

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛЕДСТВИЙ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ МИОМЕ МАТКИ

© Лали Иродионовна Чаава¹, Василий Николаевич Цыган²,
Алексей Никонорович Дрыгин^{2,3}, Мария Александровна Пахомова³

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Алексей Никонорович Дрыгин — доктор медицинских наук, профессор, врач высшей квалификационной категории по клинической лабораторной диагностике. E-mail: 9112286592@mail.ru

Резюме. Представлены данные анализа исследований по изучению проблемы эндокринных и метаболических нарушений в организме женщин, перенесших оперативные вмешательства по поводу миомы матки. Миома матки является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Основными видами оперативных вмешательств в лечении миомы матки являются гистерэктомия, миомэктомия, удаление матки с придатками или без яичников. Дефицит эстрогенов, наблюдающийся после выполнения гистерэктомии, лишает пациентку полноценного протективного действия женских половых гормонов в отношении всех видов обмена веществ и нормального функционирования систем органов. Гипоэстрогения приводит к развитию постгистерэктомического синдрома, проявляющегося преждевременным развитием атеросклероза и болезней кровообращения, остеопорозом, расстройствами психологического статуса, урогенитальными нарушениями. Ключевым звеном патогенеза эндокринно-метаболических расстройств после гистерэктомии является гипоэстрогения. Эндокринные расстройства при этом обнаруживаются практически на всех уровнях регуляторно-исполнительной эндокринной оси. Мало изучена гормональная функция периферических эндокринных желез после перенесенной миомэктомии. В доступной литературе не обнаружено данных по эндокринно-метаболическим нарушениям у пациенток после перенесенной миомэктомии.

Ключевые слова: миома матки, гистерэктомия, миомэктомия, гипоэстрогения, эндокринные нарушения, изменения обмена веществ, постгистерэктомический синдром, метаболический синдром.

PATHOGENETIC CHARACTERISTIC CONSEQUENCES OF SURGICAL INTERVENTIONS IN UTERINE MYOMA

© Lali I. Chaava¹, Vasiliy N. Tsygan², Alexey N. Drygin^{2,3}, Maria A. Pakhomova³

¹ Northwestern state medical University. I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41

² S.M. Kirov Military Medical Academy. 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Alexey N. Drygin — MD, professor, doctor of the highest qualification category in clinical laboratory diagnostics. E-mail: 9112286592@mail.ru

Abstract. This paper presents analysis results of the research on endocrine and metabolic disorders in women who underwent surgery interventions for uterine myomas. Uterine myoma is one of the most common gynecological diseases. Main types of surgical interventions to treat uterine myomas are: hysterectomy, which is an organ-removing operation with various volume of surgical

intervention: supravaginal amputation or extirpation of the uterus. Another type is myomectomy — an organ-preserving operation — when myoma nodes are removed, but the uterus and ovaries are preserved if they have no pathology. Removal of the uterus with appendages or without ovaries results in a decreasing production of estrogens, which play a key role in regulation of metabolism and various functions of the body systems. Estrogen deficiency, occurring after hysterectomy, deprives patients of a comprehensive protective effect of female sex hormones in all types of metabolism and normal functioning of organ systems. Hypoestrogenemia leads to development of a post-hysterectomy syndrome that comes out in early development of atherosclerosis, circulatory diseases, osteoporosis, psychological status disorders and urogenital disorders. Hypoestrogenemia is a key link in the pathogenesis of endocrine and metabolic disorders after hysterectomy. Endocrine disorders can be found at almost all levels of the regulatory and executive axis of the endocrine system. So far, hormonal function of the peripheral endocrine glands after myomectomy has been poorly studied. Currently available publications give no data on endocrine and metabolic disorders in patients after the myomectomy.

Key words: uterine myoma, hysterectomy, myomectomy, hypoestrogenemia, endocrine disorders, metabolic changes, post-hysterectomy syndrome, metabolic syndrome.

Политические, социальные и экономические потрясения конца XX века привели к недопустимо значительному снижению численности населения Российской Федерации. Восстановление политической и экономической независимости и мощи нашей страны невозможно без восстановления и роста ее народонаселения. В этой связи в качестве одной из важнейших государственных задач выдвигается сохранение и укрепление репродуктивного здоровья женщины. Весьма уместной здесь представляется цитата из исторической миниатюры В.С. Пикуля: «У древних славян женщину почитали славным именем «берегиня», когда она заболевает, дом рушится». Следовательно, берегиня хранит всех нас, а мы обязаны беречь свою берегиню» [17].

В настоящем обзоре приведен анализ данных современных литературных источников о механизмах развития эндокринных и метаболических нарушений у пациенток после выполнения оперативных вмешательств по поводу миомы матки.

Одним из самых распространенных гинекологических заболеваний, которое как само по себе, так и в результате лечения, приводит к нарушению, а нередко и утрате репродуктивной функции, является миома матки. Заболеваемость миомой матки очень высока и после достижения женщиной возраста 35 лет достигает 34–45% [24].

Миома матки является доброкачественной опухолью моноклонального происхождения, развивающейся из одной первичной клетки, в результате мутации приобретающей способность к нерегулируемому росту и растет как генетически аномальный клон [22]. Для возник-

новения такого клона важнейшее значение имеют взаимодействия половых стероидов, факторов роста и цитокинов во время менструальных циклов, приводящие к мутациям гладкомышечных клеток (ГМК) миометрия [10].

Установлены факторы риска возникновения миомы матки: генетическая предрасположенность, позднее менархе, обильные менструации, механическая травма миометрия (в результате травматичных родов, выскабливания матки), наличие воспалительных гинекологических заболеваний и экстрагенитальной патологии, избыточный вес в сочетании с низкой физической активностью и высокой частотой психологических стрессов [6].

Принято считать, что основное значение в механизмах развития миомы матки принадлежит изменениям эндокринного статуса организма и гормональной чувствительности тканей, цитогенетическим нарушениям, а также процессам неоангиогенеза в опухоли.

В настоящее время накоплено достаточно много данных, свидетельствующих о ключевом значении эндокринных нарушений в патогенезе миомы матки. В свою очередь, среди эндокринных факторов главное место в развитии опухоли традиционно отводится женским половым гормонам. Доказательствами служат следующие факторы, подтверждающие роль эстрогенов: миома матки не возникает до периода стероидогенеза, развивается в течение репродуктивного возраста, в постменопаузе миома подвергается регрессу [20]. Максимальная пролиферативная активность приходится на лютеиновую фазу и превышает таковую в фолликулярную фазу более чем в 4 раза, при этом прогестерон оказывает индуцирующие дей-

ствие на рост опухоли через торможение апоптоза.

Известно, что эстрогены (через активацию прогестероновых рецепторов) выступают в роли пускового механизма роста миомы и создают, таким образом, основу для усиления активности прогестерона. Стимуляция активности прогестерона приводит к экспрессии генов, действующих через апоптоз и пролиферацию ГМК миометрия. Следующим звеном патогенеза миомы матки является вторичная активация эстрогеновых α -рецепторов. Таким образом, эстрогены и прогестерон действуют синергично, реализуя свое действие через соответствующие рецепторы. Влияние эстрогенов и прогестина на апоптоз и пролиферативную активность ГМК опосредовано цитокинами: эпидермального фактора роста (ЭФР, индуцирующего пролиферативную активность), инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1, потенцирующего активность гонадотропинов и половых стероидов), трансформирующего фактора роста (α -ТФР, стимулирующего пролиферацию ГМК, развитие фибробластов и эндотелия) [25]. Эстрогены активно стимулируют белковый синтез в ГМК миометрия, способствуя их пролиферации и секреции биологически активных веществ и экспрессии рецепторов, воспринимающих эти вещества.

Локальная гипертрофия миометрия ведет к нарушениям микроциркуляции и гипоксии клеток узла миомы, индуцирующим дальнейший рост миоматозного узла, и возникновению порочного круга патогенеза.

Росту миомы способствует нарушение баланса между процессами пролиферации и апоптоза. Дополнительными факторами, способствующими росту миомы матки, являются экспрессия ингибиторов апоптоза — антиапоптотических проонкогенов Bcl-2 и С-тус, с одновременным снижением активности проапоптотического фактора bax.

В доступной литературе имеются сведения, свидетельствующие о значении в патогенезе миомы матки других гормонов. Так, прогестерон способен к подавлению роста миомы, которое осуществляется как непосредственно через собственные рецепторы, так и через угнетение экспрессии рецепторов эстрогенов и блокировку их влияния [16].

Агонисты гонадолиберина посредством влияния на гонадотрофы аденогипофиза, секретирующие фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, существенно снижают уровни эстрогенов, что способствует уменьшению размеров миомы матки.

О вероятном прямом влиянии гонадолиберина на рост миомы свидетельствует обнаружение в миоматозных узлах рецепторов, связывающих данный гормон [5].

В неизмененном миометрии и миоме матки обнаружены РНК-рецепторы соматотропина, что указывает на возможность непосредственного действия соматотропного гормона (СТГ) на миометрий. Женщины, страдающие акромегалией, более других подвержены риску развития миомы матки. Эти обстоятельства позволяют выдвинуть предположение о важной роли СТГ в инициации развития миомы матки.

Частое сочетание миомы матки с дисгормональными заболеваниями молочных желез и нарушением функции щитовидной железы обусловлено участием в патогенезе заболевания гипоталамо-гипофизарной системы. Установлено, что клетки миомы матки секретируют пролактин. Изучение особенностей выделения пролактина при миоме матки позволило установить, что у пациенток старше 40 лет концентрация гормона достоверно превышает норму здоровых женщин, а у больных моложе 40 лет содержание пролактина находится в пределах нормального диапазона [6].

До настоящего времени наиболее широко для лечения миомы матки применялись хирургические методы. В возрасте до 40 лет хирургическому лечению подвергаются около четверти больных миомой матки [6]. При этом пациенткам в подавляющем большинстве случаев (81–92%) выполняется гистерэктомия (ГЭ) в виде надвлагалищной ампутации матки (НАМ) или ее экстирпации (ЭМ) [1]. В обоих случаях экстирпация матки может быть выполнена без удаления придатков, либо с удалением одного или двух придатков. Последнее обстоятельство имеет большое значение для сохранения возможно более высокого уровня эстрогенов.

В структуре выполняемых гинекологических абдоминальных оперативных вмешательств частота ГЭ в различных регионах нашей страны составляет от 25% до 38%, в Великобритании — 25%, в США — 36%, в Швеции — 38%. Средний возраст женщин, которым производится ГЭ, составляет 40,5 лет, то есть, основной контингент пациенток находится в репродуктивном возрасте [6, 9].

Значительно реже, лишь в 8–19% случаев постановки диагноза миомы, проводятся органосохраняющие операции (миомэктомии), хотя данный вид оперативного вмешательства, на первый взгляд, наиболее предпочтителен в отношении сохранения репродуктивной функции

и гипотетически не должен вызывать существенного снижения уровня эстрогенов. Основной причиной редкого применения органосохраняющих операций является онкологическая настороженность хирургов или личное желание пациентки к проведению радикальной операции [1, 2].

В репродуктивном и пременопаузальном возрасте ГЭ влечет за собой множество проблем, включающих: нарушения психологического статуса, различные расстройства обмена веществ (энергетического, жирового углеводного, белкового и минерального), изменения функционирования системы кровообращения, центральной нервной, эндокринной и мочеполовой систем [1, 3, 9, 11]. Перечисленные нарушения в различных их сочетаниях составляют основу клинических проявлений постгистерэктомического синдрома (ПГЭС) или хирургической менопаузы. Эти расстройства проявляются в различной степени, различных сочетаниях и в разные сроки практически у всех пациенток после выполнения ГЭ.

Главной причиной развития ПГЭС является дефицит эстрогенов — гипоестрогения [3, 10, 11]. Значительная роль в формировании ПГЭС отводится также эмоциональным переживаниям пациенток вследствие утраты репродуктивной функции, сексуальных нарушений, осознания собственной «неполноценности» и возможного снижения качества личной и социальной жизни пациентки [9, 11, 13].

Развитие гипоестрогении и ПГЭС возможно как при выполнении операции с удалением обоих придатков, так и при сохранении одного или двух яичников. Причиной эстрогенного дефицита в последнем случае являются с одной стороны особенности кровоснабжения яичников, а с другой — особенности оперативной техники выполнения ГЭ. В ходе операции производится пересечение маточной артерии, имеющей яичниковые ветви. Прекращение кровоснабжения яичников из этих ветвей в той или иной мере приводит к их ишемии. Выраженность ишемии гонад зависит от анатомического варианта их кровоснабжения. При биартериальном варианте кровоснабжение осуществляется примерно в равной степени, как из маточной, так и из яичниковой артерий. При моноартериальных вариантах наблюдается преимущественное питание из ветвей маточной артерии либо из яичниковой артерии. Наличие у пациентки того или иного анатомического варианта кровоснабжения гонад наряду с другими факторами определяет степень ишемизации яичников, выраженность эстрогенно-

го дефицита и ПГЭС. ГЭ приводит к максимальной редукции кровотока яичника при варианте его кровоснабжения с преобладанием ветви маточной артерии [2, 7].

Дефицит эстрогенов, наблюдающийся после выполнения ГЭ, лишает пациентку полноценного протективного действия женских половых гормонов в отношении всех видов обмена веществ и нормального функционирования систем органов.

Экстрагенитальные органы и ткани (центральная нервная система, миокард, эндотелий, костная ткань, печень и др.) содержат эстрогеновые рецепторы, посредством которых эстрогены могут напрямую влиять на обмен веществ. Действие эстрогенов на энергетический, белковый, жировой, углеводный и минеральный обмен имеет большое значение для понимания расстройств метаболизма, наблюдаемых после оперативных вмешательств, при миоме матки.

Дегидрирующая активность эстрогенов реализуется через торможение процессов перекисного окисления мембранных липидов и ингибцию активности микросомальной пероксидазы, что позволяет уменьшать последствия нарушений энергетического метаболизма в клетках [35]. Инактивация свободных радикалов эстрогенами осуществляется при различных видах инициации перекисного окисления. Антиоксидантное действие эстрогены проявляют в концентрациях, близких к физиологическим [37].

Эстрогены повышают уровень гликолитической АТФ, участвующей в энергообеспечении проводящих систем внутренних органов, регуляции параметров потенциалов действия клеток гладкомышечной мускулатуры и обеспечивает работу $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы кальциевого насоса, удаляющего избыток Ca^{2+} из саркоплазмы [15]. Функциональная активность натриевого насоса увеличивается под влиянием эстрадиола посредством усиления калий-связывающей способности Na^+K^+ -АТФазы [31].

Эффекты действия эстрогенов на активный транспорт Ca^{2+} аналогичны первичной компенсаторной реакции митохондрий при ишемии тканей и тканевой гипоксии и осуществляются через увеличение гидрофобности мембран митохондрий, ингибирование процессов окисления НАД-зависимых субстратов и дыхательной цепи митохондрий, ослабление Са-аккумулирующей активности и динамики транспорта ионов Ca^{2+} [8, 14].

Выраженное действие эстрогенов на белковый обмен осуществляется посредством усиле-

ния роста числа рибосом, синтеза информационных РНК, стимуляции синтеза белка в клетках, что, в конечном итоге, приводит к анаболическому эффекту. Потеря этого влияния при гипоестрогении ведет к белковой дистрофии, снижению количества гликогена, стазам, отекам, диapedезным кровоизлияниям и склерозу сосудов и органов.

Особенно важным является благоприятное влияние эстрогенов на липидный профиль плазмы, что проявляется снижением концентраций атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) — транспортных белков холестерина, и ростом содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Эстрогены снижают концентрации триглицеридов, общего холестерина, стимулируют синтез жирных кислот и фосфолипидов [4, 21].

Эстрогены повышают чувствительность к инсулину, ослабляют инсулинорезистентность тканей, возрастающую с наступлением менопаузы, стимулируют секрецию инсулина поджелудочной железой, усиливают утилизацию глюкозы клетками, снижая уровень глюкозы в крови [28]. Таким образом, влияние эстрогенов на углеводный обмен проявляется уменьшением гликемии и увеличением содержания гликогена в тканях, а также креатинина и фосфора в крови и мышцах, что способствует накоплению макроэргических соединений в мышечной ткани.

Воздействие эстрогенов на минеральный обмен также имеет достаточно широкий спектр действия.

Тесно связаны с нарушениями минерального обмена нарушения метаболизма костной ткани. Как остеобласты, так и остеокласты имеют эстрогеновые рецепторы. Эстрогены усиливают синтез белков, характерных для зрелых остеобластов, активируя их; снижают активность остеокластов, а также их число (через ускорение апоптоза), способствуют выработке остеобластами остеопротегерина — белка, нарушающего дифференцировку предшественников остеокластов. Эстрогены вызывают снижение активности остеокластов и активируют остеобласты через стимулирование секреции кальцитонина, оказывая защитное действие на процессы остеобразования. Эстрогены являются физиологическим антагонистом паратгормона и сдерживают вызываемую им резорбцию костной ткани. Эстрогены поддерживают баланс между активностью остеобластов и остеокластов в процессе ремоделирования за счет снижения резорбции и вторичного понижения образования костной ткани. В условиях гипое-

строгении в организме снижаются и перечисленные эффекты, что приводит к развитию остеопороза [23].

Следствием оперативных вмешательств на матке и ее придатках и возникающего в связи с этим гормонального дисбаланса является пополнение групп риска развития сердечнососудистых заболеваний, абдоминального ожирения, остеопороза, урогенитальных расстройств, и других нарушений, приводящих к потере трудоспособности, а нередко и к инвалидизации [23]. Дефицит эстрогенов играет существенную роль в возникновении дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии [4, 18].

Наиболее значимыми и подробно изученными являются воздействия перенесенной ГЭ на состояние функций сердечнососудистой системы.

Эстрогены восстанавливают экспрессию легких, и тяжелых цепей миозина в миокарде которая нарушается вследствие овариэктомии. В экспериментальных исследованиях действие 17β-эстрадиола в сердечной ткани крыс вызывает быстрые и обратимые укорочения длительности потенциалов действия и рост ионной проницаемости сарколеммы [26, 27].

Установлено снижение сократительной способности сердца при действии на него 17β-эстрадиола, вследствие наличия у гормона Са-антагонистических свойств [33]. Эстрогены потенцируют удаление ионов кальция из цитоплазмы с помощью $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}\text{АТФазы}$, что способствует процессу диастолического расслабления и имеет особое значение в условиях ишемии [36].

Антиаритмическое действие эстрадиола проявляется при внутривенном введении гормона снижением частоты возникновения эктопической активности, фибрилляции желудочков и тяжести протекания аритмий [30].

Эстрадиол вызывает существенное ослабление действия адреналина на величину трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов, уменьшая повреждающий эффект катехоламинов в стрессовых ситуациях при сохранении адаптивных реакций сердца [12].

При повреждениях сосудистой стенки эстрадиол предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции, способствуя восстановлению функционального состояния эндотелия, ингибируя пролиферативные процессы в стенке артерии и предотвращая ее склерозирование, снижение степени развития атеросклероза [19].

Выявлена разнонаправленность взаимодействия эстрадиола с вазопрессорными мишенями в зависимости от органной локализации сосудистого русла: 17β -эстрадиол ингибирует индуцированное норадреналином повышение перфузионного давления, а реактивность легочных и мезентериальных сосудов при этом изменяется противоположным образом: перфузия гормона значительно усиливает вазоконстрикцию в ответ на норадреналин, ангиотензин II и тромбоксан [29].

Эстрадиол значительно повышает уровень секреции оксида азота, являющегося ингибитором адгезии нейтрофилов к эндотелию, что служит фактором его вазодилатирующего эффекта [34].

Снижение уровня женских половых гормонов в результате как возрастного угасания функции яичников, так и перенесенной ГЭ, вносит свой вклад в развитие АГ в связи с потерей множественного защитного действия половых гормонов на сердечно-сосудистую систему [11, 24].

Многие из агентов, обладающих свойством повышать АД, в частности альдостерон, стимулируют выработку коллагена и пролиферацию гладкомышечных элементов в стенке сосудов, способствуя тем самым развитию необратимых структурных изменений в сосудах и создавая морфологическую базу для АГ. Обладая способностью к торможению вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток, эстрогены противодействуют неблагоприятным процессам ремоделирования стенки сосудов и стабилизации АГ, а этот эффект теряется при снижении продукции эстрогенов [11].

Эстрогены снижают повышенный уровень кортизола в ответ на физическое или психологическое стрессорное воздействие [38].

Развитие атеросклероза у женщин в ситуациях дефицита эстрогенов и рост риска заболеваний коронарных сосудов сердца коррелирует с продолжительностью этого дефицита. На формирование расстройств кровообращения при снижении выработки эстрогенов влияет также нарушение соотношения эстрогенов и андрогенов [32].

Анализ литературных данных позволяет выделить следующие позитивные аспекты действия женских половых гормонов в отношении сердечнососудистой системы:

- антиаритмическое действие;
- положительное влияние на сократительную функцию сердца;
- ингибирование процессов перекисного окисления мембранных липидов;

- рост содержания в плазме крови антиатерогенных ЛПВП и снижение ЛПНП;
- рост уровня секреции окиси азота клетками эндотелия сосудов;
- восстановление функционального состояния эндотелия и ингибирование пролиферативных процессов при повреждении сосудистой стенки;
- способность влияния на активный транспорт Ca^{2+} и K^{+} ;
- повышение эластичности внутренней и средней оболочки сосудистой стенки.

Главной причиной развития нарушений метаболизма костной ткани у пациенток после проведения ГЭ является резкое снижение синтеза эстрогенов.

При дефиците эстрогенов одновременно утрачиваются как органические, так и минеральные элементы костной ткани, что типично для остеопороза. Процесс остеопороза у женщин после ГЭ начинается с первых дней послеоперационного периода, развивается постепенно и долгое время может оставаться незамеченным. В течение года происходит потеря от 5 до 15% костной массы, при физиологической потере — не более 1,5%. Следствием этих процессов является повышенный риск возникновения переломов костей у женщин с удаленными яичниками по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста. В частности, переломы позвонков в этой группе возникают в 9 раз, а переломы шейки бедренной кости — в 3 раза чаще. Протективный эффект эстрогенов в отношении костной ткани реализуется следующими путями:

- ингибирующим действием на остеокласты;
- блокадой активности некоторых гормонов, стимулирующих остеоразрушение (паратгормона, тироксина), через снижение их синтеза или снижение чувствительности остеокластов;
- стимуляцией синтеза ряда высокоактивных биологических веществ, участвующих в ремоделировании костной ткани (в частности, кальцитонина);
- усилением всасывания кальция в кишечнике.

Подводя итог результатам анализа литературных источников, посвященных проблеме эндокринно-обменных расстройств у женщин, перенесших оперативные вмешательства по поводу миомы матки, следует сделать следующее заключение:

Ключевым звеном патогенеза эндокринно-метаболических расстройств после перенесен-

ной гистерэктомии является гипоестрогения. Эндокринные расстройства, наблюдающиеся после гистерэктомии, обнаруживаются в разной степени практически на всех уровнях регуляторно-исполнительной эндокринной оси (гипоталамус — гипофиз — периферические эндокринные железы). Гормональная функция периферических эндокринных желез после перенесенной гистерэктомии остается малоизученной, а данных о эндокринно-метаболических нарушениях у пациенток после перенесенной миомэктомии в доступной литературе обнаружить не удалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Современные аспекты лечения миомы матки. Медицинская кафедра. 2003; 4(8): 110–18.
2. Аккер Л.В., Гальченко А.И. Хирургическая менопауза. М.: Медицинское информационное агентство; 2014.
3. Аскольская С.И., Адамян Л.В. Гормональные изменения после гистерэктомии. Климатерий. 2001; 3: 63.
4. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин. СПб.: СПбМАПО; 2005.
5. Бурлев В.А., Павлович С.В., Волков Н.И. Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных миомой матки. Проблемы репродукции. 2003; 3: 27–31.
6. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Мед. информ. агентство; 2000.
7. Кулакова В.И., ред. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
8. Денисов Ю.П. Стероидные гормоны и регуляция функций митохондрий. Фармакология и токсикология. 1981; 4: 500–6.
9. Доброхотова Ю.Э. Психэмоциональный и гормональный статус женщин после гистерэктомии без придатков. Рос. мед. журн. 2000; 4: 25–8.
10. Долецкая Д.В. Особенности личности женщин репродуктивного возраста после хирургического лечения миомы матки. Акуш. и гинекол. 2006; 5: 35–7.
11. Кахиани Е.И. Нарушения кровообращения в периоде реабилитации после абдоминальных гинекологических операций. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2010.
12. Кобрин В.И., Маноах М., Порман Е.Е. Влияние адреналина и 17β-эстрадиолсульфата на кардиомиоциты морской свинки. Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1996; 12: 611–3.
13. Коломыцкая И.Н. Неврологические симптомы и психэмоциональный статус у больных с миомой матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
14. Лукьянова Л.Д. Действие некоторых стероидных гормонов на транспорт кальция и окислительный метаболизм изолированных митохондрий. Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1994; 12: 616–8.
15. Меерсон Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. М.: Наука; 1993.
16. Пересада О.А. Репродуктивное здоровье женщин: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2009.
17. Пикуль В.С. Здоровая женщина — здоровая нация. Полн. собр. соч., Т. 25. — М.: Межд. Ассоциация писателей баталистов и маринистов; 1997.
18. Подзолков В.И., Никитина Т.И., Брагина А.Е., Подзолкова Н.М. Полиметаболические нарушения после гистерэктомии: случайность или закономерность. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7(3): 294–6.
19. Розано Джузеппе М.К. Защитное действие гормонов яичников на сердечно-сосудистую систему. Практическая гинекология: клинические лекции. М.; 2008.
20. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. СПб.: ЭЛБИ; 2000.
21. Святов Д.И. Метаболический синдром (учебное пособие). СПб.: ИнформМед; 2012.
22. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). М.: МИА; 2003.
23. Скорбач Е.И., Щербина И.Н., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В. Постгистерэктомические нарушения и профилактика их развития. Международный Медицинский журнал. 2011; 2: 24–7.
24. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2005.
25. Стрижаков А.Н., Давыдова А.И., Белоцерковцева Л.Д. Избранные лекции по акушерству и гинекологии. Ростов-на-Дону: Феникс; 2000.
26. Calovini O., Haase H., Morano I. Steroid-hormone regulation of myosin subunit expression in smooth and cardiac muscle. J. Cell Biochem. 1995; 59(1): 69–78.
27. Cardillo C., Panza J.A. Impaired endothelial regulation of vascular tone in patients with systemic arterial hypertension. Vasc. Med. 1998; 3(2): 138–44.
28. Gaspard U., Gottal J., Van-den-Brule F. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. Maturitas. 1995; 21(3): 171–8.
29. Farhat M., Abi-Younes S., Vargas R. Vascular non-genomic effects of estrogen. Sex steroids and the cardiovascular system. Springer-Verlag; 1992.
30. McHugh N.A., Cook S.M., Schairer J.L., Bidgoli M.M., Merrill G.F. Ischemia- and reperfusion-induced ventricular arrhythmias in dogs: effects of estrogen. Am J Physiol. 1995; 268(6 Pt 2): 2569–73.
31. Opie L.H., Nathan D., Lubbe W. Biochemical aspects of arrhythmogenesis and ventricular fibrillation. Am.J. Cardiol. 1979; 43(1): 131–48.

32. Overlie I., Moen M.H., Morkrid L. The endocrine transition around menopause: a five year prospective study with profiles of gonadotropins, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1999; 78(7): 642–7.
33. Raddino R., Poli E., Pela G., Manca C. Action of steroid sex hormones on the isolated rabbit heart. *Pharmacology.* 1989; 38(3): 185–90.
34. Rosselli M., Imthurm B., Macas E., Keller P.J., Dubey R.K. Circulating nitrite/nitrate levels increase with follicular development: indirect evidence for estradiol mediated NO release. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 202(3): 1543–52.
35. Ruiz-Larrea M.B., Leal A.M., Liza M., Lacort M., de Groot H. Antioxidant effects of estradiol and 2-hydroxyestradiol on iron-induced lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Steroids.* 1994; 59(6): 383–8.
36. Seelig M.S. Interrelationship of magnesium and estrogen in cardiovascular and bone disorders, eclampsia, migraine and premenstrual syndrome. *J. Am. Coll. Nutr.* 1993; 12(4): 442–58.
37. Weglicki W.B., Mak I.T., Simic M.G. Mechanisms of cardiovascular drugs as antioxidants. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1990; 22(10): 1199–208.
38. White W.B., Hanes V., Chauhan V., Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension.* 2006; 48(2): 246–53.
9. Kulakova V.I., red. *Ginekologiya [Gynecology]: national'noe rukovodstvo.* M.: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian).
8. Denisov Yu.P. Steroidnye gormony i regulatsiya funktsiy mitokhondriy. [Steroid hormones and mitochondrial function regulation]. *Farmakologiya i toksikologiya.* 1981; 4: 500–6. (in Russian).
9. Dobrokhotova Yu.E. Psikhoeotsional'nyy i gormonal'nyy status zhenshchin posle gisterektomii bez pridatkov. [Psycho-emotional and hormonal status of women after hysterectomy without appendages]. *Ros. med. zhurn.* 2000; 4: 25–8. (in Russian).
10. Doletskaya D.V. Osobennosti lichnosti zhenshchin reproduktivnogo vozrasta posle khirurgicheskogo lecheniya miomy matki. [Features of the personality of women of reproductive age after surgical treatment of hysteromyoma]. *Akush. i ginekol.* 2006; 5: 35–7. (in Russian).
11. Kakhiani E.I. Narusheniya krovoobrashcheniya v periode reabilitatsii posle abdominal'nykh ginekologicheskikh operatsiy. [Circulatory disorders in the period of rehabilitation after abdominal gynecological operations]. Ph D. SPb.; 2010. (in Russian).
12. Kobrin V.I., Manoakh M., Porman E.E. Vliyanie adrenalina i 17B-estradiolsul'fata na kardiomiotsity morskoy svinki. [Effect of adrenaline and 17B-estradiol sulfate on guinea pig cardiomyocytes]. *Byul. eksperim. biol. i meditsiny.* 1996; 12: 611–3. (in Russian).
13. Kolomytskaya I.N. Nevrologicheskie simptomy i psikhoeotsional'nyy status u bol'nykh s miomoy matki. [Neurological symptoms and psycho-emotional status in patients with hysteromyoma]. Ph D.M.; 2004. (in Russian).
14. Luk'yanova L.D. Deystvie nekotorykh steroidnykh gormonov na transport kal'tsiya i okislitel'nyy metabolizm izolirovannykh mitokhondriy. [Effect of some steroid hormones on calcium transport and oxidative metabolism of isolated mitochondria]. *Byul. eksperim. biol. i meditsiny.* 1994; 12: 616–8. (in Russian).
15. Meerson F.Z. Fenomen adaptatsionnoy stabilizatsii struktur i zashchita serdtsa. [The phenomenon of adaptive stabilization of structures and heart protection]. M.: Nauka; 1993. (in Russian).
16. Peresada O.A. Reprodukativnoe zdorov'e zhenshchin. [Women's reproductive health]: rukovodstvo dlya vrachey. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. (in Russian).
17. Pikul' V.S. Zdorovaya zhenshchina — zdorovaya natsiya. [Healthy woman-healthy nation]. *Poln. sobr. soch.*, T. 25. M.: Mezhd. Assotsiatsiya pisateley batalistov i marinistov; 1997. (in Russian).
18. Podzolkov V.I., Nikitina T.I., Bragina A.E., Podzolkova N.M. Polimetabolicheskie narusheniya posle gisterektomii: sluchaynost' ili zakonomernost'. [Polimetabolic violations after hysterectomy: a coincidence or pattern]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2011; 7(3): 294–6. (in Russian).

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Tkachenko E.R. Sovremennyye aspekty lecheniya miomy matki. [Modern aspects treatment of hysteromyoma]. *Meditsinskaya kafedra.* 2003; 4(8): 110–18. (in Russian).
2. Akker L.V., Gal'chenko A.I. Khirurgicheskaya menopauza. [Surgical menopause]. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2014. (in Russian).
3. Askol'skaya S.I., Adamyan L.V. Gormonal'nye izmeneniya posle gisterektomii. [Hormonal changes after hysterectomy]. *Klimakterii.* 2001; 3: 63. (in Russian).
4. Belyakov N.A., Seidova G.B., Chubrieva S. Yu., Glukhov N.V. Metabolicheskiy sindrom u zhenshchin. [Metabolic syndrome in women]. SPb.: SPbMAPO; 2005. (in Russian).
5. Burlev V.A., Pavlovich S.V., Volkov N.I. Vliyanie agonista gonadotropin-rilizing-gormona na proliferativnyuyu aktivnost' i apoptoz u bol'nykh miomoy matki. [Influence of gonadotropin-releasing hormone agonist on proliferative activity and apoptosis in patients with hysteromyoma]. *Problemy reproduktivnoy.* 2003; 3: 27–31. (in Russian).
6. Vikhlyayeva E.M. Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii. [Guidelines for endocrine gynecology]. M.: Med. inform. agentstvo; 2000. (in Russian).

19. Rozano Dzhuzeppe M.K. Zashchitnoe deystvie gormonov yaichnikov na serdechno-sosudistuyu sistemu. [Protective effect of ovarian hormones on the cardiovascular system]. *Prakticheskaya ginekologiya: klinicheskie lektsii*. M.; 2008. (in Russian).
20. Savitskiy G.A., Savitskiy A.G. Mioma matki: problemy patogeneza i patogeneticheskoy terapii. [Hysteromyoma: problems of pathogenesis and pathogenetic therapy]. SPb.: ELBI; 2000. (in Russian).
21. Svyatov D.I. Metabolicheskiy sindrom. [Metabolic syndrome] (uchebnoe posobie). SPb.: InformMed; 2012. (in Russian).
22. Sidorova I.S. Mioma matki (sovremennyye problemy etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya). [Hysteromyoma (modern problems of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment)]. M.: MIA; 2003. (in Russian).
23. Skorbach E.I., Shcherbina I.N., Lazurenko V.V., Mertsalova O.V. Postgisterektomicheskie narusheniya i profilaktika ikh razvitiya. [Posthysterectomy violations and prevention of their development]. *Mezhdunarodnyy Meditsinskiy zhurnal*. 2011; 2: 24–7. (in Russian).
24. Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Neoperativnaya ginekologiya. [Non-operative gynecology]: rukovodstvo dlya vrachey. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005. (in Russian).
25. Strizhakov A.N., Davydova A.I., Belotserkovtseva L.D. Izbrannyye lektsii po akusherstvu i ginekologii. [Selected lectures on obstetrics and gynecology]. Rostov-na-Donu: Feniks; 2000. (in Russian).
26. Calovini O., Haase H., Morano I. Steroid-hormone regulation of myosin subunit expression in smooth and cardiac muscle. *J. Cell Biochem*. 1995; 59(1): 69–78.
27. Cardillo C., Panza J.A. Impaired endothelial regulation of vascular tone in patients with systemic arterial hypertension. *Vasc. Med*. 1998; 3(2): 138–44.
28. Gaspard U., Gottal J., Van-den-Brule F. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. *Maturitas*. 1995; 21(3): 171–8.
29. Farhat M., Abi-Younes S., Vargas R. Vascular non-genomic effects of estrogen. Sex steroids and the cardiovascular system. Springer-Verlag; 1992.
30. McHugh N.A., Cook S.M., Schairer J.L., Bidgoli M.M., Merrill G.F. Ischemia- and reperfusion-induced ventricular arrhythmias in dogs: effects of estrogen. *Am J Physiol*. 1995; 268(6 Pt 2): 2569–73.
31. Opie L.H., Nathan D., Lubbe W. Biochemical aspects of arrhythmogenesis and ventricular fibrillation. *Am.J. Cardiol*. 1979; 43(1): 131–48.
32. Overlie I., Moen M.H., Morkrid L. The endocrine transition around menopause: a five year prospective study with profiles of gonadotropins, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1999; 78(7): 642–7.
33. Raddino R., Poli E., Pela G., Manca C. Action of steroid sex hormones on the isolated rabbit heart. *Pharmacology*. 1989; 38(3): 185–90.
34. Rosselli M., Imthurn B., Macas E., Keller P.J., Dubey R.K. Circulating nitrite/nitrate levels increase with follicular development: indirect evidence for estradiol mediated NO release. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994; 202(3): 1543–52.
35. Ruiz-Larrea M.B., Leal A.M., Liza M., Lacort M., de Groot H. Antioxidant effects of estradiol and 2-hydroxyestradiol on iron-induced lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Steroids*. 1994; 59(6): 383–8.
36. Seelig M.S. Interrelationship of magnesium and estrogen in cardiovascular and bone disorders, eclampsia, migraine and premenstrual syndrome. *J. Am. Coll. Nutr*. 1993; 12(4): 442–58.
37. Weglicki W.B., Mak I.T., Simic M.G. Mechanisms of cardiovascular drugs as antioxidants. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 1990; 22(10): 1199–208.
38. White W.B., Hanes V., Chauhan V., Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension*. 2006; 48(2): 246–53.