

*На правах рукописи*

Кшнясева Светлана Константиновна

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ  
КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА  
В РАННЕЙ ЕСТЕСТВЕННОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ**

**14.01.01 – Акушерство и гинекология**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Самара 2016**

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

**доктор медицинских наук, профессор      Константинова Ольга Дмитриевна**

**Официальные оппоненты:**

**Мальцева Лариса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор,** государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №1, заведующий (г.Казань).

**Сандакова Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор,** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, заведующий (г. Пермь).

**Брюхина Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор,** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования, заведующий (г. Челябинск).

**Ведущая организация:** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «20» мая 2016г. в \_\_.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**  
доктор медицинских наук, доцент

Виталий Александрович Жирнов

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Значимость исследований, посвященных различным аспектам физиологического старения женщин, определяется не только тенденцией к увеличению продолжительности жизни и возрастанием роли женщин в социальной, политической и культурной жизни общества, но и увеличением частоты атипичных форм климактерических расстройств, трудностями в диагностике и терапии осложнений климактерического периода, высокой частотой встречаемости таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет второго типа, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония и ожирение (Сметник В.П., 2009). Климакс является одновременно и нормой и болезнью: нормой потому, что климакс в женском организме явление закономерное, а болезнью потому, что это стойкое нарушение регуляции, приводящее в конечном итоге к снижению жизнеспособности организма (Дильман В.М., 1987).

Взаимосвязь между менопаузальными «горячими приливами» и сердечно-сосудистыми заболеваниями, выявленная в ряде исследований, свидетельствует о более значительном риске развития сердечно-сосудистой патологии у женщин с тяжелым течением климактерического синдрома (Pines A., 2011.). Установлен факт роста частоты ИБС и артериальной гипертонии в периоде постменопаузы (Barton M., Meyer M.R., 2009). Женщины чаще, чем мужчины, умирают от заболеваний сердечно-сосудистой системы в пожилом возрасте, что связано с наличием у женщин в постменопаузе сочетанной соматической патологии, и, прежде всего, развитием патологических состояний, определяемых как менопаузальный метаболический синдром (Григорян О.Р., Андреева Е.Н., 2007).

### **Степень разработанности темы исследования**

Треть жизни женщины приходится на постменопаузу, в это время происходит снижение адаптационных возможностей организма (Манухин И.Б., 2006). Наличие высокой социальной значимости повышения заболеваемости и смертности женщин после естественного или хирургического выключения функции яичников является поводом для поиска эффективных методов профилактики и лечения климактерических расстройств (Сметник В.П., 2009). Основным принципом ведения больных с осложненным течением климактерического периода должен являться индивидуальный подход к выбору метода (или методов) лечебного воздействия и определение последовательности проведения отдельных терапевтических мероприятий (Крымская М.Л., 1989). Патогенетически обоснована при климактерическом синдроме менопаузальная гормональная терапия (МГТ) (Сметник В.П., 2009). Однако ряд женщин имеют к данной терапии противопоказания, а некоторые опасаются повышения риска злокачественных заболеваний молочных желез.

Несмотря на то, что ряд экспериментальных и клинических исследований демонстрирует доказанный положительный эффект МГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, законченные к настоящему времени и продолжающиеся рандомизированные исследования не вполне согласуются с этими данными: МГТ с использованием эстрогенов или комбинации эстрогенов/прогестинов высокоэффективна для лечения и профилактики менопаузальных расстройств, но ее нельзя рекомендовать только с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (И.Е. Чазова и др., 2008).

Применение немедикаментозных способов профилактики и лечения, несмотря на достаточно высокую эффективность и безопасность, пока не приобрело широких масштабов. В связи с экспериментальным обоснованием принципов адаптационной медицины в профилактике и лечении ряда неинфекционных заболеваний, появилась возможность использования в практической медицине различных методов гипокситерапии (Горанчук В.В., 2003; Ф.З.Меерсон, 1989). У женщин перименопаузального возраста под влиянием интервальной нормобарической гипоксической терапии происходит снижение продукции гонадотропинов и повышение стероидогенной активности гонад (М.И.Байлина и соавт, 1997). У больных с климактерическими нарушениями интервальная гипоксическая терапия вызывает изменения психофизиологического статуса, свидетельствующие об увеличении адаптивной функции сна и снижении тревоги (М.И.Байлина, 1998). Гипобаротерапия может быть использована с целью первичной профилактики коронарной болезни сердца (Алёшин И.А., 1993), в лечении и реабилитации больных ишемической болезнью сердца и вторичной профилактике коронарного атеросклероза (Тиньков А.Н., 1999).

Рассматривая возможности терапии пациенток с климактерическим синдромом, и считая, что его развитие обусловлено возрастным эстрогенодефицитом и его последствиями, то, однозначно, только менопаузальная гормональная терапия, компенсирующая недостаток эстрогенов, является наиболее эффективным вариантом лечения. Но если считать климактерическое состояние (МКБ-10: N95.1) неадекватной адаптацией стареющего женского организма к возрастному изменению гипоталамо-гипофизарно-яичниковых отношений, функции надпочечников и щитовидной железы, влекущих нарушение гомеостаза, то, наверное, можно предположить комплексный подход к ведению данной группы пациенток, основанный на принципах адаптационной медицины и коррекции метаболических сдвигов. Всё вышесказанное и обусловило проведение нашего исследования.

**Цель** исследования – повышение эффективности лечения пациенток с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе путём внедрения в комплекс мероприятий по коррекции климактерических нарушений гипобарической гипокситерапии, на основании изучения динамики клинко-гормональных, метаболических и сердечно-сосудистых параметров под воздействием терапии, с разработкой на основе полученных данных рациональных алгоритмов лечения.

**Задачи** исследования:

1. Оценить состояние клинического статуса, гормонально-метаболические параметры и показатели сердечно-сосудистой системы у женщин с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе и сравнить полученные данные у пациенток с естественной и хирургической менопаузой.
2. Охарактеризовать динамику клинических проявлений климактерического синдрома, показателей гормонального статуса, углеводного обмена, липидного спектра крови, параметров сердечно-сосудистой системы у женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе под влиянием гипобарической гипокситерапии и сравнить полученные данные с результатами менопаузальной гормональной терапии.
3. Изучить воздействие комплексного лечения, включающего использование гипобарической гипокситерапии и менопаузальной гормональной терапии на клинко-гормональный статус, показатели углеводного и липидного обмена, состояние сердечно-

сосудистой системы у женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе.

4. Сравнить эффективность различных вариантов терапии климактерического синдрома: гипобарического гипоксического воздействия, менопаузальной гормональной терапии и комплексного лечения, включающего использование гипобарической гипокситерапии и менопаузальной гормональной терапии в группах пациенток с естественной и хирургической менопаузой.

5. Определить зависимость эффекта гипобаротерапии у пациенток с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе при различной выраженности клинко-метаболических и сердечно-сосудистых нарушений.

6. Оценить динамику клинко-гормональных, метаболических и сердечно-сосудистых параметров в зависимости от исходных данных и методики лечения.

7. Разработать дифференцированные показания к применению использованных методик у указанной категории пациенток, в зависимости от вида менопаузы и выраженности климактерических нарушений.

### **Научная новизна**

Впервые научно обоснована и показана эффективность коррекции климактерических нарушений у женщин с естественной и хирургической менопаузой с использованием немедикаментозного адаптационного метода гипобарической гипокситерапии, как самостоятельного способа, так и в комплексе с менопаузальной гормональной терапией. Впервые показан положительный клинический эффект применения гипобарической гипокситерапии в коррекции нейро-вегетативных и психэмоциональных симптомов как при естественной, так и при хирургической менопаузе.

Получены данные:

- о положительном влиянии адаптации к периодической барокамерной гипоксии на состояние гипоталамо-гипофизарной-тиреоидной системы у женщин с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе, о чем свидетельствует снижение уровня гонадотропных гормонов ФСГ и ЛГ, а также ТТГ;
- об умеренной активации гонадного и внегонадного синтеза эстрогенов, дегидроэпиандростерона сульфата у женщин в ранней постменопаузе в результате гипоксического воздействия, что подтверждается положительной динамикой уровня вышеуказанных гормонов в результате гипобаротерапии.

Выявлено, что воздействие гипобарической гипоксии приводит к снижению массы тела и степени абдоминального ожирения, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, вызывает снижение уровня гликемии натощак и, соответственно, уменьшает выраженность инсулинорезистентности. Показан антиатерогенный эффект гипобарической гипокситерапии у пациенток с нарушениями липидного обмена в ранней постменопаузе.

Получены данные, доказывающие позитивное воздействие гипобарической гипокситерапии на состояние вегетативной нервной системы у женщин в ранней постменопаузе, проявляющееся снижением повышенного тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и уменьшением централизации симпатических воздействий.

Показан гипотензивный эффект гипобарической гипокситерапии у пациенток с климактерическим синдромом и артериальной гипертонией 1 степени, развившейся в период менопаузального перехода.

Выявлено положительное влияние гипобарической гипокситерапии на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка сердца у пациенток в ранней естественной и хирургической постменопаузе.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Научно обоснована и апробирована методика лечения женщин с климактерическими нарушениями в ранней естественной и хирургической постменопаузе с использованием гипобарической гипокситерапии. Получен патент на изобретение RU №2337660 С1 от 17.07.2007 «Способ коррекции метаболических нарушений у женщин в постменопаузе», разработан алгоритм и система практических рекомендаций по лечению климактерического синдрома с использованием немедикаментозного метода гипобарической гипокситерапии, изданы информационно-методические письма «Метод адаптации к периодической барокамерной гипоксии в профилактике и лечении менопаузального метаболического синдрома», «Гипобарическая гипокситерапия в реабилитации женщин с хирургической менопаузой».

Рекомендуемый к применению метод немедикаментозного лечения позволяет достигнуть выраженного клинического эффекта в коррекции нейро-вегетативных и психоэмоциональных симптомов при естественной и хирургической менопаузе, приводит к снижению массы тела, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, снижает симпатические влияния вегетативной нервной системы, оказывает антигипертензивное и гиполипидемическое действие, улучшает сократительную способность миокарда левого желудочка сердца.

Включение в комплекс лечебно-профилактических мероприятий у пациенток с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе гипобарической гипокситерапии позволяет повысить эффективность и качество лечения у данной категории больных с целью профилактики поздних метаболических нарушений.

### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по проблеме климактерического синдрома, клинико-метаболических и сердечно-сосудистых последствий менопаузы и способов коррекции климактерических нарушений. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план всех этапов диссертационной работы, выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования. Объектами исследования стали женщины с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе, средняя продолжительность которой составляла  $3,2 \pm 1,9$  года, которым проведено обследование, лечение и проспективное наблюдение в течение 6 месяцев. В зависимости от вида менопаузы и назначенного лечения (курс гипобарической гипокситерапии в барокамере «Урал-1», препарат МГТ или комплексное лечение) все пациентки были разделены на 6 групп. Для решения поставленных цели и задач исследования использовались следующие методы: клинические (оценка модифицированного менопаузального индекса), лабораторные (исследование показателей гормонального, углеводного и липидного обмена) и инструментальные методы исследования состояния сердечно-сосудистой системы (ЭХО-КГ, СМАД, ЭКГ-

мониторинг). Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, протокол №33 от 19.04.2011 года.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Включение в комплекс лечебно-профилактических мероприятий у женщин с климактерическим синдромом немедикаментозного метода гипобарической гипокситерапии в сочетании с менопаузальной гормональной терапией приводит к быстрому и выраженному клиническому эффекту, что проявляется уменьшением нейро-вегетативных и психо-эмоциональных нарушений и способствует улучшению качества жизни в ранней постменопаузе.

2. Воздействие периодической гипобаротерапии приводит к снижению уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, тиреотропного гормона, умеренной активации гонадного и внегонадного синтеза эстрогенов и дегидроэпиандростерона сульфата в надпочечниках у женщин с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе.

3. Адаптация к периодическому гипобарическому воздействию, снижая активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и воздействуя на патогенетические механизмы развития менопаузального метаболического синдрома, приводит к ограничению развития кардиометаболических последствий менопаузы: способствует уменьшению абдоминального ожирения, повышает чувствительность периферических тканей к инсулину и уменьшает выраженность инсулинорезистентности, оказывает антиатерогенный и гипотензивный эффект, улучшает систолическую и диастолическую функцию миокарда.

4. Комплексный подход к ведению пациенток с климактерическим синдромом с использованием гипобарической гипокситерапии повышает эффективность лечения, позволяет снизить медикаментозную нагрузку и открывает возможность использования данного немедикаментозного метода в коррекции модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистой патологии в ранней постменопаузе.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты работы получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях. Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений и использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.1. и с использованием статистической программы Microsoft Excel с соблюдением рекомендаций для медицинских исследований.

Основные положения диссертационного исследования представлены на городской конференции «Здоровье и качество жизни женщины старше 40 лет» (Оренбург, 2007), областных научно-практических конференциях акушеров-гинекологов (Оренбург, 2010, 2011, 2012, 2013); Национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2010); Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы» (Москва, 2011); Всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва, 2011; Всероссийском научно-образовательном форуме «Профилактическая кардиология 2011»; Международном конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2011); Всероссийском

конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы» (Москва, 2011); Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2012» (Москва, 2012), совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии и проблемной комиссии ГБОУ ВПО Оренбургского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ 9 июня 2015 года, протокол №12, проблемной комиссии ГБОУ ВПО Самарского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ 6 июля 2015 года.

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, определяется проведением научно-информационного поиска, анализе и обобщении данных специальной литературы, разработке цели, задач и дизайна исследования, проведении отбора пациенток на базе женской консультации ГАУЗ Оренбургской областной клинической больницы №2, назначении описанных в работе методик лечения. Автор наблюдала пациенток в течение курса гипобарической гипокситерапии и оценивала клинический результат используемых методик через 1, 3 и 6 месяцев от начала лечения, проводила интерпретацию полученных клинических, лабораторных данных, статистическую обработку результатов.

Консультативную и организационную помощь при проведении курсов гипобарической гипокситерапии в барокамере «Урал-1», лабораторных исследований, рекомендации при обследовании и оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациенток с климактерическим синдромом, оказывал начальник медицинской службы ОАО «ГазпромДобычаОренбург» доктор медицинских наук, профессор Алексей Николаевич Тиньков, которому автор выражает огромную признательность и благодарность.

### **Соответствие заявленной специальности**

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01. – «Акушерство и гинекология». Работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации: 01.2.00316167)

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Материалы диссертационного исследования по лечению климактерического синдрома в ранней естественной и хирургической постменопаузе применяются на базе женской консультации, гинекологического отделения и Центра Здоровья Оренбургской областной клинической больницы №2.

Рекомендации по использованию гипобарической гипокситерапии в лечении климактерического синдрома, основанные на материалах диссертационного исследования, включены в лекционный курс и семинарские занятия на кафедре акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Публикации

Соискатель имеет 66 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 54 научных работы, в том числе 15 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Соискателю выдан 1 патент на изобретение RU№2337660 от 17.07.2007 «Способ коррекции метаболических нарушений у женщин в постменопаузе». 35 работ опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

### Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 277 страницах компьютерного текста и состоит из введения, основной части (включает 5 глав), заключения, библиографического указателя, который включает 388 источников (из них 264 иностранных). Работа иллюстрирована 26 рисунками и 51 таблицей.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

На базе женской консультации ГАУЗ Оренбургская областная клиническая больница №2 в период с 2006 по 2012 год проведено обследование и лечение 915 женщин в возрасте 45-58 лет (средний возраст  $51,8 \pm 4,6$  года) с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе. В результате обследования и выявления соответствия критериям включения/исключения в открытое проспективное рандомизированное продленное клиническое исследование включено 216 женщин в возрасте 47-58 лет (средний возраст  $53,8 \pm 4,2$  года) с климактерическим синдромом в ранней естественной (118 женщин) и хирургической постменопаузе (98 женщин), средняя продолжительность которой составляла  $3,2 \pm 1,9$  года, которым проводилось обследование, лечение и проспективное наблюдение в течение 6 месяцев.

#### Критерии включения:

- естественная менопауза или хирургическая менопауза не менее 3 лет;
- возраст от 47 до 58 лет;
- симптомы климактерического синдрома средней или тяжелой степени;
- наличие абдоминального ожирения, развившегося в течение последних 2 лет: окружность талии (ОТ) > 80 см, коэффициент ОТ/окружность бедер (ОБ) > 0,85;
- индекс массы тела (ИМТ) > 26,0 кг/м<sup>2</sup>;
- снижение ХС ЛПВП < 1,29 ммоль/л;
- повышение артериального давления, возникшее в течение менопаузального перехода: САД > 130 мм рт. ст., или ДАД > 85 мм рт. ст.;
- НТГ, нарушенный уровень глюкозы натощак, базальная гиперинсулинемия;
- информированное согласие пациенток на участие в исследовании;
- отсутствие противопоказаний для проведения планируемой терапии.

#### Критерии исключения:

- противопоказания для гипобаротерапии (с.32)
- противопоказания к менопаузальной гормональной терапии;

- онкологические заболевания в анамнезе;
- гиперпластические процессы эндометрия;

Критерии досрочного исключения пациентов из числа участников:

- возникновение выраженных побочных реакций проводимой терапии

На момент обследования средний возраст пациенток с естественной менопаузой составил  $54,8 \pm 3,5$  года (48-58 лет), с хирургической  $51,4 \pm 2,2$  года (47-53 года) ( $p < 0,05$ ). У пациенток с хирургической менопаузой период продолжительности постменопаузы не менее 3 лет после проведенного оперативного вмешательства позволял исключить неоднородность в исследуемых группах, несмотря на различный объем гистерэктомии: с придатками, без придатков, или с сохранением одного яичника. Причинами оперативных вмешательств были доброкачественные гинекологические заболевания: миома матки - 58 (59,2%), эндометриоз - 16 (16,3%), доброкачественные опухоли яичников - 9 (9,2%), гнойно-воспалительные образования придатков матки - 9 (9,2%), 6 (6,1%) - пациенток имели различные сочетания данных заболеваний. Из 98 прооперированных женщин 30 (30,6%) перенесли гистерэктомию с придатками, 37 больных (37,8%) - гистерэктомию без удаления придатков, 31 (31,6%) пациентка - гистерэктомию с односторонней аднексэктомией.

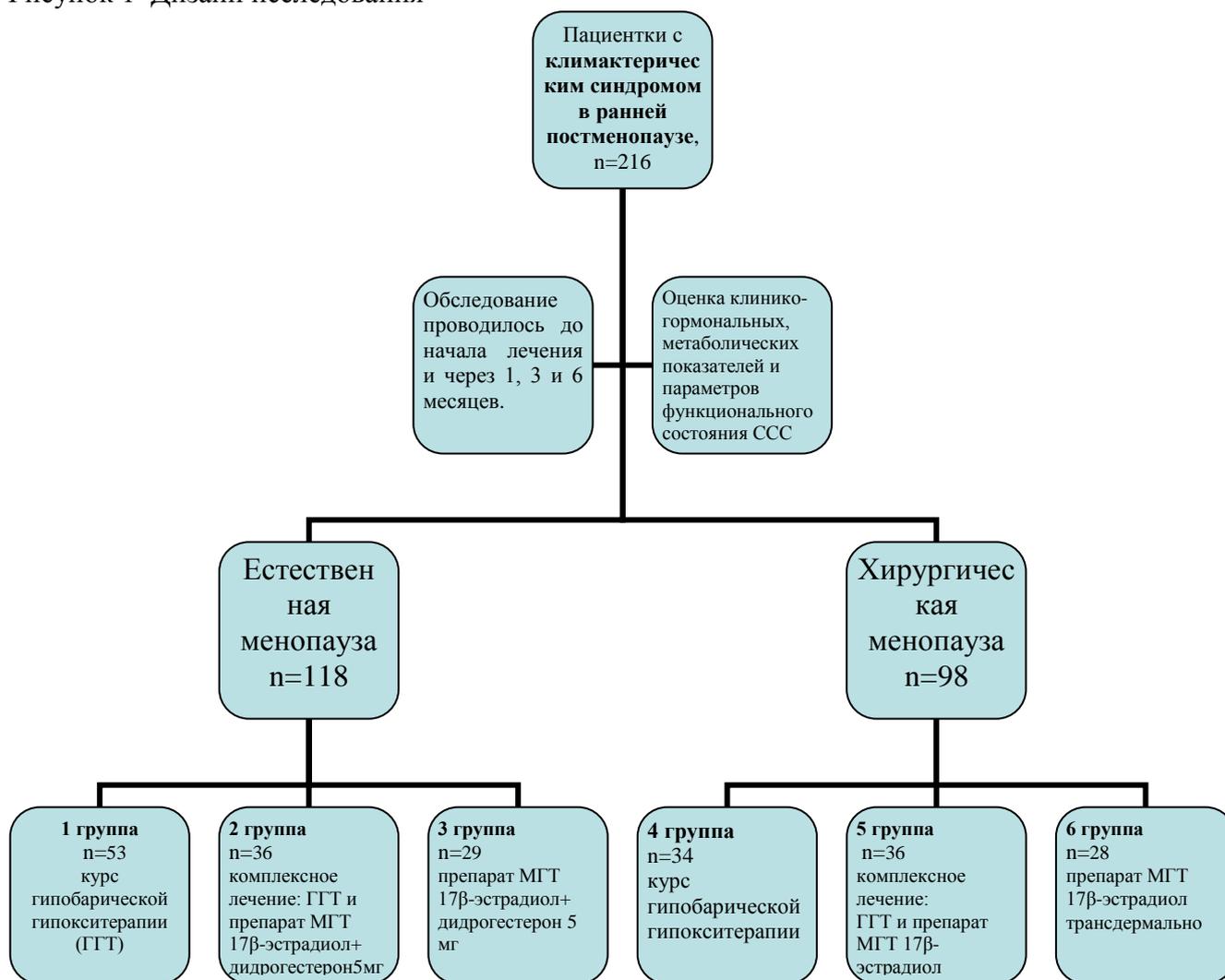
После проведенного обследования для соответствия критериям включения/исключения в исследование, пациентки в зависимости от вида менопаузы (естественной или хирургической) были рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел и разделены соответственно на 3 подгруппы при каждом виде менопаузы, и им был рекомендован соответствующий вид лечения:

1. Курс гипобарической гипокситерапии (ГГТ) в барокамере «Урал-1», 22 трехчасовых ежедневных сеанса (на высоте 3500 метров над уровнем моря);
2. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) в зависимости от вида менопаузы: комбинированная (при естественной менопаузе) или монотерапия эстрадиолом при хирургической менопаузе;
3. Комплексное лечение с использованием ГГТ и МГТ;

Выбор препаратов МГТ был обусловлен как видом менопаузы (при естественной менопаузе и интактной матке назначался  $17\beta$ -эстрадиол в сочетании с дидрогестероном в непрерывном режиме, при хирургической менопаузе после гистерэктомии назначалась монотерапия эстрадиолом), так и входящим в состав комбинированного препарата гестагенного компонента. Учитывая, что дидрогестерон не оказывает неблагоприятного влияния на метаболические параметры и рекомендован при проявлениях менопаузального метаболического синдрома, именно это и определило наш выбор препарата комбинированной менопаузальной гормональной терапии.

В зависимости от вида менопаузы и назначенного лечения все пациентки были разделены на 6 групп (рисунок 1).

Рисунок 1 Дизайн исследования



1-я группа – 53 пациентки с естественной менопаузой, прошли курс гипобарической гипокситерапии в барокамере «Урал-1», 22 трехчасовых ежедневных сеанса (на высоте 3500 метров над уровнем моря).

2-я группа – 36 пациенток с естественной менопаузой, получившие комплексное лечение, включавшее применение гипобарической гипокситерапии и препарат МГТ 17β-эстрадиол 1 мг в сочетании с дидрогестероном 5 мг, перорально («Фемостон 1/5») в течение 6 месяцев. Прием препарата пациентки начинали одновременно с началом курса гипобарической гипокситерапии в барокамере «Урал-1».

3-я группа – 29 пациенток с естественной менопаузой, получавшие препарат МГТ 17β-эстрадиол 1 мг в сочетании с дидрогестероном 5 мг, перорально («Фемостон 1/5») в течение 6 месяцев наблюдения.

4-я группа – 34 пациентки с хирургической менопаузой, прошедшие курс гипобарической гипокситерапии в барокамере «Урал-1».

5-я группа – 36 пациенток с хирургической менопаузой, получившие комплексное лечение, включавшее применение курса гипобарической гипокситерапии и препарат МГТ 17β-эстрадиол 1 мг ежедневно трансдермально в течение 6 месяцев. Применение препарата пациентки начинали одновременно с началом курса гипобарической гипокситерапии в барокамере «Урал-1».

6-я группа - 28 пациенток с хирургической менопаузой, получавшие препарат менопаузальной гормональной терапии 17 $\beta$ -эстрадиол трансдермально в течение 6 месяцев наблюдения («Дивигель» ORION CORPORATION, Финляндия) трансдермально по 1 мг ежедневно).

Гипобарическая гипокситерапия (ГГТ) проводилась с помощью первой отечественной медицинской вакуумной установки – барокамеры «Урал-1» (рисунок 2), установленной на базе Оренбургской областной клинической больницы №2, построенной на основе медико-технического задания, совместно разработанного НИИ общей патологии и патологической физиологии АМН СССР и Оренбургским медицинским институтом в НПО Криогенмаш. В результате всесторонних исследований (Ф.З.Меерсон и др., 1989) была отработана следующая методика ГГТ: курс состоял из 22 трех часовых сеансов на «высоте» 3500 м (460 мм рт.ст.), проводимых ежедневно, кроме трех выходных дней и двух технических, первые сеансы проводились с постепенным увеличением высоты, начиная с 1000 м и далее, прибавляя ежедневно по 500 м до достижения максимальной «высоты» (3500 м).

Скорость «подъема» и «спуска» составляла 3-5 м/с. В процессе лечения на организм пациенток действовали два основных фактора. Один из них – пониженное барометрическое давление, другой фактор – уменьшенное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе. В процессе выхождения больных на «плато» («высота» 3500 м) барометрическое давление снижалось с  $759 \pm 1,1$  до  $467 \pm 2,1$  мм рт.ст.. Выход на «плато» проводился постепенно в течение первых пяти сеансов, во время которых постепенно нарастал уровень декомпрессии и, соответственно, понижалось PO<sub>2</sub> во вдыхаемом воздухе, что выполнялось для формирования плавной адаптации с целью снижения числа негативных реакций и увеличения эффективности лечения. В среднем количество сеансов на одну пациентку в курсе гипобарической гипокситерапии составило  $20,9 \pm 0,23$ .



Рисунок 2. Барокамера «Урал-1»

Для оценки эффективности проводимой терапии обследование проводилось до начала лечения и через 1, 3 и 6 месяцев. Для исключения противопоказаний к

планируемой терапии проводилось УЗИ органов малого таза (Аloca 4000); состояние молочных желез оценивали при опросе, пальпации и маммографии.

Проводилось определение модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Kupperman в модификации Уваровой Е.В., с выделением нейро-вегетативных, психоэмоциональных нарушений, что имеет особое значение для оценки эффекта проводимого лечения. Каждый из отдельных симптомов оценивался в зависимости от степени выраженности в баллах от 0 до 3. Выделенные симптомокомплексы оценивались по группам (Е.М.Вихляева, 1998).

Антропометрическое исследование (измерение роста, массы тела, ИМТ, окружности талии и окружности бедер, ОТ/ОБ).

*Лабораторные методы исследования* проводились в лаборатории ООО «Клиника промышленной медицины» (зав. лабораторией Александра И.А.), г. Оренбург. Исследование уровней: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е2), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4) производилось методом иммуноэлектрохемоллюминесценции на аппарате «ELECSIS 1010» (Швейцария). Результаты выражались в международной системе СИ: ФСГ - МЕ/мл, ЛГ - МЕ/мл, Е2 - пг/мл, ДГЭА-сульфат - мкг/дл, ТТГ – мкМЕ/мл, св. Т4 – пмоль/л. Забор крови производился в утренние часы натощак.

Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы (на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas integra 400 plus» (Швейцария)), инсулина и С-пептида в плазме венозной крови утром натощак («ELECSIS 1010» (Швейцария)). Степень выраженности инсулинорезистентности определяли по индексу инсулинорезистентности (ИИР), определяемого по формуле, предложенной D. M. Matthews и соавт. [1985], где ИИР=(гликемия натощак (ммоль/л) x ИРИ (мкЕД/мл))/22,5. НОМА>2,5-2,7 считается признаком инсулинорезистентности. Рассчитывали гликемический индекс (индекс Caro) по отношению глюкозы в крови (в ммоль/л) к уровню ИРИ (в мкМЕ/мл) натощак. Значение индекса менее 0,33 считают косвенным признаком наличия ИР. Проводилось определение функциональной активности β-клеток (ФАБ): ФАБ=(20 x ИРИ (мкЕД/мл))/(гликемия натощак (ммоль/л)-3,5).

Определение ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, апопротеинов АпоА1, АпоВ производилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas integra 400 plus» (Швейцария). Расчет индекса атерогенности (ИА) проводился по формуле (Климов А.Н., 1977): ИА = (ОХС – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП. Кровь для исследования брали из локтевой вены, натощак, спустя 12-14 часов после приема пищи. Сыворотку крови отделяли путем центрифугирования не позднее 2 часов после взятия крови.

*Инструментальные методы исследования* проводились на базе отделения функциональной диагностики ГАУЗ Оренбургской областной клинической больницы №2 (главный врач д.м.н. Колесников Б.Л.). Электрокардиографическое исследование больным выполнялось в 12 стандартных отведениях на многоканальном электрокардиографе «Shiller» (Швейцария). Допплерэхокардиография проводилась ассистентом кафедры госпитальной терапии к.м.н. Вдовенко Л.Г. на аппарате «Vivid-3» по общепринятой методике в В- и М- режимах. Параметры диастолической функции ЛЖ определяли на импульсной кривой трансмитрального кровотока с измерением максимальной скорости раннедиастолической волны Е, максимальной скорости позднесистолического наполнения в систолу предсердий волны А, их соотношения

(E/A), времени замедления кровотока раннедиастолического наполнения ЛЖ (DT). Проводилась идентификация геометрической модели архитектоники левого желудочка на базе таких показателей, как ОТС ЛЖ и ИММЛЖ. Выделяли нормальную геометрию левого желудочка (нормальные величины ИММЛЖ, ОТС ЛЖ менее 0,45); концентрическое ремоделирование левого желудочка (нормальные величины ИММЛЖ, ОТС ЛЖ более 0,45); концентрическую гипертрофию левого желудочка (увеличение ИММЛЖ, ОТС ЛЖ более 0,45); эксцентрическую гипертрофию левого желудочка (увеличение ИММЛЖ при ОТС ЛЖ менее 0,45).

Для проведения ЭКГ-мониторирования и исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР) использовали аппаратно-компьютерный комплекс суточного мониторинга ЭКГ «Кардиотехника-4000» (АОЗТ «Инкарт», Санкт-Петербург) с расчетом временных и спектральных параметров ВСР.

Суточное мониторирование АД (Кардиотехника-04, ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург): оценка среднесуточного, среднедневного и средненочного уровней САД и ДАД, вариабельность АД, величина (ВУП) и скорость утреннего подъема (СУП). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6 и с использованием статистической программы Microsoft Excel с соблюдением рекомендаций для медицинских исследований. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики. Использовался критерий Шапиро-Уилка - для проверки на нормальность распределения. Данные описательной статистики в работе представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений. Вычислялись следующие показатели: среднее значение показателей М, средняя величина квадратичного отклонения Е, показатель средней ошибки m, разницы средних показателей дневников Δ. С целью определения значимости (достоверности) различий значений изучаемых признаков исходно и на фоне лечения/наблюдения в одной группе использовался парный критерий Стьюдента (t) для средних величин. Вероятность ошибки (P), соответствующую данному числу наблюдений и значению доверительного коэффициента t, определяли по таблице Стьюдента. Для изучения связи между показателями применялся метод линейной регрессии и корреляции с определением коэффициента корреляции и установлением его значимости по критерию t с 95% уровнем надежности ( $p < 0,05$ ). Если коэффициент корреляции  $r = 0,3$ , то взаимосвязь считалась слабой, если  $r = 0,5$ , то умеренной, а если  $r = 0,6$  и выше, то сильной. Для выявления различий между группами применялся дисперсионный анализ. Сравнение количественных показателей в разных группах осуществлялось по критериям Манна – Уитни, их изменения в разные сроки лечения оценивались при помощи критерия Вилкоксона (для 2 временных точек). Сравнение качественных показателей осуществлялось при помощи критерия  $\chi^2$  – квадрат. Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при  $p < 0,05$  (95% уровень достоверности).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В клинической картине у пациенток с естественной менопаузой 75,4% (89 женщин) и у 43,9% (43 пациентки) с хирургической превалировал нейро-вегетативный симптомокомплекс климактерического синдрома ( $p < 0,05$ ). Он выражался в жалобах на

"приливы", повышенную потливость, сердцебиение, колебания артериального давления, колющие боли в области сердца, нарушение сна, головные боли. Психоземotionalный симптомокомплекс климактерического синдрома доминировал у 24,6% (29) больных с естественной и у 56,1% (55) больных с хирургической менопаузой и характеризовался депрессией, нарушением настроения, снижением либидо ( $p < 0,05$ ). При естественной менопаузе преобладали среднетяжелые формы (67% - 79 пациенток) климактерического синдрома со средними значениями ММИ  $55,3 \pm 3,9$  балла, тяжелые формы встречались у 39 (33%) женщин с ММИ  $65,1 \pm 5,3$  балла. У пациенток с хирургической менопаузой тяжелые варианты течения климактерического синдрома с ММИ  $69,2 \pm 4,7$  балла встречались у 53 женщин (54%), среднетяжелые у 45 (46%) с ММИ  $57,9 \pm 2,1$  балла.

Среди заболеваний экстрагенитальной системы у обследованных женщин наиболее часто встречалась артериальная гипертония (79,7% при естественной менопаузе и 91,2% при хирургической). Ожирение встречалось практически одинаково у пациенток в группах с естественной (92,4%) и хирургической менопаузой (95,9%). Среди пациенток с естественной менопаузой у 5 (4,2%) имел место сахарный диабет, среди женщин с хирургической менопаузой у 8 (8,2%). Отмечался высокий уровень встречаемости заболеваний щитовидной железы у женщин в постменопаузе: у 41 пациентки с естественной менопаузой (34,8%) и у 38 с хирургической (38,8%). Наиболее часто наблюдался субклинический гипотиреоз, преобладавший в группе пациенток с хирургической менопаузой: 27 женщин (27,6%) в отличие от пациенток с естественной менопаузой (22 женщины-18,6%). Диагноз остеохондроза присутствовал у 92,9% женщин (с естественной менопаузой у 86,4%), артроза у 64,3% (при естественной менопаузе у 34,7%). У оперированных женщин отмечена более высокая встречаемость заболеваний мочевыделительной системы - 29,6%, при естественной менопаузе - 20,3%, что связано с развитием урогенитальных нарушений, вызванных оперативным вмешательством и более значительным эстрогенным дефицитом, в отличие от естественной менопаузы. Исследование зависимости тяжести течения климактерического синдрома от частоты экстрагенитальной патологии выявило наличие прямой корреляционной зависимости между ними (коэффициент корреляции  $r = 0,73$ ,  $p = 0,031$ ).

При оценке эффективности различных вариантов лечения в коррекции нейровегетативных и психо-эмоциональных симптомов климактерического синдрома после завершения курса лечения в барокамере (22 ежедневных 3 часовых сеанса) было выявлено, что у пациенток с естественной менопаузой применение курса гипобарической гипокситерапии сопоставимо с эффективностью применения МГТ в течение месяца. Спустя 3 и 6 месяцев более благоприятные изменения самочувствия отмечались у пациенток 2 группы, получавших комплексное лечение (ГГТ и МГТ). Применение ГГТ и самостоятельно, и в комплексе с препаратом МГТ, уже в течение первого месяца лечения оказывало положительное воздействие на наиболее выраженные проявления климактерического синдрома, такие как приливы жара и потливость, головные боли, снижение работоспособности, повышенная утомляемость, депрессия, оцениваемые по шкале модифицированного менопаузального индекса. Результаты клинической эффективности проводимых методик лечения отразились в благоприятной

динамике снижения модифицированного менопаузального индекса (ММИ) различной степени во всех группах пациенток, что свидетельствовало о достаточно хорошей эффективности лечения климактерического синдрома.

Через месяц от начала лечения было отмечено снижение ММИ нейро-вегетативных нарушений с  $29,6 \pm 2,1$  до  $16,8 \pm 1,9$  балла в первой группе пациенток, прошедших курс гипобаротерапии и с  $27,1 \pm 3,2$  до  $14,1 \pm 1,6$  балла во второй группе, получавшей комплексное лечение (гипобаротерапия в сочетании с МГТ) ( $p < 0,05$ ). В группе пациенток, получавших только препарат МГТ, отмечено снижение данного показателя с  $26,6 \pm 2,9$  до  $20,8 \pm 1,9$  балла спустя месяц от начала приема препарата ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца от начала лечения при комплексной терапии (ГГТ в сочетании с МГТ) отмечался оптимальный эффект коррекции нейро-вегетативных нарушений: ММИ нейро-вегетативных нарушений снизился до  $13,4 \pm 1,6$  балла в первой группе пациенток с естественной менопаузой и до  $10,4 \pm 1,9$  балла во второй группе, получавшей МГТ в сочетании с гипобаротерапией ( $p < 0,05$ ). В группе женщин, получавших только МГТ, ММИ нейро-вегетативных нарушений уменьшился до  $18,4 \pm 1,4$  балла спустя 3 месяца от начала наблюдения ( $p < 0,05$ ).

Максимальный эффект коррекции клинических проявлений климактерического синдрома был выявлен спустя 6 месяцев от начала лечения во 2-й группе, получавшей комплексную терапию (гипобаротерапия и МГТ), что подтвердилось снижением ММИ с исходного  $27,1 \pm 3,2$  до  $8,2 \pm 1,5$  балла ( $p < 0,05$ ), но в 1-й группе после проведенной гипобарической гипокситерапии также отмечен сохранившийся клинический эффект (динамика ММИ нейро-вегетативных нарушений с исходного  $29,6 \pm 2,1$  до  $15,2 \pm 1,8$  балла через 6 месяцев ( $p < 0,05$ )). При применении менопаузальной гормональной терапии в 3-й группе отмечено снижение ММИ нейро-вегетативных нарушений спустя полгода с  $26,6 \pm 2,9$  до  $13,2 \pm 2,1$  балла ( $p < 0,05$ ).

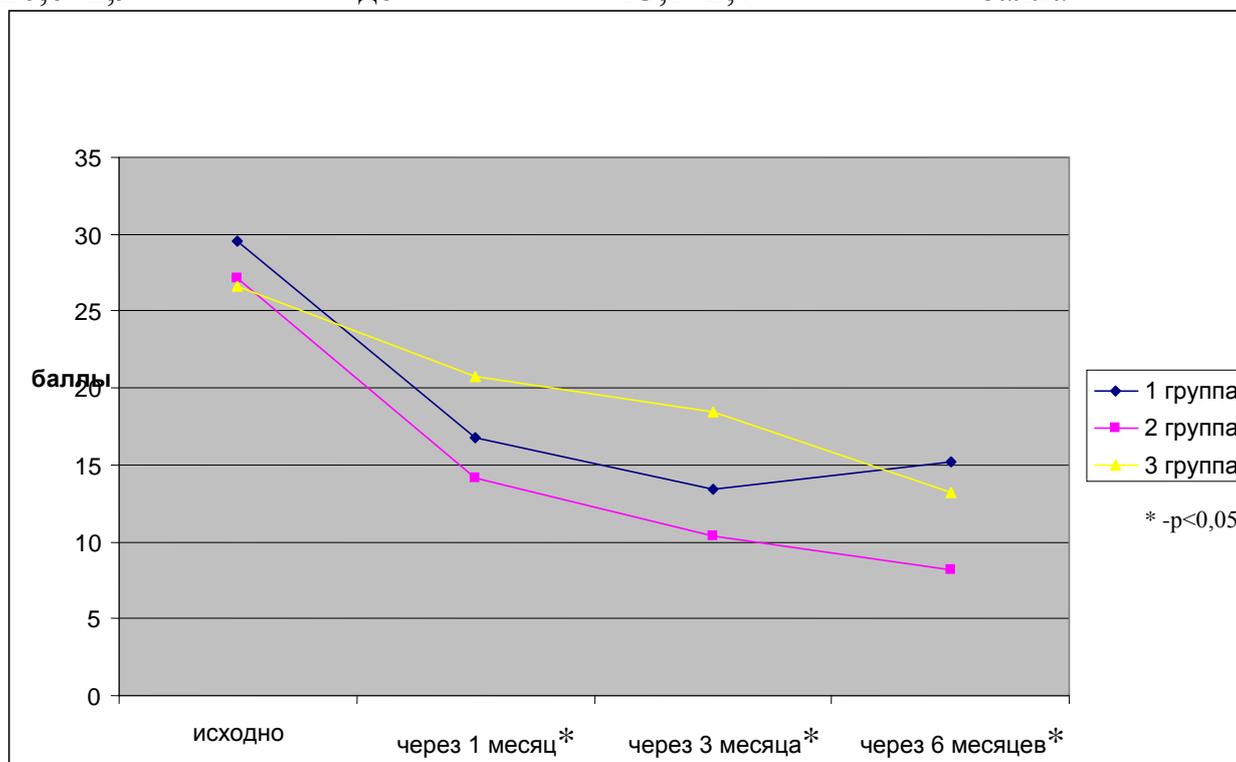


Рисунок 3. Динамика ММИ нейро-вегетативных нарушений у пациенток с естественной менопаузой

На фоне проведения курса ГГТ отмечено улучшение эмоционального состояния, нормализация настроения. При оценке динамики ММИ психо-эмоциональных нарушений, отмечено достоверное его снижение в трех исследуемых группах в течение 6 месяцев наблюдения. При этом в первой группе наиболее выраженные положительные результаты выявлены спустя 3 месяца от начала лечения в барокамере (снижение ММИ психо-эмоциональных нарушений с  $15,9 \pm 1,23$  до  $7,2 \pm 0,98$  балла ( $p < 0,05$ )). Во второй группе пациенток, продолживших получать после гипобарической гипокситерапии МГТ, отмечено дальнейшее прогрессивное снижение ММИ психоэмоциональных нарушений, спустя 6 месяцев с  $15,1 \pm 1,51$  до  $5,5 \pm 1,23$  балла ( $p < 0,05$ ). В первой группе пациенток через 6 месяцев результаты оставались сопоставимыми с полученными через 3 месяца от начала гипобаротерапии (ММИ психоэмоциональных нарушений составлял  $7,5 \pm 1,13$  балла). В третьей группе женщин, получавшей только менопаузальную гормональную терапию комбинированным препаратом, ММИ психоэмоциональных нарушений снизился через месяц с  $16,9 \pm 1,34$  до  $12,1 \pm 1,21$  балла, через 3 месяца до  $7,9 \pm 0,93$  балла, спустя полгода от начала лечения снизился от исходного параметра до  $7,6 \pm 1,17$  балла ( $p < 0,05$ ). При оценке динамики ММИ психо-эмоциональных нарушений, выраженные положительные результаты выявлены в первой группе спустя 3 месяца от начала лечения в барокамере (снижение ММИ психо-эмоциональных нарушений на 54,8%), через 6 месяцев полученные данные сохранялись. Ранее было показано, что нормобарическая интервальная гипоксическая терапия у больных с климактерическими нарушениями вызывает положительные изменения психофизиологического статуса, увеличение адаптивной функции сна и снижение тревоги (М.И.Байлина и др., 1998).

При оценке полученных результатов ММИ при различных вариантах лечения у пациенток с климактерическим синдромом в ранней хирургической постменопаузе с результатами пациенток в ранней естественной постменопаузе, было выявлено, что монотерапия в барокамере оказывает меньший клинический эффект, чем комплексное лечение в сочетании с менопаузальной гормональной терапией эстрадиолом трансдермально, в особенности на отдаленные результаты, полученные через 3 и 6 месяцев от начала лечения. В шестой группе пациенток с хирургической менопаузой, получавшей препарат эстрадиола, выявлены более выраженные положительные результаты по сравнению с пациентками, прошедшими только курс лечения в барокамере.

Через месяц от начала лечения ММИ нейро-вегетативных нарушений снизился в четвертой группе пациенток, прошедших курс лечения в барокамере с  $30,5 \pm 3,2$  до  $20,8 \pm 1,9$  балла ( $p < 0,05$ ). В пятой группе, получавшей комплексное лечение (гипобаротерапия и эстрадиол трансдермально) через месяц от начала лечения ММИ нейровегетативных нарушений снизился с  $32,9 \pm 2,2$  до  $9,8 \pm 1,6$  балла ( $p < 0,05$ ), через 3 месяца ММИ данных нарушений был  $5,4 \pm 1,8$  балла ( $p < 0,05$ ). Через полгода в пятой группе, продолжавшей после лечения в барокамере получать менопаузальную гормональную терапию препаратом эстрадиол трансдермально, ММИ нейровегетативных нарушений составлял  $3,2 \pm 0,8$  балла ( $p < 0,05$ ).

В четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой ММИ нейро-вегетативных нарушений снизился через 2 месяца после завершения курса лечения в барокамере до  $17,4 \pm 1,6$  баллов ( $p < 0,05$ ), а спустя 6 месяцев от начала наблюдения вновь

наблюдалось некоторое повышение ММИ нейровегетативных нарушений за счет ослабления эффекта гипобарического воздействия, но все же ММИ нейро-вегетативных нарушений был в этой группе ниже исходного параметра и составлял  $20,1 \pm 1,8$  балла ( $p < 0,05$ ).

В шестой группе пациенток с хирургической менопаузой выявлено снижение ММИ нейро-вегетативных нарушений через месяц с  $31,6 \pm 3,5$  до  $21,8 \pm 2,9$  балла ( $p < 0,05$ ), что сопоставимо с результатами четвертой группы пациенток, прошедших курс лечения в барокамере. Через 3 месяца от начала менопаузальной гормональной терапии ММИ нейровегетативных нарушений в шестой группе был  $14,4 \pm 2,4$  балла ( $p < 0,05$ ). Спустя полгода ММИ нейровегетативных нарушений в шестой группе составлял  $8,2 \pm 2,1$ , а в четвертой группе  $20,1 \pm 1,8$  балла ( $p < 0,05$ ).

При сравнении динамики ММИ психоэмоциональных нарушений, в трех группах пациенток с хирургической менопаузой оптимальный результат получен в пятой группе, получавшей эстрадиол и прошедшей курс лечения в барокамере: через месяц отмечено снижение ММИ психоэмоциональных нарушений с  $20,3 \pm 1,3$  до  $6,3 \pm 1,1$  балла ( $p < 0,05$ ), через 3 месяца до  $4,2 \pm 1,4$  балла ( $p < 0,05$ ), а через полгода ММИ психоэмоциональных нарушений составлял всего  $3,5 \pm 1,1$  балла ( $p < 0,05$ ).

В четвертой группе пациенток через месяц отмечено снижение ММИ психоэмоциональных нарушений с  $19,9 \pm 1,8$  до  $13,3 \pm 1,5$  балла ( $p < 0,05$ ), через 3 месяца до  $8,7 \pm 1,6$  балла ( $p < 0,05$ ), через 6 месяцев отмечалось ослабление эффекта гипобаротерапии в отношении психоэмоциональных симптомов, но ММИ данных нарушений сохранялся в пределах  $7,2 \pm 1,8$  балла и был ниже исходного показателя на 45,2 % ( $p < 0,05$ ).

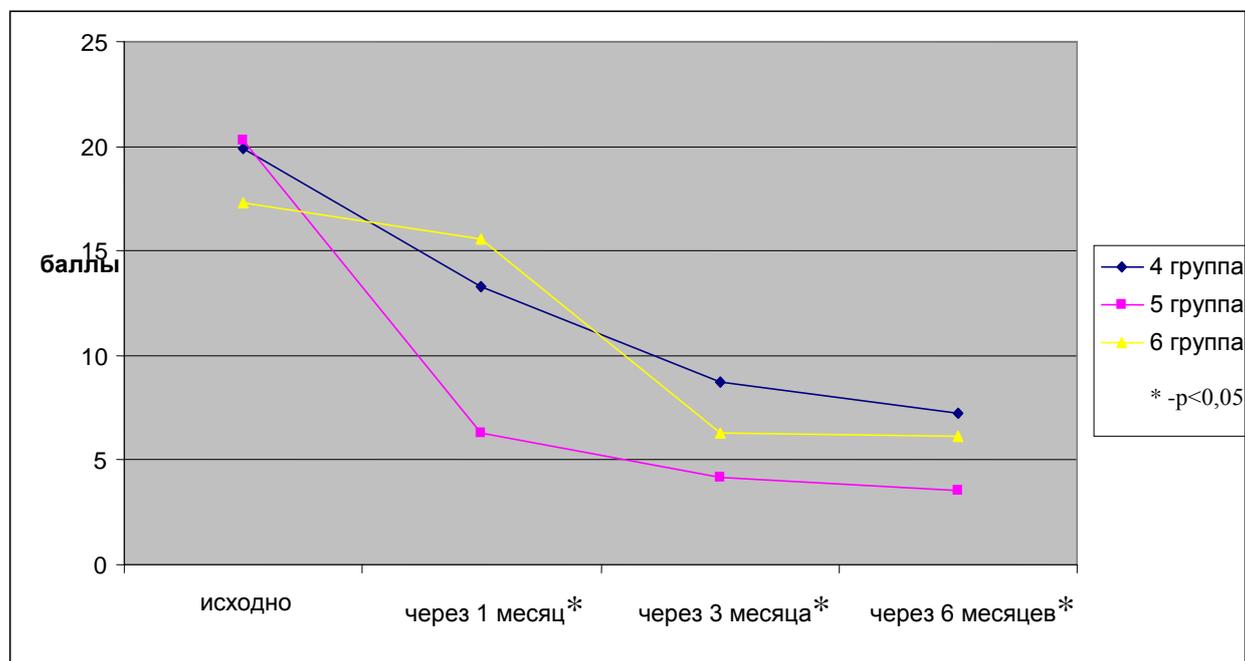


Рисунок 4. Динамика ММИ психо-эмоциональных нарушений у пациенток с хирургической менопаузой.

В шестой группе ММИ психоэмоциональных нарушений снизился через месяц всего лишь с  $17,3 \pm 2,1$  до  $15,6 \pm 1,7$  балла ( $p < 0,05$ ), спустя 3 месяца он уменьшился уже до  $6,3 \pm 1,8$  балла от исходного ( $p < 0,05$ ), и практически таким и остался через 6 месяцев от начала менопаузальной гормональной терапии.

Полагают, что снижение уровня  $\beta$ -эндорфинов в постменопаузе играет определенную роль в патогенезе приливов и гипергидроза, а также в нарушении настроения. При назначении женщинам в постменопаузе эстрадиола происходит повышение  $\beta$ -эндорфинов в сыворотке крови до значений, наблюдаемых в пременопаузе и эффективно устраняются нейро-вегетативные симптомы (Сметник В.П., 2009). По результатам Meerzon et al. (1987, 1989) в процессе адаптации к периодической гипоксии в мозге происходит накопление серотонина и дофамина, многократное увеличение содержания опиоидных пептидов и, прежде всего  $\beta$ -эндорфина при некотором снижении содержания норадреналина. Таким образом, одним из возможных механизмов улучшения клинического состояния пациенток с естественной и хирургической менопаузой при применении гипобарической гипокситерапии являются вышеописанные изменения на высшем уровне нейроэндокринной регуляции.

После завершения гипобаротерапии произошло снижение массы тела в первой группе пациенток на 4%, во второй на 4,4%. Спустя 3 месяца от начала лечения в первой группе масса тела была ниже исходной на 5,8%, что соответствовало динамике массы тела во второй группе, продолжившей получать МГТ после курса лечения в барокамере. Через 6 месяцев масса тела в первой группе была ниже исходной на 5%, во второй на 5,5% ( $p < 0,05$ ). В третьей группе пациенток, получавшей МГТ, показатель массы тела имел тенденцию к снижению, но за полгода наблюдения достоверных изменений не претерпел.

Выявлена положительная динамика в отношении ОТ и ОБ, особенно во второй группе, получавшей комплексное лечение: через 6 месяцев ОТ уменьшилась на 7,3% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, комплексное лечение, включавшее курс гипобаротерапии и препарат МГТ, оказало самое выраженное позитивное воздействие на уменьшение абдоминального ожирения у пациенток с естественной менопаузой.

При сравнении динамики антропометрических параметров под воздействием МГТ у пациенток с хирургической менопаузой, полученные данные были сопоставимы с результатами у пациенток в естественной постменопаузе. При применении МГТ в шестой группе достоверных изменений антропометрических параметров в течение 6 месяцев наблюдения не выявлено.

При сравнительной оценке исходных показателей гормонального фона крови в зависимости от вида менопаузы, выявлены более высокие значения гонадотропных гормонов ФСГ и ЛГ у женщин с хирургической менопаузой и, соответственно, более низкие значения эстрадиола в данных группах. При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляция между степенью тяжести климактерического синдрома (показатель ММИ) и уровнем ФСГ ( $r = +0,54$ ;  $p = 0,02$ ) и ЛГ ( $r = +0,52$ ;  $p = 0,03$ ). Выявлена отрицательная корреляция между уровнем эстрадиола и показателем ММИ в группах с естественной ( $r = -0,55$ ;  $p = 0,02$ ) и хирургической ( $r = -0,59$ ;  $p = 0,02$ ) менопаузой.

При исходной оценке уровня дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), в группах женщин с естественной менопаузой он составлял  $73,1 \pm 9,8$  мкг/дл, а при хирургической менопаузе  $67,2 \pm 7,9$  мкг/дл, что обусловлено меньшими адаптационными возможностями организма при хирургической менопаузе. Степень тяжести климактерического синдрома, оцениваемая по ММИ, отрицательно коррелировала с

уровнем ДГЭА-С, как при естественной менопаузе ( $r=-0,45$ ;  $p=0,04$ ), так в большей степени при хирургической менопаузе ( $r=-0,49$ ;  $p=0,04$ ).

Исходно выявлены повышенные значения уровня ТТГ, которые составили  $4,1\pm 0,32$  мкМЕ/мл при естественной менопаузе и  $4,0\pm 0,51$  мкМЕ/мл при хирургической менопаузе. Выявлена положительная корреляция между уровнем ТТГ и показателем ММИ ( $r=+0,21$ ;  $p=0,04$ ), как при естественной, так и при хирургической менопаузе.

Из таблицы 1 видно, что в результате гипобарической гипокситерапии в первой группе пациенток уровень ФСГ снизился через месяц на 26,8%, через 3 месяца на 33,1%, через полгода был меньше исходного значения на 22,1%. Во второй группе пациенток уровень ФСГ снизился через месяц на 41,6%, через 3 месяца на 54,3%, через полгода был меньше исходного на 57,8% ( $p<0,05$ ).

Таблица 1 - Динамика показателей гормонального фона у пациенток с естественной и хирургической менопаузой при различных вариантах лечения

Динамика наблюдения	Естественная менопауза, n=118			Хирургическая менопауза, n=98		
	1 группа, ГТТ, n=53	2 группа, ГТТ+МГТ, n=36	3 группа, МГТ, n=29	4 группа, ГТТ, n=34	5 группа, ГТТ+МГТ, n=36	6 группа, МГТ, n=28
ФСГ, МЕ/мл						
Исходно	89,3±7,6	91,5±9,6	86,2±10,6	106,9±24,8	110,9±24,8	113,2±27,3
1 мес	65,4±6,8*	53,4±6,8*	59,3±8,6*	89,9±18,6*	54,9±16,6*	76,3±19,6*
3 мес	59,8±6,5*	41,8±6,5*	46,3±7,6*	85,1±20,2*	50,9±14,6*	57,9±17,6*
6 мес	60,6±10,6*	38,6±8,6*	41,4±5,9*	92,9±22,6*	44,9±10,6*	50,1±13,9*
ЛГ, МЕ/мл						
Исх-но	43,6±4,4	45,1±6,3	44,2±7,4	49,9±8,9	51,4±9,9	47,6±9,6
1 мес	34,9±4,8*	33,6±7,4*	34,6±5,9*	41,9±8,9*	26,8±5,2*	34,2±7,8*
3 мес	31,5±3,9*	23,6±6,1*	29,6±5,3*	37,2±7,4*	21,8±7,1*	26,8±8,2*
6 мес	33,4±5,1*	21,8±6,8*	27,5±5,9*	40,2±9,4*	20,8±5,2*	24,8±5,4*
Эстрадиол, пг/мл						
Исх-но	24,9±4,2	23,6±7,3	26,9±4,8	18,9±4,3	16,9±3,8	17,2±4,8
1 мес	28,7±3,7*	34,9±6,2*	33,9±4,1*	21,7±5,1*	43,2±5,1*	37,2±6,9*
3 мес	28,1±3,9*	45,9±4,2*	40,9±5,9*	22,9±4,8*	47,2±8,1*	40,2±5,4*
6 мес	26,8±4,1*	53,5±5,8*	49,9±5,9*	21,6±4,6*	49,8±10,6*	44,2±6,9*
ДГЭА-сульфат, мкг/дл						
Исх-но	72,3±8,6	71,5±10,3	75,3±8,6	64,9±11,3	67,5±10,9	68,8±13,3
1 мес	83,3±7,4*	85,3±8,6*	77,3±11,6	73,3±14,6*	79,5±10,2*	69,1±15,2
3 мес	84,8±8,1*	87,3±9,8*	78,3±10,9	74,9±13,8*	83,5±14,9*	68,9±12,9
6 мес	81,8±9,5*	86,3±11,5*	78,9±11,4	71,7±10,9*	82,7±13,1*	70,6±13,9
ТТГ, мкМЕ/мл						
Исх-но	4,1±0,42	3,9±0,34	4,2±0,48	4,3±0,44	3,9±0,54	3,8±0,65
1 мес	3,5±0,48*	3,3±0,54*	4,1±0,64	3,6±0,27*	3,2±0,63*	3,7±0,71
3 мес	3,4±0,39*	3,2±0,51*	3,9±0,44	3,5±0,29*	3,1±0,53*	3,7±0,72
6 мес	3,4±0,57*	3,2±0,33*	4,1±0,39	3,6±0,33*	3,1±0,59*	3,7±0,94
Св. Т4, пмоль/л						
Исх-но	10,9±0,76	12,3±0,63	11,2±0,84	10,5±0,84	10,3±0,98	11,1±0,81
1 мес	12,1±0,84*	13,8±0,94*	11,7±0,65	11,9±0,88*	11,9±0,91*	11,3±0,64
3 мес	12,3±0,74*	13,9±0,96*	11,5±0,81	12,0±0,74*	12,1±0,84*	11,6±0,84
6 мес	12,1±0,79*	13,7±0,88*	11,7±0,74	11,9±0,84*	12,0±0,94*	11,7±0,77

Примечание -\* - достоверность различий по сравнению с исходными  $p<0,05$

В третьей группе уровень ФСГ снизился через месяц на 31,2%, через 3 месяца на 46,3%, а через полгода был ниже исходного значения на 52% ( $p < 0,05$ ).

Уровень ЛГ снизился в первой группе пациенток через месяц на 19,6%, через 3 месяца на 27,8%, через 3 месяца уровень ЛГ был ниже исходного на 23,4%. Во второй группе пациенток уровень ЛГ снизился через месяц на 25,5%, через 3 месяца на 47,7%, через полгода на 51,7%. У пациенток третьей группы уровень вышеуказанного гормона снизился через месяц на 21,7%, через 3 месяца на 33,1%, через полгода на 37,8% от исходного ( $p < 0,05$ ).

При оценке влияния ГГТ на уровень эстрадиола в первой группе пациенток, отмечено его повышение через месяц на 15,3%, через 3 месяца уровень эстрадиола был выше исходного на 12,9%, через полгода он сохранился выше исходного на 7,6% и составлял  $26,8 \pm 4,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Во второй группе пациенток уровень эстрадиола повысился через месяц на 47%, через 3 месяца на 94,5%, а через полгода на фоне применения МГТ он был выше исходного на 126,7% ( $p < 0,05$ ). У пациенток третьей группы уровень эстрадиола стал выше через месяц на 26%, через 3 месяца на 52%, а через полгода был выше исходного на 85,5% и составлял  $49,9 \pm 5,9$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

В результате ГГТ было выявлено повышение уровня ДГЭА-С в первой группе пациенток через месяц на 15,2%, через 3 месяца на 17,2%, через полгода его уровень был выше исходного на 13% и составлял  $81,8 \pm 9,5$  мкг/дл. Во второй группе пациенток уровень ДГЭА-С повысился через месяц на 19,3%, через 3 месяца на 22%, через полгода он был выше исходного на 20,6% ( $p < 0,05$ ). У пациенток третьей группы уровень ДГЭА-С имел тенденцию к повышению, но за шесть месяцев наблюдения достоверных изменений выявлено не было. Таким образом, наиболее выраженные изменения гонадотропных гормонов, эстрадиола и ДГЭА-С были выявлены во второй группе пациенток с естественной менопаузой, получавших комплексное лечение: гипобарическую гипокситерапию и МГТ.

При анализе влияния ГГТ на уровень гормонов щитовидной железы у женщин с естественной менопаузой, через месяц отмечено снижение уровня ТТГ на 14,6%, через 3 месяца на 17,1% ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев уровень ТТГ сохранился в пределах, полученных через 3 месяца от начала гипокситерапии. Уровень свободного Т4 повысился в первой группе через месяц на 11%, через 3 месяца на 12,8%, а спустя полгода сохранился выше исходного результата на 11%.

Во второй группе пациенток уровень ТТГ снизился через месяц на 15,4% (с  $3,9 \pm 0,34$  до  $3,3 \pm 0,54$  мкМЕ/мл), через 3 месяца на 18% (до  $3,2 \pm 0,51$  мкМЕ/мл) и сохранился в данных пределах спустя полгода. Уровень свободного Т4 повысился через месяц на 12,2%, через 3 месяца на 13%, а спустя полгода был выше исходного на 11,4%. У пациенток третьей группы уровень ТТГ в течение 6 месяцев достоверно не изменился, также как и уровень свободного Т4.

Как видно из таблицы 1, в результате ГГТ в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой уровень ФСГ снизился через месяц на 16%, через 3 месяца на 20,4%, через полгода был меньше исходного значения на 13,1%. В пятой группе уровень ФСГ снизился через месяц на 50,5%, через 3 месяца на 54,1%, через полгода был меньше исходного на 59,5% и составлял  $44,9 \pm 10,6$  МЕ/мл ( $p < 0,05$ ). В шестой группе пациенток с хирургической менопаузой, уровень ФСГ снизился через месяц на 32,6%, через 3 месяца на 48,9%, а через полгода был ниже исходного значения на 55,7%. Уровень ЛГ снизился в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой через месяц на 16,1%, через 3

месяца на 25,5%, через 3 месяца уровень ЛГ был ниже исходного на 19,4% ( $p < 0,05$ ). В пятой группе пациенток уровень ЛГ снизился через месяц на 47,9%, через 3 месяца на 57,6%, через полгода на 59,5%. У пациенток шестой группы уровень данного гормона снизился через месяц на 28,2%, через 3 месяца на 43,7%, через полгода уровень ЛГ был уже ниже исходного на 47,9% ( $p < 0,05$ ).

При оценке влияния ГГТ на уровень эстрадиола в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой, отмечено его повышение через месяц на 14,8%, через 3 месяца уровень эстрадиола был выше исходного на 15%, через полгода он сохранился выше исходного на 8,5% и составлял  $21,6 \pm 4,6$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). В пятой группе пациенток уровень эстрадиола повысился через месяц на 155,6%, через 3 месяца на 179,3%, а через полгода на фоне применения ЗГТ он был выше исходного на 194,7%. У пациенток шестой группы уровень эстрадиола стал выше через месяц на 116,3%, через 3 месяца на 133,7%, а через полгода был выше исходного на 156,9% и составлял  $44,2 \pm 6,9$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

При оценке динамики ДГЭА-С, в результате ГГТ было выявлено повышение его уровня в четвертой группе пациенток через месяц на 12,9%, через 3 месяца на 15,4%, через полгода его уровень был выше исходного на 10,5% и составлял  $71,7 \pm 10,9$  мкг/дл ( $p < 0,05$ ). В пятой группе пациенток уровень ДГЭА-С повысился через месяц на 17,8%, через 3 месяца на 23,7%, через полгода он был выше исходного на 22,5% ( $p < 0,05$ ). В шестой группе уровень ДГЭА-С имел тенденцию к повышению, но за шесть месяцев наблюдения достоверных изменений выявлено не было.

При анализе влияния ГГТ на уровень гормонов щитовидной железы у женщин с хирургической менопаузой, в четвертой группе через месяц отмечено снижение уровня ТТГ на 16,3%, через 3 месяца на 18,6% ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев уровень ТТГ сохранился в пределах, полученных через 3 месяца от начала гипокситерапии. Уровень свободного Т4 повысился в четвертой группе через месяц на 13,3%, через 3 месяца на 14,3%, а спустя полгода сохранился выше исходного результата на 13,3% ( $p < 0,05$ ). В пятой группе пациенток уровень ТТГ снизился через месяц на 18%, через 3 месяца на 20,5% и сохранился в данных пределах спустя полгода. Уровень свободного Т4 повысился через месяц на 15,5%, через 3 месяца на 17,5%, а спустя полгода был выше исходного на 16,5%. В шестой группе пациенток уровень ТТГ в течение 6 месяцев достоверно не изменился, также как и уровень свободного Т4.

Таким образом, в результате ГГТ отмечается повышение уровня эстрадиола, как у пациенток с естественной, так и с хирургической менопаузой. Снижается уровень гонадотропных гормонов: ФСГ и ЛГ, более значимое снижение выявлено у пациенток с естественной менопаузой. По результатам работы Байлиной М.И. и соавторов (1997), при оценке влияния нормобарической интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) на состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у женщин с климактерическими нарушениями в перименопаузальном периоде, было выявлено достоверное снижение уровней ЛГ и ФСГ, а также ТТГ, что свидетельствует об изменении гонадотропной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Результаты вышеуказанного исследования дали исследователям основания предположить наличие позитивного воздействия ИГТ на состояние рецепторного аппарата яичников. В нашем исследовании также выявлено снижение гонадотропных гормонов и повышение уровня эстрадиола, но так как у женщин в ранней постменопаузе гормональные возможности яичниковой ткани снижаются в сравнении с

перименопаузальным периодом, то вероятнее всего повышение эстрогенного уровня в результате гипобарической гипокситерапии обусловлено не только стимуляцией работы яичников, но и активацией внегонадного синтеза эстрогенов из андростендиона вследствие стимуляции работы надпочечников (основного источника андростендиона в постменопаузе) и повышения активности ароматазы жировой ткани гипоксической стимуляцией.

В результате гипоксической стимуляции было выявлено повышение уровня ДГЭА-С, который изменился наиболее значительно спустя 2 месяца после завершения курса ГГТ и сохранился в течение полугода с незначительным регрессом. Учитывая результаты исследования WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation, 2010) о том, что низкий уровень ДГЭА-сульфата взаимосвязан с высоким риском и наличием сердечно-сосудистой патологии у женщин в постменопаузе, обнадеживает перспективами полученный результат повышения эндогенного уровня ДГЭА-сульфата у пациенток с климактерическим синдромом в результате гипоксической стимуляции в барокамере.

При оценке исходных показателей углеводного обмена у пациенток с хирургической менопаузой выявлены более выраженные нарушения в отличие от пациенток с естественной менопаузой. Уровень гликемии натощак положительно коррелировал со значением ММИ ( $r=+0,28$ ;  $p=0,02$ ), с ИМТ ( $r=+0,36$ ;  $p=0,02$ ) и ОТ ( $r=+0,25$ ;  $p=0,02$ ); выявлена отрицательная корреляция гликемии натощак с уровнем эстрадиола ( $r=-0,22$ ;  $p=0,04$ ) и уровнем ДГЭА-сульфата ( $r=-0,28$ ;  $p=0,02$ ). Уровень иммунореактивного инсулина натощак отрицательно коррелировал с уровнем эстрадиола ( $r=-0,29$ ;  $p=0,02$ ) и ДГЭА-сульфата ( $r=-0,24$ ;  $p=0,04$ ), выявлена положительная корреляция с ИМТ ( $r=+0,34$ ;  $p=0,04$ ) и ОТ ( $r=+0,27$ ;  $p=0,04$ ).

В результате исследования было выявлено, что воздействие гипобарической гипоксии приводит к благоприятным изменениям показателей нарушенного углеводного обмена, которые проявились снижением уровня гликемии натощак, уровня иммунореактивного инсулина, улучшением индексов инсулинорезистентности. Дополнение препаратами МГТ способствовало более длительному сохранению и повышению эффекта гипобарической гипокситерапии. Из таблицы 2 видно, что в первой группе пациенток с естественной менопаузой, уровень гликемии натощак снизился через 1 месяц на 17,6%, через 3 месяца был ниже исходного показателя на 15,8%, а спустя полгода на 14,4% ( $p<0,05$ ). Во второй группе уровень гликемии натощак снизился на 17,6% через месяц от начала лечения, спустя 3 месяца был ниже на 20%, а через полгода ниже на 18,5% от исходного значения ( $p<0,05$ ). У пациенток третьей группы была выявлена тенденция к снижению уровня гликемии натощак, через 6 месяцев он был ниже исходного на 4,5%, но данные изменения были статистически недостоверны.

При оценке динамики уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) в первой группе пациенток, после лечения в барокамере, отмечено снижение данного показателя на 16,8%, через 3 месяца на 17,8%, а спустя 6 месяцев показатель сохранился ниже исходного на 14,9% и составил  $17,2\pm 2,87$  мкМЕ/мл ( $p<0,05$ ). Во второй группе пациенток уровень ИРИ снизился спустя 1 месяц на 18,2%, через 3 месяца на 20,8%, а спустя полгода был ниже исходного на 21,8% и составил  $15,1\pm 3,17$  мкМЕ/мл ( $p<0,05$ ). Следовательно, сочетанное применение МГТ и гипобарического воздействия позволяет улучшить отдаленные результаты лечения. В третьей группе было отмечено достоверное снижение уровня ИРИ натощак лишь спустя полгода на 7,9%.

Таблица 2 - Влияние различных вариантов лечения на динамику показателей углеводного обмена у женщин с естественной и хирургической менопаузой

Динамика	Естественная менопауза n=118			Хирургическая менопауза n=98		
	1 группа, ГТТ, n=53	2 группа, ГТТ+МГТ, n=36	3 группа, МГТ n=29	4 группа, ГТТ, n=34	5 группа, ГТТ+МГТ, n=36	6 группа, МГТ n=28
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л						
Исх-но	6,32±0,97	6,27±0,88	5,98±1,07	6,41±0,95	6,35±0,87	6,12±0,92
1 мес	5,21±0,89*	5,17±0,93*	5,91±0,99	5,31±0,96*	5,21±0,86*	5,91±0,89
3 мес	5,32±0,83*	5,02±0,91*	5,82±0,93	5,41±0,85*	5,22±0,83*	5,88±0,93
6 мес	5,41±0,91*	5,11±0,83*	5,71±0,95	5,44±0,93*	5,31±0,89*	5,85±0,91
ИРИ натощак, мкМЕ/мл						
Исх-но	20,2±3,23	19,3±3,51	19,2±4,52	21,1±3,54	20,7±4,13	18,9±4,63
1 мес	16,8±2,98*	15,8±2,98*	18,8±3,98	15,9±3,18*	15,3±3,78*	18,5±3,98
3 мес	16,6±3,12*	15,3±3,34*	18,3±3,62	16,1±3,52*	15,3±3,52*	17,9±4,12
6 мес	17,2±2,87*	15,1±3,17*	17,7±4,27*	16,4±2,87*	15,2±3,82*	17,7±2,96*
Индекс инсулинорезистентности НОМА-R						
Исх-но	5,67±1,32	5,38±1,12	5,10±0,98	6,04±1,31	5,84±1,35	5,14±1,31
1 мес	3,89±1,26*	3,63±1,22*	4,94±1,12	3,75±1,35	3,54±1,22	4,94±1,34
3 мес	3,92±1,29*	3,41±1,31*	4,73±1,11	3,87±1,32	3,54±1,34	4,67±1,32
6 мес	4,14±1,31*	3,43±1,23*	4,49±1,12*	3,96±1,22	3,58±1,27	4,60±1,37*

Примечание - \* - достоверность различий по сравнению с исходными  $p < 0,05$

В результате ГТТ в первой группе пациенток с естественной менопаузой индекс инсулинорезистентности (ИИР) НОМА-R снизился через месяц на 31,4%, через 3 месяца был ниже исходного показателя на 30,9%, спустя 6 месяцев ИИР НОМА-R составил  $4,14 \pm 1,31$ , что было ниже исходного на 27%. Во второй группе пациенток отмечено снижение ИИР НОМА-R на 32,6% через 1 месяц, на 36,6% через 3 месяца, на 36,3% через 6 месяцев от начала лечения. У пациенток третьей группы было отмечено достоверное снижение ИИР НОМА-R спустя 6 месяцев применения МГТ на 12%.

По результатам исследования Соколова Е.И. и соавт. (1999) после интервальной нормобарической гипоксической тренировки (ИГТ) отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом; у здоровых женщин локальное пониженное давление (ЛПД) вызывало достоверное снижение содержания глюкозы в крови на 9% и в эритроцитах на 19%. В работе Герасимова И.Г. (2000) обсуждалась возможность применения ЛПД для профилактики гипергликемии и снижения уровня глюкозы в крови, в частности, у больных с диабетом II типа. Изучен эффект введения курса ИГТ в лечение ожирения, где было показано, что ИГТ способствует комплексу благоприятных изменений липидного и углеводного обменных процессов (О.В.Федорова, А.М.Цветкова, Е.Н. Ткачук, 2003).

В четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой, прошедших курс лечения в барокамере, уровень гликемии натощак снизился через 1 месяц на 17,2%, через 3 месяца на 15,6%, а спустя полгода был ниже исходного на 15,7% ( $p < 0,05$ ). В пятой группе пациенток уровень гликемии натощак снизился на 18,1% через месяц от начала лечения, спустя 3 месяца был ниже на 17,8%, а через 6 месяцев на 16,4% от исходного ( $p < 0,05$ ). У пациенток шестой группы была выявлена тенденция к снижению показателя уровня гликемии натощак, через 6 месяцев он был ниже исходного на 4,4%.

При оценке изменений уровня ИРИ через месяц в четвертой группе пациенток, прошедших лечение в барокамере, отмечено снижение данного показателя на 24,7%, через 3 месяца на 23,7%, а спустя 6 месяцев показатель сохранился ниже исходного на

22,3% и составил  $16,4 \pm 2,87$  мкМЕ/мл ( $p < 0,05$ ). В группе пациенток, получавших комплексное лечение, включавшее курс ГГТ и МГТ препаратом эстрадиола, уровень ИРИ снизился спустя 1 месяц на 26,1%, через 3 месяца на 26,1%, а спустя полгода сохранился ниже исходного на 26,1% и составил  $15,2 \pm 3,82$  мкМЕ/мл ( $p < 0,05$ ). В результате применения МГТ в шестой группе было отмечено достоверное снижение уровня ИРИ натошак лишь спустя полгода на 6,8%.

В результате ГГТ в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой ИИР НОМА-R снизился через месяц на 38%, через 3 месяца был ниже исходного показателя на 36%, спустя 6 месяцев ИИР составил  $3,96 \pm 1,22$ , что было ниже исходного на 34,5%. В пятой группе отмечено снижение ИИР на 39,4% через 1 месяц, на 39,4% через 3 месяца, на 38,7% через 6 месяцев от начала лечения. У пациенток шестой группы было отмечено достоверное снижение ИИР спустя 6 месяцев применения МГТ на 10,6%.

Как видно из таблицы 3, в результате различных вариантов лечения выявлены антиатерогенные изменения показателей липидного обмена. В первой группе пациенток, в результате ГГТ отмечено снижение исходно повышенного уровня холестерина на 10,2% через месяц от начала лечения, на 13,4% ( $p < 0,05$ ) спустя 3 месяца от начала курса лечения в барокамере. Через 6 месяцев наблюдения уровень холестерина в первой группе пациенток составлял  $5,6 \pm 0,29$  ммоль/л и был ниже исходного значения на 10,2%.

Таблица 3 - Влияние различных вариантов лечения на динамику показателей липидного обмена у женщин с климактерическим синдромом

Динамика	1 группа, ГГТ n=53	2 группа, ГГТ+МГТ n=36	3 группа, МГТ n=29	4 группа, ГГТ n=34	5 группа ГГТ+МГТ n=36	6 группа МГТ n=28
Холестерин, ммоль/л						
исходно	$6,23 \pm 0,33$	$6,34 \pm 0,28$	$6,15 \pm 0,24$	$6,39 \pm 0,21$	$6,37 \pm 0,25$	$6,32 \pm 0,19$
1 месяц	$5,6 \pm 0,28^*$	$5,6 \pm 0,29^*$	$5,91 \pm 0,26$	$5,81 \pm 0,18^*$	$5,73 \pm 0,18^*$	$6,1 \pm 0,16$
3 месяца	$5,4 \pm 0,32^*$	$5,3 \pm 0,38^*$	$5,82 \pm 0,31$	$5,72 \pm 0,36^*$	$5,54 \pm 0,32^*$	$5,8 \pm 0,21^*$
6 месяцев	$5,6 \pm 0,29^*$	$5,4 \pm 0,35^*$	$5,74 \pm 0,29^*$	$5,91 \pm 0,27^*$	$5,51 \pm 0,27^*$	$5,7 \pm 0,23^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л						
Исходно	$1,18 \pm 0,07$	$1,23 \pm 0,11$	$1,22 \pm 0,09$	$1,20 \pm 0,07$	$1,21 \pm 0,04$	$1,23 \pm 0,06$
1 месяц	$1,27 \pm 0,08$	$1,33 \pm 0,09^*$	$1,23 \pm 0,08^*$	$1,31 \pm 0,08^*$	$1,34 \pm 0,07^*$	$1,24 \pm 0,09$
3 месяца	$1,31 \pm 0,05^*$	$1,36 \pm 0,07^*$	$1,28 \pm 0,09^*$	$1,36 \pm 0,05^*$	$1,36 \pm 0,05^*$	$1,27 \pm 0,07$
6 месяцев	$1,30 \pm 0,08^*$	$1,38 \pm 0,12^*$	$1,30 \pm 0,08^*$	$1,36 \pm 0,08^*$	$1,39 \pm 0,08^*$	$1,31 \pm 0,09$
ХС ЛПНП, ммоль/л						
Исходно	$3,91 \pm 0,17$	$3,89 \pm 0,18$	$3,65 \pm 0,21$	$4,09 \pm 0,15$	$4,16 \pm 0,14$	$4,04 \pm 0,12$
1 месяц	$3,43 \pm 0,16^*$	$3,25 \pm 0,16^*$	$3,62 \pm 0,27$	$3,65 \pm 0,12^*$	$3,51 \pm 0,11^*$	$3,86 \pm 0,15$
3 месяца	$3,32 \pm 0,20^*$	$3,13 \pm 0,21^*$	$3,49 \pm 0,20$	$3,53 \pm 0,27^*$	$3,47 \pm 0,24^*$	$3,77 \pm 0,22$
6 месяцев	$3,39 \pm 0,21^*$	$3,24 \pm 0,20^*$	$3,43 \pm 0,16^*$	$3,71 \pm 0,21^*$	$3,54 \pm 0,27^*$	$3,76 \pm 0,29^*$
ТГ, ммоль/л						
Исходно	$1,62 \pm 0,09$	$1,69 \pm 0,09$	$1,64 \pm 0,09$	$1,76 \pm 0,09$	$1,72 \pm 0,09$	$1,8 \pm 0,11$
1 месяц	$1,51 \pm 0,07$	$1,48 \pm 0,07^*$	$1,58 \pm 0,07$	$1,57 \pm 0,07^*$	$1,53 \pm 0,07^*$	$1,76 \pm 0,08$
3 месяца	$1,42 \pm 0,09^*$	$1,46 \pm 0,09^*$	$1,56 \pm 0,09$	$1,48 \pm 0,09^*$	$1,43 \pm 0,08^*$	$1,73 \pm 0,15$
6 месяцев	$1,43 \pm 0,12^*$	$1,45 \pm 0,12^*$	$1,59 \pm 0,12$	$1,51 \pm 0,12^*$	$1,41 \pm 0,12^*$	$1,69 \pm 0,18$
ИА						
Исходно	$4,2 \pm 0,23$	$4,15 \pm 0,20$	$4,0 \pm 0,17$	$4,3 \pm 0,21$	$4,3 \pm 0,21$	$4,1 \pm 0,15$
1 месяц	$3,4 \pm 0,19^*$	$3,2 \pm 0,25^*$	$3,8 \pm 0,16$	$3,4 \pm 0,14^*$	$3,3 \pm 0,14^*$	$3,9 \pm 0,19$
3 месяца	$3,1 \pm 0,24^*$	$2,9 \pm 0,21^*$	$3,6 \pm 0,19^*$	$3,2 \pm 0,11^*$	$3,1 \pm 0,11^*$	$3,6 \pm 0,17^*$
6 месяцев	$3,4 \pm 0,26^*$	$2,9 \pm 0,23^*$	$3,3 \pm 0,18^*$	$3,4 \pm 0,13^*$	$3,0 \pm 0,13^*$	$3,4 \pm 0,21^*$

\*- достоверность различий по сравнению с исходными  $p < 0,05$

Во второй группе через месяц отмечено снижение уровня холестерина на 11,7%, через 3 месяца на 16,5%, через полгода он был ниже исходного на 14,9% ( $p < 0,05$ ). В третьей группе была выявлена тенденция к снижению уровня холестерина через 1 и 3 месяца от начала лечения, достоверное уменьшение на 6,7% произошло спустя полгода от начала МГТ.

В результате расчета ИА выявлено его достоверное снижение в первой группе пациенток на 19,1% через месяц от начала курса лечения в барокамере, через 3 месяца ИА снизился на 26,2%, через полгода составлял  $3,4 \pm 0,26$ , что было ниже исходного значения на 19,1% ( $p < 0,05$ ). Во второй группе пациенток выявлены еще более значимые изменения ИА: через месяц он снизился на 22%, через 3 месяца на 29,3%, спустя полгода составлял  $2,9 \pm 0,23$ , что было ниже исходного значения на 29,3% ( $p < 0,05$ ). В третьей группе отмечено снижение ИА на 10% через 3 месяца и на 15% спустя 6 месяцев получения МГТ.

В четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой, прошедших курс ГГТ в барокамере «Урал-1», через месяц выявлено снижение общего холестерина на 9,1%, через 3 месяца на 10,5%, спустя полгода уровень холестерина сохранился ниже исходного на 7,6% ( $p < 0,05$ ). В пятой группе уровень холестерина снизился через месяц на 10,1%, через 3 месяца на 13,1%, через полгода уровень холестерина был ниже исходного показателя на 13,6% ( $p < 0,05$ ). В результате МГТ эстрадиолом у пациенток шестой группы уровень холестерина достоверно снизился через 3 месяца на 8,3%, через полгода на 9,9% ( $p < 0,05$ ).

При оценке динамики уровня ХС ЛПВП, отмечено достоверное повышение в четвертой группе в результате лечения в барокамере на 9,2% через месяц, на 13,3% через 3 месяца и через полгода уровень ХС ЛПВП сохранился в полученных пределах ( $p < 0,05$ ). В пятой группе уровень ХС ЛПВП повысился через месяц на 10,7%, через 3 месяца на 12,4%, через 6 месяцев на 14,9% ( $p < 0,05$ ). В шестой группе уровень ХС ЛПВП имел тенденцию к повышению в течение 6 месяцев наблюдения, но данные изменение оказались статистически недостоверны.

Исходный уровень ХС ЛПНП в группах пациенток с хирургической менопаузой был выше, чем в группах женщин с естественной менопаузой, что подтверждает неблагоприятное влияние хирургической менопаузы на липидный обмен. В результате ГГТ в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой уровень ХС ЛПНП снизился через месяц на 10,8%, через 3 месяца на 13,7%, через полгода был ниже исходного значения на 9,3% ( $p < 0,05$ ). При оценке влияния комплексного лечения, включавшего курс ГГТ и МГТ эстрадиолом на уровень ХС ЛПНП, было выявлено более значимое его снижение в пятой группе пациенток с хирургической менопаузой в сравнении с четвертой группой, прошедшей только курс лечения в барокамере. Через месяц уровень ХС ЛПНП в пятой группе снизился на 15,7%, через 3 месяца на 16,6%, через полгода был ниже исходного значения на 15% ( $p < 0,05$ ). В шестой группе было выявлено достоверное снижение уровня ХС ЛПНП через 6 месяцев на 7%.

ИА снизился в четвертой группе пациенток через месяц на 21%, через 3 месяца на 25,6%, через полгода был ниже исходного на 21% ( $p < 0,05$ ). В пятой группе ИА снизился через месяц на 23,3%, через 3 месяца на 28%, через 6 месяцев был ниже исходного показателя на 30,3% ( $p < 0,05$ ). В шестой группе ИА снизился через 3 месяца на 12,2%, через полгода был ниже исходного на 17,1%.

Таким образом, в результате оценки влияния ГГТ на показатели гормонального, углеводного и липидного обмена у пациенток с естественной и хирургической менопаузой, выявлены выраженные положительные сдвиги при исходно нарушенных параметрах указанных видов обмена. Наиболее значимые изменения отмечены при проведении комплексного лечения (гипобарической гипокситерапии и МГТ), что обусловлено сложением эффектов двух видов воздействия: немедикаментозного гипоксического в условиях гипобарии и фармакологического: МГТ.

Как видно из таблицы 4, в результате оценки влияния ГГТ на показатели систолической функции левого желудочка сердца у пациенток первой группы через месяц выявлено достоверное снижение КДО на 12,1%, повышение ФВ на 8,4% и процента систолического укорочения передне-заднего размера миокарда на 17,5% ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца выявлены более выраженные положительные изменения показателей, характеризующих систолическую функцию левого желудочка сердца: КСР уменьшился на 10,4%, КДР на 8,9%. КСО и КДО снизились на 8,4% и 14,2% соответственно ( $p < 0,05$ ). ФВ увеличилась через 3 месяца на 14,5%, а процент систолического укорочения передне-заднего размера миокарда на 18,4% ( $p < 0,05$ ). Через полгода ряд показателей систолической функции левого желудочка сердца сохранился в пределах, полученных спустя 3 месяца после начала лечения в барокамере.

Таблица 4 - Влияние гипобарической гипокситерапии на показатели доплерэхокардиографии у пациенток с естественной менопаузой

Показатели	1 группа, естественная менопауза, n=53			
	Исходно	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ТМЖП (см)	1,18±0,04	1,18±0,03	1,15±0,03	1,16±0,06
ТЗС ЛЖ (см)	1,06±0,03	1,06±0,07	1,05±0,06	1,05±0,08
КСР (см)	2,9±0,05	2,7±0,06	2,6±0,04*	2,6±0,07*
КДР (см)	4,5±0,05	4,3±0,06	4,1±0,03*	4,2±0,06*
КСО (мл)	32,8±0,5	31,05±0,7	30,05±0,7*	31,03±0,8
КДО (мл)	98,03±2,6	86,17±2,3*	84,17±2,5*	85,22±4,1*
УО (мл)	58,2±2,6	69,4±2,3*	73,4±2,7*	72,1±4,2*
МО (л\мин)	3,6±0,18	4,7±0,16*	4,9±0,19*	4,8±0,22*
ФВ (%)	64,7±3,3	70,1±2,9 *	74,1±2,5*	73,1±3,7*
%ΔS (%)	32,02±1,1	37,6±1,06 *	37,9±0,95*	35,9±0,84*

\*-p < 0,05 по сравнению с исходными данными

При оценке показателей трансмитрального потока, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка сердца, через месяц отмечена тенденция к улучшению данных параметров, но достоверные изменения выявлены через 3 месяца от начала курса лечения в барокамере: скорость раннего наполнения ЛЖ увеличилась на 28%, скорость позднего наполнения ЛЖ уменьшилась на 16,2% ( $p < 0,05$ ). Время изоволюмического расслабления (IVRT) уменьшилось на 12,8%, а время замедления раннего диастолического наполнения (DT) снизилось на 17,3% ( $p < 0,05$ ). Через полгода скорость раннего наполнения ЛЖ была выше исходной на 24,7%, скорость позднего наполнения ЛЖ на 10,2% меньше от исходной, соотношение Е/А выше на 38,8% от исходного, IVRT было меньше на 8,2%, а DT на 11,7% от исходных значений ( $p < 0,05$ ).

При оценке комплексного лечения, выявлены более значимые позитивные изменения показателей систолической и диастолической функции левого желудочка сердца, свидетельствующие о более высокой эффективности сочетанного воздействия ГГТ и менопаузальной гормональной терапии на функциональные свойства миокарда. Через месяц от начала лечения во второй группе пациенток с естественной менопаузой отмечено снижение КСР на 7,2%, КДР на 8,7%. КДО уменьшился через месяц на 14% ( $p < 0,05$ ). В результате комплексного лечения ФВ увеличилась на 15,9%, а процент систолического укорочения передне-заднего размера миокарда на 22,1% ( $p < 0,05$ ).

Через 3 месяца от начала лечения во второй группе пациенток с естественной менопаузой выявлено дальнейшее прогрессивное улучшение параметров, характеризующих систолическую функцию. Через 6 месяцев КСР и КДР были меньше исходных значений на 10,8% и 13,1% соответственно, КДО снизился на 14,2%, а КСО на 8,7%. ФВ была выше на 18,2%, а процент систолического укорочения передне-заднего размера миокарда на 23% от исходного.

При оценке диастолической функции в результате комплексного лечения (в сравнении с первой группой пациенток) выявлены также более значимые позитивные изменения: скорость раннего наполнения ЛЖ через 3 месяца увеличилась на 29,4%, а скорость позднего наполнения ЛЖ уменьшилась на 16,7%. IVRT уменьшилось через месяц на 10,7%, через 3 месяца на 16%, а DT уменьшилось спустя 3 месяца на 17,6%. Через 6 месяцев скорость раннего наполнения ЛЖ сохранилась выше исходной на 29,4%, а скорость позднего наполнения ЛЖ была меньше на 18,7% от исходной. IVRT уменьшилось через 6 месяцев на 17,7%, а DT на 19,2%.

В результате применения препарата МГТ в третьей группе пациенток с естественной менопаузой, достоверные положительные изменения ряда показателей доплерэхокардиографии выявлены только спустя полгода применения МГТ.

Как видно из таблицы 5, при оценке влияния ГГТ в 4 группе пациенток с хирургической менопаузой через месяц выявлено снижение КДО на 12,1%, увеличение ФВ на 13%, а процента укорочения передне-заднего размера миокарда в систолу на 14,7%. Спустя 2 месяца после завершения ГГТ было отмечено дальнейшее прогрессивное улучшение параметров, характеризующих систолическую функцию левого желудочка: КСР уменьшился на 10,3%, КДР на 14,6%, КСО и КДО уменьшились на 16,1% и 14,1% соответственно, ФВ увеличилась на 27,2%, процент укорочения передне-заднего размера миокарда в систолу на 25,9%. Через 6 месяцев от начала курса ГГТ большинство показателей систолической функции левого желудочка сердца сохранились в пределах, полученных сразу после завершения гипокситерапии. ФВ через полгода была ниже полученной через 3 месяца, но выше исходного значения на 20,1%, процент систолического укорочения сохранился выше исходного на 16,4% ( $p < 0,05$ ).

При оценке показателей диастолической функции через месяц от начала лечения в барокамере в четвертой группе пациенток с хирургической менопаузой отмечено увеличение скорости раннего наполнения левого желудочка на 29,2% ( $p < 0,05$ ) и недостоверное снижение скорости позднего наполнения ЛЖ. Спустя 2 месяца после завершения курса ГГТ скорость раннего наполнения ЛЖ выросла на 40,3%, скорость позднего наполнения ЛЖ уменьшилась на 13,3%. IVRT уменьшилось на 16,8%, а DT на 16,9% ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев скорость раннего наполнения ЛЖ была выше исходной на 34,7%, скорость позднего наполнения ЛЖ меньше на 9,2% исходной, IVRT было меньше на 8,5%, а DT на 8,3% от исходного ( $p < 0,05$ ).

В результате комплексного лечения в пятой группе, уже через месяц выявлены более выраженные позитивные изменения ряда показателей систолической и диастолической функции, которые прогрессивно улучшались спустя 3 месяца от начала лечения. Это свидетельствует о том, что применение эстрадиола и гипокситерапии у пациенток с хирургической менопаузой приводит к быстрым позитивным изменениям систолической и диастолической функции левого желудочка сердца. Спустя месяц КСР и КДР уменьшились на 7,1% и 8,7% соответственно, а КСО и КДО уменьшились на 10,2% и 14,1% ( $p < 0,05$ ). ФВ увеличилась на 30%, а процент систолического укорочения передне-заднего размера миокарда на 34,4% ( $p < 0,05$ ). Более значимо изменились КСР и КДР: уменьшились на 14,3% и 15,2% соответственно. КСО уменьшился на 20,3%, а КДО на 16,3% ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца ФВ увеличилась на 33,6%, а процент систолического укорочения переднезаднего размера на 38,4% ( $p < 0,05$ ). КСР уменьшился на 17,9%, а КДР на 19,6% от исходных результатов ( $p < 0,05$ ). Также было отмечено дальнейшее снижение КСО и КДО на 23% и 18,3% соответственно. ФВ увеличилась через 6 месяцев на 37,2%, а процент укорочения передне-заднего размера миокарда в систолу на 38,4% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5 - Влияние гипобарической гипокситерапии на показатели доплерэхокардиографии у пациенток с хирургической менопаузой

Параметры	4 группа, гипобарическая гипокситерапия, n=34			
	Исходно	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Толщина МЖП (см)	1,19±0,04	1,16±0,05	1,12±0,04	1,12±0,09
Толщина ЗС ЛЖ (см)	1,11±0,03	1,08±0,07	1,05±0,06	1,05±0,07
КСР (см)	2,9±0,05	2,7±0,06	2,6±0,07*	2,7±0,07*
КДР (см)	4,8±0,05	4,3±0,06	4,1±0,09*	4,3±0,09*
КСО (мл)	35,8±0,5	32,05±0,7	30,05±0,8*	32,09±0,9*
КДО (мл)	99,08±2,6	87,17±2,3*	85,15±2,5*	86,21±2,5*
УО (мл)	56,2±2,6	64,4±2,3*	71,4±2,7*	70,1±2,9*
МО (л\мин)	3,5±0,18	4,4±0,16*	4,6±0,19*	4,5±0,27*
ФВ (%)	56,7±3,3	64,1±2,9 *	72,1±2,5*	68,1±5,5*
%ΔS (%)	29,3±1,1	33,6±1,06 *	36,9±0,95*	34,1±1,38*
ММ ЛЖ (гр)	197,9±9,4	186,1±13,4	181,3±10,4	181,3±10,4
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	119,4±9,2	111,1±8,2	107,0±7,7	107,0±7,7
пик E, м/с	0,72±0,11	0,93±0,09*	1,01±0,12*	0,97±0,15*
пик A), м/с	0,98±0,09	0,93±0,07	0,85 ±0,11*	0,89 ±0,16*
Соотношение E/A	0,73 ±0,17	1,00±0,19*	1,18 ±0,13*	1,08 ±0,17*
IVRT, мс	119 ±14	110±13	99±16*	109±18*
DT, мс	326±76	310±34	284±41*	299±64*

Примечание - \*-p < 0,05 по сравнению с исходными данными

При оценке диастолической функции левого желудочка сердца у пациенток с хирургической менопаузой, в результате применения комплексного лечения в пятой группе выявлены выраженные положительные изменения: через месяц скорость раннего наполнения левого желудочка увеличилась на 33,8%, а скорость позднего наполнения

ЛЖ снизилась на 13,3% ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца скорость раннего наполнения левого желудочка увеличилась на 46,5%, а скорость позднего наполнения ЛЖ снизилась на 22,3% ( $p < 0,05$ ). Спустя 3 месяца уменьшилось как время изоволюмического расслабления ЛЖ на 17,7%, так и время замедления раннего диастолического наполнения на 17,6%. Через полгода скорость раннего наполнения левого желудочка увеличилась на 47,8% от исходной, а скорость позднего наполнения ЛЖ снизилась на 26,3%. Через 6 месяцев IVRT уменьшилось на 19,5%, а DT на 19,2% ( $p < 0,05$ ).

В результате применения МГТ в шестой группе в течение 3 месяцев наблюдения отмечалась положительная динамика показателей доплерэхокардиографии, но данные изменения были статистически недостоверны. Спустя 6 месяцев КСР и КДР уменьшились на 7,2% и 11,2% от исходного, КСО и КДО на 15,6% и 8,5% от исходного. ФВ выросла на 17,3%, а процент передне-заднего укорочения миокарда в систолу на 23,2%. При оценке диастолической функции левого желудочка через 6 месяцев было отмечено увеличение скорости раннего наполнения ЛЖ на 15%, и уменьшение скорости позднего наполнения ЛЖ на 8,5%. IVRT уменьшилось через 6 месяцев на 11,9%, а DT на 11%.

По количеству экстрасистол, зарегистрированных по результатам ЭКГ-мониторирования в течение суток, у пациенток с хирургической менопаузой было выявлено преобладание одиночных наджелудочковых экстрасистол (ОНЭ):  $312 \pm 58$ , в отличие от естественной менопаузы:  $276 \pm 67$  и одиночных желудочковых экстрасистол (ОЖЭ)  $116 \pm 67$  и  $98 \pm 33$  при хирургической и естественной менопаузе соответственно.

При оценке влияния ГГТ на частоту экстрасистол в первой группе по результатам ЭКГ-мониторирования через месяц отмечалось уменьшение количества ОНЭ на 18%, через 3 месяца на 24,4%, через полгода количество ОНЭ было меньше исходного показателя на 20% ( $p < 0,05$ ). После завершения курса ГГТ количество ОЖЭ было меньше на 17,7%, через 3 месяца на 26% и спустя полгода на 19% ( $p < 0,05$ ).

Вышеописанный антиаритмический эффект гипобарической гипокситерапии соответствует результатам ранее опубликованных работ об антиаритмическом эффекте адаптации к гипоксии при аритмиях неишемического генеза. С наибольшей вероятностью он обусловлен показанной при адаптации к гипоксии активацией стресслимитирующих систем - опиоидэргической, серотонинэргической, антиоксидантной, метаболиты которых обладают антиаритмическим эффектом (Ф.З.Меерсон и соавт., 1989).

При оценке влияния комплексного лечения, включавшего курс ГГТ и МГТ на частоту экстрасистол у пациенток с естественной менопаузой, во второй группе по результатам ЭКГ-мониторирования отмечался более значительный эффект: через месяц отмечалось уменьшение количества ОНЭ на 21%, через 3 месяца на 30%, через полгода их количество было меньше исходного показателя на 31% ( $p < 0,05$ ). При оценке динамики количества ОЖЭ, через месяц от начала комплексного лечения их количество было меньше на 18,2%, через 3 месяца на 32,3% и спустя полгода количество ОЖЭ было меньше исходного значения на 37,4% ( $p < 0,05$ ). При оценке результатов ЭКГ-мониторирования у пациенток 3 группы с естественной менопаузой, получавших в течение 6 месяцев препарат ЗГТ, была выявлена положительная тенденция к уменьшению количества экстрасистол, но в течение 3 месяцев наблюдения данные изменения были статистически недостоверны. Через полгода количество ОНЭ достоверно уменьшилось на 12%, а количество ОЖЭ на 15%.

При оценке влияния ГГТ на частоту экстрасистол у пациенток с хирургической менопаузой, в четвертой группе через месяц отмечалось уменьшение количества ОНЭ на 17%, через 3 месяца на 23%, через полгода их количество было меньше исходного показателя на 14,5% ( $p < 0,05$ ). После завершения курса ГГТ количество ОЖЭ было меньше на 23%, через 3 месяца на 30% и спустя полгода меньше исходного значения на 24% ( $p < 0,05$ ).

При оценке влияния комплексного лечения, в пятой группе по результатам ЭКГ-мониторирования отмечался более выраженный антиаритмический эффект: через месяц отмечалось уменьшение количества ОНЭ на 20%, через 3 месяца на 35%, через полгода на 37% ( $p < 0,05$ ). При оценке динамики ОЖЭ, через месяц от начала комплексного лечения их количество было меньше на 41%, через 3 месяца на 44% и спустя полгода меньше исходного значения на 43% ( $p < 0,05$ ).

При оценке результатов ЭКГ-мониторирования у пациенток 6 группы с хирургической менопаузой, получавших в течение 6 месяцев МГТ эстрадиолом, была выявлена положительная тенденция к уменьшению количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, но через месяц данные изменения были статистически недостоверны. Через 3 месяца количество ОНЭ достоверно уменьшилось на 15%, количество ОЖЭ стало меньше на 10%. Через полгода на фоне применения МГТ эстрадиола трансдермально количество ОНЭ уменьшилось на 18%. Частота ОЖЭ уменьшилась через полгода применения эстрадиола на 16%. Таким образом, наиболее выраженный эффект антиаритмического воздействия был выявлен у пациенток с хирургической менопаузой, получавших комплексное лечение, включавшее курс гипобарической гипокситерапии и применение МГТ.

При оценке спектральных составляющих, исходно было отмечено уменьшение высокочастотной составляющей HF ( $99 \pm 19$  мс<sup>2</sup> при естественной и  $84 \pm 23$  мс<sup>2</sup> при хирургической менопаузе) и увеличение очень низкочастотной составляющей спектра VLF у пациенток с естественной и хирургической менопаузой ( $2121 \pm 339$  и  $2184 \pm 412$  мс<sup>2</sup> соответственно). Увеличение индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF до  $3,3 \pm 1,3$  при естественной и до  $3,8 \pm 1,6$  при хирургической менопаузе свидетельствовало о симпатотонии при значительном снижении вагусных модуляций. При исследовании показателей ВРС во временной области было выявлено снижение как общих показателей, так и показателей, характеризующих вагусную активность: маркеров парасимпатического тонуса –  $rNN50$  и  $rMSSD$ . При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная корреляция очень низкочастотной составляющей спектра VLF с уровнем эстрадиола ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,001$ ), мощность низкочастотной LF также отрицательно коррелировала с уровнем эстрадиола ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,02$ ). Была также выявлена положительная корреляция очень низкочастотной составляющей спектра VLF с уровнем систолического АД ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,01$ ) и суточной вариабельностью САД ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,04$ ).

При оценке влияния ГГТ на динамику показателей ВРС в первой группе, изменения были выявлены через месяц, т. е. после завершения курса гипобаротерапии: увеличение общей вариабельности ритма (SDNN) на 13,3%, SDNNidx на 15,2%, а SDANN на 12,7% ( $p < 0,05$ ). Достоверно изменились показатели, характеризующие вагусную активность:  $rNN50$  увеличился на 33,3%, а показатель  $rMSSD$  на 21% ( $p < 0,05$ ). При оценке спектральных составляющих отмечено уменьшение очень низкочастотной

составляющей на 18,9%, низкочастотной на 24,3% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о снижении симпатических влияний под воздействием ГГТ. Показатель высокочастотных HF волн, характеризующих парасимпатические влияния, увеличился на 18,2%. В результате отмечено снижение индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF на 12,2% ( $p < 0,05$ ).

Спустя полгода от начала лечения в барокамере, полученные результаты временных и спектральных составляющих ВСР стали показывать повышение симпатических влияний, вследствие ослабления эффекта гипобарического воздействия. Таким образом, позитивное воздействие ГГТ, проявляющееся снижением тонуса симпатического отдела ВНС и уменьшением централизации симпатических воздействий, сохраняется в течение 5 месяцев после завершения курса гипобаротерапии. Позитивный эффект применения различных видов гипокситерапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями отметили ряд авторов, придя к выводу, что основное значение в механизмах возрастания гипоксической резистентности организма имеет оптимизация вегетативной регуляции функций организма, в частности ослабление избыточных симпатических влияний (Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О., 2003).

При сравнении результатов временных показателей ВСР у пациенток первой группы с результатами, полученными у пациенток с естественной менопаузой второй группы, получавших дополнительно к гипокситерапии препарат МГТ, достоверно значимых межгрупповых различий не было выявлено. При оценке спектральных характеристик было отмечено более значительное снижение таких показателей симпатического влияния, как очень низкочастотная VLF и низкочастотная спектральная составляющая LF, а также увеличение высокочастотной составляющей HF. Как результаты, полученные через месяц, так и отдаленные результаты спектральных составляющих, полученные при комплексном лечении, оказались лучше в плане снижения симпатикотонии и централизации симпатических влияний на сердце, чем у пациенток, не получавших МГТ.

При оценке влияния трех вариантов лечения на динамику показателей ВСР у пациенток с хирургической менопаузой, наиболее выраженные и сохранившиеся в течение 6 месяцев наблюдения изменения были выявлены у пациенток пятой группы, получавших комплексное лечение: курс гипобарической гипокситерапии и препарат МГТ «Дивигель» в течение 6 месяцев наблюдения.

По данным G. Rosano et al. (1993) у здоровых женщин, находящихся в периоде постменопаузы на заместительной гормональной терапии 17 $\beta$ -эстрадиолом в дозе 1 мг/сут на протяжении 4 месяцев, достоверно повышались показатели ВРС, что свидетельствует о нормализации функции вегетативной нервной системы в отношении контроля над сердечно-сосудистой системой (G.M.Rosano et al., 1993). В нашем исследовании у пациенток шестой группы, получавших препарат МГТ 17 $\beta$ -эстрадиол трансдермально, достоверные изменения ряда показателей ВСР были выявлены спустя 6 месяцев от начала лечения.

При проведении суточного мониторирования АД подтвержден диагноз артериальной гипертонии у 79,2% обследованных пациенток с естественной и у 91,2% пациенток с хирургической менопаузой, и выявлен ряд ее особенностей: повышение пульсового АД, высокая вариабельность АД, увеличение величины и скорости утреннего подъема АД. При сравнении результатов суточного мониторирования АД у

пациенток с естественной и хирургической менопаузой был выявлен ряд отличий: более выраженная вариабельность суточного, дневного и ночного САД у пациенток с хирургической менопаузой и более высокая скорость утреннего подъема систолического АД при хирургической менопаузе. При сравнении исходных показателей средних значений САД и ДАД, они были несколько выше при хирургической менопаузе, но данные различия были недостоверными: среднесуточное САД при естественной менопаузе составляло  $139,8 \pm 10,2$  мм.рт.ст., а при хирургической  $143,8 \pm 14,6$  мм.рт.ст. Среднесуточное ДАД при естественной менопаузе  $85,6 \pm 9,3$  мм.рт.ст., при хирургической  $86,6 \pm 14,3$  мм.рт.ст.

Как видно из таблицы 6, при оценке влияния ГГТ на показатели АД-мониторирования в первой группе, через месяц был выявлен гипотензивный эффект, сохранившийся с незначительным регрессом в течение последующих 5 месяцев. После курса гипобаротерапии по данным СМАД среднесуточное САД стало ниже на 11,6%, а ДАД на 8,5% ( $p < 0,05$ ). Значимо снизилось пульсовое АД: среднесуточное ПАД на 17,8%, среднедневное на 16,6%, средненочное на 11,5%. В результате ГГТ отмечено достоверное уменьшение вариабельности среднесуточного САД на 33,2% и вариабельности среднесуточного ДАД на 27,5% ( $p < 0,05$ ). При анализе воздействия гипобаротерапии на величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД, после завершения курса гипобаротерапии выявлено улучшение данных параметров: ВУП САД уменьшилась на 14,5%, а ВУП ДАД на 15,2% ( $p < 0,05$ ). Гипотензивный эффект гипобарической гипокситерапии обусловлен тем, что в процессе адаптации к гипоксии происходит частичная атрофия супраоптического ядра гипоталамуса и клубочковой зоны надпочечников, т.е. структур, которые посредством альдостерона и антидиуретического гормона обеспечивают удержание в организме определенного резерва воды и хлористого натрия, что сопровождается адаптивным снижением миогенного компонента сосудистого тонуса и также уменьшением жесткости артерий и артериол и уменьшает вероятность развития гипертонии (Ф.З.Меерсон и др, 1989). В результате гипокситерапии происходит уменьшение периферического сосудистого сопротивления вследствие адаптивной перестройки барорецепторов сонных артерий, усиления депрессорной и вазомоторной функций барорефлекса, изменения содержания в крови биологически активных веществ, влияющих на величину артериального давления (Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О., 2003).

Через 3 месяца большинство показателей СМАД в сравнении с полученными через месяц, достоверно не изменились. При исследовании отдаленных результатов СМАД через полгода, было выявлено некоторое ослабление гипотензивного эффекта: среднесуточное САД было ниже исходного на 10,9%, среднесуточное ДАД достоверно не отличалось от исходного. Такие показатели, как ПАД и вариабельность САД, несколько ухудшились по сравнению с полученными сразу после гипокситерапии результатами, но были значительно лучше исходных значений: среднесуточное ПАД было ниже на 15,9%, суточная вариабельность САД была ниже исходной на 27,4%.

Таблица 6 - Влияние гипобарической  
с естественной менопаузой

гипокситерапии на результаты СМАД у пациенток

Показатели, мм.рт.ст.	1 группа, гипобаротерапия n=53			
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 мес	Через 6 мес
Среднесут. САД, мм.рт.ст.	139,8 ± 10,2	123,6±8,7*	124,9±11,2*	127,6±10,7*
Среднедневное САД, мм рт.ст.	142,5 ±14,3	126,4±10,4*	127,4±7,3*	129,6±9,8*
Средненочное САД, мм рт.ст.	127,2 ± 11,3	114,5±10,9*	116,9±6,3*	118,5±8,3*
Среднесут. ДАД, мм рт.ст.	85,6 ± 9,3	78,6±7,7*	79,9±7,9	81,6±7,7
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	88,4 ± 7,8	81,3±5,9*	81,8±7,4*	82,9±5,8
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	77,6 ± 6,9	72,6±6,5*	74,6±6,7	75,8±4,4
Среднесут. ПАД, мм рт. ст.	54,8±4,7	45,1±4,2*	45,0±4,7*	46,1±4,9*
Среднедневное ПАД, мм.рт.ст.	54,1±3,4	45,1±3,1*	45,6±4,2*	46,7±3,9*
Средненочное ПАД, мм рт. ст.	49,6±4,2	43,9±3,9	44,3±4,5	44,8±4,9
Вариабельность САД сутки	17,2±1,6	11,5±2,1*	11,9±2,8*	12,5±3,1*
Вариабельность ДАД сутки	14,2±1,7	10,3±1,4*	11,8±2,4*	12,3±2,8*
ВУП САД	54,8±2,5	46,9±2,2*	48,6±4,1*	49,9±4,6*
ВУП ДАД	46,2±3,1	39,2±3,4*	39,9±5,3 *	40,2±6,4*

\*-p &lt;0,05 по сравнению с исходными данными

При сравнительной оценке эффективности ГГТ и комплексного лечения (гипобаротерапии и МГТ) более стойкий гипотензивный эффект, а также выраженное снижение вариабельности суточного САД и длительное сохранение нормализованных параметров вариабельности и скорости утреннего подъема САД и ДАД было выявлено во второй группе, получавшей дополнительно МГТ. По остальным параметрам СМАД достоверных различий между первой и второй групп не было выявлено.

При оценке влияния ГГТ на показатели СМАД у пациенток с хирургической менопаузой, также как и у пациенток с естественной менопаузой, через месяц был выявлен гипотензивный эффект, проявившийся снижением среднесуточного САД на 12,8% (рисунок 5), среднесуточного ДАД на 9% (p<0,05). Хорошим прогностическим результатом гипобаротерапии явилось снижение среднесуточного ПАД после завершения сеансов на 18,7%, уменьшение суточной вариабельности САД на 34,7%, суточной вариабельности ДАД на 25,7% (p<0,05). ВУП САД уменьшилась после завершения гипобаротерапии на 14,1%, ВУП ДАД на 15,5%, СУП САД на 30,4%, СУП ДАД на 24% (p<0,05). При анализе результатов СМАД через 3 месяца от начала курса ГГТ мы не выявили достоверных различий с результатами, полученными сразу после завершения курса лечения. Через 6 месяцев по результатам СМАД происходило снижение гипотензивного эффекта, но он сохранялся на следующих значениях относительно исходных параметров: среднесуточное САД составляло 128,6±10,1мм.рт.ст., что было ниже исходного на 10%; среднесуточное ДАД 80,2±6,9 мм.рт.ст., что ниже исходного на 7,4%. Среднесуточное ПАД было ниже исходного показателя на 13,9%, суточная вариабельность САД на 20,4%, суточная вариабельность ДАД на 15,8%(p<0,05). ВУП САД оказалась ниже исходной на 10,5%, ВУП ДАД на 14,5%, СУП САД на 17,5%, СУП ДАД на 9,6% (p<0,05). В сравнении с отдаленными результатами гипобаротерапии на показатели вариабельности САД, они оказались лучше у пациенток с естественной менопаузой. Более выраженный эстрогенный дефицит и преобладающее влияние симпатического отдела ВНС, централизация регуляции АД при хирургической менопаузе объясняет менее продолжительный эффект снижения

вариабельности САД в сравнении с результатами у пациенток с естественной менопаузой под воздействием ГГТ.

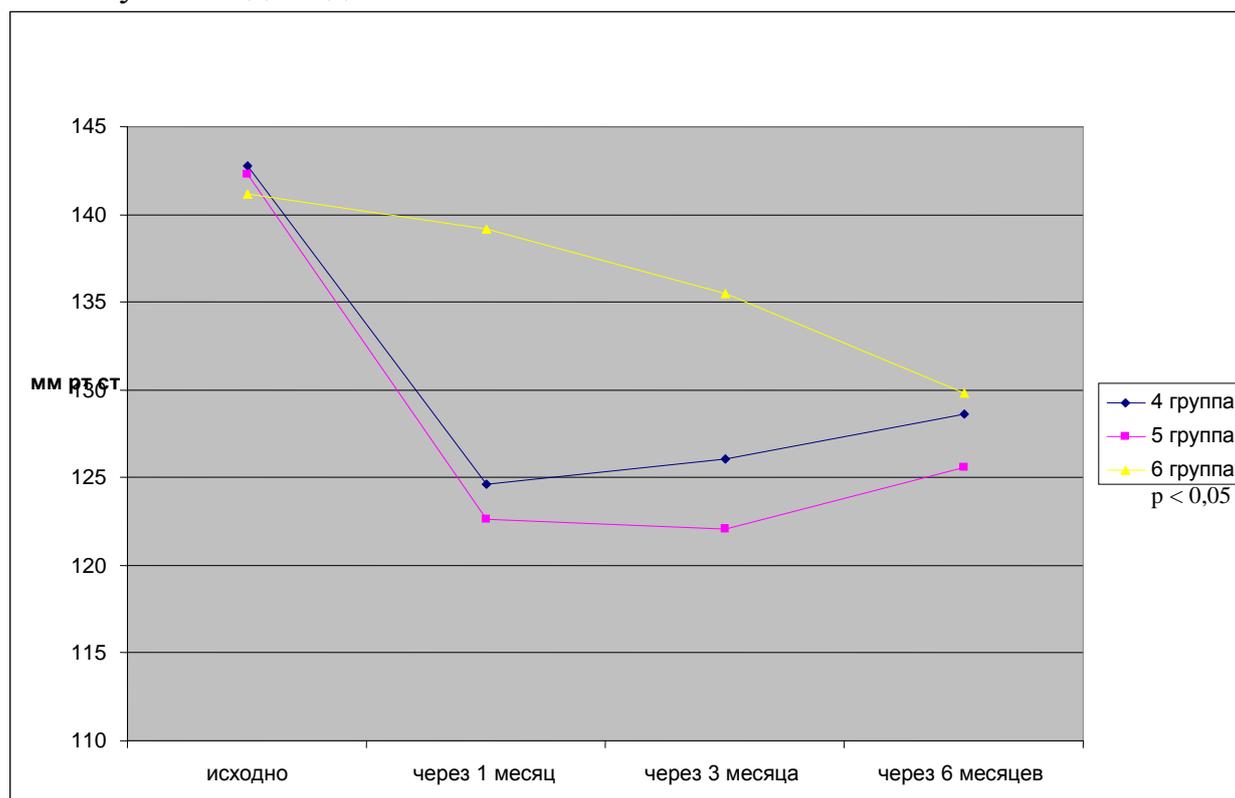


Рисунок 5. Динамика среднесуточного САД у пациенток с хирургической менопаузой

При анализе результатов СМАД у пациенток пятой группы с хирургической менопаузой, получавших комплексное лечение, были выявлены оптимальные результаты из всех групп с естественной и хирургической менопаузой, прошедших курс лечения в барокамере. Исходные показатели СМАД в данной группе были несколько выше, чем в других группах пациенток, и, видимо, мощный эффект комплексного воздействия, включавшего, кроме гипобаротерапии, восполнение тяжелого эстрогендефицита натуральными эстрогенами, проявился самым выраженным и стойким гипотензивным результатом в данной группе пациенток.

При оценке показателей СМАД в шестой группе пациенток с хирургической менопаузой, получавших препарат МГТ 17 $\beta$ -эстрадиол трансдермально в течение 6 месяцев наблюдения, через месяц не было выявлено достоверных изменений АД, через 3 месяца была выявлена тенденция к снижению среднесуточного САД и ДАД, через 6 месяцев было выявлено достоверное снижение среднесуточного САД на 8,1%. По остальным параметрам СМАД через полгода применения МГТ эстрадиолом была выявлена положительная динамика, однако изменения оказались статистически недостоверными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные позволяют заключить, что у пациенток с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе применение гипобарической гипокситерапии, как самостоятельно, так и в комплексе лечебных мероприятий, приводит к более выраженной коррекции нейро-вегетативных и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома, способствует повышению эндогенного синтеза эстрогенов и дегидроэпиандростерона сульфата, стимулирует сниженную функцию щитовидной железы в ранней постменопаузе; способствует снижению массы тела и степени абдоминального ожирения, что обеспечивает уменьшение гликемии натощак вследствие повышения чувствительности периферических тканей к инсулину и, в итоге, приводит к уменьшению инсулинорезистентности; оказывает антиатерогенный эффект; ограничивает излишнее симпатическое воздействие на состояние сердечно-сосудистой системы у женщин в ранней постменопаузе, что проявляется гипотензивным эффектом, улучшением систолической и диастолической функции левого желудочка сердца.

Эффекты и перспективы применения гипобарической гипокситерапии при климактерическом синдроме в ранней постменопаузе представлены на концептуальной схеме (рисунок 6), в результате исследования разработан алгоритм выбора способа лечения климактерического синдрома в зависимости от тяжести климактерического синдрома и вида менопаузы (рисунок 7).

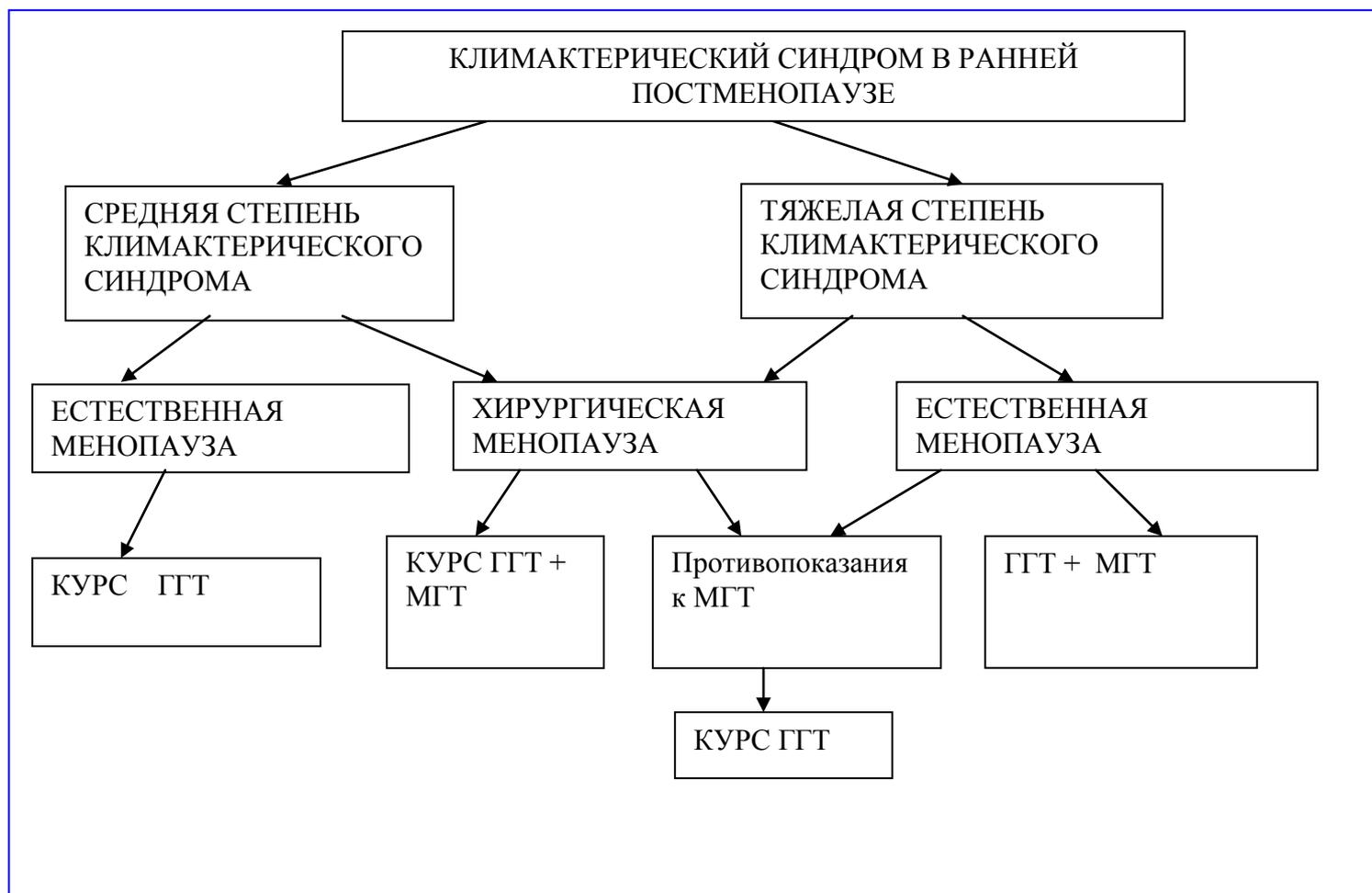
Подводя итог проведенному исследованию, можно заключить, что выполненная работа позволила научно обосновать возможность и необходимость использования в комплексном лечении климактерического синдрома у женщин в ранней естественной и хирургической постменопаузе немедикаментозного метода гипобарической гипокситерапии.



Рисунок 6.

Концептуальная схема эффектов гипобарической гипокситерапии при климактерическом синдроме в ранней постменопаузе

Рисунок 7. Алгоритм выбора способа лечения у пациенток с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе



### Противопоказания для гипобарической гипокситерапии:

- гипертоническая болезнь 3 стадии, пороки сердца;
- нарушения мозгового кровообращения, перенесенные черепно-мозговые травмы с органическими осложнениями;
- тяжелое течение бронхиальной астмы;
- обострение хронического и острые воспалительные процессы в легких;
- диффузный пневмосклероз, распространенные плевральные шварты, выраженная эмфизема с явлениями легочной или сердечной недостаточности;
- наличие активных очагов инфекции в организме; обострение хронического тонзиллита, синусита, холецистита и т.п.;
- воспалительные заболевания среднего уха и придаточных пазух носа;
- заболевания, сопровождающиеся нарушением проходимости евстахиевых труб;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- грыжи любой локализации;
- проявления печеночной и почечной недостаточности;
- все нервно- психические заболевания, сопряженные с неадекватным поведением больных в ходе лечебного процесса.

## ВЫВОДЫ

1. У обследованных пациенток с климактерическим синдромом при естественной менопаузе преобладают нейро-вегетативные симптомы (75,4%): приливы жара, сердцебиения, головные боли, а при хирургической менопаузе психо-эмоциональные нарушения (56,1%): депрессия, снижение либидо, плаксивость ( $p < 0,05$ ). При естественной менопаузе чаще встречаются среднетяжелые (67%), а при хирургической менопаузе – тяжелые формы климактерического синдрома (54%), при которых количество симптомов и их выраженность преобладает ( $p < 0,05$ ). Степень тяжести климактерического синдрома отрицательно коррелирует с уровнем ДГЭА-сульфата, как при естественной менопаузе ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,04$ ), так и при хирургической менопаузе ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,04$ ).

2. У пациенток с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой частота и степень нарушений показателей углеводного и липидного обменов более выражены в сравнении с пациентками в естественной менопаузе. Нарушения систолической и диастолической функции левого желудочка, артериальная гипертензия встречаются при хирургической менопаузе значительно чаще, частота наджелудочковых и желудочковых экстрасистол также преобладает при хирургической менопаузе.

3. При среднетяжелом течении климактерического синдрома у пациенток с естественной менопаузой применение гипобарической гипокситерапии достаточно эффективно как монотерапия; длительность эффекта гипобарического воздействия сохраняется в течение 6 месяцев от начала курса лечения, к данному сроку отмечено его ослабление. В случае тяжелого течения климактерического синдрома при естественной менопаузе комплексное применение гипобаротерапии и менопаузальной гормональной терапии обеспечивает более выраженный и стойкий эффект.

4. При хирургической менопаузе наибольший клинический эффект получен при проведении комплексного лечения, включавшего курс гипобарической гипокситерапии и менопаузальную гормональную терапию. Применение гипобарической гипокситерапии как самостоятельного метода лечения при климактерическом синдроме в ранней хирургической постменопаузе возможно при наличии противопоказаний или отказа пациентки от применения менопаузальной гормональной терапии.

5. Выраженный эффект комплексного лечения дает возможность снижения дозы менопаузальной гормональной терапии или отмены препарата МГТ при достаточной коррекции нейро-вегетативных и психоэмоциональных симптомов у женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной и хирургической постменопаузе.

6. Применение гипобарической гипокситерапии, как самостоятельного метода лечения, у пациенток с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе приводит к снижению уровня гонадотропных гормонов (ФСГ на 26,8%, ЛГ на 19,6%), ТТГ (на 14,6%), умеренному повышению уровня эстрадиола (на 15,3%) и ДГЭА-сульфата (на 17,2%) ( $p < 0,05$ ).

7. Использование гипобаротерапии приводит к благоприятным изменениям исходно нарушенных показателей углеводного и липидного обмена у пациенток с естественной и хирургической менопаузой, проявляющимся снижением: уровня гликемии натощак на 17,6% (с  $6,32 \pm 0,97$  до  $5,21 \pm 0,89$  ммоль/л), уровня иммунореактивного инсулина на 18,2%, индекса инсулинорезистентности НОМА-R на 31,4% ( $p < 0,05$ ); снижение индекса атерогенности на 19,1%,  $p < 0,05$ . Дополнение препаратами менопаузальной

гормональной терапии способствует более выраженному и стойкому эффекту коррекции нарушенных метаболических параметров.

8. При включении в комплекс лечебных мероприятий у пациенток с климактерическим синдромом курса гипобарической гипокситерапии выявлено достоверное снижение гиперактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы, что подтверждается уменьшением доли очень низкочастотной и низкочастотной составляющих и повышением общей мощности спектра при исследовании variability сердечного ритма. В результате данного эффекта улучшается систолическая и диастолическая функция миокарда, обеспечивается гипотензивный эффект (снижение среднесуточного САД на 11,6%, среднесуточного ДАД на 8,5%,  $p < 0,05$ ), уменьшается количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол у пациенток с климактерическим синдромом в ранней постменопаузе.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При климактерическом синдроме средней степени тяжести у пациенток с естественной менопаузой курс гипобарической гипокситерапии может быть рекомендован как самостоятельный немедикаментозный метод лечения.

2. Комплексное лечение, включающее курс гипобаротерапии с менопаузальной гормональной терапией, показано при тяжелом течении климактерического синдрома при естественной менопаузе и у пациенток с хирургической менопаузой. При достаточной эффективности комплексной коррекции климактерических нарушений возможно прекращение применения менопаузальной гормональной терапии, что позволит уменьшить медикаментозную нагрузку и снизить риски длительного использования менопаузальной гормональной терапии.

3. При наличии противопоказаний к менопаузальной гормональной терапии при климактерическом синдроме курс гипобарической гипокситерапии может быть применен как самостоятельный метод лечения.

4. Применение гипобарической гипокситерапии рекомендуется пациенткам с проявлениями менопаузального метаболического синдрома, включающего: абдоминальное ожирение, артериальную гипертонию, дислипидемию, нарушения углеводного обмена.

5. Целесообразно применять данный немедикаментозный метод у пациенток с климактерическим синдромом и артериальной гипертонией 1 степени, возникшей в течение менопаузального перехода, как самостоятельный способ лечения или в комплексе с менопаузальной гормональной терапией.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы современных подходов к ведению пациенток с осложненным течением климактерия, профилактике развития метаболических и сердечно-сосудистых осложнений в постменопаузе, в связи с чем возможно дальнейшее продолжение работы по изучению эффектов как немедикаментозного метода гипобарической гипокситерапии, так и менопаузальной гормональной терапии на состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, функцию надпочечников и щитовидной железы, состояние сердечно-сосудистой, центральной и вегетативной нервной системы у женщин в период менопаузального перехода, с целью улучшения адаптационных процессов к наступлению возрастного эстрогендефицита, сохранения здорового долголетия и профилактики развития поздних метаболических нарушений для повышения качества жизни женщин в постменопаузе.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Кшнясева, С.К. Использование метода адаптации к периодической барокамерной гипоксии в коррекции метаболических нарушений у женщин в постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья». - Москва, 2009. - С.144-145.
2. **Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипоксия в лечении метаболического менопаузального синдрома / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Уральский медицинский журнал. - №3. - 2010. - С.15-21.**
3. Кшнясева, С.К. Применение гипобарической гипоксии в коррекции сердечно-сосудистых нарушений у женщин с хирургической менопаузой / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков, В.Г.Кшнясев // Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты». - Москва, 2010. - С.188-189.
4. Кшнясева, С.К. Коррекция углеводного обмена у женщин с метаболическим менопаузальным синдромом в условиях барокамеры / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты». - Москва, 2010. - С.189-190.
5. **Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипоксия в коррекции метаболического синдрома в постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Вестник Военно-медицинской академии. - 2010. - №2(30). - С.161-164.**
6. Кшнясева, С.К. Использование барокамерной гипоксии в профилактике и лечении метаболического синдрома в менопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология 2010». - Профилактическая медицина. – 2010. - №6. - С.88-89.
7. Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипоксия в профилактике и лечении сердечно-сосудистых нарушений у женщин с хирургической менопаузой / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология 2010». - Профилактическая медицина. - 2010. - №6. - С.89.
8. Кшнясева, С.К. Опыт применения адаптации к периодической барокамерной гипоксии при менопаузальном метаболическом синдроме / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Тезисы докладов международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». - Тюмень, 2010. - С.162-163.
9. Кшнясева, С.К. Гипобаротерапия в лечении менопаузального метаболического синдрома / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва, 2010. - С.252-253.
10. Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипоксия в реабилитации женщин с хирургической менопаузой / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы

- международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва, 2010. - С.253-254.
11. Кшнясева, С.К. Эффективность применения метода адаптации к периодической барокамерной гипоксии при менопаузальном метаболическом синдроме / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы Международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций». - Сибирский медицинский журнал. – 2010. - №2. - С.190-191.
12. Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипоксия в коррекции метаболических нарушений у женщин в менопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Информационный архив. - 2008. - №1. - С.13-16.
13. Кшнясева, С.К. Адаптация к периодической барокамерной гипоксии – эффективный метод немедикаментозного лечения менопаузального метаболического синдрома / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Информационный архив. 2009. - №3. - С.7-10.
14. Кшнясева, С.К. Метод адаптации к периодической барокамерной гипоксии в коррекции сердечно-сосудистых нарушений у женщин с менопаузальным синдромом / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы Всероссийской конференции «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2010». Москва, 2010. - «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». -2010. -№ 9 (4) (приложение №1). - С.44-45.
15. Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипокситерапия в коррекции углеводного обмена у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы Всероссийской конференции «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2010». - Москва, 2010. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». -2010. №9 (4) (приложение №1). - С.32-33.
16. Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипокситерапия при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека». - Санкт-Петербург, 2010. - Профилактическая и клиническая медицина, специальный выпуск. - С.367.
17. Кшнясева, С.К. Немедикаментозный способ лечения менопаузального метаболического синдрома / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы Российской научно-практической конференции «Терапевтические проблемы пожилого человека». Санкт-Петербург, 2010. - Профилактическая и клиническая медицина, специальный выпуск. - С.367-368.
18. Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипокситерапия как способ лечения менопаузального метаболического синдрома / С.К.Кшнясева // Материалы III съезда кардиологов Приволжского федерального округа «Кардиология ПФО: возможности и перспективы». - Самара, 2010. - С. 284-285.
19. Кшнясева, С.К. Гипобаротерапия в комплексной реабилитации женщин с хирургической менопаузой / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы XI Российского форума «Мать и дитя 2010». Москва, 2010. - С.425-426.
20. Кшнясева, С.К. Адаптация к периодической барокамерной гипоксии при метаболических нарушениях в постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н.

- Тиньков // Материалы XI Российского форума «Мать и дитя 2010». – Москва, 2010. - С.426-427.
21. Кшнясева, С.К. Использование прерывистой барокамерной гипоксии при метаболическом синдроме в постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы v Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2010. - С.146
22. Кшнясева, С.К. Немедикаментозный способ профилактики сердечно-сосудистых нарушений при хирургической менопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы v Национального конгресса терапевтов. - Москва, 2010. - С.146
23. Кшнясева, С.К. Гипоксигипобаротерапия - немедикаментозный способ лечения менопаузального метаболического синдрома / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы Национального конгресса кардиологов. - Москва, 2010. - С.181.
24. Кшнясева, С.К. Адаптация к периодической барокамерной гипоксии в коррекции сердечно-сосудистых нарушений у женщин с хирургической менопаузой / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы Национального конгресса кардиологов. – Москва, 2010. - С.181
- 25. Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипоксия в лечении климактерического синдрома / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Медицинский Альманах. -2010. - №4. - С.194-197.**
- 26. Кшнясева, С.К. Метод адаптации к периодической гипоксии в реабилитации женщин с хирургической менопаузой / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Пермский медицинский журнал. -2010. - №3. – С.67-74.**
- 27. Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипоксия в лечении постовариектомиического синдрома / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н.Тиньков // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2010. - №4. - С.46-49.**
28. Кшнясева, С.К. Гипобаротерапия в профилактике кардиоваскулярных нарушений у женщин с хирургической менопаузой / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Тезисы докладов II международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». - Тюмень, 2011. - С.196-197.
29. Кшнясева, С.К. Гипокситерапия в коррекции психоэмоциональных и нейро-вегетативных нарушений у женщин с менопаузальным синдромом / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - Москва, 2011. - С.344-345.
30. Кшнясева, С.К. Перспективы гипобаротерапии в коррекции углеводного обмена у женщин с ожирением в ранней постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2011. - С.345-346.
31. Кшнясева, С.К. Возможности гипобаротерапии в коррекции модифицируемых факторов риска ИБС у женщин в постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология 2011». - Москва, 2011. - С.58.
32. Кшнясева, С.К. Немедикаментозный способ профилактики сахарного диабета у женщин в постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Сборник материалов Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2011. - С.82.

33. Кшнясева, С.К. Гипобаротерапия как способ лечения климактерического синдрома / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Сборник материалов Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2011. – С.611
34. Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипокситерапия как немедикаментозный способ лечения климактерического синдрома / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Сборник тезисов Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва, 2011. - С.202-203.
35. Кшнясева, С.К. Повышение эффективности коррекции метаболических факторов риска у женщин в постменопаузе при применении гипобарической гипоксии / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - №10 (4), приложение №1. - С.97-98.
36. Кшнясева, С.К. Антигипертензивный эффект бароадаптации у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - №10 (4), приложение №1. - С.98.
37. Кшнясева С.К. Немедикаментозный способ коррекции менопаузальных нарушений у женщин с естественной менопаузой / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы». - Москва, 2011. - С.248-249.
- 38.Кшнясева, С.К. Влияние барокамерной гипоксии на гормональный фон у женщин в ранней постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Климактерий. - 2011. - №2. - С.68.
39. Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипокситерапия в коррекции метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска у женщин с климактерическим синдромом / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Климактерий. - 2011. - №2. - С.68-69.
40. Кшнясева, С.К. Гипоксигипобаротерапия - метод коррекции метаболических нарушений у женщин в менопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Казанский медицинский журнал. - 2011. - №2. - С.220-224.
41. Кшнясева, С.К. Применение гипобарической гипокситерапии при метаболическом синдроме в менопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. - 2011. - №1. -С.25-28.
42. Кшнясева, С.К. Гипобаротерапия в коррекции клинко-метаболических и кардиоваскулярных нарушений у женщин с хирургической менопаузой / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Медицинский альманах. - 2011. - №6 (19). - С.138-141.
43. Кшнясева, С.К. Метод гипобарической гипоксии в лечении менопаузального синдрома / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - №2. - С. 295-298.
44. Кшнясева, С.К. Коррекция клинко-метаболических последствий хирургической менопаузы в условиях барокамеры / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Информационный архив. – 2011. - №2-3. - С.93-98.
45. Тиньков, А.Н. Эффективность гипобарической гипоксии в лечении артериальной гипертонии у женщин в постменопаузе / А.Н. Тиньков,

**С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова// Терапевтический архив. – 2011. - №12. – С.16-19.**

**46. Кшнясева, С.К. Гипобаротерапия в коррекции клинических проявлений менопаузального синдрома у женщин с естественной и хирургической менопаузой / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Уральский медицинский журнал. – 2012. - №6. – С.73-78.**

**47.Кшнясева, С.К. Гипобаротерапия в коррекции кардиоваскулярных факторов риска у женщин в ранней постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - №5. – С. 55-60.**

48.Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипокситерапия в профилактике кардиоваскулярных нарушений у женщин в ранней постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Материалы международного конгресса «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2012». – Москва, 2012. - С.60-61.

**49.Кшнясева, С.К. Гипобаротерапия в профилактике сахарного диабета второго типа у женщин с ожирением в ранней постменопаузе / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н. Тиньков // Медицинский альманах. – 2012. - №4. – С.103-105.**

50.Кшнясева, С.К. Коррекция кардиоваскулярных нарушений у женщин в ранней постменопаузе в условиях барокамеры / С.К.Кшнясева // Материалы Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2012. – С.131-132.

51.Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипокситерапия в профилактике сахарного диабета у женщин при метаболическом менопаузальном синдроме / С.К.Кшнясева // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению». – Томск, 2012. –С.101-103.

**52.Кшнясева С.К. Гипокситерапия в коррекции клинико-гормональных и сердечно-сосудистых нарушений у женщин в ранней постменопаузе / С.К.Кшнясева // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - №6.- С.81-86.**

53. Дударенкова М.Р. Анализ факторов, влияющих на применение контрацептивных препаратов / М.Р.Дударенкова, Е.П.Гладунова, С.К.Кшнясева, Е.С.Горбунова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. –Т.16. - №5(4). – С.1442-1445.

**54.Кшнясева С.К. Немедикаментозный подход к лечению климактерического синдрома / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова // Уральский медицинский журнал. – 2015. - №5. –С.29-34.**

#### **Патент на изобретение**

**1.Способ коррекции метаболических нарушений у женщин в постменопаузе. Патент на изобретение RU №2337660 С1 от 17.07.2007, опубликован 10.11.2008 бюллетень №31. Тиньков А.Н., Кшнясева С.К., Константинова О.Д., Прокофьев А.Б., Колесников Б.Л.**

#### **Информационно-методические письма**

1. Кшнясева, С.К. Метод адаптации к периодической барокамерной гипоксии в профилактике и лечении менопаузального метаболического синдрома / С.К.Кшнясева,

О.Д.Константинова, А.Н.Тиньков, Б.Л.Колесников, И.В.Перевертова // Информационно-методическое письмо. - Оренбург, 2010. - 24 с.

2. Кшнясева, С.К. Гипобарическая гипокситерапия в реабилитации женщин с хирургической менопаузой / С.К.Кшнясева, О.Д.Константинова, А.Н.Тиньков, И.В.Перевертова // Информационно-методическое письмо. - Оренбург, 2010. 24с.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД - артериальное давление  
 ВСР - вариабельность сердечного ритма  
 ВУП - высота утреннего подъема АД  
 ГГТ - гипобарическая гипокситерапия  
 ДАД - диастолическое артериальное давление  
 ДГЭА-С - дегидроэпиандростерона сульфат  
 Е2 - эстрадиол  
 ИА - индекс атерогенности  
 ИБС - ишемическая болезнь сердца  
 ИРИ - иммунореактивный инсулин  
 КДО - конечный диастолический объем  
 КСО - конечный систолический объем  
 ЛГ - лютеинизирующий гормон  
 ЛЖ - левый желудочек  
 ЛПВП - липопротеиды высокой плотности  
 ЛПНП - липопротеиды низкой плотности  
 МГТ - менопаузальная гормональная терапия  
 ММИ - модифицированный менопаузальный индекс  
 МО - минутный объем сердца  
 ОНЭ - одиночные наджелудочковые экстрасистолы  
 ОЖЭ - одиночные желудочковые экстрасистолы  
 ПАД - пульсовое артериальное давление  
 САД - систолическое артериальное давление  
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
 ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания  
 СУП - скорость утреннего подъема АД  
 ТГ - триглицериды  
 ТТГ - тиреотропный гормон  
 Т4 - тироксин  
 УО - ударный объем  
 ФВ - фракция выброса  
 ФСГ - фолликулостимулирующий гормон  
 ХС - холестерин  
 ЭКГ - электрокардиография  
 %ΔS - процент укорочения передне-заднего размера миокарда левого желудочка с систолу  
 \* - различия достоверны ( $p < 0,05$ )

