

На правах рукописи

Беспоместных Лариса Александровна

**Особенности течения климактерического синдрома у работниц
коксохимического производства.**

14.00. 01 – акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск – 2004

Работа выполнена в Новокузнецком государственном ордена
Трудового Красного Знамени институте усовершенствования врачей.

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Горин Виктор Сергеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

кандидат медицинских наук

Михайлов Владимир Дмитриевич

Габидулина Татьяна Васильевна

Ведущая организация: Новосибирская государственная медицинская академия.

Защита состоится « » _____ 2004г. в _____ часов на заседании
диссертационного Совета Д 208. 096. 03 при Сибирском государственном медицинском
университете (654050 г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского
государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр-т Ленина, 107).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2004г.

Ученый секретарь

диссертационного Совета

А.В. Герасимов.

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Современные женщины проводят треть своей жизни в менопаузе. Начиная со второй половины XX века происходит постоянное увеличение продолжительности жизни населения. (Grandy L. 1992; Сметник В.П. 1997; Lachowsky M. 1998.) По прогнозам ВОЗ, к 2015 году 46% населения будет состоять из женщин старше 45 лет.

Климактерический период наступает на 5-ой декаде жизни женщины, в момент наивысшего духовного и интеллектуального развития и сочетается одновременно с потерей генеративной функции и инволютивными изменениями соматического плана (Прилепская В.Н. 1996; Плотников С.М. 1997; Марова Е.И. 1998; Кулаков В.И. 2001). К числу наиболее значимых последствий и клинических проявлений эстрогенного дефицита, оказывающих значительное влияние на качество жизни женщины, относятся вазомоторные, эмоционально-вегетативные нарушения (Вихляева Е.М. 1996; Christiansen С. 1999; Palocios S. 1999 Сметник В.П. 2000; Серебренникова К.Г. 2000), урогенитальные нарушения, дистрофические изменения кожи, остеоартроз (Балан В.Е. 1999; Марова Е.И. 1998; Symons J. 2000; Polo-Kantola et al., 2001; Lalos O., 2001), возрастание риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, остеопороза, болезни Альцгеймера (Савельева Г.М. 1996; Вихляева Е.М. 1997; Рожанская Л.Я. 1999; Grandy D 1999; Kenemans P., 1999; Габуня М.С. 2000; Diren M., 2000).

Особенностью жизни женщин является совмещение производственной и семейно-бытовой деятельности, приводящей к перегруженности, переутомлению, что влечет за собой неблагоприятные последствия физического и психологического плана (Серов В.Н., 1998; Velasco-Murillo V., et al., 2000).

Проблема взаимодействия человека и окружающей среды - одна из основных в биологии и медицине. Человек, активно изменяя окружающую среду, сам становится объектом ее неблагоприятного воздействия (Воробьева А.М., 1993; Бугрова Т.И. 2001). Ежегодно в мире создается более 1000 новых химических соединений, не всегда до широкого внедрения в производство, изучено их влияние на организм человека (Гончаров Н.П., 2002). Все эти вещества содержатся в концентрациях, не превышающих предельно допустимые, но при длительном воздействии на организм могут оказывать существенное влияние на все органы и системы (Борисенко Р.В. 1991; Беженарь В.Ф. 1999; Сивочалова О.В. 1999; Абушахманова А.Х. 2001; Бугрова Т.И. 2001). Профессиональная деятельность работников коксохимического производства связана с воздействием на организм комплекса неблагоприятных факторов, таких как угольная и коксовая пыль, промышленные поллютанты (коксовый газ, бензол и его

гомологи, сульфат аммония и т.д.) (Величковский Б.Т., 1985; Оспанова К.Б., 1991; Бурмак Ю.Г., 1996). Важным индикатором воздействия неблагоприятных факторов являются нарушения в репродуктивной системе (Гурьева В. А., 1990; Гонопольская Т.Л., 1999; Гридин Л.А., 2001). Женщины, работающие на коксохимическом предприятии, подвержены комбинированному действию коксовой и угольной пыли, бензола и его гомологов, сульфата аммония и других химических поллютантов. Нагретые печи являются источником токсических газов – коксового, сернистого, сероводорода, углеводородов (Паустовская В.В., 1992; Шлейфман Ф.М., 1994; Сорокина Н., 2001).

В литературе достаточно широко рассмотрена проблема климактерического синдрома, его эпидемиологии, профилактики и лечения. Частота преждевременного климакса у работниц химического производства в 10 раз превышает контрольную группу (Вихляева Е.М. и соавт., 1989). Кроме того, в ряде работ показано цитотоксическое, канцерогенное и мутагенное действие бензаперена, бензола, формальдегидов и других химических соединений, образующихся в процессе производства кокса (Дружинин В.Г., 2000; Большаков А.М. и соавт., 2000; Ревич Б.А. и соавт., 2002).

Однако в этих работах не содержится четких рекомендаций для практического врача по отбору, определению профессиональной пригодности женщин, участвующих в промышленном производстве кокса, профилактике, раннему выявлению и лечению климактерического синдрома и его осложнений именно для работниц коксохимического производства.

Цель исследования

Изучение особенностей формирования и течения климактерического синдрома у женщин, занятых в технологическом процессе производства кокса.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность различных форм климактерического синдрома, особенности его формирования и тяжесть течения у работниц коксохимического производства.
2. Изучить метаболические нарушения у работниц коксохимического производства, страдающих климактерическим синдромом.
3. Выявить группы риска по развитию климактерического синдрома и его осложнений у работниц коксохимического производства.
4. Оценить клиническую эффективность комплекса лечебно-профилактических мероприятий у работниц коксохимического предприятия.

Научная новизна исследования

Впервые изучено влияние коксохимического производства на особенности формирования климактерического синдрома у женщин. Доказана прямая связь между стажем работы на коксохимическом предприятии, выраженностью влияния факторов коксохимического производства частотой, и тяжестью климактерического синдрома.

Выявлены различные формы климактерического синдрома у работниц, а также их сочетание в зависимости от стажа работы на предприятии и условий труда, а также от соматического здоровья и гинекологического статуса.

Выявлены особенности гормональной дисфункции и метаболических нарушений у работниц коксохимического производства.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования выявлены факторы риска, усугубляющие течение климактерического синдрома у женщин, работающих в условиях коксохимического производства. Систематизирована наиболее часто встречающаяся гинекологическая и соматическая патология. Сформированы группы риска по развитию климактерического синдрома у работниц коксохимического производства.

Положения, выносимые на защиту

1. Существует прямая связь между длительностью трудового стажа в условиях коксохимического производства и тяжестью течения климактерического синдрома.
2. Выделение групп риска по развитию климактерического синдрома у работниц коксохимического производства позволяет своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия, снижающие тяжесть климактерического синдрома и решать вопросы рационального трудоустройства.

Апробация работы

Результаты работы изложены на научно-практической конференции «Влияние факторов коксохимического производства на тяжесть климактерического синдрома у женщин» для врачей МСС ОАО «Алтайкокс» (г. Заринск 2001год), на научной конференции «Репродуктивное здоровье женщин» (г. Заринск 2001г), на научной конференции, посвященной 75-летию кафедры акушерства и гинекологии Новокузнецкого ГИДУВа «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (г. Новокузнецк – 2002г.), на Международном конгрессе «Профилактика,

диагностика и лечение гинекологических заболеваний» (г. Москва 2003г.), на VII Международной научной конференции «Здоровье семьи - XXI век» (Россия – Мальта 2003г.), на Международном форуме «Окружающая среда и перинатальная медицина» (Санкт – Петербург 2003г.).

Результаты научных исследований легли в основу методических рекомендаций по тактике ведения различных форм климактерического синдрома у женщин, занятых в технологическом производстве кокса. Руководством ОАО "Алтайкокс" в плане перспективного развития предприятия до 2010 года поставлена задача прекращения приема на работу и постепенного вывода женщин с рабочих мест, непосредственно связанных с производством кокса.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 155 листах машинописного текста, состоит из введения с обоснованием цели и задач работы, аналитического обзора современной литературы по проблеме здоровья женщин в климактерическом периоде, содержащим характеристику вредных факторов коксохимического производства. В следующих главах (2-5) изложены научные материалы, методы и результаты собственных исследований. Завершают работу обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 283 источника, из которых 182 отечественных и 101 иностранный. Диссертация содержит 2 рисунка и 35 таблиц.

Весь материал получен и проанализирован автором лично.

Материал и методы исследования.

Работа выполнена с 2001- 2004 годы в Новокузнецком государственном медицинском университете ордена Трудового Красного Знамени институте усовершенствования врачей. Клинической базой проводимых исследований явилась поликлиника МСЧ ОАО «Алтайкокс».

Клинической основой исследования послужило динамическое наблюдение в течении трех лет за 445 работницами ОАО «Алтай-кокс». Все пациентки были старше 40 лет. Пациентки были распределены по группам – основной и контрольной. Пациентки основной группы 272 женщины были заняты непосредственно в промышленном производстве кокса. В зависимости от степени влияния факторов коксохимического производства они разделены по трем подгруппам: к I подгруппе отнесены 80 пациенток, рабочие места, которых связаны с выраженным влиянием физических и химических факторов коксохимического производства (коксовые цеха, углеподготовительный цех, цех химулавливания), ко II

подгруппе отнесены 112 пациенток вспомогательных цехов коксового производства (теплоэлектроцентраль, цех тепловодоснабжения, цех контрольно-измерительной аппаратуры, отдел технического контроля, цех по ремонту коксового оборудования, цех по ремонту электрооборудования и др.) к III подгруппе отнесены 80 пациенток, рабочие места которых находятся в промышленной зоне, но не имеют непосредственного контакта с химическими и физическими факторами коксохимического производства. Контрольную группу составили 173 женщины, не имеющие контакта с вредными факторами коксохимического производства, работающие в городской черте (медсанчасть, детские сады, школа, цех социально-бытового обслуживания).

Женщины были распределены по возрастным группам: 40-45 лет, 46-50 лет, 51-55 лет. Распределение женщин по стажу было следующее: до 5 лет, 5-9 лет, 10-14 лет, 15-19 лет, 20 лет и более. Из исследования исключены женщины с постовариоэктомическим и постгистерэктомическим синдромом.

Обследование женщин начиналось с заполнения специально разработанной оригинальной анкеты, в которой уделялось внимание: общему стажу работы, работы на коксохимическом предприятии, возрасту, наследственности, характеру становления менструальной функции, генеративной функции, контрацепции, гинекологической и экстрагенитальной патологии, времени ее возникновения – до или после начала работы на заводе. Для более детального изучения экстрагенитальной патологии проводился анамнестический опрос и анализ индивидуальных карт амбулаторного больного (ф. 0.25 У).

Проводился подсчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $ИМТ = \text{вес тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, оценка проводилась по классификации ВОЗ (1995).

Критерием абдоминального (центрального) ожирения служило измерение соотношения окружности талии (ОТ) в см к окружности бедер (ОБ) в см. Абдоминальное ожирение констатируется при величине ОТ/ОБ более 0,80 (1995).

Специальное гинекологическое исследование включало в себя определение состояния наружных и внутренних половых органов, состояния слизистых оболочек влагалища и влагалищной части шейки матки, уретры. С целью исключения предрака и рака шейки матки проводился забор мазков с поверхности экзо- и эндоцервикса, бокового свода влагалища с окраской мазков по Папайнгейму – Крюкову, с последующей оценкой результатов по стандартизированной классификации по Папаниколау и кольпоцитологическое исследование. Для определения рН влагалищного содержимого, использовался бумажный индикатор (NOVA PhAN Pliva Lachema CZR). Индекс вагинального здоровья и интенсивность симптомов атрофического вагинита определялись по пятибалльной шкале D. Barlow (1997). При признаках атрофического вагинита проводилась кольпоскопия с 20 кратным увеличением на кольпоскопе фирмы

«OLYMPYS MEDELA 46», оценка кольпоскопической картины проводилась по Международной классификации, принятой в 1990 году на Всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии в Риме.

Цистоскопия проводилась цистоутероскопом ЦуС – ВС–12 «Оптимед» (Россия) с десятикратным увеличением в жидкостной среде, в качестве которой использовался стерильный раствор фурацилина.

Степень недержания мочи оценивалась в соответствии с классификацией Д.В. Кана (1986), степень тяжести урогенитальных расстройств проводилась по классификации В.Е. Балан (1998).

При проведении микробиологического исследования содержимое заднего свода собирали в стерильную пробирку и культивировали в системе тиогликолевого буфера, выделенные культуры идентифицировали стандартными методами и тестировали на чувствительность с антимикробным препаратом методом Kirby-Bauer. Лактобациллы идентифицировали по типичным морфологическим характеристикам при окрашивании по Грамму. Микробную колонизацию оценивали по интенсивности – десятичному логарифму от среднего числа микроорганизмов.

Хламидийная, микоплазменная, уреоплазменная инфекции, гарднереллез выявлялся методом полимеразной цепной реакции.

Эхографическое исследование органов малого таза проводили конвенсным датчиком 3,5 МГц и трансвагинальным датчиком 5,0 МГц на аппарате фирмы «AKUSON» (США). Исследование проводилось по общепринятым методикам, с обязательной оценкой передне-заднего размера полости матки и объема яичников (1972).

Ультразвуковые исследования внутренних органов и поверхностных структур проводились с использованием линейных и секторальных датчиков 3,5; 5,0; 7,5 МГц в режиме реального времени по общепринятым методикам (1977).

По показаниям проводилась гистероскопия (гистероскопом фирмы «OLUMPUS»), с использованием жидкостной технологии. В качестве жидкостной среды использовали стерильный раствор фурацилина.

Исследование молочных желез проводилось в положении лежа и стоя, с осмотром периферических лимфоузлов, в обязательном порядке проводилось ультразвуковое исследование. Маммография проводилась по показаниям на 8-10 день менструального цикла. Снимки выполнялись в положении женщины стоя в прямой проекции и под углом 40 градусов.

Проводился подсчет модифицированного менопаузального индекса в модификации Уваровой Е.В.(1982).

Магниторезонансная томография (МРТ) гипофиза проводилась при уровне пролактина 1000 мМЕ/л и более. МРТ проводилась в положении лежа на спине в аксилярной, сагиттальной и проксимальной проекциях.

При выявлении экстрагенитальной патологии дополнительно проводилось обследование сердечно-сосудистой, бронхо-легочной,

мочеполовой, гепатобилиарной систем, желудочно-кишечного тракта. По показаниям проводились консультации терапевта, эндокринолога, уролога, гепатолога, психотерапевта, маммолога, онколога.

Биохимическое обследование проводилось путем забора крови из локтевой вены натощак с 8 до 9 часов утра. Исследовались следующие параметры:

- уровень глюкозы в периферической крови глюкоксидазным методом;
- пероральный тест на толерантность к глюкозе определялся по рекомендации ВОЗ 1981;
- уровень щелочной фосфатазы определяли фотометрическим методом с набором реактивов «Новофосфал» г. Новосибирск, (1999г);
- уровень кальция в суточной моче определялся фотометрическим методом в ультразвуковом диапазоне набором реактивов «Human»;
- определение уровня холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) проводилось методом ферментного гидролиза, с использованием стандартных наборов реактивов «Human» Германия. Расчет ЛПНП проводился по формуле W. Fridwald (1972). Коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле Климова А.Н. (1977).

Функциональное состояние гипоталамо – гипофизарно – яичниковой, тиреоидной систем оценивалось по уровню гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, ПРЛ, ТТГ), яичников (эстрадиол), щитовидной железы (Т3, Т4). Забор крови проводили утром, натощак в положении сидя, с 8 до 9 часов, из локтевой вены, на 18 – 20 день менструального цикла, при отсутствии регулярного цикла в любой день, Исследование проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа, при помощи реактивов «ДИА – плюс».

Содержание эстрадиола исследовали методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест – наборов фирмы «F. Hoffmann – La Roche LTD».

Санитарно – гигиеническая характеристика рабочих мест основной группы дана по результатам исследований лаборатории химического анализа Алтайского коксохимического завода. Санитарно- гигиенические исследования проводились в углеподготовительном, коксовом цехах и цехе химического улавливания. Определение допустимых концентраций вредных веществ в воздухе рабочих помещений проводилось по техническим условиям, утвержденным МЗ СССР № 1401 – 70 от 12.01.76 года в весенний, летний, осенний и зимний периоды.

После отбора проб проводился подсчет максимальной и средней концентрации ингредиентов.

Метеорологические условия исследовались общепринятыми в гигиене труда методами в разное время дня и суток. Для изучения температуры и влажности воздуха применяли аспирационный психрометр Ассмана,

движение воздуха определялись анемометром типа А. С. со структурной осью.

Освещенность на рабочих местах измерялась объективным люксметром типа 10 – 16.

Интенсивность шума в цехах определялась шумометром Ш – 3М с частотным анализатором АШ – 3М.

Для оценки факторов риска использовался метод нормирования показателей с получением нормированных интенсивных показателей. Мы несколько модифицировали данную методику: все полученные по каждому фактору интенсивные показатели делили на нормированную величину. В нашем случае нормированной величиной был интенсивный показатель встречаемости КС во всей исследуемой совокупности. Далее по каждому фактору был получен вес фактора, т. е. соотношение минимального и максимального показателя, полученных для каждой производственной группы. На основании веса фактора рассчитаны прогностические коэффициенты в отношении риска развития КС у работниц основной группы.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере типа IBM PC, с использованием лицензионных пакетов прикладных программ. В ходе обработки выполнялся расчет экстенсивных, интенсивных показателей, средних величин, оценивалось разнообразие признаков в отдельных группах по амплитуде и среднему квадратичному отклонению. Достоверность относительных и средних величин оценивалась с помощью ошибки репрезентативности, а достоверность различия показателей оценивалось по критерию достоверности Стьюдента с учетом числа степеней свободы. Различия считались достоверными при ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Работами ряда авторов (Гурьевой В., 1990; Оспановой К.Б., 1993; Соленовой Л.Г., 1994; Гонопольской Т.А., 1999; Тарасовой Л.А., 2001; Сорокиной Н. 2001) показано неблагоприятное воздействие факторов коксохимического производства на репродуктивное здоровье женщин. Патогенез формирующихся нарушений репродукции при воздействии токсических факторов сложен. В первую очередь в патологический процесс включаются глубинные структуры мозга, вовлекаются вегетативные центры, обеспечивающие нейрогуморальную регуляцию эндокринных и обменных процессов в организме. Далее появляются клинические проявления, свидетельствующие о поломках в гипоталамо-гипофизарной системе.

В нашем исследовании распространенность гинекологической заболеваемости у женщин климактерического периода, занятых в производстве кокса, составила 127,6 на 100 осмотренных женщин, в группе контроля 85 на 100 осмотренных женщин. ($p < 0,05$).

Первое место в структуре гинекологической заболеваемости, как в основной – 60,7%, так и в контрольной группе – 32,9% занимают различные формы мастопатии. Второе место по значимости занимает миома тела матки: в основной группе у 37,5%, в группе контроля 26,6%; на третьем месте хронические воспалительные заболевания: в основной группе они регистрируются у 15,8% женщин, в контрольной 9,2% женщин.

Нами установлено, что распространенность соматической патологии у женщин основной группы 93,8 на 100 осмотренных женщин, достоверно выше, чем в группе контроля 63,6 на 100 осмотренных женщин ($p < 0,05$). В структуре соматических заболеваний на первом месте стоят заболевания сердечно – сосудистой системы 27,6% , против 20,2% группы контроля, на втором месте по значимости патология щитовидной железы в основной группе 25,0% и в группе контроля 15,6% ($p < 0,05$), заболевания гепатобилиарной системы выявлены в основной группе у 13,6% женщин и у 10,4% женщин контрольной группы, что вероятнее всего обусловлено длительным контактом с химически агрессивными веществами, вызывающими поражения гепатоцитов. Экстрагенитальная патология, с одной стороны способствует утяжелению течения КС, а с другой стороны сама является следствием воздействия факторов коксохимического производства (Соленова Л.Г. 1993; Сорокина Н., 2001).

Исследования, проведенные Вихляевой Е.М. (1989), показали, что частота патологически протекающего климакса у работниц химической в 10 раз превышает контрольную.

Патологически протекающий климактерический период в основной группе выявлен у 196 (72,1%) женщин, в группе контроля у 91 (52,6%) ($p < 0,05$). КС регистрировался у женщин, занятых непосредственно в производстве кокса в 84,2,%, против 52,6% женщин группы контроля ($p < 0,05$).

Возраст менопаузы у работниц коксохимического производства наступает достоверно раньше в $46,8 \pm 1,1$ года, против $49,9 \pm 0,8$ группы контроля ($p < 0,05$).

Работами Гурьевой В.А. (1990) и Гонопольской Т.А. (1999) было показано, что наиболее выраженные изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе у работниц коксохимического производства появляются при стаже работы на предприятии 9 лет и более.

При анализе зависимости частоты КС от стажа работы на предприятии выявлено: в основной группе первой и второй подгруппах не было женщин со стажем работы до 5 лет, в третьей подгруппе частота КС составила 14,1%, в группе контроля 51,5%. В основной группе первой подгруппе не было женщин со стажем работы на предприятии 5-9 лет, во второй подгруппе частота КС составила 20,0%, в третьей подгруппе 27,3%, в группе контроля 44,8%. При стаже работы на предприятии 10-14 лет частота КС составила в основной группе 52,5%: в первой подгруппе 66,6%, во второй подгруппе 45,5%, в третьей подгруппе частота КС

составила 44,4% . В контрольной группе частота КС составила 50,0% . При стаже работы на предприятии 15-19 лет в основной группе частота КС составила 82,7%: в первой подгруппе КС выявлен у 86,0% женщин, во второй подгруппе у 77,4% женщин, в третьей подгруппе у 85,0% женщин. В контрольной группе частота КС составила 53%. При стаже работы 20 лет и более в основной группе частота КС составила 96,1%: в первой подгруппе частота КС составила 100%, во второй подгруппе у 93,1%, в третьей - 95,2% . В контрольной группе частота КС составила 52,6% осмотренных женщин ($p < 0,05$). Из представленных данных видно, что в основной группе распространенность КС зависит от стажа работы на предприятии, более значима частота КС при стаже работы 9 лет и более. В контрольной группе данная закономерность не прослеживается.

Структура и степень тяжести КС у обследованных женщин представлена в таблице 1.

Таблица 1

Частота встречаемости отдельных нарушений КС в зависимости от факторов коксохимического производства (на 100 осмотренных М±m)

Степень тяжести КС	Основная группа n=196				Контрольная группа n=91
	I n=67	II n=80	III n=49	Вся группа	
	M±m	M±m	M±m	M±m	
НВН					
Легкая	29,9 ± 5,6	38,7 ± 5,4	42,9 ± 7,1	36,7 ± 3,4+	53,8 ± 5,2
Средняя	55,2 ± 6,1	55,0 ± 5,6	49,0 ± 7,1	53,6 ± 3,6+	39,6 ± 5,1
Тяжелая	14,9 ± 4,4	6,3 ± 2,7	8,2 ± 3,9	9,7 ± 2,1+	6,6 ± 2,6
О-ЭН					
Легкая	17,9 ± 4,7	17,5 ± 4,2	20,4 ± 5,8	18,4 ± 2,8 +	33,0 ± 4,9
Средняя	35,8 ± 5,9	36,3 ± 5,4	46,9 ± 7,1	38,8 ± 3,5	37,4 ± 5,1
Тяжелая	46,3 ± 6,1	46,3 ± 5,6	32,7 ± 6,7	42,9 ± 3,5 +	29,7 ± 4,8
ПЭН					
Легкая	52,8 ± 6,0	61,3 ± 5,4	53,1 ± 7,1	58,2 ± 3,5	39,6 ± 5,1
Средняя	40,3 ± 6,0	38,8 ± 5,4	38,8 ± 7,0	39,2 ± 3,5	46,2 ± 5,2
Тяжелая	1,5 ± 1,5	0,0 ± 0,0	8,2 ± 3,9*	2,6 ± 1,1	13,2 ± 3,5
ММИ	61,7 ± 0,1	59,0 ± 0,1*	55,0 ± 0,1*	58,6 ± 0,1	47,2 ± 0,4

*) различия показателей данной группы относительно предыдущей статистически достоверны ($p < 0,05$)

+) – различия показателей основной и контрольной групп статистически достоверны ($p < 0,05$)

Анализ тяжести КС по ММИ показал, что достоверно тяжелее протекает КС у женщин, основной группы первой подгруппы 61,7 ± 0,06 балла, во второй подгруппе ММИ был 59,0 ± 0,1 балла, в третьей

подгруппе $55,0 \pm 0,1$ балла, в контрольной группе $47,2 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). В основной группе в 1,4 раза чаще выявлялись НВН средней степени тяжести, легкая степень НВН, напротив, в 1,5 раза чаще выявлялась в группе контроля ($p < 0,05$). О-ЭН легкой степени в 1,8 раза чаще встречаются в контрольной группе. Тяжелая степень О-ЭН в 1,4 раза чаще выявляется в основной группе. Частота О-ЭН обусловлена, как в основной, так и в контрольной группах: а) распространенностью различных форм мастопатии; б) распространенностью патологии щитовидной железы, причем состояние гипотиреоза чаще регистрировалось, при средней и тяжелой степени течения О-ЭН, при легкой степени течения О-ЭН чаще регистрировалось состояние эутиреоза.

Легкая степень П-ЭН достоверно чаще регистрируется в основной группе. Тяжелая степень П-ЭН в контрольной группе выявляется в пять раз чаще, чем в основной группе ($p < 0,05$). Данная ситуация, по нашему мнению, обусловлена характером трудовой деятельности женщин. Работа этой категории пациенток сопряжена со значительным психоэмоциональным напряжением.

С увеличением стажа работы на коксохимическом предприятии увеличивается степень тяжести КС, оцениваемая по ММИ.

Таблица 2

Степень тяжести КС по ММИ (баллы) в зависимости от стажа работы на предприятии ($M \pm m$)

Стаж работы, (лет)	Основная группа n=196			Контрольная группа n=91
	I n=67	II n=80	III n=49	
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	
До 5	-	-	$54,4 \pm 0,41+$	$48,7 \pm 0,15$
5-9	-	$52,8 \pm 0,46+$	$49,8 \pm 0,20*+$	$46,5 \pm 0,17$
10-14	$56,6 \pm 0,20+$	$56,1 \pm 0,19+$	$57,6 \pm 0,19*+$	$45,4 \pm 0,26$
15-19	$60,7 \pm 0,11+$	$60,4 \pm 0,14+$	$59,8 \pm 0,12*+$	$47,1 \pm 0,08$
20 и более	$68,0 \pm 0,09+$	$66,8 \pm 0,11*+$	$63,0 \pm 0,11*+$	$48,9 \pm 0,09$
Итого	$61,7 \pm 0,06+$	$59,0 \pm 0,06*+$	$55,1 \pm 0,06*+$	$47,2 \pm 0,04$

+) – различия показателей основной и контрольной групп статистически достоверны ($p < 0,001$).

*) - различия показателей данной подгруппы относительно предыдущей статистически достоверны ($p < 0,01$).

Из представленных данных видно, что степень тяжести КС, оцениваемая по ММИ, в основной группе зависит от стажа работы. ММИ более интенсивно увеличивается при стаже работы 9 лет и более. В контрольной группе не прослеживается связи между тяжестью КС, оцениваемой по ММИ, и стажем работы.

При изучении гонадотропной функции гипофиза установлено: содержание ЛГ, ФСГ, ПРЛ достоверно выше в основной группе. Соотношение ЛГ/ФСГ составляет в основной группе 0,4, в группе

контроля 0,54 ($p < 0,05$), что указывает на более выраженный дефицит эстрогенов в основной группе.

Уровень эстрадиола при длительности менопаузы 1-3 года и 4-5 лет в основной группе достоверно выше чем в группе контроля ($p < 0,05$), при длительности менопаузы более пяти лет нет значимых различий.

При проведении сравнительной эхографической оценки передне – заднего размера полости матки в постменопаузе в основной и контрольной группе не было достоверных различий. При сопоставлении объема яичников, доказано, что происходит уменьшение объема яичников и фолликулярного аппарата в основной и контрольной группе без достоверных различий.

При анализе микробиоценоза влагалища в основной и контрольной группах, без достоверных различий, отмечается: во-первых, резкое снижение количества лактобактерий, во-вторых, высокий процент условно-патогенной микрофлоры. Кроме того, обращает на себя внимание, что 23,7% женщин основной группы и 22,1% женщин контрольной группы имели ассоциацию (два и более вида) условно-патогенной микрофлоры.

Доминирование уровня молочно – кислых бактерий определяет постоянство pH влагалища, эстрогены принимают участие в процессе регуляции трансудации во влагалище. При проведении оценки pH влагалищного содержимого в первые три года менопаузы оно остается в пределах нормы. При длительности менопаузы 4-5 лет происходит выраженное его изменение в основной группе pH с $3,90 \pm 0,05$ до $5,80 \pm 0,02$, на данном уровне pH остается и при длительности менопаузы более пяти лет. В контрольной группе pH вагинального содержимого меняется незначительно с $3,60 \pm 0,02$ до $4,80 \pm 0,04$ при длительности менопаузы 4-5 лет, при длительности менопаузы более пяти лет данный показатель – $5,90 \pm 0,15$ ($p < 0,05$). Незначительное снижение ИВЗ как в основной, так и в контрольной группе отмечается в первые три года менопаузы. Однако, ИВЗ в основной группе резко снижается при длительности менопаузы 4-5 лет до $3,6 \pm 0,01$ баллов, в группе контроля он составляет $4,50 \pm 0,04$ балла, при длительности менопаузы более пяти лет ИВЗ снижается в основной группе до $3,50 \pm 0,03$ баллов, в контрольной до $3,90 \pm 0,06$ баллов ($p < 0,05$).

Интенсивность симптомов атрофического вагинита в основной группе составляет $2,2 \pm 0,004$ балла против $1,9 \pm 0,008$ балла группы контроля ($p < 0,001$). Интенсивность симптомов атрофического цистоуретрита у женщин, занятых в производстве кокса, оценивается в $2,9 \pm 0,01$ балла, против $2,0 \pm 0,02$ балла группы контроля ($p < 0,01$).

Атрофия уретерия при цистоскопии была диагностирована у 82,9% женщин основной группы; средний балл по шкале D.Barlow составлял $3,5 \pm 0,002$, в контрольной группе у 70,8% пациенток отмечена атрофия уретерия при среднем балле атрофического цистоуретрита $3,2 \pm 0,019$ ($p < 0,01$).

Легкую степень недержания мочи имели в основной группе имели 51,4% женщин, среднюю степень – 20,95% женщин, в контрольной группе легкая степень недержания мочи выявлена у 42,6% женщин, средняя степень у 17,1% женщин ($p < 0,05$).

Из сказанного становится ясно, атрофические явления мочевого тракта и слизистой влагалища и шейки матки идут параллельно, что обусловлено эмбриологической общностью данных структур, а у работниц коксохимического производства, как нами было доказано, они протекают тяжелее и начинаются с первого года менопаузы, резко ухудшая качество жизни женщины к третьему году менопаузы.

При определении ИМТ: избыточной массой тела, достоверно чаще страдали женщины контрольной группы ($p < 0,01$). Соотношение ОТ/ОБ в основной группе составило $0,85 \pm 0,05$ см, в группе контроля $0,72 \pm 0,05$ см. ($p < 0,01$), что указывает на абдоминальный тип ожирения, который достоверно чаще регистрируется в основной группе. Абдоминальный тип ожирения является более неблагоприятным фактором, в плане развития метаболических нарушений, чем избыточная масса тела (Перова Н.В. и соавт., 2001).

Изменения в липидном профиле у женщин с КС выявлены в основной группе у 124 (71,6%) пациенток и у 43 (47,3%) пациенток группы контроля. Анализируя изменения в липидном обмене в основной и контрольной группе, убедительно доказано, более выраженные изменения в липидном обмене наблюдаются у женщин, занятых в технологическом производстве кокса. Содержание ХС в основной группе $5,75 \pm 0,15$ ммоль/л, превышает верхнюю границу нормы на 10%, в контрольной группе $4,65 \pm 1,0$ ммоль/л и находилось в пределах нормы. Уровень ТР составил $2,1 \pm 0,03$ ммоль/л в основной группе и $1,9 \pm 0,03$ ммоль/л в группе контроля. Уровень ЛПВП в основной группе был резко снижен и составлял $1,37 \pm 0,05$ ммоль/л, в группе контроля ЛПВП были $1,68 \pm 0,01$ ммоль/л и соответствовали нижней границе нормы, Концентрация ЛПНП в основной группе составляла $4,26 \pm 0,04$ ммоль/л против $4,03 \pm 0,03$ ммоль/л группы контроля. Известно, прогностическим признаком развития атеросклероза служат не столько абсолютные значения ХС, ЛПНП и ЛПВН, сколько их соотношение (Липовецкий Б.М., 2001; Латфулин И., 2000). ИА в основной группе равен $3,75 \pm 0,01$, что превышает верхнюю границу нормы, а в группе сравнения он равен $3,5 \pm 0,001$ и соответствует норме ($p < 0,05$). Чем тяжелее протекал КС, тем более выраженными были изменения в липидном обмене. Так при тяжелой степени КС в основной группе уровень ХС составлял $6,82 \pm 0,09$ ммоль/л. против $5,18 \pm 0,16$ ммоль/л. группы контроля, уровень ЛПВП соответственно составлял $1,16 \pm 0,03$ ммоль/л. против $1,37 \pm 0,04$ ммоль/л., концентрация ЛПНП в основной группе составила $4,58 \pm 0,05$ ммоль/л., в группе контроля $4,46 \pm 0,08$ ммоль/л. При средней степени тяжести КС в основной группе ХС $5,44 \pm 0,04$ ммоль/л., ЛПВП $1,31 \pm 0,01$ ммоль/л., ЛПНП $4,22 \pm 0,03$ ммоль/л. При легкой степени

климактерического синдрома изменения в липидном профиле были минимальны ($p < 0,05$).

Изменения в углеводном обмене, выражаются в развитии инсулинрезистентности. Уровень глюкозы в периферической крови составил в основной группе $5,04 \pm 0,6$ ммоль/л. в контрольной группе $5,0 \pm 0,4$ ммоль/л. и не имел достоверных различий. Женщинам, группы риска по развитию инсулинрезистентности, был проведен тест на определение нарушения толерантности к глюкозе. Уровень глюкозы при этом составил в основной группе $8,72 \pm 0,9$ ммоль/л группе контроля $8,0 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$).

На основании сказанного можно сделать вывод, что метаболические нарушения напрямую связаны не только с тяжестью КС, но и с условиями труда работающих женщин.

При исследовании процессов костного метаболизма выявлена следующая закономерность: с первого года менопаузы в основной группе определяется повышенная экскреция кальция с мочой: в первой подгруппе она составляет $7,75 \pm 0,09$ мМ/сут., во второй подгруппе $7,63 \pm 0,06$ мМ/сут, в третьей подгруппе $6,65 \pm 0,10$ мМ/сут. В контрольной данный показатель соответствует норме $6,43 \pm 0,04$ мМ/сут. ($p < 0,01$). При длительности менопаузы 4-5 лет в первой подгруппе основной группы суточная экскреция кальция с мочой составляет $8,36 \pm 0,03$ мМ/сут., во второй подгруппе $8,24 \pm 0,02$ мМ/сут., в третьей подгруппе $7,86 \pm 0,04$ мМ/сут. В группе контроля $7,67 \pm 0,04$ мМ/сут. При длительности менопаузы более пяти лет суточная потеря кальция с мочой в основной группе первой подгруппе составляет $11,45 \pm 0,06$ мМ/сут во второй подгруппе $11,45 \pm 0,05$ мМ/сут в третьей подгруппе $10,14 \pm 0,07$ мМ/сут в контрольной группе $10,83 \pm 0,12$ мМ/сут ($p < 0,05$). При этом активность щелочной фосфатазы в основной группе при длительности менопаузы 1-3 года составляет $115,1 \pm 0,28$ УЕ/л против $105,8 \pm 0,28$ УЕ/л. группы контроля, при длительности менопаузы 4-5 лет активность щелочной фосфатазы составляет $116,1 \pm 0,12$ УЕ/л, в группе контроля $107,5 \pm 0,29$ УЕ/л, при длительности менопаузы более пяти лет активность щелочной фосфатазы в основной группе составляет $119,4 \pm 0,15$ УЕ/л в контрольной $108,5 \pm 0,24$ УЕ/л ($p < 0,05$). На основании этих данных можно сделать вывод, что процессы костной резорбции преобладают над процессами костного ремоделирования в основной группе с первого года менопаузы, в контрольной группе после трех лет менопаузы.

Нами рассмотрены урогенитальные расстройства, метаболические нарушения, процессы резорбции и ремоделирования костной ткани у женщин в пери – и постменопаузе в зависимости от условий труда и длительности менопаузы. Было убедительно доказано, что менопауза у женщин, работающих непосредственно в производстве кокса, протекает более тяжело и существенно влияет на качество жизни женщин.

В нашем исследовании проведена оценка факторов риска КС у работниц коксохимического производства, с учетом производственных факторов, возраста, стажа работы на предприятии, ИМТ, соматической и гинекологической патологии. Для женщин основной группы мы разработали оценочную шкалу для отработанного нами комплекса факторов риска.

Низкую степень риска развития КС в основной группе первой подгруппе имели 6,3% женщин, во второй подгруппе - 11,1% женщин, в третьей подгруппе - 52,2% женщин. Среднюю степень риска развития КС имели в основной группе первой подгруппе 35% женщин, во второй подгруппе - 47,4% женщин, в третьей подгруппе - 38,4% женщин. Высокую степень риска в основной группе первой подгруппе имели 58,7% женщин, во второй подгруппе - 41,5%, в третьей - 19,4%. Из приведенных данных видно, что тяжелая и средняя степени риска достоверно чаще встречаются в основной группе первой подгруппе ($p < 0,05$).

Нами предложено проведение заместительной гормональной терапии при лечении КС на фоне базисной терапии, направленной на повышение резистентности организма, включающей в себя назначение гепатопротекторов, витаминно-минеральных комплексов, адаптогенов. Базисная терапия назначается курсами по два месяца два раза в год. При лечении КС в перименопаузе препаратом выбора был фемостон, в постменопаузе - климадиен. Для лечения УГР - овестин в виде крема и свечей. Препараты назначались по общепринятым методикам. Альтернативная терапия назначалась при наличии противопоказаний для приема ЗГТ, либо в случае отказа пациентки, включала в себя: гомеопатические препараты (ременс, климактоплан), при выраженных П-ЭН назначали грандаксин 100 - 300 мг/сут, для улучшения процессов костного метаболизма - кальций Д₃ - Никомед 1др x 2 раза в сутки в течении трех месяцев. Женщинам из высокой и средней групп риска по развитию КС препараты ЗГТ рекомендовались при первом эпизоде нарушения менструального цикла.

Оценка эффективности проводимых мероприятий проводилась на основании субъективных и объективных показателей в соответствии с тремя критериями: улучшение, отсутствие динамики и отрицательная динамика. Объективные показатели оценивались по изменению липидного профиля, показателей костного метаболизма, изменению состояния слизистой оболочки урогенитального тракта.

На фоне проводимой терапии. через 6 месяцев ММИ в основной группе снизился на 66,6% и в группе контроля на 56,3%. Более медленное снижение ММИ, по нашему мнению, было обусловлено тяжелым течением ПЭН. При динамическом наблюдении за женщинами в течении 12 месяцев произошло снижение ММИ в основной группе на 86,8%, в группе контроля на 87,3% от исходного уровня. Отрицательной динамики на фоне проводимого лечения не было. В то же время

прослеживалась различная эффективность проводимой терапии в зависимости от тяжести гинекологической и соматической патологии. Так в группе работниц коксохимического производства, имеющих соматическую патологию, через три месяца отмечалось улучшение субъективного состояния у 47,4% пациенток, в объективных показателях достоверно значимых изменений не произошло и только через 6 месяцев от начала терапии у 57,8% пациенток отмечено улучшение показателей липидного обмена, костного метаболизма, через 12 месяцев 86,8% пациенток имели данные улучшения. Так через 6 месяцев уровень ХС снизился в основной группе на 18,2%, в группе контроля на 13,5%. Повышение ЛПВП в основной группе произошло в течении 6 месяцев на 23%, через 12 месяцев на 24,3%. В контрольной группе повышение ЛПВП произошло через 6 месяцев на 23,8% и их уровень не менялся в последующие шесть месяцев. Индекс атерогенности в основной группе в течении года снизился на 16,3%, в группе контроля на 17,1%. Уровень щелочной фосфатазы в основной группе снизился в течении года на 15,6%, и на 9% в группе контроля, суточная потеря кальция с мочой уменьшилась в основной группе на 27,2%, в контрольной на 36,1%. Субъективные жалобы при УГР купируются к концу третьего месяца лечения как в основной так и в контрольной группе. Через 6 месяцев состояние слизистой соответствует таковому в репродуктивном периоде.

Таким образом, проводимые лечебно – профилактические мероприятия позволили улучшить качество жизни работниц коксохимического предприятия. Предложенный комплекс мероприятий может быть внедрен на любом промышленном предприятии с выраженными неблагоприятными воздействиями химических факторов.

ВЫВОДЫ

1. Частота патологически протекающего климактерического периода у работниц коксохимического производства (72,1%) превышает его распространенность в группе контроля (52,6%). Достоверное нарастание частоты патологического климактерия (66,6%) по сравнению с контрольной группой (50,0%) наблюдается при стаже работы на предприятии более 9 лет.

2. Тяжесть климактерического синдрома, оцениваемая по модифицированному менопаузальному индексу, у работниц коксохимического производства достоверно выше, чем в группе контроля. Нейровегетативные нарушения средней степени тяжести и обменно – эндокринные нарушения тяжелой степени в основной группе встречаются в 1,4 раза чаще, чем в группе контроля. Психоэмоциональные нарушения тяжелой степени регистрировались в пять раз чаще в группе контроля.

3. Постменопаузальный метаболический синдром развивается у 69,9% женщин, работающих в условиях коксохимического производства, в

группе контроля у 46,1% женщин. Урогенитальные расстройства и нарушения процессов костного метаболизма у женщин, занятых в производстве кокса, начинают появляться и протекают более тяжело с первого года менопаузы.

4. Степень риска развития климактерического синдрома зависит в основной группе от степени воздействия факторов коксохимического производства, стажа работы, соматической и гинекологической патологии. Средняя и высокая степени риска развития климактерического синдрома регистрируется у 93,7% женщин, занятых в технологическом производстве кокса.

5. Выделение групп риска и проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий позволило снизить выраженность симптомов патологического климактерия в течение 12 месяцев на 86,8% у женщин, занятых в технологическом производстве кокса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. К группе **низкого риска** по развитию патологического климактерия необходимо отнести женщин, занятых в производстве кокса, с прогностическим коэффициентом для I подгруппы 0 – 12,85 балла, для II подгруппы 0 – 11,0 балла, для III подгруппы 0 – 7,25 балла. Данной группе пациенток во время ежегодного профосмотра необходимо провести обследование: УЗИ молочных желез, УЗИ органов малого таза, определить уровень глюкозы в периферической крови.

2. К группе **среднего риска** необходимо отнести женщин имеющих прогностический коэффициент для I подгруппы 12,86 – 25,70 балла, для II подгруппы 11,01 – 22,00 балла, для III подгруппы 7,26 – 14,50 балла. Данной группе пациенток проводится УЗИ молочных желез, УЗИ органов малого таза, определение уровня глюкозы, исследование функции печени, коагулограмма, липидограмма, по показаниям УЗИ щитовидной железы с определением уровня тиреотропных гормонов.

3. К группе **высокого риска** по развитию патологического климактерия относятся женщины, занятые в технологическом производстве кокса, имеющие прогностический коэффициент для I подгруппы 25,71 – 38,50 балла, для II подгруппы 22,01 – 32,90 балла, для III подгруппы 14,51 – 21,80 балла. Данной группе пациенток проводится УЗИ органов малого таза, УЗИ молочных желез по показаниям проводится маммография, УЗИ щитовидной железы с определением уровня тиреотропных гормонов, исследование функции печени, коагулограмма, липидограмма, глюкозы крови с последующим определением нарушения толерантности к глюкозе.

4. Пациенткам средней и высокой степени групп риска необходимо этио-патогенитическое лечение имеющейся генитальной и соматической патологии, а так же назначение с профилактической и лечебной целью препаратов заместительной ЗГТ или альтернативной

терапии, в сочетании с базисной терапией и санаторным лечением в условиях заводского профилактория.

5. Женщины, страдающие КС средней и тяжелой степени, а также имеющие соматическую и гинекологическую патологию, метаболические нарушения должны выводиться из цехов связанных с технологическим производством кокса. Женщины, входящие в высокую и среднюю группы риска по развитию КС, имеющие стаж работы во вредных и опасных условиях труда 9 и более лет должны быть рационально трудоустроены.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Особенности течения климактерического синдрома у женщин-работниц коксохимического производства // Сборник научных трудов, посвященный 75-летию кафедры акушерства и гинекологии. – Новокузнецк, 2002. - С. 33-36 (соавт. Горин В.С., Бахаев В.В., Галица Т.В., Марцияш Л.В.).

2. Возможность лечения климактерического синдрома с использованием климактоплана у женщин-работниц коксохимического производства //Сборник научных трудов, посвященный 75-летию кафедры акушерства и гинекологии. – Новокузнецк, 2002. – С. 31-33 (соавт. Горин В.С., Бахаев В.В., Марцияш Л.В., Герцингер И. Ю.).

3. Лечение урогенитальных расстройств у женщин-работниц коксохимического производства в перименопаузе //Материалы Международного конгресса «Профилактика диагностика и лечение гинекологических заболеваний». Тезисы докладов. Москва, 2003. – С.16 (соавт. Горин В.С., Бахаев В.В., Кравец Я.С., Марцияш Л.В.).

4. Особенности течения климактерического синдрома у женщин-работниц коксохимического производства //Материалы VII Международной научной конференции «Здоровье семьи - XXI век». Тезисы докладов. Пермь, 2003. - С.31-32 (соавт. Горин В.С.,Марцияш Л.В, Галица Т.В., Бахаев В.В.).

5. Дисгормональные заболевания молочных желез у женщин с наличием хронической фтористой интоксикации //Материалы VII Международной научной конференции «Здоровье семьи - XXI век». Тезисы докладов. Пермь, 2003. - С. 120-121 (соавт. Горин В.С., Марцияш Л.В., Герцингер И.Ю., Митрофанов Н.А.).

6. Особенности течения климактерического синдрома у работниц коксохимического производства //Материалы Международного форума «Окружающая среда и перинатальная медицина». Тезисы докладов. - С - Петербург, - 2003. – С. 76 (соавт. Горин В.С., Марцияш Л.В., Галица Т.В., Бахаев В.В.).

Список принятых сокращений.

ИА	- индекс атерогенности
ИВЗ	- индекс вагинального здоровья
ИМТ	- индекс массы тела
КС	- климактерический синдром
ЛГ	- лютеинизирующий гормон
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
ММИ	- модифицированный менопаузальный индекс
НВН	- нейровегетативные расстройства
О-ЭН	- обменно-эндокринные расстройства
П-ЭН	- психо-эмоциональные нарушения
ФСГ	- фолликулостимулирующий гормон
УГР	- урогенитальные расстройства
ХС	- холестерин