименопаузы наблюдается выраженное усиление адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов по сравнению с этими показателями у женщин репродуктивного возраста (в 1,5 раза усиливается их адгезивная активность и снижается фибринолитическая активность крови) [41]. А исследования И.Е. Чазовой, В.Б. Мычка (2004) доказали, что наряду с тенденцией к нарастанию числа тромбоцитов достоверно повышается их адгезивно-агрегационная активность, обеспечивающая прилипание тромбоцитов к эндотелию с образованием пристеночных тромбов и развитием пролиферирующей атеросклеротической бляшки. При этом происходит усиление коагуляционного потенциала крови: уменьшается время свертывания крови и время рекальцификации плазмы [37, 50].

В последнее десятилетие экспериментальными исследованиями доказано, что эндотелий сосудов является эстрогензависимым, а адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов во многом зависят от уровня экспрессии соответствующих адгезивных молекул и от содержания тромбоксанов [48, 51].

Таким образом, нарушения реологических свойств крови следует рассматривать как одну из ведущих причин повышения риска сердечно-сосудистой патологии у женщин с синдромом постовариоэктомии. Изменение коагуляционного звена гемостаза с нарушением микроциркуляции приводит к ишемии миокарда, мозга и других органов-мишеней [50].

В литературе последних лет широко обсуждается вопрос о корреляционной связи дефицита эстрогенов с развитием артериальной гипертензии. Так, согласно результатам эпидемиологических исследований, более 50% женщин в постменопаузальном периоде страдают повышением как систолического, так и диастолического артериального давления. Эти данные легли в основу гипотезы, рассматривающей антигипертензивное действие эстрогенов как одну из сторон кардиопротективного эффекта у женщин репродуктивного возраста [36,38,48,50].

Исследования многих авторов свидетельствуют, что угасание функции яичников может играть роль пускового фактора в развитии гипертонической болезни [48,50].

В своей работе В.И. Кулаков и В.П. Сметник (2001) упоминают о том, что повышение активности печеночной липазы, обусловленное инсулинорезистентностью, ведет к усилению катаболизма ХС ЛПВП. Инсулинорезистентность сопровождается повышением содержания ХС ЛПНП и снижением уровня ХС ЛПВП, одновременно наблюдается повышение общего холестерина и триглицеридов, что также увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [41].

Повышенный интерес ученых и практических врачей к проблеме возрастного остеопороза имеет важное медико-социальное значение. Общеизвестно, что физиологическая возрастная атрофия скелета с отрицательным балансом костной ткани начинается в возрасте 35-40 лет, сопровождаясь преобладанием процессов резорбции костной ткани над процессами ее ремоделирования, находясь во взаимосвязи с гормональным статусом, обменом кальция и фосфора [39].

Эпидемиологическими исследованиями, проведенными в России в 1999 году, остеопороз был выявлен у 28%, а остеопения – у 50% обследованных женщин. В то же время исследования, касающиеся частоты переломов, свидетельствуют, что у лиц старше 50 лет частота переломов шейки бедра составляет 69,8-77,1 у женщин и 39,2-45,0 у мужчин на 100 000 населения [39].

Особая роль в развитии остеопороза отводится эстрогенам. Механизмы влияния половых гормонов на процессы костного ремоделирования чрезвычайно сложны и до конца не изучены [39, 41,42]. Установлено, что масса и плотность костной ткани зависят от следующих факторов: физической нагрузки, полноценного питания и содержания половых гормонов. Билатеральная овариоэктомия сопровождается усилением костного метаболизма со сдвигом равновесия в сторону резкого повышения костной резорбции уже в первые месяцы после оперативного вмешательства, что приводит к быстрой потере костной ткани. Наибольшее снижение минеральной плотности костной ткани отмечается в первый год после удаления яичников в поясничном отделе позвоночника. В последующие годы интен-

сивность костной резорбции снижается неравномерно в различных отделах скелета. В.К. Казимирко с соавт. (2004) указывают на выраженные потери костной массы в поясничном отделе позвоночника. В шейке бедра снижение минеральной плотности костной ткани происходит медленнее [39].

Дефицит витамина D, снижение мобильности, недостаточная инсоляция и потребление кальция приводят к ускоренному костному обмену в результате развития вторичного гиперпаратиреоза [25,42].

В.К. Казимирко с соавт. (2004) объясняют влияние эстрогенов на костный метаболизм следующим образом: дефицит эстрогенов приводит к снижению выработки кальцитонина, что оказывает прямое угнетающее влияние на остеокласты; нарушается метаболизм кальция, что проявляется в снижении всасывания кальция в кишечнике и увеличении его концентрации в сыворотке крови, усилении экскреции с мочой; наряду с этим происходит усиление резорбтивного влияния паратгормона на костную ткань посредством снижения его синтеза или снижения чувствительности остеокластов; повышается чувствительность костной ткани к рассасывающему действию метаболитов витамина D-3. Результатом описанных процессов является преобладание процессов резорбции костной ткани над процессами ремоделирования [39]. Как показали исследования М.Е. Вихляевой (1998), в перименопаузе в сыворотке крови умеренно повышается концентрация кальция, фосфора и щелочной фосфатазы, а также экскреция кальция и оксипролина с мочой [35].

Влияние эндогенного прогестерона на костную ткань до настоящего времени изучено недостаточно. В эксперименте показано, что прогестерон оказывает прямой стимулирующий эффект на остеобласты, увеличивая костную массу [31].

Широкий диапазон биологического действия половых гормонов объясняет сложную гамму симптомов, возникающих после хирургического выключения функции яичников [31,33,35].

Согласно исследованиям В.П. Сметник (2001), после овариоэктомии, произведенной в переходном возрасте (45-55 лет), синдром постовариоэктомии развивается у каждой второй женщины, причем обратное развитие наблюдается лишь у 18%, в остальных случаях течение заболевания было тяжелым и продолжительным [41].

С целью лечения патологических проявлений синдрома постовариоэктомии и профилактики его поздних осложнений общепризнанным является назначение заместительной гормональной терапии [31,41,42]. Имеется много видов гормональных препаратов, режимов, доз и способов их применения [31,35,36]. Наряду с этим существует много спорных вопросов. К примеру, натуральные эстрогены, используемые в

препаратах для ЗГТ, не столь активны, как синтетические. Однако они не оказывают столь выраженного влияния на функцию печени, факторы свертывающей системы крови, углеводный обмен, не влияют на уровень пролактина и метаболизируются как эндогенные амины. До настоящего времени дискутируется вопрос относительно гестагенного компонента ЗГТ ввиду его неблагоприятного влияния на липидный обмен. Основное свойство прогестагенов заключается в способности вызывать секреторную трансформацию пролиферирующего под влиянием эстрогенов эндометрия. Кроме того, прогестагены могут обладать анитиэстрогенным, андрогенным, анитиандрогенным, анитигонадотропным, глюкокортикоподобным и АКГТ-стимулирующим действием. Доказано, что некоторые прогестагены, подобно эстрогенам, могут эффективно уменьшать выраженность вазомоторных симптомов [41,42]. А поскольку прогестагены обладают различными свойствами, необходим индивидуальный подход в выборе препарата не только с целью лечения, но и с целью профилактики поздних проявлений синдрома постовариоэктомии [31,42].

Несмотря на положительное влияние ЗГТ, существуют субъективные и объективные факторы, обуславливающие снижение частоты ее использования. По мнению многих авторов, целесообразно назначать препараты, содержащие фитоэстрогены [31].

Общепризнанным является факт положительного влияния фитоэстрогенов на нейровегетативные проявления синдрома постовариоэктомии, в то время как вопрос о влиянии этих препаратов на системный метаболизм остается спорным. Е.М. Вихляева (1995) выдвинула предположение, что фитоэстрогены не влияют на активность остеокластов, не оказывают антирезорбтивного действия подобно другим эстрогенам, но при этом повышают активность остеобластов [11]. Т.К. Агеева, С.П. Агеев (1997) в эксперименте подтвердили, что механизм действия фитоэстрогенов отличается от синтетических эстрогенов усилением активности остеобластов [1].

Данные литературы о влиянии фитоэстрогенов на сердечно-сосудистую систему также разноречивы. Так, М.М. Быстровым (2000) отмечено значительное снижение уровня холестерина у женщин с синдромом постовариоэктомии [8].

Кроме гормонотерапии в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хирургической менопаузе важная роль отводится и другим видам терапии для нормализации функционирования центральной и вегетативной нервной систем [8,31,41]. Наиболее часто для этого используются препараты симпатиколитического, психотропного, адрено- и холинолитического действия, а также нейротропные средства [41,42].

Выраженный лечебный эффект оказывает применение физиотерапевтических методов терапии, в том числе санаторно-курортное лечение [8].

Таким образом, вопрос коррекции синдрома постовариоэктомии сложный и до конца не ясный, требующий поиска новых эффективных методов. Коррекция системных нарушений при хирургической менопаузе должна быть комплексной и патогенетически обоснованной, применяться с учетом глубокого понимания самой природы синдрома постовариоэктомии, на основе знания основных и дополнительных механизмов действия лекарственных препаратов и индивидуальных особенностей организма женщины [40,41,42,53]. Анализ литературных дан-

ных позволил установить, что в проблеме физиологической и социальной адаптации женщины при хирургической менопаузе, а также в вопросах формирования ранних и отдаленных нарушений при синдроме постовариоэктомии, остается ряд нерешенных задач, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении с целью разработки патогенетически обоснованного подхода к коррекции системных нарушений с учетом возраста и объема оперативного вмешательства, что будет направлено на достижение поставленной цели – улучшения качества жизни женщин при возникновении у них менопаузы вследствие хирургического вмешательства.

Литература

1. Агеева Т.К., Агеев С.Л. Современная гомеопатическая пропедевтика. – М., 1997. – 95 с.
2. Алехнович М.В. Статистическое подтверждение взаимосвязи возраста менархе и климактерия // Актуальные вопросы клинической медицины: Материалы науч.-практ.конф., – Гродно, 2000. – С. 27-28.
3. Балабанова В.В. Лечение женщин с психическими нарушениями, обусловленными гипофункцией яичников различного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. – 23 с.
4. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии. – М., 1988.
5. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства у женщин в климактерии: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 40 с.
6. Бенедиктов И.И. Состояние менструальной функции как показатель темпов инволюции женского организма в период климактерия // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1999. – № 1. – С. 96-99.
7. Бутрова С.А. Субутрамин (меридиа) в лечении ожирения: опыт применения в России // Клинич. фармакология и терапия. – 2001. – Т. 10, № 2. – С. 70-75.
8. Быстрова М.М. Заместительная гормонотерапия у женщин с артериальной гипертензией в пере- и постменопаузе: гемодинамические эффекты // Терапевт. арх., – 2001. – Т.73, № 10. – С. 33-38.
9. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. / Под ред. А.М.Вейна. – М.: Мед. информ. агенство, 1998. – 176 с.
10. Вихляева Е.М. Фармакология репродуктивной системы женщины: клиническое применение агонистов и антагонистов половых гормонов в гинекологической практике // *Materia medica*. 1994. – № 4. – С. 5-19.
11. Вихляева Е.М., Уварова Е.В., Ищенко И.Г. Опыт применения даназола у больных с сочетанной патологией эндо – и миометрия // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 1. – С. 41-44.
12. Вихляева Е.М. Опыт применения препарата трисеквенс при климактерическом синдроме // Рос. мед. журн. – 1999. – № 5. – С. 49-50.
13. Вихляева Е.М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной терапии // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 51-56.
14. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Алексеев С.А. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. – Молодечно, 2001. – 265 с.
15. Галактионов В.Г. Иммунология: Учебник. – М.: РНЦ МДК, 2000. – 488 с.
16. Моделирование реакций воспаления в матриксе рыхлой соединительной ткани *in vitro*. Взаимодействие между С-реактивным белком, сывороточным амилоидом Р и фибронектином и их влияние на адгезию и миграцию нейтрофилов человека / Е.В. Галкина, П.Г. Назаров, А.В. Полевщиков, Л.К. Берестов // Иммунология. – 1999. – № 1. – С.41-43.
17. Герасимович Г.И. Климактерический синдром // Здоровоохранение. – 1997. – №1. – С.35-38.
18. Дюкова Г.М. Качество жизни женщины в период климактерия // Лечащий врач. – 2003. – № 1. – С.48-50.
19. Дуда В.И., Бурьяк Д.В. О применении растительных гормональных средств – альтернативе гормонотерапии в перименопаузе // Актуальные вопросы репродуктивного здоровья женщины: Материалы респ. науч. – практ. конф. акушеров-гинекологов и неонатологов. – Минск, 2001. – С.176-178.
20. Дуда В.И., Клыга О.И. Сравнительная оценка различных методов лечения и тактика ведения женщин с патологической трансформацией эндометрия в пременопаузе // Мед. панорама. – 2002. – № 7. – С.15-17.
21. Дуда В.И. Перименопауза. Актуальные вопросы искусственного и естественного вариантов – Минск.: БелМАПО, 2005. – 288 с.
22. Дуда В.И. О предменопаузальном периоде при искусственной менопаузе // VII съезд акушеров – гинекологов и неонатологов Республики Беларусь: Материалы съезда. – Гродно, 2002. – Т.1. – С. 66-69.
23. Дуда И.В. Гормональные аспекты лечения и профилактики патологических проявлений предменопаузального периода // Регуляция рождаемости. Гормональная терапия кли-

- мактерических расстройств: Материалы симпозиума. – Минск, 1996. – С. 22-27.
24. Дуда И.В., Дуда В.И., Клыга О.И. Перименопауза: функциональные особенности эндометрия // *Мед. панорама*. – 2002. – № 7. – С.35-38.
25. Забаровская З.В. Скрытый дефицит тиреоидных гормонов как фактор утяжеляющий течение климактерического периода у женщин // *Геронтология, гериатрия и здравоохранение: Материалы конф.*. – Минск, 1998. – С. 40.
26. Занько С.Н., Косинец А.Н., Супрун Л.Я. Хронические воспалительные заболевания придатков матки. – Витебск, 1998. – 205 с.
27. Зайдиева Я.З. Гормонпрофилактика метаболических нарушений у женщин в перименопаузе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1997. – 36 с.
28. Илюкевич Г.В. Иммунные нарушения у больных с тяжелой интраабдоминальной инфекцией // *Мед. новости*. – 1999. – № 8. – С.79-82.
29. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном / М.Т.Романцев, Ф.И. Еришов, А.Л. Коваленко, С.Ю. Голубев. – СПб: НТФФ «Полисан», 1998.
30. Климактерический синдром / В.П. Сметник, Н.М. Ткаченко, Г.А. Глезер, И.П. Москаленко. – М.: Медицина. 1998. – 285 с.
31. Климактерические расстройства у женщин: (Клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия): Метод, рекомендации / Мин. гос. мед. ин-т. Каф. акушерства и гинекологии; Авт.-сост. О.А. Пересада и др. – 2000. – 44 с.
32. Краснощекова Л.И. Неврологические нарушения при патологическом климаксе у женщин: Автореф. дис. ... д-ра мед наук. – М., 1991. – 46 с.
33. Гормональная реабилитация женщин при выпадении функции яичников: Пособие для врачей. / В.И. Кулаков, Е.В. Уварова, С.В. Юреньева, Г.Р. Байрамова. – М.: «МИК». – 2000.
34. Менделевич В.Д. Психопатология климакса. – Казань: изд-во Казан. Ун-та, 1992. – 167 с.
35. Менопаузальный синдром: (клиника, диагностика, профилактика и заместитель. гормон. терапия) / Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН; Сост. Балан В.Е. и др.; Под ред. В.И. Кулакова, Е.М. Вихляевой. – М., 1996. – 64с.
36. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома в условиях практического здравоохранения: Метод. Рекомендации // Сост. Н. Перова, В. Метельская, М. Мамедов, Р. Оганов. – М., 1999. – 46 с.
37. Особенности течения климактерического периода у женщин с заболеваниями эндокринной системы / Г.А. Мельниченко, Ю.В. Катхурия, Т.К. Чазова и др. // *Журн. акушерства и женских болезней*. – 1998. – Т.47, вып.1. – С. 1-7.
38. Остапенко Е.Н. Уровень гонадотропных, половых гормонов в плазме крови у женщин с ишемической болезнью сердца и вегетативно-дизовариальной миокардиодистрофией // *Современные проблемы внутренней медицины: Тез. докл. пленума Бел. о-ва терапевтов*. – Гомель, 1999. – Ч. 2. – С. 17-18.
39. Остеопороз: Патогенез, клиника, профилактика и лечение / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев и др. – Киев: МОРИОН, 2004. – 160 с.
40. Оценка иммунного статуса человека: Метод. Рекомендации / Сост.: Р.В.Петров, Ю.М.Лопухин, А.Н.Чередеев и др. – М., 1994. – 64 с.
41. Руководство по климактерию. Системные изменения, профилактика и коррекция климактерических расстройств: Руководство для врачей // Под ред. В.П.Сметник, В.И.Кулакова. М: Мед. информ. агентство, 2001. – 685 с.
42. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М.Вихляевой. – М.: Мед. информ. агентство, 1998. – 768с.
43. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. – М.: МИА, 1995. – 440 с.
44. Тювина Н.А. Психические нарушения у женщин в период климактерия: клиника, лечение, прогноз: Автореф. дис. ... д-ра мед наук. – М., 1991. – 43с.
45. Тювина Н.А. Особенности клиники и дифференциальной диагностики психических нарушений у женщин в период климактерия // *Мед. помощь*. – 1999. – № 6. – С. 18-21.
46. Тювина Н.А. Психические нарушения у женщин в период климактерия. – М.: Крон-пресс, 1996. – 224 с.
47. Тювина Н.А., Балабанова В.В. Клиника и принципы терапии психических расстройств у женщин с послеоперационным климактерием // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 1997. – № 2. – С. 19–24.
48. Чичко Р.Ю. Изменения диастолической функции левого желудочка у женщин климактерического периода с инфарктом миокарда // *Современные проблемы внутренней медицины: Тез. докл. пленума Бел. об-ва терапевтов*. – Гомель, 1999. – Ч. 2. – С.117-118.
49. Щеглов Л.М. Психосоматическая модель сексуальных расстройств. – СПб.: МАПО, 1993. – 32с.
50. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2004. – 168с.
51. Effect of estrogen replacement on cardiac function in postmenopausal women with and without flushes / T. Beljic, D. Babic, J. Marincovic, G.M. Prelevic // *Gynecol. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 104 – 112.
52. Efficacy and tolerability of the dienogest-containing oral contraceptive valette, results of a postmarketing surveillance study / H. Zimmermann, H. Dietrich, K.H. Wisser, H. Hoffman // *Drugs Today*. – 1999. – Vol. 35 (Suppl. C). – P. 79 – 87.
53. Mijatovic V., Van der Mooren M.J. Postmenopausal hormone replacement, risk estimators for coronary artery disease and cardiovascular protection (review) // *Gynaecol. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 130 – 144.